



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO  
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y ESTADÍSTICA  
SECRETARIA DE CIENCIA Y TECNOLOGIA E INSTITUTOS DE INVESTIGACIONES

# Resumen Ampliado

*Jornadas Anuales*

*“Investigaciones en la Facultad”  
Ciencias Económicas y Estadística*



**Arnesi, Nora E.**  
**Harvey, Guillermina B.**  
**Boggio, Gabriela S.**

*Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas de la Escuela de Estadística.*

## **MODELO MULTIESTADO PARAMÉTRICO PARA EL ESTUDIO DEL LUPUS: ESTIMACIÓN DE LAS PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN A TRAVÉS DE SIMULACIÓN<sup>1</sup>**

### **Resumen**

El análisis de supervivencia de pacientes puede enriquecerse mediante la consideración de eventos no fatales durante el seguimiento dando lugar a esquemas multiestado. En particular para el estudio del lupus, interesa estimar las probabilidades de transición entre los estados Diagnóstico de lupus, Complicación severa y Muerte mediante el ajuste de los denominados modelos multiestado. Mediante la reestructuración de los datos como objeto *Lexis* se ajustan modelos Poisson para obtener las tasas de transición. A partir de ellas se recurre a un método de simulación para la obtención de las probabilidades de transición. Entre los resultados hallados se destaca que durante los dos primeros años de seguimiento, la probabilidad de transitar a la muerte es prácticamente nula. A partir de ese momento, comienza lentamente a aumentar llegando, alrededor de los 8 años, a 0,04 para quienes pasaron previamente por una complicación severa y a 0,01 para quienes no transitaron por este estado intermedio.

Palabras clave: Esquema multiestado, Modelo lineal generalizado, Lupus.

### **Abstract**

The survival analysis of patients can be enhanced by considering non-fatal events during follow-up, leading to multi-state models. Specifically, for the study of lupus, it is important to estimate the transition probabilities between Lupus Diagnosis, Severe Complication, and Death through the adjustment of so-called multi-state models. By restructuring the data as a *Lexis* object, Poisson models are fitted to obtain the transition rates. From these rates, a simulation method is used to obtain the transition probabilities. Among the findings, it stands out that during the first two years of follow-up, the probability of death is virtually null. Then, it begins to slowly increase, reaching around 0.04 at approximately 8 years for those who previously experienced a severe complication and 0.01 for those who did not go through this intermediate state.

Keywords: Multi-state diagram, Generalized lineal model, Lupus

---

<sup>1</sup>Trabajo elaborado en el marco del Proyecto 80020220700095UR, titulado: "Modelización estadística para estructuras complejas de datos", dirigido por Gabriela S. Boggio.



## Introducción

Los esquemas multiestado son cada vez más utilizados para modelar perfiles de enfermedades complejas. Al modelar las transiciones entre estados de una enfermedad, es posible obtener una comprensión mucho más rica de las trayectorias de los pacientes y evaluar cómo los factores de riesgo impactan a lo largo de todo el curso de la enfermedad (Beyersmann *et al.*, 2012; Therneau *et al.*, 2020).

Para abordar este problema se utiliza la información sobre una cohorte de pacientes diagnosticados con lupus. Esta es una enfermedad de origen autoinmune que puede generar complicaciones de diversa índole tanto leves como severas en el transcurso de la misma. Un esquema simple que representa diferentes trayectorias es el que distingue dos estados transitorios: Diagnóstico de lupus y Complicación severa y un estado absorbente: Muerte (Figura 1).

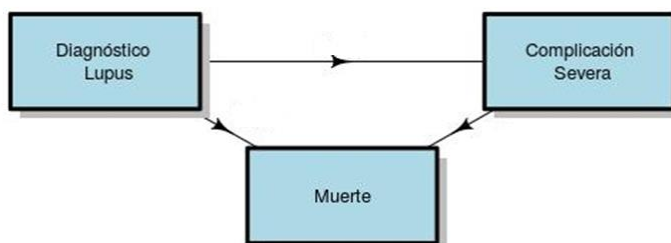


Figura 1: Esquema multiestado

El objetivo de este trabajo es, entonces, estimar las probabilidades de transición entre los estados del esquema recién presentado en pacientes con diagnóstico de lupus mediante el ajuste de modelos de estados múltiples.

## Metodología

Para dar respuesta al objetivo es necesario dividir el tiempo de seguimiento de los pacientes en intervalos pequeños en los que resulte razonable suponer tasas de riesgo constantes. Ello habilita a estimar las tasas de transición entre estados a través de un modelo lineal generalizado con componente aleatoria Poisson y donde los valores de la o las escalas temporales se consideran como variables explicativas. Ello requiere la reestructuración de los datos de seguimiento de cada persona para poder trabajarlos como un objeto *Lexis*. De este modo, las diferentes escalas de tiempo como la edad al diagnóstico, la edad actual, el tiempo desde el diagnóstico y el período calendario, entre otras, se obtienen fácilmente y se pueden utilizar en el análisis (Cartensen y Plummer, 2011; Cartensen, 2020).

