

Enfoque: Análisis de supervivencia en investigación cardiovascular, una guía práctica

Análisis de supervivencia en investigación cardiovascular (II): metodología estadística en situaciones complejas

Xavier Rossello^{a,b,c,d,*} y Maribel González-Del-Hoyo^e^a Servei de Cardiologia, Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España^b Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España^c Facultad de Medicina, Universitat de les Illes Balears (UIB), Palma de Mallorca, Islas Baleares, España^d Medical Statistics Department, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Reino Unido^e Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 7 de junio de 2021

Aceptado el 21 de junio de 2021

On-line el 4 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Análisis de supervivencia
Enfermedad cardiovascular
Metodología

RESUMEN

Esta revisión es la segunda parte de 2 artículos sobre metodología estadística. En el primero, se describían los conceptos básicos del análisis de supervivencia y los métodos estadísticos más comúnmente utilizados y se aportaba un conjunto de recomendaciones para ayudar a establecer una estrategia de análisis de supervivencia, tanto en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado como en el de un estudio observacional. En este segundo artículo, se introducen el modelo estratificado de Cox y el modelo de fragilidad y se ilustra el sesgo de tiempo inmortal secundario a una evaluación errónea de variables dependientes del tiempo. Para abordar el problema de la existencia de múltiples eventos clínicos, se introducen distintas aproximaciones estadísticas, como el análisis de riesgos competitivos, los modelos multiestado y el modelo de eventos recurrentes. Todos ellos se ilustran con ejemplos del campo cardiovascular, y se resumen las principales ventajas y limitaciones de cada uno de los métodos estadísticos. Por último, se presentan algunas consideraciones generales sobre métodos estadísticos alternativos, con asunciones menos restrictivas, como el método *win ratio*, el tiempo de supervivencia medio restringido y el modelo de tiempo de evento acelerado.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Survival analyses in cardiovascular research, part II: statistical methods in challenging situations

ABSTRACT

This article is the second of a series of 2 educational articles. In the first article, we described the basic concepts of survival analysis, summarizing the common statistical methods and providing a set of recommendations to guide the strategy of survival analyses in randomized clinical trials and observational studies. Here, we introduce stratified Cox models and frailty models, as well as the immortal time bias arising from a poor assessment of time-dependent variables. To address the issue of multiplicity of outcomes, we provide several modelling strategies to deal with other types of time-to-event data analyses, such as competing risks, multistate models, and recurrent-event methods. This review is illustrated with examples from previous cardiovascular research publications, and each statistical method is discussed alongside its main strengths and limitations. Finally, we provide some general observations about alternative statistical methods with less restrictive assumptions, such as the win ratio method, the restrictive mean survival time, and accelerated failure time model.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Survival analysis
Cardiovascular disease
Methodology

Según los conceptos tratados en el artículo de revisión anterior¹, este segundo artículo exploran situaciones más complejas en los análisis de supervivencia. A continuación se abordan algunas ampliaciones del modelo de riesgos proporcionales de Cox (RPC),

tales como los modelos estratificados y de fragilidad, y el uso de las variables dependientes del tiempo. Se analizan los problemas que surgen en la investigación cardiovascular debido a la multiplicidad de eventos y se definen maneras de abordar esta cuestión: utilizar eventos compuestos, riesgos competitivos, modelos multiestado y métodos de eventos recurrentes. Un concepto cada vez más utilizado es el método *win ratio* (razón de ganancias sobre pérdidas). Para ofrecer una visión exhaustiva de los métodos estadísticos más frecuentes en los análisis de supervivencia, se introducen el tiempo de supervivencia medio restringido y el modelo de tiempo de evento acelerado. Para una mejor com-

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.05.017>

* Autor para correspondencia: Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Son Espases - IdISBa, Ctra. de Valldemossa, 79, 07120 Palma de Mallorca, Islas Baleares, España.

Correo electrónico: frussello@cnic.es (X. Rossello).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.027>

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

ECA: ensayo clínico aleatorizado
 FIA: función de incidencia acumulada
 HCV: hospitalización por causas cardiovasculares
 IC: insuficiencia cardíaca
 IM: infarto de miocardio
 RP: riesgos proporcionales
 RPC: riesgos proporcionales de Cox
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TSMR: tiempo de supervivencia medio restringido

presión, se explica cómo se han aplicado estos métodos en estudios previos del ámbito cardiovascular. Esta revisión es principalmente descriptiva en cuanto a contenido y, por ello, no se requieren conocimientos matemáticos o estadísticos.

EXTENSIONES DEL MODELO DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX

Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

El modelo de RPC es el más utilizado en el análisis de supervivencia. Cuando no proporciona un buen ajuste de los datos, pueden considerarse algunas extensiones. En el modelo de RPC estratificado, se asume que el modelo de RP se aplica dentro de grupos (o estratos) de individuos, en lugar de aplicarse al conjunto de la cohorte. Se incluyen en el modelo las variables del estudio que se dan por sentadas y satisfacen el supuesto de los RP, mientras que el factor por el que se estratifica no está incluido y se controla por la estratificación. Así pues, este método no proporciona una estimación del efecto del factor (o factores) que define los grupos en el riesgo (es decir, que no proporciona un cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*] de las variables que se estratifican), por lo cual no es una estrategia apropiada si el factor que no cumple el supuesto de proporcionalidad es de máximo interés. Para evaluar qué efecto tenían los antagonistas del receptor de mineralocorticoides en la prevención de la muerte súbita cardíaca de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y fracción de eyección reducida, fue necesario un modelo de RPC estratificado que tratase las diferencias inevitables entre los 11.032 pacientes incluidos en los 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con placebo: RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) y EMPHASIS-HF (NCT00232180). Aunque todos los pacientes tenían en común haber sufrido IC con fracción de eyección reducida, los que participaron en el estudio EMPHASIS-HF estaban en clase II de la *New York Heart Association* (NYHA), mientras que los del estudio RALES estaban en NYHA III-IV y los del estudio EPHEUS sufrieron un infarto de miocardio (IM)². En otros casos, los modelos de RPC se estratifican por la región geográfica y la función renal basal³.

Modelos de fragilidad

En un modelo de RPC estratificado, las funciones de riesgo basales de los distintos estratos no se relacionan entre sí, asumiendo que la población en estudio sea homogénea en todos los estratos. No obstante, los sujetos pueden variar mucho dentro de los estratos (p. ej., en un ECA, en relación con el efecto del tratamiento, mientras que en un estudio observacional es en relación con el efecto de las

covariables en una asociación determinada). La presencia de factores de riesgo específicos del individuo no recogidos da lugar a una heterogeneidad no observada en cuanto al riesgo, a la que también se hace referencia como fragilidad o efecto aleatorio. En muchas situaciones no puede suponerse que la población sea homogénea (p. ej., un conjunto de participantes con distintos riesgos). En este caso, al contrario que en el modelo de RPC, el modelo de fragilidad es útil porque implica que las funciones de riesgo iniciales son proporcionales entre sí.

