

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS



Departamento de Estadística e Investigación Operativa

**PROCESOS DE MARKOV EN ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA**

TESIS DOCTORAL

Juan Eloy Ruiz Castro

Granada, Marzo 1998

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Estadística e Investigación Operativa



PROCESOS DE MARKOV EN ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Memoria que, para optar al grado de
Doctor en Ciencias Matemáticas, presenta
el licenciado D. Juan Eloy Ruiz Castro

VºBº
Director de la Memoria:

Fdo. Juan Eloy Ruiz Castro

Prof. Dr. D. Rafael Pérez Ocón

A mi familia

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincera gratitud a todas las personas que han estado a mi lado durante el desarrollo de esta Memoria:

A mi director Prof. Dr. D. Rafael Pérez Ocón, profesor del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Granada, quien me inició y guió en mi labor investigadora, se ha dedicado plenamente a esta Memoria como si de su propia tesis se tratara, y muy especialmente quisiera agradecer el trato personal que me ha dispensado.

Al Prof. Dr. D. Ramón Gutiérrez Jáimez, Director del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Granada, por su desinteresado apoyo y prestación de los medios necesarios para la elaboración de esta investigación.

Al resto de compañeros del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Granada, en especial a la Prof. Dra. D^a. M. Luz Gámiz Pérez, miembro de la Línea de Investigación a la que pertenezco, por su apoyo y colaboración.

Al Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Jaén por el apoyo y las facilidades dadas para el desarrollo de mi labor investigadora.

Al Prof. Dr. D. Vicente Pedraza, Director del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada, pues sin su aportación no se podría haber realizado este trabajo.

Y finalmente a mi familia y amigos por sus ánimos continuados.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	I
I. PROCESOS DE MARKOV HOMOGÉNEOS	
1.1. INTRODUCCIÓN	1
1.2. ANÁLISIS EXPLORATORIO DE DATOS	3
1.2.1. Análisis de datos	4
1.2.2. Análisis de datos para el modelo con covariables	6
1.3. PROCESO DE MARKOV HOMOGÉNEO	8
1.3.1. El modelo	8
1.3.2. Función de verosimilitud	10
1.4. APLICACIÓN AL CONJUNTO DE DATOS	12
1.4.1. Probabilidades de transición	12
1.4.2. Estimación de parámetros	13
1.4.3. Probabilidades de transición estimadas	14
1.4.4. Funciones de supervivencia	17
1.5. INCORPORACIÓN DE COVARIABLES EN EL MODELO	19
1.5.1. Función de verosimilitud	19
1.5.2. Probabilidades de transición	20
1.5.3. Estimación de parámetros	22
1.5.4. Probabilidades de transición estimadas	24
1.5.5. Funciones de supervivencia	26
1.5.6. Bondad del ajuste	29

1.5.7. Modelo simplificado	33
II. PROCESOS DE MARKOV NO HOMOGÉNEOS: SUBDIVISIÓN DE LA RECTA DE TIEMPOS	
2.1. INTRODUCCIÓN	37
2.2. TEST DE HOMOGENEIDAD	39
2.2.1. Construcción del estadístico de contraste	40
2.2.2. Aplicación del test a un proceso de Markov no decreciente	43
2.2.3. Aplicación al conjunto de datos.	45
2.3. PROCESOS DE MARKOV NO HOMOGÉNEOS.	45
2.3.1. El modelo básico	45
2.3.2. El modelo no homogéneo con puntos de corte.	46
2.3.2.1. El modelo	46
2.3.2.2. Función de verosimilitud	48
2.4. APLICACIÓN AL CONJUNTO DE DATOS	50
2.4.1. Análisis de las funciones de riesgo de los tiempos de transición entre estados	50
2.4.2. Estimación de parámetros	52
2.4.3. Probabilidades de transición	54
2.4.4. Función de supervivencia	56
2.5. INCORPORACIÓN DE COVARIABLES EN EL MODELO	58
2.5.1. Función de verosimilitud	59
2.5.2. Estimación de parámetros	60
2.5.3. Probabilidades de transición	66
2.5.4. Funciones de supervivencia	68
2.5.5. Bondad de los ajustes de las funciones de supervivencia según grupos de riesgo.	72

2.5.6. Modelo simplificado	75
 III. PROCESOS DE MARKOV NO HOMOGÉNEOS: INTENSIDADES DE TRANSICIÓN POTENCIALES	
3.1. INTRODUCCIÓN	77
3.2. PROCESO DE MARKOV NO HOMOGÉNEO.....	79
3.2.1. El modelo	79
3.2.2. Función de verosimilitud	81
3.3. APLICACIÓN AL CONJUNTO DE DATOS	83
3.3.1. Análisis de los tiempos de transición	83
3.3.2. Estimación de parámetros	86
3.3.3. Probabilidades de transición	88
3.3.4. Función de supervivencia	89
3.4. INCORPORACIÓN DE COVARIABLES	91
3.4.1. Probabilidades de transición	91
3.4.2. Función de verosimilitud	92
3.4.3. Estimación de parámetros	93
3.4.4. Probabilidades de transición estimadas	100
3.4.5. Funciones de supervivencia	104
3.4.6. Bondad de los ajustes de las funciones de supervivencia según grupos de riesgo.....	106
 CONCLUSIONES	 111
 ANEXO I: NUEVOS MODELOS DE APLICACIÓN	 115
 ANEXO II: PROGRAMAS COMPUTACIONALES.....	 117
 BIBLIOGRAFÍA	 131

INTRODUCCIÓN

Entre las técnicas de uso frecuente en la literatura en el análisis no paramétrico de la supervivencia se encuentran el estimador producto límite (Kaplan-Meier, 1958), las tablas de vida y la clasificación de las distribuciones de supervivencia en función de las diferentes nociones de desgaste. Los modelos más usuales en esta clase de estudios son el modelo de Cox (1972), modelo semiparamétrico de gran utilidad práctica que ha originado una extensa literatura desde su introducción, el modelo de vida acelerada, y el de riesgo competitivo. En los últimos años se advierte la introducción de nuevos modelos cuyo hecho diferencial es la incorporación de procesos estocásticos para modelizar el tiempo de vida de los ítems sometidos a observación. La introducción de procesos estocásticos surge de manera natural, ya que en este campo se analizan grupos cuyo estado evoluciona aleatoriamente con el tiempo.

El dominio de la supervivencia tiene características propias que lo diferencian de otras áreas de aplicación. Es frecuente trabajar con datos censurados. La censura es una estructura que permite considerar datos incompletos y ocurre frecuentemente en estos estudios. Resulta por tanto de interés práctico considerar modelos que acepten bien la existencia de datos

censurados. También es deseable que estos modelos se comporten bien con respecto a la incorporación de variables explicativas o covariables, ésta es una estructura que permite introducir características individuales y de grupo en el modelo. En esta Memoria el estudio de modelos dinámicos en supervivencia se plantea de modo que se satisfagan estos puntos fundamentales: a) deben permitir una buena adecuación a la operatividad con datos censurados, y b) deben permitir la incorporación de covariables en el modelo. Los procesos de Markov constituyen una estructura que permite una buena aproximación al estudio de los tiempos de vida con estas características.

Los datos que se disponen se refieren a tiempos de permanencia en estados de pacientes operadas de cáncer de mama (el más extendido entre la población femenina en España) de una cohorte de 518 enfermas a las que se les ha practicado una mastectomía. Estos datos han sido facilitados por el Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada. El seguimiento de los estados ocupados por las pacientes se hace mediante observaciones periódicas mensuales registrándose el historial médico de cada paciente durante el período de observación. Hasta un total de siete covariables han sido registradas para cada observación. Previamente al estudio Markoviano de los datos se ha realizado un estudio del tiempo de supervivencia de las pacientes utilizando las técnicas usuales en supervivencia. Se han construido tablas de vida, se ha calculado el estimador producto límite, y se ha examinado el efecto de distintas covariables a través del modelo de Cox (1972). En la evolución de la enfermedad se han considerado tres estados: no recidiva local (estado 1), recidiva local (estado 2) y muerte (estado 3), los dos primeros estados transitorios y el último estado absorbente. Todas las pacientes se inician en el estado 1. Las transiciones se producen siempre de forma creciente.

En esta Memoria se estudian los procesos de Markov como modelos para analizar la evolución del cáncer de mama a partir del conjunto de datos anterior. El primer paso en esta dirección ha sido comprobar que la evolución de las pacientes sigue un proceso de Markov, para ello ha sido

aplicado un test de hipótesis (Kay, 1986) que establece el comportamiento Markoviano de las observaciones.

El primer modelo considerado es un proceso de Markov homogéneo. El estudio completo del mismo se hace en el Capítulo I, junto con el análisis exploratorio de los datos. Las referencias sobre trabajos previos se dan en la Introducción al capítulo. Se construye una función de verosimilitud para observaciones discretas. Se introducen covariables en el modelo homogéneo y se calcula la nueva función de verosimilitud. Estos resultados son aplicados al conjunto de datos, calculando las probabilidades de transición entre estados y la función de supervivencia para distintos grupos de riesgo. Una aportación original en este capítulo es la introducción de un vector de covariables multidimensional para cada transición, completando así trabajos previos de otros autores (Lu et al., 1994, Marshall et al. 1995). También es original la elaboración de un algoritmo y la implementación computacional correspondiente con el programa *Mathematica* para la estimación de los parámetros.

El estudio comparativo de la función de supervivencia empírica y la obtenida según el modelo homogéneo muestra cierta discrepancia entre ambas gráficas, en particular a partir de los diez años. Este hecho llevó a que el modelo homogéneo no es suficiente para el estudio de este conjunto de datos. Pocas referencias hay sobre el problema de la no homogeneidad de los datos en la literatura. De Stavola (1988) introdujo un test de hipótesis para contrastar la homogeneidad de un proceso de Markov. Para poder aplicar dicho test al conjunto de datos disponible ha sido preciso extender el mismo, y su aplicación ha llevado a la conclusión de que se puede rechazar la homogeneidad de los datos. Por esta razón se introducen procesos de Markov no homogéneos.

Dos aproximaciones a la no homogeneidad de los datos son llevadas a cabo en esta Memoria. En primer lugar se sigue un procedimiento ya aplicado en el contexto de las distribuciones de probabilidad en el estudio de tiempos de supervivencia, que consiste en la subdivisión de la recta de tiempos y se considera la homogeneidad sobre los subintervalos. Esto se

lleva a cabo en el Capítulo II. Por otra parte se estudian, independientemente del modelo, las tendencias de las funciones razón de fallo de los tiempos de transición, y se le ajustan funciones potenciales. Estos ajustes gráficos resultan aceptables y se introduce un proceso de Markov no homogéneo ajustando la distribución de Weibull a los tiempos de permanencia en estados antes de saltar a otro estado. Esto se lleva a cabo en el Capítulo III.