En el esquema de progresión de la enfermedad considerado, la suposición de que el estado actual del paciente contiene toda la información relevante para predecir el comportamiento futuro se justifica clínicamente ya que se considera que los factores históricos, tales como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, se reflejan en el estado actual. A la vez, permitir variaciones en las tasas de transición a través del tiempo posibilita captar mejor la evolución real de la enfermedad, siendo el enfoque de un proceso de Markov no homogéneo en el tiempo con espacio de estados discreto, el más adecuado para enmarcar este análisis.



Las tasas de transición asociadas al esquema planteado se pueden estimar a partir del ajuste del siguiente modelo Poisson:

$$\log(\mu/N) = f(t) + g(e),$$

donde  $\mu = E(Y)$ ,  $Y$  es el número de eventos -complicación severa o muerte según el caso- distribuido  $P_o(\mu)$ ,  $N$  es el tiempo de exposición al riesgo y tanto  $f(t)$  como  $g(e)$  son funciones *spline* cúbicas aplicadas a la variable tiempo hasta el evento y a la variable edad del paciente respectivamente (Crowther y Lambert, 2017).

Con el esquema multiestado planteado y los modelos considerados para estimar las tasas en todas las transiciones, se tiene una descripción probabilística completa del modelo multiestado. Esto significa que para cualquier paciente en un estado y momento dado es posible calcular su probabilidad de estar en cualquiera de los estados en un momento futuro.

Estas probabilidades de transición se obtienen como fracciones empíricas a partir del número de personas en cada estado en un conjunto de datos obtenido mediante un proceso de simulación. Los requisitos para esta tarea son: establecer un conjunto de valores iniciales (estado y escalas temporales), estimar las tasas de transición entre estados y definir parámetros técnicos tales como: la posición de los puntos temporales para la evaluación de las tasas de transición y la duración de la simulación antes de la censura. De esa forma es posible simular la trayectoria de vida de cada uno de los pacientes a través de los estados. Una vez que se ha simulado una cohorte de tamaño adecuado, es posible utilizar los datos simulados para obtener las probabilidades de transición.

## Resultados

Al simular trayectorias de pacientes con edades heterogéneas tal como se da en la cohorte real se puede observar cómo cambian a través del tiempo las probabilidades de transitar del estado Diagnóstico de lupus al estado intermedio Complicación severa o al estado absorbente Muerte, al que se puede llegar pasando o no por el estado intermedio no fatal mencionado. Fijando el momento de la predicción en el momento del diagnóstico, se puede notar que la probabilidad de que los pacientes presenten una complicación severa aumenta notablemente en los primeros meses y luego muestra un crecimiento más lento, con un valor cercano a 0,49 al final del seguimiento. Se observa también que durante los dos primeros años, la probabilidad de transitar a la muerte es prácticamente nula. A partir de ese momento, comienza lentamente a aumentar llegando, alrededor de los 8 años, a 0,04 para quienes pasaron previamente por una complicación severa y a 0,01 para quienes no transitaron por este estado intermedio. Luego, al final del seguimiento el 45% de los pacientes permanece aún sin haber presentado complicación severa o muerte (Figura 2).

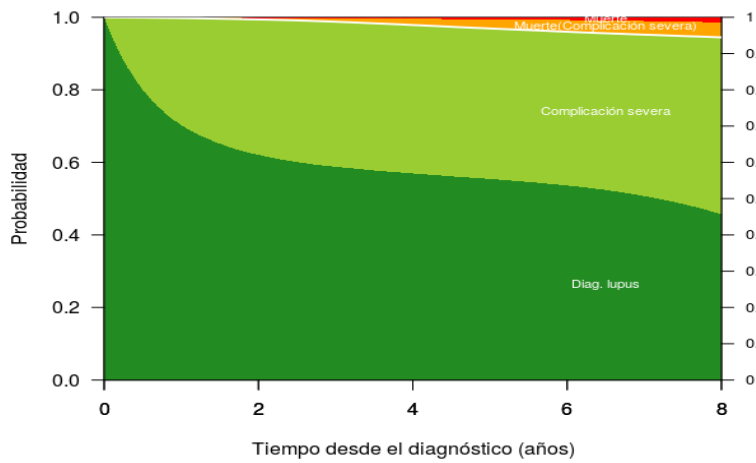


Figura 2: Probabilidades estimadas de transición a los diferentes estados en función del tiempo para una cohorte heterogénea en edad al diagnóstico