Los modelos de fragilidad son modelos de efectos aleatorios para datos relativos al tiempo transcurrido hasta el evento⁴, en los que el efecto aleatorio tiene un efecto multiplicativo en la función de riesgo inicial. En el contexto de los modelos de supervivencia, este efecto aleatorio se denomina «fragilidad» por razones históricas, ya que el término simplemente se refiere al hecho de que algunos sujetos son intrínsecamente más «frágiles» que otros. Es el clásico ejemplo de un estudio en el que se incluye a pacientes de distintos hospitales. Los tiempos de supervivencia de los participantes del mismo hospital tienden a ser parecidos (por la forma de indicar un tratamiento, los recursos técnicos, etc.) y existe mayor variabilidad entre hospitales que dentro de un mismo centro. Los datos agrupados (o jerárquicos) requieren aplicar un modelo que tenga en cuenta los clústeres o conglomerados. Una forma de modelar la dependencia de los tiempos transcurridos hasta el evento agrupados es introduciendo un efecto aleatorio y específico del conglomerado: la fragilidad⁴. Este efecto aleatorio explica la dependencia, dado que, si se conociera la fragilidad, los eventos serían independientes. El empleo de modelos de fragilidad es relativamente frecuente; se han aplicado en algunos estudios que utilizan el registro EPICOR (*Long-term Follow-up of Antithrombotic Management Patterns in Acute Coronary Syndrome Patients*)⁵, donde además de ajustar por edad, sexo y otros factores de confusión pertinentes, el modelo estadístico tuvo en cuenta un efecto aleatorio (fragilidad compartida) en el nivel de hospital⁵.

Variables dependientes del tiempo

A veces las variables explicativas cambian con el tiempo en un individuo (p. ej., tratamiento, presión arterial o tabaquismo). Estas variables se conocen como dependientes del tiempo, actualizadas en el tiempo o variables que varían con el tiempo. Si no se tiene en cuenta los cambios de estas variables que ocurren con el paso del tiempo, los resultados obtenidos del modelo de supervivencia pueden estar sesgados, y es lo que se conoce como sesgo de inmortalidad o sesgo de supervivencia⁶.

El tiempo inmortalidad se refiere al periodo de seguimiento durante el cual el evento de interés no puede ocurrir porque el sujeto aún no está expuesto⁶. Un sujeto no es literalmente inmortal durante este periodo, pero permanece libre de eventos hasta que se lo clasifica como expuesto. Al realizar el análisis, una consideración incorrecta de este periodo de tiempo sin exposición será origen del sesgo de inmortalidad⁶. Si el tiempo de seguimiento sin exposición de un sujeto se clasifica erróneamente como expuesto, los pacientes del grupo expuesto tendrán una ventaja inherente de supervivencia. Por consiguiente, el sesgo de inmortalidad deriva en falsos efectos protectores de la exposición. Se han hallado ejemplos clásicos del sesgo de inmortalidad en la literatura científica como, por ejemplo, en los estudios sobre trasplante cardíaco de Texas⁷ y Stanford⁸, y en ambos se concluyó que un trasplante cardíaco prolongaba la supervivencia de los pacientes que estaban en lista de espera para trasplante. No obstante, los datos se analizaron escasamente porque el trasplante cardíaco no se trató como una variable dependiente del tiempo. El tiempo de espera de todos los pacientes que estaban vivos hasta que recibieron un trasplante se clasificó como expuesto al trasplante (en lugar de no expuesto), y significó una ventaja en

tiempo de supervivencia para el grupo de pacientes trasplantados. Las defunciones que tuvieron lugar mientras se esperaba un trasplante se adjudicaron a la cohorte de no trasplantados. Al no clasificar correctamente dichos periodos de seguimiento, el tiempo inmortal aumentó la tasa de mortalidad del grupo no trasplantado, lo que implicaba un beneficio «artificial» del trasplante⁹. No obstante, cuando más tarde se analizó correctamente, la mayor ventaja de supervivencia de la intervención desaparecía al clasificar de manera apropiada los tiempos de seguimiento¹⁰.

Cuando se estima el efecto de las covariables dependientes del tiempo, el periodo de seguimiento tiene que dividirse en subintervalos (tiempo hasta la exposición y tiempo desde la exposición en adelante), que significa que un sujeto podría tener más de un subintervalo (p. ej., más de una fila en el conjunto de datos, una para cada subintervalo). A los sujetos se los incluye vivos en el estudio, a la espera de la exposición, luego son censurados cuando se exponen, y comienza un nuevo subintervalo de tiempo (una nueva fila en el conjunto de datos) donde el tiempo de entrada es el tiempo censurado desde el primer subintervalo, con un nuevo valor de covariable que indica el periodo posexposición. En la cohorte del estudio EPICOR, Bueno et al.¹¹ evaluaron cómo influían en la mortalidad la duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) en los pacientes con síndrome coronario agudo y el cambio de TAPD a tratamiento antiagregante plaquetario en monoterapia (TAPM). El TAPD se introdujo en el modelo como una variable categórica actualizada (0 significaba estar en TAPD y 1, un cambio a TAPM). En el caso de los pacientes que siempre estuvieron en TAPD y por ello nunca en TAPM, el valor de las variables actualizadas fue 0 durante todo el seguimiento. De los pacientes que cambiaron de un TAPD a un TAPM (normalmente al cabo de 1 año de seguimiento), los autores proporcionaron los tiempos de seguimiento de ambos grupos (tiempo expuesto a TAPD y tiempo expuesto a TAPM).

Para estimar el impacto de las covariables dependientes del tiempo pueden utilizarse 2 métodos¹²: el modelo de RPC, que puede adaptarse a las variables dependientes del tiempo, y el análisis con punto temporal de referencia. Para este último método se debe establecer un momento de referencia y utilizar el valor de la covariable dependiente del tiempo en este punto de referencia como covariable fija en el tiempo. Con esta estrategia, se excluye del análisis de supervivencia a los participantes con un evento anterior al momento de referencia, dado que comenzará desde el punto temporal de referencia en adelante y en el subgrupo de participantes en riesgo en ese momento determinado.

MODELOS ALTERNATIVOS PARA LOS DATOS DE SUPERVIVENCIA

El modelo de RPC es el método más habitual para el análisis de datos del tiempo transcurrido hasta el evento. No obstante, este modelo de regresión no es apropiado en algunas situaciones, como cuando el *hazard ratio* no es constante en el tiempo^{13,14}. Además, una limitación del modelo de RPC es que el *hazard ratio* es una medida relativa que no cuantifica efectos absolutos o asociaciones. Otros métodos pueden superar algunas de las limitaciones del análisis de RP. No obstante, cuando se satisfacen los RP, el modelo de RPC es el método con mayor potencia estadística¹³.