En los Capítulos II y III se estudian, respectivamente, los modelos no homogéneos indicados. El desarrollo de cada uno de estos capítulos es similar. En primer lugar se estudia el modelo teórico que se aplica, se construye la función de verosimilitud para el conjunto total de datos y se estiman los parámetros construyendo un programa computacional. A partir de estas estimaciones se construyen las principales funciones del modelo desde el punto de vista de las aplicaciones: probabilidades de transición y funciones de supervivencia. El ajuste de estos modelos a los datos empíricos se hace cuando en los modelos se introducen covariables. La incorporación de estas covariables da lugar a los llamados grupos de riesgo en el conjunto de las observaciones, que serán los diferentes grupos de tratamientos para las pacientes. Para una cohorte más reducida que la anterior, seleccionada según criterios médicos (pacientes con el mismo tratamiento de quimioterapia y con algún nódulo axilar afectado) se estudian estos mismos modelos introduciendo un vector multidimensional de covariables a través de las intensidades de transición, y se repite el estudio realizado para el total de pacientes para cada uno de los grupos de riesgo. Diferentes curvas de supervivencia según tratamientos, las probabilidades de transición para diferentes grupos de riesgo, y tablas de vida para los diferentes tratamientos son obtenidas siguiendo los diferentes modelos aplicados. En estos procesos no homogéneos con covariables se aplica un test de bondad del ajuste entre las curvas de supervivencia empíricas y las obtenidas por los diferentes modelos (Lawless, 1982). En el apartado de Conclusiones se comparan los diferentes modelos estudiados en esta Memoria.

Una de las principales aportaciones de este trabajo es la aplicación de modelos de Markov no homogéneos para el análisis de datos de tiempos de vida, con la implementación computacional que se lleva a cabo para poder aplicar los resultados a cualquier conjunto de datos. Junto a ello, el interés desde el punto de vista médico de los resultados es obvio, ya que se obtienen resultados sobre la evolución del cáncer de mama, que resulta ser el más extendido entre la población femenina en España, así como de los tratamientos aplicados. Son muy pocas las referencias en las revistas especializadas de la aplicación de modelos de Markov no homogéneos al estudio de tiempos de vida. Aparte del trabajo de De Stavola ya citado, que ha sido generalizado en esta Memoria, Frydman (1992) considera un proceso de Markov creciente con tres estados para estudiar la evolución del SIDA utilizando un procedimiento no paramétrico de máxima verosimilitud para estimar las intensidades de transición acumuladas. Recientemente Aalen et al. (1997) estudian un proceso de Markov en tiempo continuo considerando distintas matrices de probabilidades de transición de cadenas de Markov de parámetro discreto entre distintos puntos de corte.

Se completa la Memoria con dos Anexos. En el primero de ellos se indican tres posibles continuaciones de la misma: a) ajustar tiempos de saito logarítmico normales en lugar de Weibull para las funciones intensidades de transición, b) efectuar una partición de la recta de tiempos y en cada uno de los intervalos considerar distribuciones como la de Weibull o logarítmico normal y c) aplicar un modelo semimarkoviano al conjunto de datos. El segundo Anexo desarrolla algunos de los programas computacionales originales que han sido elaborados por el autor para ir resolviendo los problemas de cálculo que se han ido presentando a lo largo del trabajo. Todos ellos han sido hechos utilizando los programas *Mathematica* y *Matlab*.

CAPÍTULO I

PROCESOS DE MARKOV HOMOGÉNEOS

1.1. Introducción

La aplicación de procesos de Markov homogéneos en el estudio de tiempos de vida es un tema que ha sido tratado por diferentes autores en trabajos que tienen que ver con la evolución de distintas enfermedades con el paso del tiempo. En los trabajos sobre el tema, el proceso de Markov homogéneo representa la evolución del tiempo de vida de cada paciente observado, estas observaciones para cada paciente forman un conjunto de funciones muestrales independientes del proceso de Markov considerado. Los parámetros a estimar son las intensidades de transición, y el procedimiento paramétrico de estimación en todos los casos es el método de máxima verosimilitud. Esta función de verosimilitud se construye en función de la información que suministran los datos. Kalbfleisch y Lawless

(1985) desarrollan un procedimiento para estimar los parámetros mediante el método de máxima verosimilitud utilizando una técnica quasi-Newton que elimina las derivadas segundas que aparecen en la matriz de información utilizando un procedimiento de aproximación. Estos autores consideran una malla de tiempos en los que son observados todos los individuos e incorporan covariables. Kay (1986) estudia la evolución del carcinoma hepatocelular, estima los parámetros del proceso por el método de máxima verosimilitud y propone distintos tests de hipótesis para estudiar la igualdad de las intensidades de transición desde los diferentes estados al estado absorbente. Sharples (1993) estudia la evolución de enfermos que han sufrido trasplante de corazón usando un proceso de Markov creciente. Gentleman et al. (1994) usa este modelo para analizar la evolución del SIDA observando cada paciente individualmente, y no en intervalos fijos de tiempo. Ying Lu et al. (1994) aplica el mismo modelo que Sharples para analizar la evolución del SIDA introduciendo covariables. En la función de verosimilitud utilizada para la estimación de los parámetros considera las probabilidades de transición y las densidades del tiempo de transición desde cualquier estado al estado muerte. Marshall et al. (1995) estudian la evolución de la retinopatía diabética introduciendo covariables. Construyen varios modelos con una sola covariable, y comparan los efectos de las covariables en estos modelos. Satten y Longini (1996) analizan la evolución a SIDA mediante el estudio de células CD4.

En primer lugar se ha contrastado la hipótesis de que los datos pueden ser modelizados por un proceso de Markov a través del test propuesto por Kay (1986), que resulta de una aplicación del modelo de Cox. El resultado de la aplicación del test es que no se rechaza la hipótesis de la adecuación del modelo.

En la Sección 1.2 se realiza un análisis exhaustivo de los datos de las pacientes. En la Sección 1.3 se han estimado las intensidades de transición de un proceso de Markov homogéneo mediante el método de máxima verosimilitud. Para la estimación de los parámetros se ha considerado una función de verosimilitud construida a partir de las probabilidades de transición. En la Sección 1.4. se aplican los resultados de la sección anterior

al conjunto de datos, se estiman las probabilidades de transición y la función de supervivencia. Para la estimación de los parámetros se han construido diferentes programas con *Matlab* y *Mathematica*. En la Sección 1.5. se introducen covariables en el modelo, se construye la función de verosimilitud para este conjunto de datos, se estiman los parámetros, las probabilidades de transición y la función de supervivencia para diferentes grupos de riesgo. Se estudia la bondad del ajuste de las diferentes curvas de supervivencia.

1.2. Análisis exploratorio de datos

En este capítulo se aplica un proceso de Markov homogéneo para modelizar la evolución de una cohorte de pacientes de cáncer de mama en Granada. El seguimiento de las pacientes ha sido mensual desde Enero de 1973 hasta Diciembre de 1995 en el Hospital Clínico de Granada. El total de pacientes de la cohorte sometida a observación es de 518, y se ha realizado un estudio previo de la misma calculando el estimador producto límite (Figura 1.6), se ha construido una tabla de vida, y se ha calculado la función de riesgo acumulada empírica.

En la evolución de la enfermedad se consideran tres estados: estado 1 (no recidiva local), estado 2 (recidiva local) y estado 3 (muerte). Los dos primeros estados son transitorios y el último absorbente. Todas las pacientes comienzan en el estado 1. Los tiempos observados para cada enferma pueden ser tiempos de vida o de censura en cada uno de los estados transitorios. Las pacientes que mueren debido a otras causas se han considerado censuradas en el estado ocupado en el momento de la muerte, estado 1 ó 2. Se consideran también censurados en sus respectivos estados a todas las pacientes que llegan vivas al final del estudio.

Dada la evolución de la enfermedad se obtiene un proceso creciente, es decir las posibles transiciones entre estados son $1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 3$, $2 \rightarrow 3$. El siguiente gráfico indica las transiciones observadas.

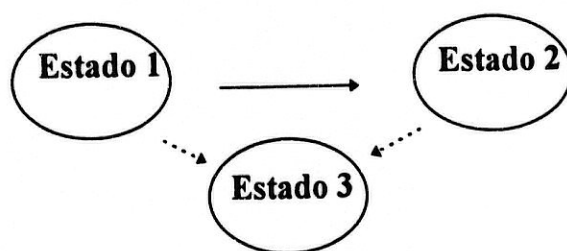


Figura 1.1. Diagrama de transiciones

1.2.1. Análisis de datos

Del total de las 518 enfermas de cáncer mama tratadas quirúrgicamente (comienzo del estudio), fallecen 247 y son censuradas 271 (52.32 %).

Se han analizado las distintas funciones de riesgo en la evolución de la enfermedad entre los estados 1 y 2, 1 y 3, 2 y 3, notando distintas tendencias durante los primeros cuatro años, entre los cuatro y los diez años, y después de los diez años (ver el Capítulo II). Esto hace que sea de interés conocer el comportamiento de los tiempos de recidiva y de supervivencia de las enfermas en estos períodos de tiempo.

La edad media de las pacientes es de 52.3 años (error estándar 0.48850) con un rango de edad comprendido entre 25 y 82 años. La distribución por grupos de edad viene dada en la Tabla 1.1.

Del total de pacientes, 105 (20.27 %) recaen y 413 no lo hacen, 159 mueren desde el estado 1 (30.69 %), 88 mueren desde el estado 2 (16.99%), 254 censuradas en el estado 1 (49.03 %) y 17 censuradas en el estado 2 (3.28%), en total hay 271 datos censurados (52.32 %). La mayoría de la censura ocurre en el estado 1 puesto que, como se analizará posteriormente, cuando una enferma recae la probabilidad de pasar al estado 3 en poco tiempo es muy alta.

Tabla 1.1. Distribución de la edad de las pacientes

Edad	Número de enfermas
25 - 35	26
35 - 45	103
45 - 55	170
55 - 65	147
65 - 85	72

En los primeros diez años, 190 sobrevivieron, 238 murieron y 90 fueron censurados (8 en el estado 1 y 2 en el estado 2). En este período hubo 103 recaídas (19.88% del total). Después de diez años, 9 murieron y 181 fueron censurados. Sólo dos personas recaen en este período. Así, las recaídas y las muertes ocurren principalmente en los primeros diez años. La mayoría de la censura ocurre en el estado 1 en ambos períodos (88 antes de diez años y 166 después).

Tabla 1.2. Número de muertes y censuras para cada período

	[0-48]]48-120]	>120
supervivientes en el estado 1	328	174	---
supervivientes en el estado 2	34	16	---
muertes desde el estado 1	95	58	6
muertes desde el estado 2	51	34	3
censuras en el estado 1	10	78	166
censuras en el estado 2	0	2	15
recaídas	85	18	2

Dividiendo el primer intervalo de diez años a su vez en un periodo de cuatro años y otro entre cuatro y diez años se obtiene la siguiente situación. En

el primer período (0-4 años), 95 murieron en el estado 1 y 51 en el estado 2, siendo toda la censura en el estado 1. Hay 85 recaídas (16.41 % del total). En el segundo período (4-10 años), 58 murieron en estado 1 y 34 en estado 2, 78 pacientes fueron censuradas en el estado 1 y 2 en el estado 2. Hay 18 recaídas (3.47 % del total). La Tabla 1.2 resume los datos anteriores. La razón para esta subdivisión se justifica en el Capítulo II.