Cuando el interés se centra en un perfil determinado de pacientes, se elige estudiar el comportamiento de las probabilidades de estado estratificando por edad, a fin de evaluar las probabilidades de estado para el caso de pacientes jóvenes quienes tienen tasas con un comportamiento más acelerado de muerte o complicación severa en comparación con los pacientes diagnosticados en edades más tardías. Para ilustrar este fenómeno se simularon dos cohortes homogéneas con respecto a la edad: una con pacientes de 23 años y otra con pacientes de 43 años en el momento del diagnóstico. Para el primer caso se observa que al final del seguimiento la probabilidad de no haber presentado complicaciones severas o morir descende a 0,40 y aumenta la probabilidad de muerte habiendo pasado por complicación severa a 0,08 o no a 0,01 aproximadamente. En cambio, para el caso de personas a las cuales se les diagnostica la enfermedad a los 43 años, la probabilidad de no presentar complicaciones severas o morir antes de presentarlas se mantiene durante los primeros 8 años de seguimiento en valores superiores a 0,50. La probabilidad estimada de morir sin presentar complicaciones severas es muy baja (0,01) y la de morir luego de presentar complicaciones severas se mantiene inferior a 0,02 (Figura 3).

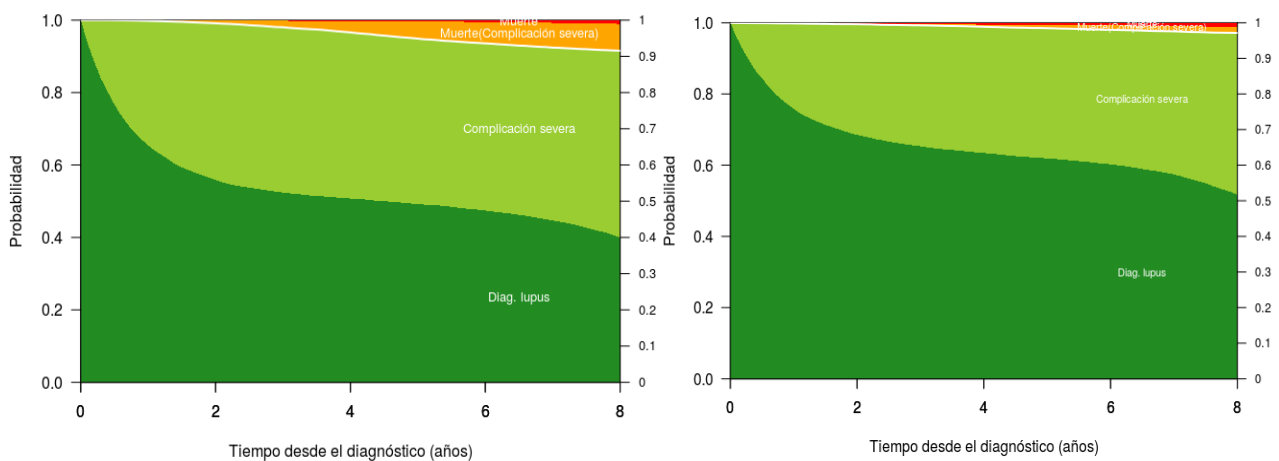


Figura 3: Probabilidades estimadas de transición a los diferentes estados en función del tiempo para pacientes de 23 (izquierda) y de 43 años de edad al diagnóstico (derecha)



## Consideraciones finales

Los resultados hallados permitieron describir el comportamiento de las probabilidades de transición a través del tiempo para una cohorte de características similares a la cohorte real respecto a la edad y para perfiles de interés. En una próxima etapa se pretende considerar un esquema multiestado más complejo, con la inclusión de otros eventos no fatales asociados al desarrollo del lupus e incorporar otras covariables dependientes del tiempo como, por ejemplo, dosis de antimaláricos prescrita o cambios en los tratamientos.

## Referencias Bibliográficas

- Beyersmann, J., Schumacher, M. y Allignol M. (2012). *Competing Risks and Multistate Models with R*. Springer New York Dordrecht Heidelberg London.
- Cartensen, B. y Plummer, M. (2011). Using Lexis Objects for Multi-State Models in R. *Journal of Statistical Software*, 38(6).
- Cartensen, B. (2020). *Epidemiology with R*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oso/9780198841326.002.0003>
- Crowther, M. J. y Lambert, P. C. (2017). *Parametric multistate survival models: Flexible modelling allowing transition-specific distributions with application to estimating clinically useful measures of effect differences*. *Statistics in Medicine*. DOI: 10.1002/sim.7448
- Therneau, T., Crowson, C. y Atkinson, E. (2020). Multi-State models and competing risks. in R. <https://cran.r-project.org>.