Tiempo de supervivencia media restringido

El tiempo de supervivencia medio restringido (TSMR) es una medida de la supervivencia media desde el tiempo 0 a un momento determinado, y puede estimarse como el área bajo la curva de supervivencia hasta dicho punto^{13,14}. Las asociaciones se expresan como la diferencia en el TSMR entre grupos en un momento

apropiado del seguimiento, que es fácil de interpretar tanto por los médicos como por los pacientes (p. ej., si el evento de interés es la mortalidad, la estimación sería la pérdida de esperanza de vida). Además, la diferencia entre los TSMR proporciona una medida absoluta (p. ej., en un ECA con 2 ramas, el TSMR proporciona el beneficio o el daño absoluto). Este método no requiere ninguna suposición sobre los riesgos y tiene la ventaja de que es válido en cualquier distribución del tiempo de supervivencia o cuando se espera que una asociación varíe con el tiempo como, por ejemplo, una intervención con efectos inmediatos o tardíos.

El análisis del TSMR refleja toda la historia de supervivencia, no cambia cuando se extiende el tiempo de seguimiento y se relaciona sistemáticamente con un momento clínicamente significativo¹⁵. En los ECA de IC, parece que el TSMR añade valor a los análisis de RP tradicionales al proporcionar estimaciones clínicamente pertinentes de los efectos del tratamiento, junto con los resultados obtenidos por otros métodos estadísticos¹⁶.

Tiempo de fallo acelerado

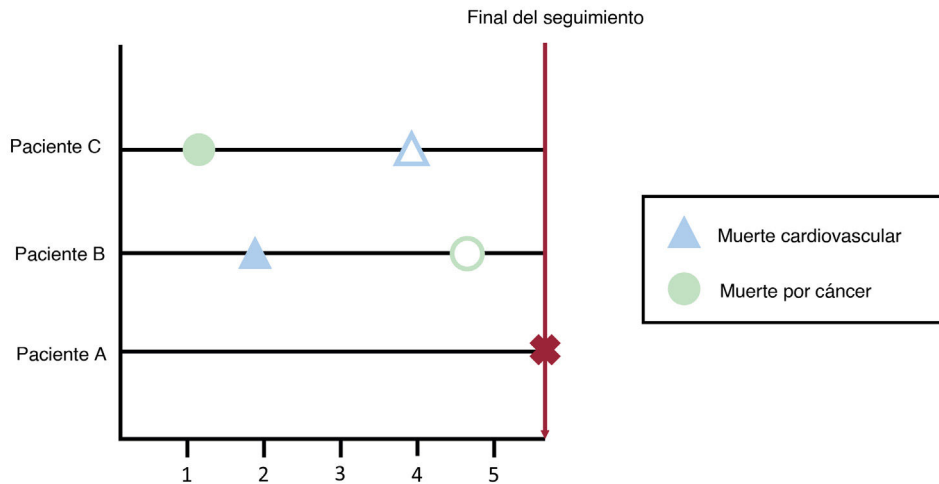
Este método se conoce como modelo de tiempo de fallo acelerado porque el término «fallo» indica la muerte o evento, mientras que el término «acelerado» indica el factor por el cual la tasa de fallo se incrementa. Dicho factor se denomina «factor de aceleración»¹⁷. En lugar del riesgo, la medida clave de la asociación entre la variable del estudio y el tiempo de supervivencia es el factor de aceleración, que es un cociente de los tiempos de supervivencia. De un modo parecido al modelo de RPC, el modelo del tiempo de fallo acelerado explica la relación entre las probabilidades de supervivencia y un conjunto de covariables, y estima una asociación relativa (no absoluta). El modelo del tiempo de fallo acelerado proporciona una estimación del cociente de los tiempos medianos del evento, que para los médicos puede traducirse en la reducción esperada de la duración de la enfermedad con cierto tratamiento¹⁷.

MULTIPLICIDAD DE EVENTOS EN EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Los estudios clínicos pueden evaluar múltiples eventos para intentar maximizar la información proporcionada por dichos estudios. En el campo de la investigación cardiovascular, los eventos de interés podrían ser: ictus, IC, IM, muerte súbita, muerte cardiovascular o mortalidad por cualquier causa. Para evitar que se infle la probabilidad de error de tipo I al analizar cada evento por separado, una posible solución es utilizar un evento compuesto que incluya todos los eventos basados en el principio del tiempo transcurrido hasta el primer evento. Los eventos compuestos tienen varias ventajas¹⁸, pues engloban tanto eventos fatales como no fatales y así incrementan las tasas de eventos y la potencia estadística (por lo que se requieren muestras de menor tamaño o seguimientos más cortos)¹⁹.

Sin embargo, también tienen ciertas desventajas²⁰, como el supuesto subyacente de que cada uno de los resultados individuales incluidos en un evento compuesto tiene una importancia similar para los pacientes²¹. También es frecuente que tanto la incidencia de eventos como el efecto del tratamientos sean mayores con eventos clínicamente menos relevantes²². Por ello, no siempre es óptimo utilizar eventos compuestos. En algunas situaciones se requieren estrategias estadísticas más sofisticadas que simplemente utilizar un evento compuesto basado en el tiempo transcurrido hasta el primer evento, tales como: a) analizar la presencia de riesgos competitivos en la evaluación de eventos no fatales, donde la aparición de eventos fatales puede sesgar los resultados; b) utilizar modelos multiestado que tengan en cuenta

A Representación gráfica del modelo de riesgos competitivos con 2 eventos fatales



B Control de la realidad: representación gráfica del modelo de riesgos competitivos en pacientes con insuficiencia cardíaca

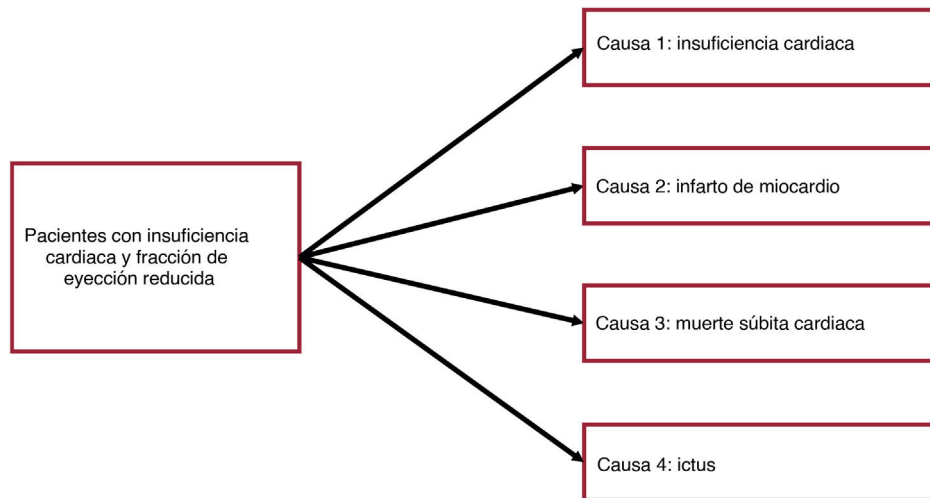


Figura 1. Representación gráfica del modelo de riesgos competitivos. A: un problema clásico de riesgos competitivos con 2 eventos fatales. B: situación más complicada y realista, en la que compiten varios riesgos en pacientes con una enfermedad grave.