1.2.2. Análisis de datos para el modelo con covariables

En un primer análisis de los datos se ha aplicado el modelo de Cox (1972) para estudiar el efecto de las covariables en el riesgo de fallo y en la supervivencia. Se consideraron dos tipos distintos de quimioterapia que hacían que en la cohorte inicial se distinguieran dos subcohortes bien diferenciadas, por esta razón, para medir el efecto de los tratamientos se considera una subcohorte de 300 pacientes, todas ellas con nódulos axilares afectados y con el mismo tratamiento de quimioterapia. Las covariables que se van a estudiar en los modelos de Markov son los tratamientos: radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia, observando el efecto de cada una de ellos no sólo en la supervivencia sino también en los tiempos de transición entre estados. Una enferma puede ser tratada con varios tratamientos a la vez, aplicados siempre desde el inicio del estudio (mastectomía) hasta que se produce la recidiva.

Esta cohorte de 300 pacientes tiene una edad media de 52.48 años con un error estándar de 0.636. El rango de edad está comprendido entre 25 y 80 años. La distribución por grupos de edad viene dada en la Tabla 1.3.

En esta cohorte hay 76 enfermas (25.3 %) que recaen, de las cuales mueren 64 (84.21 % de la que recaen) y son censuradas 12 (15.79 % de las que recaen). Desde el estado 1 mueren 114 enfermas (38 % del total) y son censuradas 110 (36.67 % del total). En total por lo tanto se tienen 122 tiempos de censura (40.67 % del total) y 178 tiempos de muerte (59.33 % del total).

Tabla 1.3. Distribución de la edad en la subcohorte de 300 pacientes

Edad	Número de enfermas
25 - 35	16
35 - 45	52
45 - 55	106
55 - 65	85
65 - 80	41

En los primeros diez años 100 sobreviven, 175 mueren (112 desde el estado 1 y 63 desde el estado 2) y 25 son censuradas (24 en el estado 1 y sólo 1 en el estado 2), habiendo en este período 75 recaídas. Después de este tiempo sólo 3 enfermas fallecen (2 desde el estado 1 y sólo 1 desde el estado 2) y 97 son censuradas (86 en el estado 1 y 11 en el estado 2), recayendo sólo una paciente.

Al igual que en el caso sin covariables, es de interés el comportamiento de los tiempos de recidiva, de muerte y censura en los grupos antes de cuatro años, entre cuatro y diez años y después de diez años. Dividiendo el primer intervalo en antes y después de cuatro años se obtiene la siguiente situación. En el primer período (0-4 años), 67 murieron en el estado 1 y 38 en el estado 2, no habiendo censura. Hay 63 recaídas (21 % del total). En el segundo período (4-10 años), 45 murieron en el estado 1 y 25 en el estado 2, 24 pacientes fueron censuradas en el estado 1 y 1 en el estado 2. Hay 12 recaídas (4 % del total). La Tabla 1.4 resume los datos anteriores.

Las covariables que se introducirán en los modelos que siguen son los tratamientos $z_1 =$ radioterapia (RT), $z_2 =$ hormonoterapia (HT), y $z_3 =$ quimioterapia (CT), idénticos para todas las pacientes. En total 39 pacientes recibieron RT-HT-CT simultáneamente, 22 fueron tratados con RT-HT, 110 con RT-CT, 12 con HT-CT, 50 sólo RT, 7 sólo HT, 13 sólo CT y 47 no recibieron ningún tratamiento. La CT y RT fueron aplicados para el tamaño

del tumor; la HT fue administrada considerando los receptores hormonales. Las pacientes no tratadas fueron aquellas que llegaron al Hospital procedentes de otros lugares.

Tabla 1.4. Número de muertes y censuras para cada período

	[0-48]]48-120]	>120
supervivientes en el estado 1	170	89	—
supervivientes en el estado 2	25	11	—
muertes desde el estado 1	67	45	2
muertes desde el estado 2	38	25	1
censuras en el estado 1	0	24	86
censuras en el estado 2	0	1	11
recaídas	63	12	1

1.3. Proceso de Markov homogéneo

1.3.1. El modelo

Sea $X=\{X(t); t \geq 0\}$ un proceso de Markov homogéneo, con espacio de estados $E=\{1, \dots, m-1, m\}$, siendo $1, \dots, m-1$ transitorios y m absorbente. El estado del proceso en el tiempo t viene dado por $X(t)$ para $t \geq 0$.

La probabilidad de transición del estado i , en el tiempo s , al j en el tiempo t , en el caso homogéneo sólo depende de $h = t-s$, definiéndose como $p_{ij}(h)$ para $h \geq 0$.

$$p_{ij}(t-s) = \text{Prob}[X(t)=j \mid X(s)=i]$$

$$= \text{Prob}[X(t-s)=j \mid X(0)=i] ; i, j \in E; 0 \leq s \leq t.$$

La matriz de probabilidades de transición es $P(t) = (p_{ij}(t))$ con $t \geq 0$.

Las intensidades de transición se definen

$$q_{ij} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{p_{ij}(h)}{h} ; i \neq j, \quad i, j \in E,$$

$$q_i = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1 - p_{ii}(h)}{h} ; i \in E.$$

Se escribe $Q = (q_{ij})$, $i, j = 1, \dots, m$ la q-matriz del proceso, con

$$q_{ii} = -q_i = -\sum_{j \neq i} q_{ij},$$

y $q_{mj} = 0$, para $j = 1, \dots, m$, por ser m un estado absorbente.

Dada la q-matriz del proceso, se calculan las probabilidades de transición resolviendo las ecuaciones de Kolmogorov, que en forma matricial resultan

$$\frac{d}{dt} P(t) = P(t) \cdot Q$$

Estas ecuaciones tienen solución única con condiciones iniciales $P(0)=I$ (matriz identidad de orden m). Dicha solución es $P(t) = e^{Qt}$,

$$P(t) = e^{Qt} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(Qt)^n}{n!}.$$

1.3.2. Función de verosimilitud

Se construye la función de verosimilitud en el caso homogéneo utilizando directamente las probabilidades de transición en la función de verosimilitud (Kalbfleisch y Lawless, 1985; Gentleman et al., 1994). Esta es de utilidad para observaciones discretas. El seguimiento de las pacientes ha sido mensual por lo que se tienen buenas aproximaciones de los instantes de transición y censura. Se ha implementado un programa con el paquete *Mathematica* que calcula por Newton-Raphson las estimaciones de los parámetros del modelo así como el error estándar.

Se observan n ítems durante un tiempo, y se anotan los estados ocupados en los instantes de observación. Se tienen así n funciones muestrales independientes observadas de un proceso de Markov homogéneo. Para cada ítem i se tienen m_i tiempos de cambio de estado, siendo el último tiempo de censura o de fallo. Vamos a considerar que dichos tiempos son

$$0 = t_{i,0} < t_{i,1} < t_{i,2} < \dots < t_{i,m_i}.$$

Todos los ítems comienzan en el estado 1 y en estos tiempos los estados que ocupa el ítem i son

$$l = x_0^i, x_1^i, x_2^i, \dots, x_{m_i}^i.$$

Dados los m_i tiempos de observación y los estados que ocupa el ítem i en dichos tiempos, éste aporta a la función de verosimilitud el factor

$$\prod_{r=1}^{m_i} p_{x_{r-1}^i, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1}; \theta),$$

donde $\theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_b)$ designa el vector de parámetros a estimar. En las aplicaciones los parámetros a estimar son las intensidades de transición. Considerando los n ítems, la función de verosimilitud es de la forma

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n \prod_{r=1}^{m_i} p_{x_{r-1}^i, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1}; \theta) \quad (1.1)$$

Se desea estimar el vector de parámetros θ maximizando la función de verosimilitud (1.1). A partir de aquí se calcula el vector score, de componentes

$$S_u(\theta) = \frac{\partial \log L}{\partial \theta_u} = \sum_{i=1}^n \sum_{r=1}^{m_i} \frac{\partial p_{x_{r-1}, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1}) / \partial \theta_u}{p_{x_{r-1}, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1})} \quad (1.2)$$

para $u = 1, \dots, b$.

Las raíces de la expresión (1.2) se calculan usando el método Newton-Raphson, para ello es necesario obtener las segundas derivadas

$$M_{uv}(\theta) = \frac{\partial^2 \log L}{\partial \theta_u \partial \theta_v} = \sum_{i=1}^n \sum_{r=1}^{m_i} \left[\frac{\frac{\partial^2 p_{x_{r-1}, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1})}{\partial \theta_u \partial \theta_v}}{p_{x_{r-1}, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1})} - \frac{\frac{\partial p_{x_{r-1}, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1})}{\partial \theta_u}}{p_{x_{r-1}, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1})} \cdot \frac{\frac{\partial p_{x_{r-1}, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1})}{\partial \theta_v}}{p_{x_{r-1}, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1})} \right] \quad (1.3)$$

para $u, v = 1, \dots, b$.

El método iterativo para estimar el vector de parámetros dado un vector semilla θ_0 es

$$\theta_{n+1} = \theta_n - M(\theta_n)^{-1} S(\theta_n).$$

Para calcular las estimaciones de los parámetros se ha realizado un programa con *Mathematica*. Este programa implementa el método iterativo de Newton-Raphson para hallar los ceros del vector score. Este método converge más rápidamente que el método quasi-Newton utilizado por Kalbfleisch & Lawless (1985). Una vez estimados los parámetros se pueden estimar las probabilidades de transición, así como la forma paramétrica de la función de supervivencia. Si el vector de probabilidades iniciales para los

estados transitorios es $\eta = (\eta_1, \dots, \eta_{m-1})$, la función de supervivencia viene dada por

$$\bar{F}(t) = \sum_{j=1}^{m-1} \sum_{i=1}^{m-1} \eta_i p_{ij}(t), \quad t \geq 0. \quad (1.4)$$

1.4. Aplicación al conjunto de datos

Previamente a la aplicación del modelo se ha contrastado la hipótesis markoviana para ver si los tiempos de transición son independientes de la historia del proceso en cada estado. Esto se hace aplicando un test de hipótesis que usa el modelo de Cox de riesgo competitivo (Kalbfleisch y Prentice, 1980). El p-valor que se obtiene cuando se aplica este test al conjunto de observaciones es igual a 0.1119 no teniendo evidencia empírica para rechazar la hipótesis nula de procedencia Markoviana de los datos.

1.4.1. Probabilidades de transición

Los métodos anteriormente descritos se van a aplicar al conjunto de datos de la Sección 1.2.1. La q-matriz del proceso tiene la forma

$$Q = \begin{pmatrix} -(q_{12} + q_{13}) & q_{12} & q_{13} \\ 0 & -q_{23} & q_{23} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

y la matriz de probabilidades de transición $P(t)$ se calcula resolviendo las ecuaciones adelantadas de Kolmogorov, obteniéndose

$$\begin{pmatrix} e^{-(q_{12}+q_{13})t} & \frac{q_{12}}{q_{23}-q_{12}-q_{13}}(e^{-(q_{12}+q_{13})t} - e^{-q_{23}t}) & 1-p_{11}(t)-p_{12}(t) \\ 0 & e^{-q_{23}t} & 1-e^{-q_{23}t} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (1.5)$$

Conocida la forma paramétrica de las probabilidades de transición y el vector de probabilidades iniciales $\eta = (1,0)$, se puede construir la función de supervivencia estimada a partir de (1.4),

$$\bar{F}(t) = \frac{1}{q_{23}-q_{12}-q_{13}} [(q_{23}-q_{13})e^{-(q_{12}+q_{13})t} - q_{12}e^{-q_{23}t}]. \quad (1.6)$$

1.4.2. Estimación de parámetros

Se ha estimado la q-matriz del proceso a partir de la función de verosimilitud (1.1) obteniendo los resultados de la Tabla 1.5. Se observa que la mayor intensidad de transición estimada es la 2→3, lo cual indica la importancia que va a tener la recidiva en la evolución de la enfermedad.