los estados intermedios (p. ej., antes de la muerte por causas relacionadas con IC, es frecuente el ingreso por IC)²³; c) utilizar métodos de eventos recurrentes que registren globalmente la carga de enfermedades crónicas que implican varios ingresos durante el periodo de seguimiento, y d) utilizar el método de *win ratio* para obtener una evaluación jerárquica de cada uno de los componentes de un evento compuesto.

RIESGOS COMPETITIVOS

El supuesto de la censura estadística

La censura estadística no informativa o independiente es un supuesto aceptado para la mayoría de los métodos de análisis

de supervivencia: los sujetos censurados corren el mismo riesgo de sufrir el evento de interés que los no censurados^{24,25}. En otras palabras, los sujetos no censurados que permanecen en seguimiento deberían ser representativos de la experiencia de supervivencia de los sujetos censurados. No obstante, si se produce censura estadística por la aparición de otro evento conocido, se incumple la hipótesis de que la censura estadística no es informativa. Los riesgos competitivos tienen lugar cuando el evento de interés es una causa particular de «muerte» o fallo (p. ej., muerte cardiovascular), que puede tener lugar junto con otras causas de fallo (p. ej., muerte no cardiovascular debida a cáncer). El riesgo competitivo puede impedir que el evento de interés tenga lugar: una persona que muere de cáncer no correrá el riesgo de fallecer por una causa cardiovascular (figura 1).

Sesgo de los riesgos competitivos: impacto en la incidencia acumulada de eventos

Cuando la censura es informativa debido a múltiples causas de fallo, se introduce el sesgo de riesgos competitivos. Este sesgo se ha observado en casi la mitad de los análisis de Kaplan-Meier publicados en revistas médicas²⁶. Si se estima la probabilidad de supervivencia en la muerte súbita de los pacientes con IC y fracción de eyección reducida y se censuran las otras causas de muerte (p. ej., muerte por IC), la incidencia acumulada de los eventos a lo largo del tiempo (que es 1 menos la probabilidad de supervivencia) sobrestimarán la probabilidad de muerte debida a muerte súbita². En efecto, al utilizar el estimador de Kaplan-Meier y censurar las otras causas de muerte, se presupone que los censurados por una muerte relacionada con IC corren el mismo riesgo futuro de muerte súbita que quienes aún no han sufrido ningún evento. Aunque esto no es cierto, ya que los que ya han fallecido por otros motivos no pueden fallecer de muerte súbita. Si se supone que los que ya han fallecido de otras causas siguen en riesgo de sufrir una muerte súbita y pueden estar representados por quienes aún no han sufrido ningún evento, el método de Kaplan-Meier sobrestima la probabilidad de fallo y subestima, por lo tanto, la probabilidad de sobrevivir en un momento determinado. Otro ejemplo clásico sería el de los pacientes con desfibrilador automático implantable²⁷.

Estudio del análisis estadístico en los riesgos competitivos

Existen 2 modelos de regresión distintos aplicables en situaciones en las que existen eventos competitivos^{28,29}: la modelización del riesgo específico de la causa o la función de riesgos de la subdistribución.

1. *Función de riesgo de causa específica (uso de la función de incidencia acumulada [FIA]).* La FIA estima la incidencia de un evento de interés al tiempo que permite la existencia de un riesgo competitivo. Los sujetos que padecen el evento competitivo dejan de considerarse en riesgo del evento de interés. En el caso más simple, cuando solo hay un evento de interés y no hay riesgos competitivos, la FIA sería igual a 1 – la estimación de Kaplan-Meier. La FIA tiene en cuenta ambas probabilidades de sufrir el evento de interés, condicionada a no experimentar ambos eventos (principal o competitivo) hasta ese momento. La suma de las estimaciones de la FIA para cada evento equivale individualmente a la estimación de la FIA del evento compuesto que consiste en todos los eventos competitivos. A diferencia de la función de supervivencia, en ausencia de riesgos competitivos, la FIA del evento de interés no necesariamente se acercará a la unidad con el tiempo, por la incidencia de eventos competitivos que impiden la aparición del evento de interés²⁸. La FIA puede interpretarse como la tasa instantánea del evento principal en los sujetos que en el momento actual no sufren ningún evento.
2. *Modelo de Fine y Gray (uso de la función de riesgos de la subdistribución).* Fine y Gray modificaron el modelo de RPC para permitir la presencia de riesgos competitivos³⁰. La función de los riesgos de la subdistribución para un tipo determinado de evento se define como la tasa instantánea de aparición de dicho evento en los sujetos que aún no han sufrido ningún evento de ese tipo. Por ello, en este modelo, se considera la tasa del evento en los participantes que actualmente no han padecido el evento o que han sufrido con anterioridad un evento competitivo (aunque no parece natural mantener en el modelo a los participantes muertos en riesgo de otros eventos). Esto difiere del modelo establecido para la función de riesgo de causa específica, que solo incluye a quienes actualmente no han sufrido ningún evento. De este modo, hay una función de riesgos

de la subdistribución para cada evento (p. ej., uno para la muerte súbita y otro para la muerte relacionada con la IC).

El modelo de la FIA estima el impacto de las covariables en la función de riesgos específicos de la causa, mientras que el modelo de riesgos de la subdistribución de Fine-Gray estima el impacto de las covariables en la función de riesgos de subdistribución²⁷. Puesto que el modelo de la FIA se basa en los participantes en riesgo (participantes que no sufren ningún evento), el cociente de riesgos de este modelo debería interpretarse entre los sujetos que todavía no han experimentado el evento de interés o el evento competitivo y, por lo tanto, este método es óptimo para responder a las preguntas de investigación etiológica. Al contrario, al mantener en el modelo a los sujetos que han experimentado el evento competitivo, el modelo de riesgos de la subdistribución puede ser de gran interés para el estudio del impacto global de las covariables en la incidencia del evento de interés y es óptimo para realizar escalas predictivas y puntuaciones de riesgo³¹.