Dada la q-matriz estimada, \hat{Q} , se pueden estimar los tiempos medios de permanencia en el estado 1 y en el estado 2. Una enferma operada de cáncer de mama permanece sin recaída un tiempo medio de $1/\hat{q}_1 = 138.696$ meses (~11 años y seis meses), por otro lado si una enferma recae permanece un tiempo medio hasta la muerte de $1/\hat{q}_2 = 25.38$ meses (~2 años y 1 mes).

Tabla 1.5. Estimaciones máximo verosímiles de las intensidades de transición

	Parámetros	Estimaciones
Modelo homogéneo	\hat{q}_{12} (e.s.)	0.00547 (0.00052815)
	\hat{q}_{13} (e.s.)	0.00174 (0.000411106)
	\hat{q}_{23} (e.s.)	0.0394 (0.0020281)

1.4.3. Probabilidades de transición estimadas

Estimada la q-matriz del proceso se puede estimar la forma paramétrica de las probabilidades de transición a partir de (1.5). Se han representado gráficamente estas probabilidades de transición en las Figuras 1.2 a 1.5.

Se advierte en la Figura 1.2 que la probabilidad de recidiva aumenta durante los primeros meses de permanencia en estado 1, y después tiende lentamente a estabilizarse en valores pequeños (a partir de los 250 meses es aproximadamente 0.03).

Observando la Figura 1.3 se puede ver como la probabilidad de muerte desde el estado 1 aumenta continuamente. Al principio estas probabilidades siguen una curva convexa hasta aproximadamente los cincuenta meses, en este punto hay una inflexión y la probabilidad aumenta. El crecimiento se produce de manera mucho más lenta que en el caso de la transición de recaída a muerte.

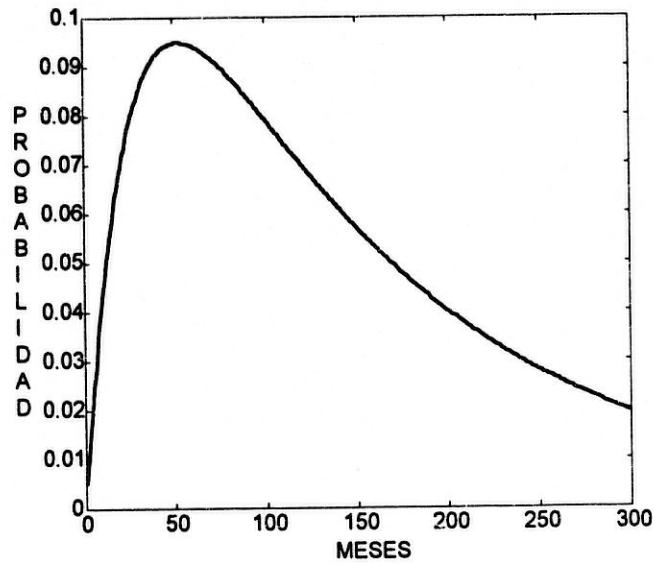


Figura 1.2 Probabilidad de transición 1→2

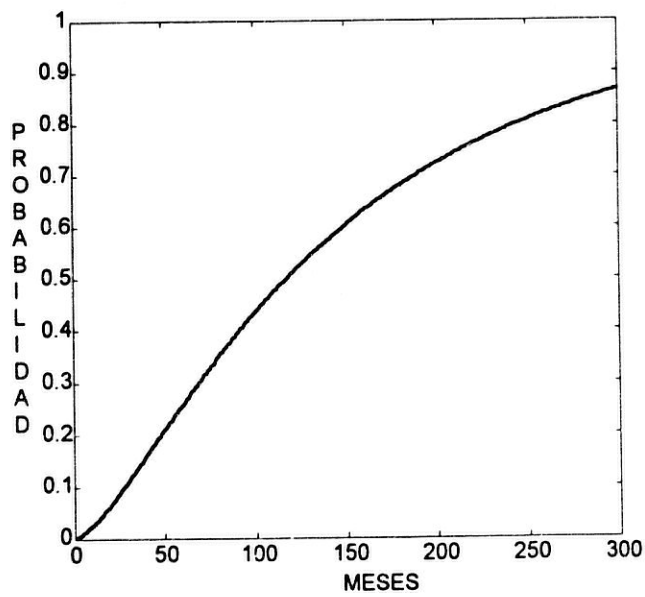


Figura 1.3 Probabilidad de transición 1→3

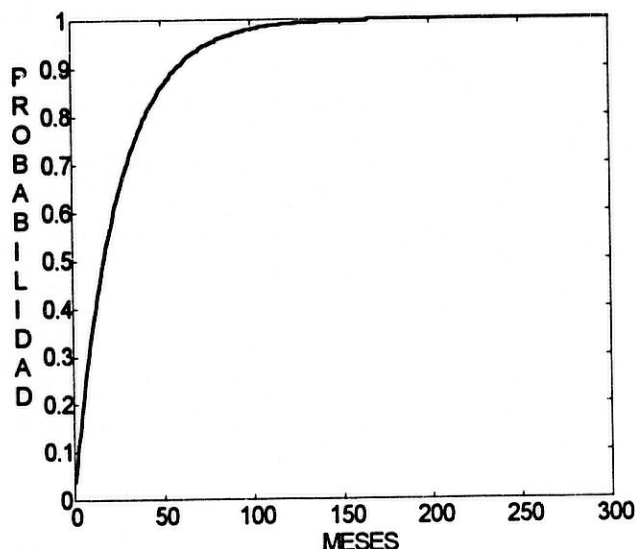


Figura 1.4 Probabilidad de transición 2→3

Las enfermas con recidiva tienen una probabilidad de muerte que aumenta muy rápidamente durante los primeros 60 meses, y a partir de ese tiempo la probabilidad se estabiliza en un valor muy próximo a la unidad (Figura 1.4).

Si se analiza la probabilidad de permanencia en el estado 1 (Figura 1.5), se puede observar que decrece continuamente, siendo la probabilidad de permanecer en el estado 1 especialmente pequeña a partir de 150 meses.

La intensidad de transición de 2 a 3 estimada es la mayor de todas las intensidades de transición, esto implica que la probabilidad de morir cuando se ha recaído crezca rápidamente, llegando a ser casi uno a los seis primeros años. Se deduce del estudio gráfico y analítico de las probabilidades de transición y las probabilidades de permanencia, que los primeros años después de la operación quirúrgica son la etapa más decisiva para la supervivencia al cáncer de mama, la probabilidad de recidiva es muy

alta y si esto ocurre, la probabilidad de morir es muy elevada. Si no se recae en los primeros años la esperanza de vida crece considerablemente. En la Figura 1.5 se puede ver la probabilidad de permanencia en el estado 1, es decreciente. La probabilidad de permanencia en el estado 2 tiene como representación gráfica la curva complementaria de la Figura 1.4, también es decreciente pero con velocidad totalmente distinta, la probabilidad de permanecer en el estado 2 decrece mucho más rápido que la probabilidad de permanecer en el estado 1.

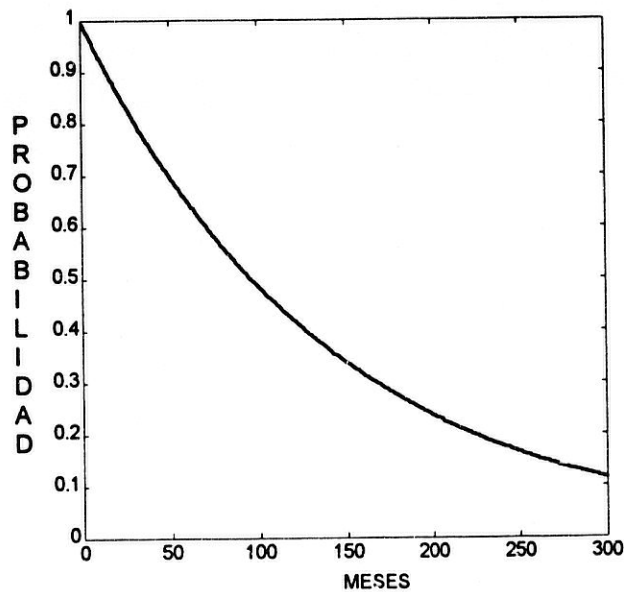


Figura 1.5 Probabilidad de permanencia en el estado 1

1.4.4. Funciones de supervivencia

Una vez analizadas las probabilidades de transición, se ha realizado un estudio de la supervivencia comparando la supervivencia estimada en el modelo y la correspondiente supervivencia empírica dada por el estimador producto límite (Figura 1.6). El tiempo medio de vida obtenido con este

estimador (calculado hasta el último tiempo de fallo observado de 252 meses) es 142.18 meses. Si se calcula el tiempo medio de vida siguiendo el modelo, truncado en el tiempo 252, es de 131.58 meses. En nuestro estudio es más interesante el ajuste de los diez primeros años pues la cola de la distribución es menos fiable debido al alto número de censura. En la Tabla 1.6 se presentan las probabilidades de supervivencia a distintos tiempos.

Tabla 1.6. Probabilidades de sobrevivir a los 2, 4, 6, 8, 10 y 12 años

Tiempo (meses)	24	48	72	96	120	144
Kaplan-Meier	0.8957	0.7157	0.5939	0.5397	0.5193	0.4945
Modelo	0.9180	0.8020	0.6862	0.5817	0.4910	0.4137

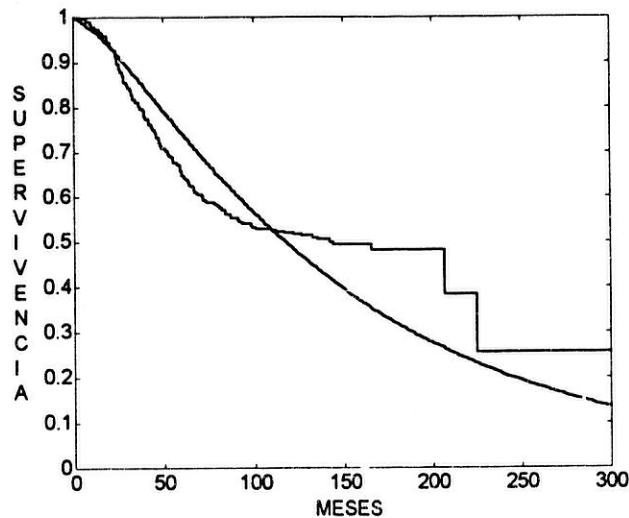


Figura 1.6. Funciones de supervivencia empírica (función escalonada) y según el proceso de Markov homogéneo (línea continua)

1.5. Incorporación de covariables en el modelo

La incorporación de covariables en el proceso de Markov homogéneo se hace a través de las intensidades de transición siguiendo el modelo de Cox. Así será posible estudiar los efectos de los factores que pueden influir en la transición entre estados y en los tiempos de permanencia en los distintos estados del proceso, y en particular en el tiempo de supervivencia. Distintos autores han aplicado este modelo en análisis de supervivencia. Ying Lu et al. (1994) desarrollan un modelo con covariables no decreciente con cuatro estados para analizar la evolución del SIDA, considerando un vector de parámetros fijo para todas las transiciones. Marshall et al. (1995) consideran un proceso Markoviano con covariables con cuatro estados en el estudio de la retinopatía diabética. En las aplicaciones estos autores consideran una sola covariable. En esta Sección se extienden estos trabajos introduciendo un vector de covariables multidimensional distinto para cada transición, y se resuelve computacionalmente el problema de la estimación de parámetros construyendo programas especiales con el programa *Matlab*.

1.5.1. Función de verosimilitud

Sea el modelo de Markov descrito en la Sección 1.3. Representamos el vector de covariables por $z' = (z_1, \dots, z_c)$ (z' = vector traspuesto de z). Las intensidades de transición que se van a considerar son

$$q_{ij}(z) = \lambda_{ij} \exp\{z' \beta_{ij}\}, \quad i \neq j, \quad i, j \in E,$$

$$q_{ii}(z) = -q_i(z) = -\sum_{j \neq i} q_{ij}(z); \quad i \in E,$$

donde $\beta_{ij}' = (\beta_{ij}^1, \dots, \beta_{ij}^c)$ es el vector de parámetros de regresión asociado al vector de covariables z para la transición $i \rightarrow j$, y λ_{ij} es la intensidad de transición base entre los estados $i \rightarrow j$. El efecto de la covariable k -ésima en

la transición $i \rightarrow j$ es medida por el coeficiente β_{ij}^k . Las probabilidades de transición para un vector de covariables z , se pueden hallar resolviendo las ecuaciones de Kolmogorov. La probabilidad de pasar del estado i al j en un tiempo t , cuando afecta un vector de covariables z , se va a notar por $p_{ij}(t; z)$.

Para estimar los parámetros del proceso creciente, se ha construido la función de verosimilitud a partir de las probabilidades de transición, las cuales dependen de un total de $m(m-1)(1+c)/2$ parámetros. Razonando como en el modelo sin covariables y manteniendo la notación, conocido el vector de covariables que afecta al ítem i -ésimo, z_i , éste contribuye a la función de verosimilitud con el factor

$$\prod_{r=1}^{m_i} p_{x_{r-1}^i, x_r^i}(t_{i,r} - t_{i,r-1}; z_i).$$

La función de verosimilitud para los n ítems tiene la expresión formal

$$L = \prod_{i=1}^n \prod_{r=1}^{m_i} p_{x_{r-1}^i, x_r^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r}; z_i). \quad (1.7)$$

El conjunto de parámetros lo forman las intensidades de transición base y los vectores de parámetros de regresión de las covariables.

1.5.2. Probabilidades de transición

A partir de la función de verosimilitud anterior se calculan los parámetros del proceso. En el caso que nos ocupa se va a analizar el efecto de los distintos tratamientos en las transiciones de la enfermedad, en el tiempo de permanencia en los distintos estados y en la supervivencia. Para ello se ha tomado como vector de covariables $z' = (z_1, z_2, z_3)$, siendo $z_1 = RT$ (radioterapia), $z_2 = HT$ (hormonoterapia) y $z_3 = CT$ (quimioterapia) variables dicotómicas que toman el valor 1 si el correspondiente tratamiento no ha sido aplicado y 0 si lo ha sido. Estos tratamientos han sido aplicados

a las pacientes desde que fueron operadas hasta la recaída. Por lo tanto tenemos un modelo con 3 estados ($m = 3$), dos de ellos transitorios y el último absorbente, con un vector de covariables de tamaño 3 ($c = 3$).

La q-matriz del proceso es

$$Q(z) = \begin{pmatrix} -(\lambda_{12}e^{z\beta_{12}} + \lambda_{13}e^{z\beta_{13}}) & \lambda_{12}e^{z\beta_{12}} & \lambda_{13}e^{z\beta_{13}} \\ 0 & -\lambda_{23}e^{z\beta_{23}} & \lambda_{23}e^{z\beta_{23}} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Dada la q-matriz del proceso resolviendo las ecuaciones de Kolmogorov se obtienen las probabilidades de transición para un vector de covariables z con $t \geq 0$:

$$p_{11}(t; z) = e^{-(\lambda_{12}e^{z\beta_{12}} + \lambda_{13}e^{z\beta_{13}})t},$$

$$p_{12}(t; z) = \frac{\lambda_{12}e^{z\beta_{12}}}{\lambda_{23}e^{z\beta_{23}} - \lambda_{12}e^{z\beta_{12}} - \lambda_{13}e^{z\beta_{13}}} [e^{-(\lambda_{12}e^{z\beta_{12}} + \lambda_{13}e^{z\beta_{13}})t} - e^{-\lambda_{23}e^{z\beta_{23}}t}],$$

$$p_{13}(t; z) = 1 - p_{11}(t; z) - p_{12}(t; z), \quad (1.8)$$

$$p_{22}(t; z) = e^{-\lambda_{23}e^{z\beta_{23}}t},$$

$$p_{23}(t; z) = 1 - p_{22}(t; z).$$

Conocida la forma paramétrica de las probabilidades de transición la función de supervivencia, $\bar{F}(t; z) = 1 - p_{13}(t; z)$ es

$$\begin{aligned} \bar{F}(t; z) &= \frac{\lambda_{23}e^{z\beta_{23}} - \lambda_{13}e^{z\beta_{13}}}{\lambda_{23}e^{z\beta_{23}} - \lambda_{12}e^{z\beta_{12}} - \lambda_{13}e^{z\beta_{13}}} e^{-(\lambda_{12}e^{z\beta_{12}} + \lambda_{13}e^{z\beta_{13}})t} \\ &= -\frac{\lambda_{12}e^{z\beta_{12}}}{\lambda_{23}e^{z\beta_{23}} - \lambda_{12}e^{z\beta_{12}} - \lambda_{13}e^{z\beta_{13}}} e^{-\lambda_{23}e^{z\beta_{23}}t}. \end{aligned} \quad (1.9)$$

1.5.3. Estimación de parámetros

Se considera la cohorte de 300 individuos descrita en la Sección 1.2.2 para estimar los parámetros del proceso. El procedimiento es el método de máxima verosimilitud utilizando las expresiones (1.7) y (1.8). Estas estimaciones se han calculado con el paquete *Matlab*, que utiliza el algoritmo Nelder-Mead, método iterativo directo y no requiere el cálculo de gradientes ni usar derivación. La semilla se ha tomado con el siguiente criterio: para las razones de azar base λ_{ij} , se han tomado las estimaciones máximo verosímiles del modelo de Markov homogéneo sin covariables, y para los vectores de parámetros de regresión de las covariables, β_{ij} , se consideran los valores estimados con el modelo de Cox. La semilla es la dada en la Tabla 1.7.

Tabla 1.7. Semilla considerada para calcular las estimaciones de los parámetros

Parámetros	Semilla
λ_{12}	0.00547
λ_{13}	0.00174
λ_{23}	0.0394
β_{12}	(1.7430, 0.2859, 0.5534)
β_{13}	(0.5488, 0.1091, 0.3691)
β_{23}	(-0.1368, 0.2904, -0.0851)

Tomando esta semilla se calculan las estimaciones máximo verosímiles de los parámetros. Dichas estimaciones están dadas en la Tabla 1.8. El logaritmo de la función de verosimilitud evaluada en el vector de estimaciones máximo verosímiles es $\log L = -583.9835$.

Tabla 1.8. Estimaciones de los parámetros del modelo homogéneo con covariables

Parámetros	Estimaciones	Error estándar
λ_{12}	0.00199	0.00064
λ_{13}	0.00424	0.00126
λ_{23}	0.03521	0.01059
β_{12}	(1.69475, 0.54231, 0.74833)	(0.25514, 0.27721, 0.23130)
β_{13}	(-1.37801, -0.27761, 0.34421)	(1.58719, 0.36017, 0.35389)
β_{23}	(0.06716, 0.22393, -0.32779)	(0.29743, 0.32016, 0.27093)

Las intensidades de transición base representan la razón de cambio para sujetos estándar de la cohorte. La estimación de dicha intensidad a la recaída en el período de un mes es aproximadamente 0.002, así el número medio de recaídas en un año es $0.002 \times 12 \times 300 = 7.2$. El promedio para la transición 1→3 es $0.004 \times 12 \times 300 = 14.4$, aproximadamente dos veces el promedio de la transición 1→2.

El vector de parámetros de regresión β_{ij} se puede interpretar como en el modelo de Cox. Si el parámetro de regresión asociado a una covariable de una determinada transición es negativo, dicha covariable aumenta el riesgo de cambio de estado. Observando las estimaciones de los parámetros se advierte cómo los tres tratamientos disminuyen el riesgo de recidiva, especialmente la radioterapia. Por otro lado, si no se produce esta recidiva, y se produce directamente el fallecimiento, la radioterapia y la hormonoterapia actúan negativamente, aumentan el riesgo de muerte, si bien se ha de considerar el error estándar de las estimaciones. Finalmente comentar también que si una enferma recae, el tratamiento quimioterapia

aplicado hasta esta recidiva influye para la paciente aumentado el riesgo de muerte. La Tabla 1.9 muestra las estimaciones de las intensidades de transición para los distintos tratamientos. La intensidad de transición q_{ij} representa el riesgo que tiene una enferma de cambiar del estado i al estado j .

Tabla 1.9. Intensidades de transición ante distintos tratamientos

Tratamientos	\hat{q}_{12}	\hat{q}_{13}	\hat{q}_{23}
CT	0.0186	0.0008	0.0471
RT-CT	0.0034	0.0032	0.0440
HT-CT	0.0108	0.0011	0.0377
RT-HT-CT	0.0020	0.0042	0.0352
Sin tratamiento	0.0394	0.0011	0.0339
RT	0.0072	0.0045	0.0317
HT	0.0229	0.0015	0.0271
RT-HT	0.0042	0.0060	0.0254

1.5.4. Probabilidades de transición estimadas

Una vez obtenidas las intensidades de transición se han calculado las estimaciones de las probabilidades de transición a partir de (1.8). Analizando las probabilidades de transición $1 \rightarrow 2$ se puede resaltar como los tratamientos con menor probabilidad de recidiva son aquéllos en que aparece la covariable RT, observando el poco efecto de la covariable CT. En las Figuras 1.7 a 1.9 se representan gráficos comparativos de la influencia de diferentes tipos de tratamientos en la transición $1 \rightarrow 2$. Se incluyen en esta Memoria estas gráficas a modo de ilustración. El estudio detallado de la influencia de las covariables en las transiciones $1 \rightarrow 3$ y $2 \rightarrow 3$ ha sido hecho por el autor. La importancia del estudio completo desde el punto de vista médico resulta obvio.