MODELOS MULTIESTADO

Definición de eventos absorbentes y no absorbentes

Un evento absorbente impide que el evento de interés tenga lugar con posterioridad (p. ej., una muerte cardiovascular impide una muerte por cáncer). A veces hay un evento intermedio, que tiene lugar antes del evento absorbente y se conoce como evento no absorbente. Estos eventos intermedios tienen especial interés cuando su aparición cambia de manera sustancial la probabilidad de que el evento de interés tenga lugar y, por lo tanto, proporcionan información más detallada de la evolución natural de la enfermedad. El evento intermedio puede interpretarse como un deterioro o una mejora de la evolución de la enfermedad. Este paso fue ilustrado por Solomon et al.²³, quienes evaluaron cómo influían las hospitalizaciones no fatales por IC en la mortalidad posterior de los pacientes con IC crónica. En contraposición al riesgo de mortalidad relativamente estable observado a lo largo del tiempo en pacientes con IC del ensayo clínico CHARM (*Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), estos autores observaron una mayor probabilidad de fallecer en el periodo inmediatamente posterior al alta tras la hospitalización por IC que se relacionó directamente con la duración y la frecuencia de la hospitalización por IC²³. Así, haber sido hospitalizado por un episodio de IC (evento no absorbente) cambió el riesgo del evento de interés (mortalidad).

Los eventos no absorbentes pueden analizarse con modelos multiestado³², en los que el foco de atención se sitúa en el cambio de estado a lo largo del tiempo (p. ej., cambios desde el estado inicial hasta la hospitalización por IC y desde este momento hasta la muerte cardiovascular)³³.

Modelos multiestado: una ampliación de los modelos de riesgos competitivos

Los modelos multiestado proporcionan un marco para el análisis de la evolución natural de una enfermedad. 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 extienden el análisis a lo que ocurre tras el evento intermedio³⁴. En esta revisión solo se tendrán en cuenta los modelos de tiempo continuo que permiten cambios de estado en cualquier momento. Estos modelos son más realistas y se consideran una ampliación del modelo de

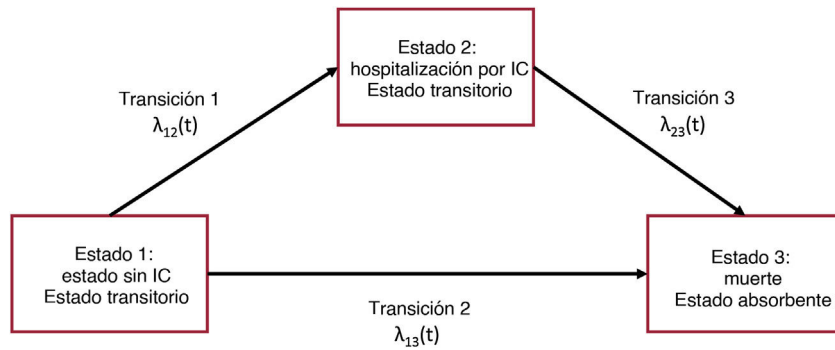


Figura 2. Representación gráfica del modelo de muerte por enfermedad en el ejemplo de la insuficiencia cardíaca. λ : función de intensidad de la transición (p. ej., λ_{12} es la función de intensidad de la transición desde el estado 1 al estado 2). IC: insuficiencia cardíaca.

supervivencia estándar, porque explican cómo un sujeto pasa por una serie de estados aislados en el tiempo continuo.

Los modelos multiestado son apropiados cuando la enfermedad conlleva transiciones entre diversos estados bien diferenciados. Un modelo de supervivencia de 2 estados se define por un estado vivo y un estado muerto. Las 2 principales características del modelo de supervivencia estándar son: *a*) hay un evento de interés (la transición de estar vivo a estar muerto), que es unidireccional, y *b*) la sincronización de este evento puede estar censurada por la derecha, en cuyo caso se sabe que el evento aún no ha ocurrido. Una curva de Kaplan-Meier puede considerarse un modelo multiestado simple con 2 estados y una transición entre dichos 2 estados. La situación se complica cuando se incluyen en el modelo eventos no absorbentes. En el contexto de la IC, la hospitalización por IC puede definirse como un evento transitorio (evento no absorbente). En un modelo de supervivencia de 3 estados, se diferenciarían: un estado sin IC, un estado con IC y un estado de muerte. Esto establece 3 eventos: muerte en el estado 1 (estado sin IC), muerte en el estado 2 (estado con IC) y transición del estado sin IC a la hospitalización por IC (figura 2). Las tasas de riesgo del paso de un estado a otro se definen como intensidades de transición, el riesgo instantáneo de pasar de un estado a otro en un momento determinado. Estas intensidades de transición son equivalentes a los riesgos específicos descritos en el método de riesgos

competitivos, situación que es un caso particular de los modelos multiestado. Hay tantos riesgos por modelar como transiciones.

Para ejecutar un modelo multiestado, se utiliza una estructura de datos de proceso de recuento. Así pues, cada vez que hay una transición, se requiere una nueva fila de información para el conjunto de datos de dicho individuo. En cambio, en un análisis de supervivencia tradicional del tiempo transcurrido hasta el primer evento, en el conjunto de datos solo hay una fila de información por paciente, que incluye el estado y el tiempo de supervivencia (tiempo transcurrido hasta el evento o tiempo hasta ser censurado).

Las recurrencias de una IC no fatal o un IM son eventos no absorbentes que dependen del tiempo. Aunque en los modelos de supervivencia estándar pueden tenerse en cuenta incluyendo el evento no absorbente como si fuera una covariable dependiente del tiempo para el riesgo de muerte, el mejor método para abordar estas transiciones de los pacientes por varios estados es mediante la modelización multiestado³⁵. Para comprender mejor el pronóstico, un modelo exhaustivo debería incluir tanto la muerte como los eventos clínicos no fatales. Los modelos de RPC no son apropiados, puesto que las observaciones no son independientes. Los modelos multiestado superan esta limitación porque evalúan por separado el tiempo transcurrido hasta la muerte y las hospitalizaciones relacionadas con el tiempo transcurrido hasta la enfermedad³⁶.

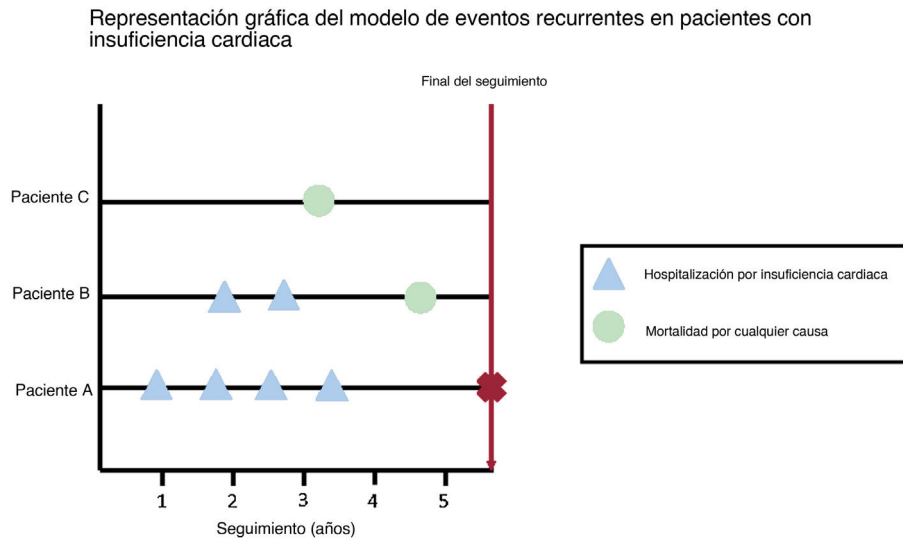


Figura 3. Representación gráfica del modelo de riesgos recurrentes. Ilustración de varias situaciones en el contexto de eventos recurrentes: el paciente A ingresa 4 veces durante el seguimiento (solo el primer evento serviría en los análisis de supervivencia convencionales), el paciente B ingresa 2 veces antes de morir (aplicando los métodos tradicionales, solo se tendría en cuenta el primer ingreso) y el paciente C muere durante el seguimiento sin ningún ingreso previo (con un evento compuesto, la información sobre la carga de la enfermedad se perdería).

Modelos multiestado en cardiología

En varios estudios se han utilizado modelos multiestado en el campo de la investigación cardiovascular³⁷. Además del clásico ejemplo de la IC crónica³⁶, pueden hallarse otros ejemplos en pacientes con enfermedad coronaria multivaso. Con base en los datos del ensayo BARI (NCT00000462), Zhang et al.³⁸ llevaron a cabo un modelo multiestado, donde el estado inicial correspondía a los pacientes tras la aleatorización y antes de la intervención; el estado intermedio, al IM no fatal y el estado final, a la muerte. En los análisis de supervivencia estándar con regresión de Cox y estimación de Kaplan-Meier, tanto para la mortalidad como para el evento compuesto por muerte o IM no fatal, no se observaron diferencias entre la cirugía de revascularización y la angioplastia coronaria percutánea tras un seguimiento de 10 años. Cabe destacar que con este enfoque no se tuvo en cuenta el estado intermedio (IM no fatal). En cambio, con el modelo multiestado se separó el proceso en 3 transiciones y se observaron diferencias considerables que favorecerían la cirugía de revascularización coronaria en pacientes en transición de un IM no fatal a la muerte, mientras que en los pacientes que no habían tenido un IM no hubo diferencias en la supervivencia entre los que se sometieron a cirugía de revascularización coronaria y los tratados con angioplastia coronaria percutánea. Este estudio muestra que con los eventos compuestos no se obtiene una información pronóstica tan precisa como con un modelo multiestado.

MÉTODOS DE EVENTOS RECURRENTE

Definición de evento recurrente

La mayor parte de los estudios evalúan objetivos sobre el tiempo transcurrido hasta el primer evento, de modo que todos los eventos posteriores se ignoran en el análisis. En el ámbito de la IC, este problema pasa a ser aún más importante, dado que el análisis del «tiempo transcurrido hasta el primer evento» no refleja por completo la carga real de la enfermedad³⁹. De los pacientes ingresados en servicios de urgencias hospitalarios españoles por IC aguda, el 24% reacudió dentro de los 30 días y el 16% fue rehospitalizado durante el mismo periodo de seguimiento⁴⁰. Cabe destacar que cada siguiente hospitalización por IC implica un empeoramiento considerable del

pronóstico a largo plazo⁴¹. A diferencia de los métodos convencionales, los métodos de eventos recurrentes tienen en cuenta la carga de enfermedad (figura 3).

En general se supone que los métodos de eventos recurrentes mejoran la precisión y proporcionan mayor potencia estadística que los métodos convencionales del tiempo transcurrido hasta el primer evento. Por ejemplo, en el ensayo *CHARM-Preserved*⁴² se obtuvo un resultado no significativo en el análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento compuesto. No obstante, los análisis *a posteriori* con el método de eventos recurrentes demostraron un aumento significativo de la potencia estadística que desvelaba la eficacia del tratamiento¹⁹.

Análisis estadístico en los métodos de eventos recurrentes

Son varios los métodos estadísticos que tratan la cuestión de los eventos recurrentes, pero hay cierta controversia en cuanto a cuál de ellos es el más apropiado. Existen 2 enfoques principales: a través de los recuentos (o tasas de eventos) y a través de los tiempos entre los eventos posteriores. En ambos casos se asumen tiempos censurados no informativos.

El primer enfoque se basa en la medición del número de eventos (es decir, el número de ingresos debidos a empeoramiento de la IC), y tiene 2 métodos fundamentales⁴³. La distribución de Poisson es el modelo de recuento más conocido y puede utilizarse para determinar si la incidencia del evento difiere entre grupos, mientras que la distribución binomial negativa es un enfoque alternativo que permite que existan distintas tendencias individuales (fragilidades). Este último enfoque se ha utilizado de manera retrospectiva para evaluar las hospitalizaciones recurrentes en el ensayo *EMPHASIS-HF*⁴⁴. En el ensayo *TOPCAT* (NCT00094302), el modelo de regresión de Poisson preestablecido se sustituyó por un modelo binomial negativo que consideró los eventos interdependientes⁴⁵.

Hay muchos métodos para el segundo enfoque, que se basan en el principio del tiempo transcurrido hasta el evento. El enfoque de Andersen-Gill es una ampliación del modelo de RPC, que analiza los eventos recurrentes como tiempos entre intervalos (p. ej., los momentos entre eventos consecutivos)⁴⁶. El método de Lin-Wei-Yang-Ying es un modelo de Anderson-Gill modificado, con un estimador robusto de la varianza que explica la correlación o interdependencia entre eventos, que es útil cuando las covariables

Tabla 1

Resumen de las diferencias entre el modelo de riesgos proporcionales de Cox, el de Poisson y la regresión logística

	Modelo de riesgos proporcionales de Cox	Modelo de regresión de Poisson con intervalos	Modelos de regresión logística
Pregunta de la investigación	¿Cuánto tiempo pasa antes de que ocurra el evento en un periodo de tiempo determinado?	¿Cuántas veces ocurre el evento durante un periodo de tiempo determinado?	¿El sujeto sufre el evento en un marco de tiempo determinado?
Modelización	Modela los tiempos de supervivencia	Modela la incidencia del evento independientemente del tiempo	Modela si un evento ocurre o no
Uso del tiempo de supervivencia	Análisis de los tiempos de supervivencia individuales	Análisis agregado de la tasa de mortalidad de los pacientes	Análisis de tan solo los eventos, sin tener en cuenta cuándo tienen lugar. No utiliza los tiempos de supervivencia
Tipo de evento	Tiempo transcurrido hasta el evento	Datos de recuento del evento	Evento dicotómico
Tipo de asociación	<i>Hazard ratio</i>	Cociente de la tasa de incidencia	<i>Odds ratio</i>
Principal supuesto	La función de riesgo o la tasa de mortalidad son proporcionales entre los grupos	La tasa de eventos o el cociente de riesgos relativos permanecen constantes en intervalos de tiempo específicos o son proporcionales entre sí	No requiere que las variables dependientes y las independientes se relacionen de manera lineal, sino que las variables independientes estén en relación lineal con los cocientes logarítmicos

se consideran dependientes del tiempo. Este enfoque se utilizó para el evento principal de todos los ingresos por IC (primera y recurrente) y las muertes cardiovasculares en el ensayo PARAGON-HF⁴⁷. El método de Ghosh y Lin ofrece una estimación no paramétrica del número acumulado de eventos recurrentes a lo largo del tiempo, que incorpora la muerte como un riesgo competitivo⁴⁸.