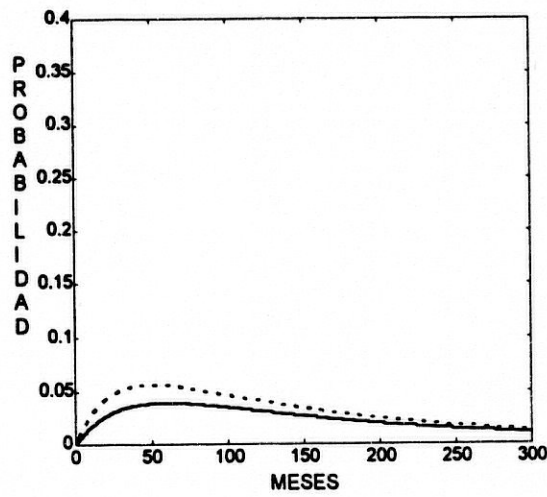


Figura 1.7. Probabilidad de transición 1→2 con tratamiento RT-HT-CT (línea continua) y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

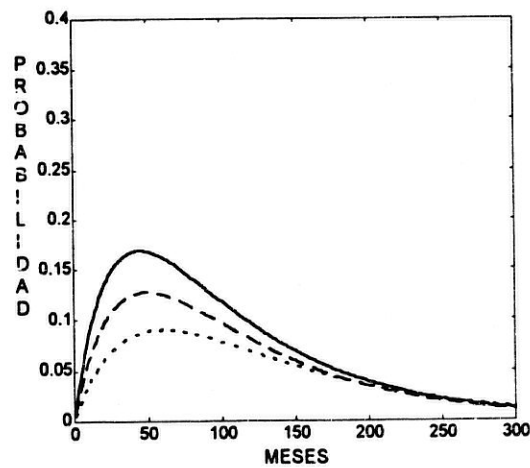


Figura 1.8. Probabilidad de transición 1→2 con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos), y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

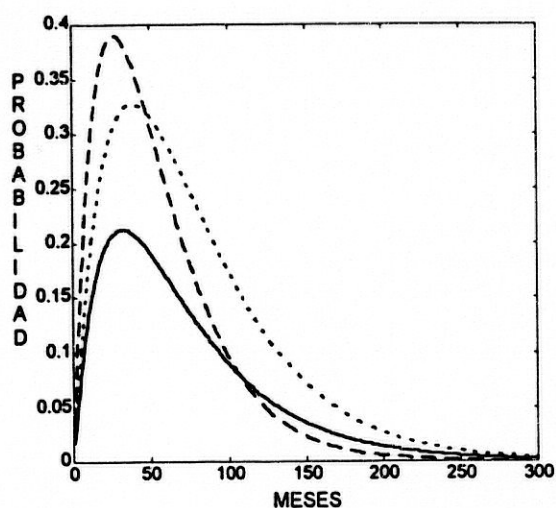


Figura 1.9. Probabilidad de transición de 1→2 con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos corto), y sin tratamiento (línea discontinua trazos largo)

1.5.5. Funciones de supervivencia

Una vez estimados los parámetros del proceso se estiman las funciones de supervivencia (1.9) para distintos tratamientos. A partir de las estimaciones de las funciones de supervivencia se ha construido una tabla de vida del cáncer de mama para los diferentes grupos de pacientes según el tratamiento recibido en diferentes instantes de tiempo siguiendo el modelo homogéneo (Tabla 1.10). Se puede observar que el estar sometido a un determinado tratamiento no siempre aumenta la probabilidad de sobrevivir. En los primeros cuatro años la probabilidad de sobrevivir es alta, pero a los ocho años, sólo las combinaciones RT-CT y RT-HT-CT obtienen una probabilidad de sobrevivir mayor de 0.5, y en este caso el tratamiento HT no tiene un efecto considerable.

Tabla 1.10. Probabilidad de sobrevivir a los 4, 8, 10 y 12 años según tratamientos

Supervivencia				
Tratamiento	4 años	8 años	10 años	12 años
RT-HT-CT	0.7798	0.5852	0.5050	0.4352
RT-CT	0.7827	0.5758	0.4916	0.4194
HT-CT	0.7330	0.4412	0.3354	0.2535
RT-HT	0.7011	0.4559	0.3628	0.2872
RT	0.6953	0.4228	0.3236	0.2463
CT	0.5874	0.2509	0.1594	0.1006
HT	0.6288	0.2813	0.1784	0.1106
Sin trat.	0.4603	0.1279	0.0632	0.0304

Se han representado curvas de supervivencia para diferentes tratamientos obtenidas a partir del modelo y se comparan entre ellas. El estudio de estas curvas permite agrupar ciertos tratamientos que tienen curvas de supervivencia similares, pero que entre estos grupos presentan diferencias en la forma del decrecimiento. El primer grupo está formado por los tratamientos RT-HT-CT y RT-CT (Figura 1.10), el segundo por los tratamientos HT-CT, RT-HT y RT (Figura 1.11) y el tercero por los tratamientos CT, HT y por los que no han sido tratados (Figura 1.12). Se advierte que el efecto del tratamiento HT en la supervivencia, cuando es el único tratamiento o en combinación con los demás es muy pequeño. La supervivencia cuando se aplica el tratamiento RT es muy similar a la que resulta cuando se aplica HT-CT. En la Figura 1.12 se puede ver como las tres curvas de supervivencia que tienen un decrecimiento más pronunciado son las que corresponden a los tratamientos CT, HT y la correspondiente a los no tratados.

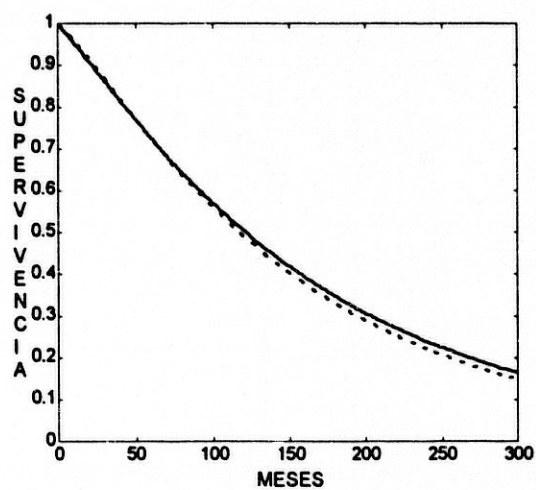


Figura 1.10. Probabilidad de sobrevivir con tratamiento RT-HT-CT (línea continua) y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

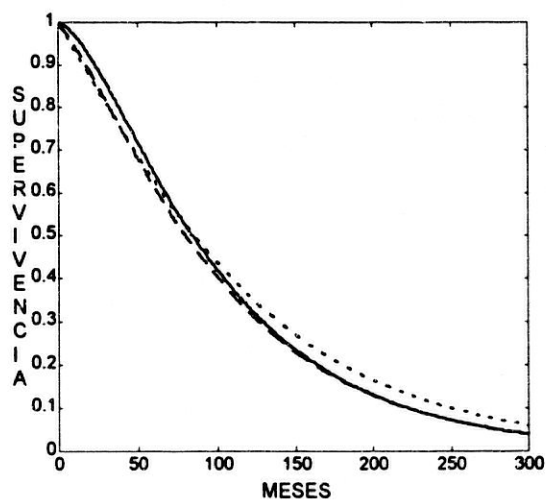


Figura 1.11. Probabilidad de sobrevivir con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos), con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

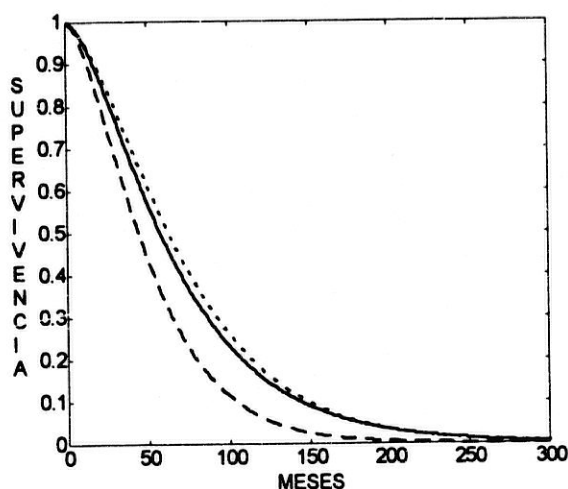


Figura 1.12. Probabilidad de sobrevivir con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos cortos), y sin tratamiento (línea discontinua trazos largos)

1.5.6. Bondad del ajuste

Se estudia en esta sección la bondad del ajuste de los resultados obtenidos con este modelo comparando las funciones de supervivencia de los distintos tratamientos con las correspondientes funciones de supervivencia empíricas. Se eligen los tratamientos que son aplicados a un número considerable de pacientes y se han representado sólo algunas gráficas. Las Figuras 1.13 y 1.14 muestran dos de estas gráficas comparativas. El intervalo de tiempo en que estas gráficas se han representado es el de los diez primeros años, ya que a partir de este tiempo casi todos los datos son censurados, por lo que hay poca información y la tendencia de las curvas es casi constante.

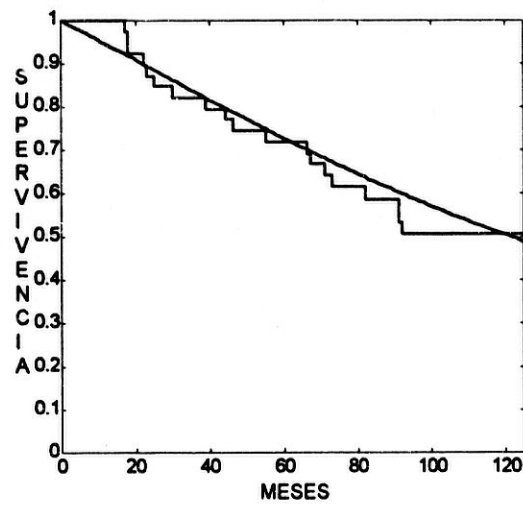


Figura 1.13. Curvas de supervivencia empírica y teórica para pacientes sometidas al tratamiento RT-HT-CT

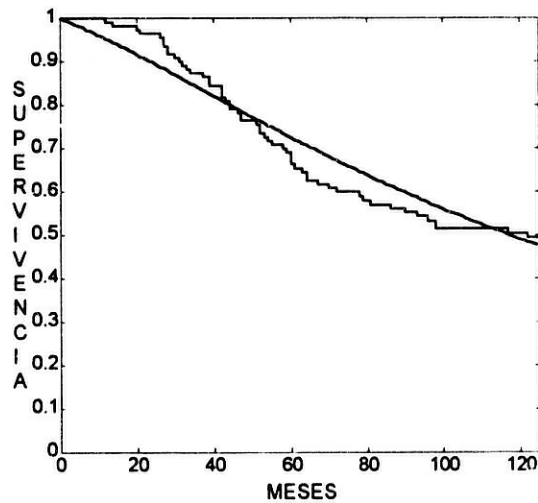


Figura 1.14. Curvas de supervivencia empírica y teórica para pacientes sometidas al tratamiento RT-CT

El test de bondad del ajuste que se aplica es el siguiente (Lawless, 1982). Se considera una tabla de vida con intervalos $I_j = [l_{j-1}, l_j[$ con $j=1, \dots, k+1$, donde el intervalo I_j tiene n_j individuos en riesgo en l_{j-1} , d_j tiempos de fallo y w_j tiempos de censura. Para modificar el test χ^2 o el test de razón de verosimilitudes apropiadamente se deben dar distintas suposiciones sobre la censura, en este caso se va a considerar que la censura ocurre sólo al final de cada intervalo. Aquí se aplica el test de razón de verosimilitudes, análogamente se puede obtener el desarrollo para el test χ^2 .