Comentarios finales sobre los métodos de eventos recurrentes

Parece que los modelos de eventos recurrentes proporcionan mayor potencia estadística que los enfoques basados en el tiempo transcurrido hasta el primer evento⁴⁹. No obstante, la relativa amplitud de los intervalos de confianza del 95% relacionados con los análisis de eventos recurrentes a veces son mayores que en los análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento, lo que indica una pérdida de precisión¹⁹. Con datos de distintos ensayos (CHARM, TOPCAT, PARADIGM-HF [NCT01035255]), Clagget et al. observaron que la creciente heterogeneidad del riesgo de los pacientes, considerado un parámetro no incluido en las fórmulas convencionales de potencia y tamaño de la muestra, podría explicar las diferencias entre los análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento y de eventos recurrentes en lo que respecta a la estimación del efecto del tratamiento, la precisión y la potencia estadística⁴⁹. En dicho estudio, se concluyó que las mayores ventajas estadísticas al utilizar métodos de eventos recurrentes tienen lugar en presencia de mucha heterogeneidad entre los sujetos y con una incidencia baja de interrupción del fármaco del estudio⁴⁹.

MÉTODO WIN RATIO (RAZÓN DE GANANCIAS SOBRE PÉRDIDAS)

Pocock et al.⁵⁰ introdujeron en el año 2012 el método *win ratio* como un nuevo método para investigar los eventos compuestos, y se ha hecho cada vez más popular en los ECA cardiovasculares^{51,52}. A diferencia de los métodos tradicionales que evalúan eventos compuestos, el método de *win ratio* tiene en cuenta las prioridades relativas de sus componentes e incluso permite distintos tipos de componentes. Por ejemplo, el *win ratio* puede combinar el tiempo hasta la muerte con el número de apariciones de un evento no fatal como, por ejemplo, las hospitalizaciones por causas cardiovasculares (HCV) en un único evento compuesto jerárquico. También puede incluir eventos cuantitativos, tales como las puntuaciones sobre la calidad de vida.

Según el principio de la prueba de Finkelstein-Schoenfeld, el método *win ratio* proporciona una estimación del efecto del tratamiento (el *win ratio*) y el intervalo de confianza, además de un valor de p ⁵³. En un ECA simple con 2 grupos, la aplicación del método *win ratio* puede resumirse en lo siguiente: *a*) se establecen todos los pares de sujetos posibles (cada paciente del grupo que recibe tratamiento se compara con cada paciente del grupo de control), y *b*) de cada par, se evalúan eventos de cada uno de ellos en orden descendente en importancia hasta que un par muestra un mejor resultado que el otro. Si el paciente del grupo que recibe tratamiento obtiene el mejor resultado, se habla de una «ganancia»; si la obtiene el paciente del grupo de control, se habla de «pérdida», y si no se produce ninguna de estas situaciones, se trata de un «empate».

Este enfoque se utilizó en el ATTR-ACT⁵², un ensayo a doble ciego en el que se aleatorizó a 441 pacientes con miocardiopatía amiloidea causada por depósito de transtirretina a tafamidis (80 y 20 mg) o el placebo correspondiente durante 30 meses. En el análisis principal, los investigadores evaluaron de forma jerárquica la mortalidad por cualquier causa, seguida de la frecuencia de las

HCV con los métodos de Finkelstein-Schoenfeld⁵³ y *win ratio*⁵⁰. Para cada par, se determinó si el paciente que recibía tafamidis «ganaba» o «perdía» comparado con el paciente que recibía placebo. La evaluación jerárquica consistió en determinar: *a*) quién fallecía primero (el «perdedor»), y luego *b*) si nadie fallecía, quién sufrió más HCV (de nuevo el «perdedor»), y se evaluó a ambos durante el periodo de seguimiento compartido. Tras la suma, se obtuvo un total de 8.595 ganadores y 5.071 perdedores. Así pues, el *win ratio* fue de $8.595/5.071 = 1,70$, con un intervalo de confianza del 95% de 1,26-2,29 y $p = 0,0006$ ⁵⁴. Con los métodos tradicionales, en la evaluación de un evento compuesto de la primera HCV o muerte se habrían omitido las HCV repetidas que tuvieron lugar después de la primera HCV, así como cualquier defunción que ocurriera después de una HCV. El *win ratio* proporciona mayor potencia estadística para estimar las diferencias en el tratamiento al evaluar de manera jerárquica cada uno de los componentes de un evento compuesto.

OTROS ENFOQUES: MODELIZACIÓN DE REGRESIÓN LOGÍSTICA Y DE POISSON

Además de los modelos de RPC, los datos de supervivencia a menudo se evalúan con el modelo de regresión logística y de Poisson^{55,56}. La elección del tipo de modelo se basa en el diseño del estudio y el tipo de pregunta de la investigación⁵⁷. En la [tabla 1](#) se resumen las principales diferencias entre estos modelos en el contexto del análisis de supervivencia.