Sea $S_j = S(l_j)$ la probabilidad de sobrevivir al intervalo I_j y sea $s_j = S_j / S_{j-1}$ la probabilidad de sobrevivir al intervalo I_j dado que sobrevive al comienzo de dicho intervalo. Considerando independencia entre los tiempo de vida y los tiempos de censura, la función de verosimilitud viene dada por,

$$L = \prod_{j=1}^k (S_{j-1} - S_j)^{d_j} S_j^{w_j}.$$

Notar que $S_j = s_1 s_2 \dots s_j$ y llamando $q_j = 1 - s_j$ podemos expresar la función de verosimilitud como

$$L = \prod_{j=1}^k q_j^{d_j} s_j^{n_j - d_j},$$

donde $n_j = n - \sum_{i=1}^{j-1} (d_i + w_i)$ es el número de individuos en riesgo en l_{j-1} .

Se considera la hipótesis nula

$$H_0 : s_j = s_{j0}, \quad j=1, \dots, k.$$

Maximizando la función de verosimilitud se puede hallar el estimador máximo verosímil de s_j ,

$$\hat{s}_j = \frac{n_j - d_j}{n_j}, \quad j=1, \dots, k.$$

Con los estimadores máximo verosímiles de s_j bajo H_0 notados por \tilde{s}_{j0} , el estadístico de razón de verosimilitud para contrastar la hipótesis nula es

$$\Lambda = 2 \sum_{j=1}^k d_j \log \left(\frac{d_j}{\tilde{d}_{j0}} \right) + 2 \sum_{j=1}^k (n_j - d_j) \log \left(\frac{n_j - d_j}{n_j - \tilde{d}_{j0}} \right),$$

donde $\tilde{d}_{j0} = n_j(1 - \tilde{s}_{j0})$ es el número esperado de muertes en I_j bajo la hipótesis nula.

Bajo independencia entre los tiempos de vida y de censura, se puede probar que si \tilde{s}_{j0} tiene s parámetros desconocidos, la distribución límite de Λ bajo H_0 es $\chi^2_{(k-s)}$. Si los estimadores máximo verosímiles de los parámetros de la función de supervivencia no han sido estimados considerando datos agrupados, la distribución límite de Λ está acotada entre una $\chi^2_{(k)}$ y una $\chi^2_{(k-s)}$, pudiendo utilizarse ambas distribuciones para acotar el nivel de significación exacto.

En la aplicación de este test al conjunto de datos la hipótesis nula toma la forma

$$H_0 : s_j(z) = \frac{1 - p_{13}(I_j; z)}{1 - p_{13}(I_{j-1}; z)} ; j = 1, \dots, k,$$

siendo $s_j(z)$ la probabilidad de sobrevivir al intervalo $I_j = [I_{j-1}, I_j]$, dado que sobrevive al comienzo de dicho intervalo, cuando actúa el vector de covariables z . El estadístico de contraste Λ es el de razón de verosimilitudes. Se ha aplicado este test considerando intervalos de amplitud 6 meses para varias curvas de supervivencia según tratamientos. El número de parámetros estimados es $s = 12$.

Los resultados de estos contrastes se pueden ver en la Tabla 1.11. En el tratamiento RT-CT hay diferencia significativa entre las dos curvas ya

que el p-valor está comprendido entre [0.000087, 0.011011] (Figura 1.14). En la comparación entre las funciones de supervivencia para el tratamiento RT-HT-CT, hay diferencia significativa entre las dos curvas (Figura 1.13), ya que el p-valor está en el intervalo [0.039058, 0.433698]. El ajuste en el caso del tratamiento RT muestra también diferencia entre ambas curvas, mientras que en el caso del tratamiento CT o de no tratamiento se puede considerar que no hay diferencia significativa entre ambas curvas. Se advierte que en general los ajustes no son buenos, por lo que se hace preciso buscar nuevos modelos que permitan un mejor ajuste de los datos.

Tabla 1.11. Test de bondad de ajuste para la supervivencia según tratamientos

Tratamientos	k	Λ	p-valor con χ_k^2	p-valor con χ_{k-s}^2
RT-HT-CT	33	33.6948	0.433698	0.039058
RT-CT	33	54.3645	0.011011	0.000087
RT	31	34.2479	0.237037	0.009839
CT	28	25.7917	0.415507	0.057031
Sin tratamiento	43	42.4507	0.494991	0.082497

1.5.7. Modelo simplificado

En muchas ocasiones es interesante contrastar la igualdad entre distintos parámetros del proceso. Por ejemplo, se puede contrastar la igualdad de distintos vectores de regresión del vector de covariables para estudiar si el efecto del vector de covariables es el mismo en distintas transiciones. También puede interesar estudiar si el vector de covariables afecta en una determinada transición contrastando la igualdad a cero del

correspondiente vector de parámetros de regresión. Esta operación a veces puede simplificar el modelo notablemente.

En el modelo estudiado en esta sección hay un total de 12 parámetros, tres intensidades de transición base, y nueve coeficientes de regresión. Se ha podido observar que si se contrasta en un modelo de Cox la hipótesis $\beta_{23} = (0,0,0)$ no se rechaza. Esto nos hace considerar el modelo anterior y contrastar esta hipótesis usando el test de razón de verosimilitudes. Si θ^0 es el verdadero valor del parámetro θ , entonces el estadístico de razón de verosimilitud tiende asintóticamente a una distribución χ^2 con b grados de libertad, siendo b la dimensión de θ y $\hat{\theta}$ el estimador máximo verosímil de θ . Asintóticamente se tiene

$$\Lambda = -2 \log \frac{L(\theta^0)}{L(\hat{\theta})} \rightarrow \chi_{(b)}^2.$$

Si θ se divide como $\theta = (\theta_1, \theta_2)$ y el verdadero valor de θ_1 es θ_1^0 entonces es válida la siguiente modificación, la aproximación asintótica es

$$\Lambda = -2 \log \frac{\max_{\theta_2} L(\theta_1^0, \theta_2)}{\max_{\theta_1, \theta_2} L(\theta_1, \theta_2)} \rightarrow \chi_{(s)}^2,$$

donde s es la dimensión de θ_1 .

La hipótesis nula será

$$H_0 \equiv \beta_{23} = (0,0,0).$$

El vector de parámetros es ahora $\theta_2 = (\lambda_{12}, \beta_{12}, \lambda_{13}, \beta_{13}, \lambda_{23})$ y $\theta_1^0 = (0,0,0)$, y el estadístico de contraste Λ se distribuye como una χ^2 con tres grados de libertad. El valor experimental del estadístico es 4.1712 con un p-valor de 0.243561. Por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula y simplificamos el modelo, siendo ahora la q-matriz,

$$Q(z) = \begin{pmatrix} -(\lambda_{12}e^{z\beta_{12}} + \lambda_{13}e^{z\beta_{13}}) & \lambda_{12}e^{z\beta_{12}} & \lambda_{13}e^{z\beta_{13}} \\ 0 & -\lambda_{23} & \lambda_{23} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Se han estimado los parámetros del modelo por máxima verosimilitud obteniendo que $\log L = -584.9195$, aplicando la función de verosimilitud (1.7) con las probabilidades de transición asociadas a la anterior q-matriz. Las estimaciones de los parámetros se pueden ver en la Tabla 1.12.

Se puede observar la similitud entre estas estimaciones y las dadas en la Tabla 1.8 del modelo completo. Este modelo es más simple, con nueve parámetros. Debido a la similitud entre las estimaciones de los parámetros de este modelo simplificado y el modelo principal, las supervivencias según tratamientos también son parecidas así como las distintas probabilidades de transición.

Tabla 1.12. Estimaciones de los parámetros del modelo simplificado

Parámetros	Estimaciones	Error estándar
λ_{12}	0.00194	0.00060
λ_{13}	0.004339527	0.00123
λ_{23}	0.03532	0.00435
β_{12}	(1.71910, 0.49978, 0.80921)	(0.23763, 0.26386, 0.22766)
β_{13}	(-1.55879, -0.20760, 0.22666)	(1.69191, 0.32576, 0.34273)

En el modelo simplificado (nueve parámetros), la RT y HT incrementan el riesgo de muerte para pacientes que no recaen, debiendo considerar el error estándar de las estimaciones. Análogamente ocurre en el

modelo completo. El único tratamiento que hace decrecer el riesgo de muerte desde estado 1, es la quimioterapia.

Habiendo realizado el test con hipótesis nula $\beta_{23} = (0,0,0)$, se puede concluir que el efecto de los tratamientos después de la cirugía no es significativo para pacientes que recaen. En el caso de considerar su efecto, éste vendría dada por las estimaciones del modelo completo.

CAPÍTULO II

PROCESOS DE MARKOV NO HOMOGÉNEOS: SUBDIVISIÓN DE LA RECTA DE TIEMPOS

2.1. Introducción

Los procesos de Markov homogéneos han sido aplicados en supervivencia para estudiar la evolución de distintas enfermedades (ver referencias en el Capítulo I). En la aplicación del modelo homogéneo al conjunto de datos se han advertido algunos problemas en el ajuste (Tabla 1.11). Esto ha llevado a la necesidad de estudiar modelos no homogéneos. Pocos autores han utilizado procesos de Markov no homogéneos para su aplicación a un conjunto de datos. Frydman (1992) considera un proceso de Markov creciente no homogéneo con tres estados para estudiar la evolución del SIDA, utiliza un procedimiento no paramétrico para estimar las

intensidades de transición acumuladas mediante el método de máxima verosimilitud. Aalen et al. (1997) aplican un proceso de Markov no homogéneo considerando distintos puntos de corte en la recta de tiempos, y en cada uno de los subintervalos hace un estudio Markoviano de parámetro discreto. En este capítulo se extienden estos resultados anteriores. Se considera un proceso de Markov no homogéneo, y se lleva a cabo una aproximación a dicho proceso mediante una subdivisión de la recta de tiempos. En cada uno de los subintervalos se supone que el proceso se comporta como un modelo homogéneo. Se lleva a cabo un estudio similar al efectuado en el Capítulo I.

En la Sección 2.2 se ha desarrollado un test de hipótesis para contrastar si un proceso de Markov es homogéneo. Este test es una extensión del De Stavola (1988). Se mejora la precisión del estadístico de contraste a partir de las probabilidades de transición y no a partir de una aproximación de éstas utilizando el desarrollo de Taylor, y se contrasta la dependencia del tiempo de las intensidades de transición de todas las transiciones. Se ha desarrollado un programa con el paquete *Matlab* que contrasta la hipótesis nula de homogeneidad. El test obtenido es aplicado al conjunto de datos, rechazando la hipótesis nula de homogeneidad.

En el proceso de Markov no homogéneo desarrollado en la Sección 2.3, se considera que las intensidades de transición son constantes entre dos puntos de corte consecutivos. Se construye la función de verosimilitud para este modelo, y se obtienen expresiones para las probabilidades de transición y la función de supervivencia. Esto extiende los estudios de supervivencia al caso de modelos dinámicos. Distintos autores consideran distribuciones de tiempo de vida con función de riesgo distinta entre varios puntos de corte. Noura y Read (1990) para este mismo modelo anterior toman como función de riesgo base distintas distribuciones Weibull. Recknor y Gross (1994) aplican esta técnica en el modelo de azares proporcionales con función de riesgo base lineal distinta a trozos con un punto de corte, y lo aplican al estudio de la supervivencia de enfermos con mieloma múltiple. En ambos casos se estiman los parámetros por el método de máxima verosimilitud.