CONCLUSIONES

Esta segunda revisión se centra en los modelos de RPC estratificados, los modelos de fragilidad y las variables dependientes del tiempo. Se han introducido los riesgos competitivos, los modelos multiestado, los métodos de eventos recurrentes y el método *win ratio* para abordar la cuestión de la multiplicidad de eventos, cuando los eventos compuestos y el tiempo transcurrido hasta el primer evento no sean lo óptimo. También se han explicado los métodos de los modelos de tiempo de supervivencia medio restringido y de tiempo acelerado. El tratamiento adecuado de los datos de supervivencia no suele ser sencillo y esta revisión ofrece consejos prácticos sobre lo que debería tenerse en cuenta antes de elegir el modelo más apropiado para el análisis de los datos de supervivencia, así como una guía para interpretar los resultados obtenidos con métodos estadísticos más complejos.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

X. Rossello y M. González-Del-Hoyo concibieron la revisión. X. Rossello dirigió el proceso de redacción y M. González-Del-Hoyo se encargó de buscar la mayoría de los ejemplos para ilustrar los métodos. X. Rossello redactó el artículo, aunque ambos autores contribuyeron de manera sustancial en su revisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rossello X, González-Del-Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part I: the essentials. *Rev Esp Cardiol*. 2021. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2021.06.003>.
2. Rossello X, Ariti C, Pocock SJ, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:477–486.
3. Rossello X, Ferreira JP, Caimari F, et al. Influence of sex, age and race on coronary and heart failure events in patients with diabetes and post-acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01859-2>.
4. Aalen OO. Effects of frailty in survival analysis. *Stat Methods Med Res*. 1994;3:227–243.
5. Bueno H, Pocock S, Medina J, et al. Association between clinical pathways leading to medical management and prognosis in patients with NSTEACS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:817–824.
6. Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008;167:492–499.
7. Messmer B, Leachman R, Nora J, Cooley D. Survival-times after cardiac allografts. *Lancet*. 1969;293:954–956.
8. Clark DA, Stinson EB, Griep RB, et al. Cardiac transplantation in man VI. Prognosis of patients selected for cardiac transplantation. *Ann Intern Med*. 1971;75:15–21.
9. Gail MH. Does cardiac transplantation prolong life?. A reassessment. *Ann Intern Med*. 1972;76:815–817.
10. Mantel N, Byar DP. Evaluation of Response-Time Data Involving Transient States: An Illustration Using Heart-Transplant Data. *J Am Stat Assoc*. 1974;69:81–86.
11. Bueno H, Pocock S, Danchin N, et al. International patterns of dual antiplatelet therapy duration after acute coronary syndromes. *Heart*. 2017;103:132–138.
12. Putter H, van Houwelingen HC. Understanding Landmarking and Its Relation with Time-Dependent Cox Regression. *Stat Biosci*. 2017;9:489–503.
13. Gregson J, Sharples L, Stone GW, et al. Nonproportional Hazards for Time-to-Event Outcomes in Clinical Trials: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2102–2112.
14. McCaw ZR, Yin G, Wei L-J. Using the Restricted Mean Survival Time Difference as an Alternative to the Hazard Ratio for Analyzing Clinical Cardiovascular Studies. *Circulation*. 2019;140:1366–1368.
15. Royston P, Parmar MKB. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:152.
16. Perego C, Sbolli M, Specchia C, et al. Utility of Restricted Mean Survival Time Analysis for Heart Failure Clinical Trial Evaluation and Interpretation. *JACC Heart Fail*. 2020;8:973–983.
17. Patel K, Kay R, Rowell L. Comparing proportional hazards and accelerated failure time models: an application in influenza. *Pharm Stat*. 2006;5:213–224.
18. Heddle NM, Cook RJ. Composite outcomes in clinical trials: What are they and when should they be used? *Transfusion*. 2011;51:11–13.
19. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: A review of statistical methodology, with application to CHARM-preserved. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:33–40.
20. Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;334:786.
21. Stolker JM, Spertus JA, Cohen DJ, et al. Rethinking composite end points in clinical trials insights from patients and trialists. *Circulation*. 2014;130:1254–1261.
22. Ferreira-González I, Permanyer-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.
23. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116:1482–1487.
24. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*. 1998;317:1572.
25. Rao SR, Schoenfeld DA. Survival Methods. *Circulation*. 2007;115:109–113.
26. Van Walraven C, McAlister FA. Competing risk bias was common in Kaplan-Meier risk estimates published in prominent medical journals. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:170–173e8.
27. Wolbers M, Koller MT, Stel VS, et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur Heart J*. 2014;2936–2941.
28. Pintilie M. An introduction to competing risks analysis. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:599–605.
29. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, et al. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:648–653.
30. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
31. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36:4391–4400.
32. Andersen PK, Abildstrom SZ, Rosthøj S. Competing risks as a multi-state model. *Stat Methods Med Res*. 2002;11:203–215.
33. Meira-Machado LF, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen PK. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res*. 2009;18:195–222.
34. Putter H, Fiocco M, Gekus RB. Tutorial in biostatistics: Competing risk and multi-state models. *Stat Med*. 2007;26:2389–2430.
35. 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.
36. Ieva F, Jackson CH, Sharples LD. Multi-state modelling of repeated hospitalisation and death in patients with heart failure: The use of large administrative databases in clinical epidemiology. *Stat Methods Med Res*. 2017;26:1350–1372.
37. Gasperoni F, Ieva F, Barbati G, et al. Multi-state modelling of heart failure care path: A population-based investigation from Italy. *PLoS One*. 2017;12:e0179176.
38. Zhang X, Li Q, Rogatko A, et al. Analysis of the bypass angioplasty revascularization investigation trial using a multistate model of clinical outcomes. *Am J Cardiol*. 2015;115:1073–1079.
39. Anker SD, McMurray JJV. Time to move on from “time-to-first”: Should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J*. 2012;33:2764–2765.
40. Rossello X, Bueno H, Gil V, et al. MEESI-AHF risk score performance to predict multiple post-index event and post-discharge short-term outcomes. *Eur Heart Journal Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:142–152.
41. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112:3738–3744.
42. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-preserved trial. *Lancet*. 2003;362:777–781.
43. Glynn RJ, Buring JE. Ways of measuring rates of recurrent events. *Br Med J*. 1996;312:364–367.
44. Rogers JK, McMurray JJV, Pocock SJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: Analysis of repeat hospitalizations. *Circulation*. 2012;126:2317–2323.
45. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–1392.
46. Andersen PK, Gill RD. Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study. *Ann Stat*. 1982;10:1100–1120.
47. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609–1620.
48. Ghosh D, Lin DY. Nonparametric analysis of recurrent events and death. *Biometrics*. 2000;56:554–562.
49. Claggett B, Pocock S, Wei LJ, et al. Comparison of time-to-first event and recurrent-event methods in randomized clinical trials. *Circulation*. 2018;138:570–577.
50. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J*. 2012;33:176–182.
51. Redfors B, Gregson J, Crowley A, et al. The win ratio approach for composite endpoints: practical guidance based on previous experience. *Eur Heart J*. 2020;41:4391–4399.
52. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007–1016.
53. Finkelstein DM, Schoenfeld DA. Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials. *Stat Med*. 1999;18:1341–1354.
54. Pocock SJ, Collier TJ. Statistical Appraisal of 6 Recent Clinical Trials in Cardiology: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2740–2755.
55. Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, et al. In-Hospital Coronary Revascularization Rates and Post-Discharge Mortality Risk in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1454–1461.
56. Miró Ògae, Rosselló X, Gil V, et al. The Usefulness of the MEESI Score for Risk Stratification of Patients With Acute Heart Failure at the Emergency Department. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:198–207.
57. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B*. 1972;34:187–220.