En la Sección 2.4 se aplican los resultados de la Sección 2.3 al conjunto de datos, estimando las funciones intensidades de transición y representando las probabilidades de transición y la función de supervivencia. Al final se comparan los resultados con los modelos homogéneo y empírico. Se ha desarrollado un programa computacional con el paquete *Mathematica* que calcula las estimaciones de los parámetros a partir de dicha función de verosimilitud.

En la Sección 2.5 se introducen covariables en el proceso no homogéneo estimando los parámetros por el método de máxima verosimilitud. Los resultados que se obtienen extienden la literatura sobre el tema al caso de procesos de Markov no homogéneos. La aplicación de los resultados al conjunto de datos permite obtener información sobre la evolución de las pacientes en función de los tratamientos, que son las covariables que se consideran. Diferentes curvas de supervivencia a distintos grupos de riesgo son representadas y comparadas con las correspondientes curvas empíricas. En estas curvas se estudia la bondad del ajuste utilizando el test de razón de verosimilitudes ya aplicado en el Capítulo I. La conclusión a la que se llega es que la aproximación no homogénea al conjunto de datos mejora la del modelo homogéneo. Se ha desarrollado un programa computacional con el paquete *Matlab* para la estimación de los parámetros, así como para la representación de las diferentes gráficas y el estudio del ajuste de las curvas.

2.2. Test de Homogeneidad

De Stavola (1988) aplicó un test de homogeneidad para contrastar la dependencia del tiempo de la intensidad de transición entre dos estados determinados. En dicho trabajo aproxima las probabilidades de transición no homogéneas mediante un desarrollo de Taylor de orden uno. En esta sección se extiende el trabajo de De Stavola contrastando la dependencia del tiempo de las intensidades de transición entre dos estados cualesquiera. Para poder aplicar el test es necesario conocer hasta las derivadas segundas

de las probabilidades de transición no homogéneas respecto del parámetro que introduce el test. Esto se hace resolviendo las ecuaciones diferenciales de Kolmogorov.

2.2.1. Construcción del estadístico de contraste

Sea $X = \{X(t), t \geq 0\}$ un proceso de Markov con espacio de estados $E = \{1, 2, 3\}$, estados 1 y 2 transitorios y estado 3 absorbente. Se va a contrastar si este es un proceso no homogéneo viendo si las intensidades de transición entre estados dependen del tiempo. Sean $\{\alpha_{ij}, i=1, 2; j=1, 2, 3\}$ las intensidades de transición estimadas por el método de máxima verosimilitud en el caso homogéneo. Para determinar si el proceso es o no homogéneo, De Stavola considera que la intensidad de transición $1 \rightarrow 2$ del proceso es de la forma $\rho_{12}(t) \approx \alpha_{12} + \epsilon t$; $t \geq 0$, aproxima las probabilidades de transición mediante un desarrollo de Taylor de orden 1 y contrasta la hipótesis nula $\epsilon = 0$.

Aquí se supone que las intensidades de transición son de la forma

$$\rho_{ij}(t) \approx \alpha_{ij} + \epsilon t ; t \geq 0, \text{ para todo } i, j \in E,$$

y se contrasta $H_0 \equiv \epsilon = 0$.

$p_{ij}(s, t)$, $0 \leq s \leq t$ denotan las probabilidades de transición desde el estado i en el tiempo s , al j , en el tiempo t , para todo i, j , que tienen como intensidades de transición las funciones $\rho_{ij}(t)$.

Sean n ítems independientes observados durante un tiempo, cada uno de los cuales sigue un proceso de Markov como el definido. Usaremos la notación de la Sección 1.3.2, de modo que dichos tiempos se denotan $0 = t_{i,0} < t_{i,1} < t_{i,2} < \dots < t_{i,m_i}$, donde el ítem i cambia de estado m_i veces, siendo el último tiempo de censura o de fallo. Todos los ítems comienzan en estado 1 y en estos tiempos los estados que ocupa el ítem i es $l = x_0^i, x_1^i, x_2^i, \dots, x_{m_i}^i$. La función de verosimilitud tiene la expresión

$$L = \prod_{i=1}^n \prod_{r=1}^{m_i} p_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}(t_{i,r-1}, t_{i,r}).$$

El vector Score y la varianza asintótica bajo la hipótesis nula son

$$S(0) = \left. \frac{\partial \log L}{\partial \varepsilon} \right|_{\varepsilon=0} = \sum_{i=1}^n \sum_{r=1}^{m_i} \frac{u_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}(t_{i,r-1}, t_{i,r})}{\pi_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}(t_{i,r} - t_{i,r-1})}$$

$$I(0) = \left. -\frac{\partial^2 \log L}{\partial \varepsilon^2} \right|_{\varepsilon=0} = \sum_{i=1}^n \sum_{r=1}^{m_i} \left[\frac{u_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}^2(t_{i,r-1}, t_{i,r})}{\pi_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}^2(t_{i,r} - t_{i,r-1})} - \frac{v_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}(t_{i,r-1}, t_{i,r})}{\pi_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}(t_{i,r} - t_{i,r-1})} \right],$$

siendo $\pi_{ij}(t-s)$ las probabilidades de transición en el caso homogéneo, $u_{ij}(s,t)$ las derivadas de $p_{ij}(s,t)$ respecto a ε evaluadas en $\varepsilon = 0$, y $v_{ij}(s,t)$ las segundas derivadas de $p_{ij}(s,t)$ respecto a ε evaluadas en $\varepsilon = 0$.

Asintóticamente,

$$\frac{S(0)}{I(0)^{1/2}} \rightarrow N(0,1),$$

por lo tanto para aplicar el test se deben calcular las cantidades $\pi_{ij}(t-s)$, $u_{ij}(s,t)$ y $v_{ij}(s,t)$. Estos cálculos se llevan a cabo a partir de las ecuaciones adelantadas de Kolmogorov,

$$\frac{d}{dt} P(s,t) = P'(s,t) = P(s,t) \cdot Q(t),$$

que aplicadas a este caso tienen la forma

$$p'_{11}(s, t) = -[\alpha_{13} + \alpha_{12} + 2\epsilon t]p_{11}(s, t) + [\alpha_{21} + \epsilon t]p_{12}(s, t),$$

$$p'_{12}(s, t) = [\alpha_{12} + \epsilon t]p_{11}(s, t) - [\alpha_{23} + \alpha_{21} + 2\epsilon t]p_{12}(s, t),$$

$$p'_{21}(s, t) = -[\alpha_{12} + \alpha_{13} + 2\epsilon t]p_{21}(s, t) + [\alpha_{21} + \epsilon t]p_{22}(s, t),$$

$$p'_{22}(s, t) = [\alpha_{12} + \epsilon t]p_{21}(s, t) - [\alpha_{21} + \alpha_{23} + 2\epsilon t]p_{22}(s, t).$$

Las probabilidades de transición en el caso homogéneo $\pi_{ij}(t-s)$ son calculadas como en el Capítulo I. Las funciones $u_{ij}(s, t)$ se calculan a partir de estas ecuaciones derivando en ambos miembros de las igualdades respecto de ϵ y evaluando en $\epsilon = 0$, quedando el sistema

$$u'_{11}(s, t) = -2t\pi_{11}(t-s) - (\alpha_{12} + \alpha_{13})u_{11}(s, t) + t\pi_{12}(t-s) + \alpha_{21}u_{12}(s, t),$$

$$u'_{12}(s, t) = t\pi_{11}(t-s) + \alpha_{12}u_{11}(s, t) - 2t\pi_{12}(t-s) - (\alpha_{21} + \alpha_{23})u_{12}(s, t),$$

$$u'_{21}(s, t) = -2t\pi_{21}(t-s) - (\alpha_{12} + \alpha_{13})u_{21}(s, t) + t\pi_{22}(t-s) + \alpha_{21}u_{22}(s, t),$$

$$u'_{22}(s, t) = t\pi_{21}(t-s) + \alpha_{12}u_{21}(s, t) - 2t\pi_{22}(t-s) - (\alpha_{21} + \alpha_{23})u_{22}(s, t).$$

Análogamente, derivando dos veces respecto ϵ en el primer sistema de ecuaciones y evaluando en $\epsilon = 0$ se tiene el sistema

$$v'_{11}(s, t) = -4tu_{11}(s, t) - (\alpha_{12} + \alpha_{13})v_{11}(s, t) + 2tu_{12}(s, t) + \alpha_{21}v_{12}(s, t),$$

$$v'_{12}(s, t) = 2tu_{11}(s, t) + \alpha_{12}v_{11}(s, t) - 4tu_{12}(s, t) - (\alpha_{21} + \alpha_{23})v_{12}(s, t),$$

$$v'_{21}(s, t) = -4tu_{21}(s, t) - (\alpha_{12} + \alpha_{13})v_{21}(s, t) + 2tu_{22}(s, t) + \alpha_{21}v_{22}(s, t),$$

$$v'_{22}(s, t) = 2tu_{21}(s, t) + \alpha_{12}v_{21}(s, t) - 4tu_{22}(s, t) - (\alpha_{21} + \alpha_{23})v_{22}(s, t).$$

Resolviendo estos sistemas se calcula $p_{ij}(s,t)$, $\pi_{ij}(t-s)$, $u_{ij}(s,t)$ y $v_{ij}(s,t)$ y se tiene el valor del estadístico para el test de homogeneidad.

2.2.2. Aplicación del test a un proceso de Markov no decreciente

El conjunto de datos sobre el que se trabaja se modela mediante un proceso de Markov creciente. Por esta razón se considera en esta sección la forma de las ecuaciones anteriores para un proceso de este tipo: $p_{ij}(s,t) = 0$ para $i > j$, y cualesquiera $s, t > 0$. Para esta clase de procesos se obtienen las siguientes expresiones para las probabilidades de transición y sus derivadas respecto de ε evaluadas en $\varepsilon = 0$:

$$p'_{11}(s,t) = -[\alpha_{13} + \alpha_{12} + 2\varepsilon t]p_{11}(s,t),$$

$$p'_{12}(s,t) = [\alpha_{12} + \varepsilon t]p_{11}(s,t) - [\alpha_{23} + \varepsilon t]p_{12}(s,t),$$

$$p'_{22}(s,t) = -[\alpha_{23} + \varepsilon t]p_{22}(s,t),$$

$$u'_{11}(s,t) = -2t\pi_{11}(t-s) - (\alpha_{12} + \alpha_{13})u_{11}(s,t),$$

$$u'_{12}(s,t) = t\pi_{11}(t-s) + \alpha_{12}u_{11}(s,t) - t\pi_{12}(t-s) - \alpha_{23}u_{12}(s,t),$$

$$u'_{22}(s,t) = -t\pi_{22}(t-s) - \alpha_{23}u_{22}(s,t),$$

$$v'_{11}(s,t) = -4tu_{11}(s,t) - (\alpha_{12} + \alpha_{13})v_{11}(s,t),$$

$$v'_{12}(s,t) = 2tu_{11}(s,t) + \alpha_{12}v_{11}(s,t) - 2tu_{12}(s,t) - \alpha_{23}v_{12}(s,t),$$

$$v'_{22}(s,t) = -2tu_{22}(s,t) - \alpha_{23}v_{22}(s,t).$$

Tomando esperanzas, eliminando segundas derivadas en la expresión de $I(0)$ siguiendo el procedimiento dado por Gentleman et. al. (1994), resulta

$$I(0) \approx \sum_{i=1}^n \sum_{r=1}^{m_i} \sum_{w,z=1}^m \frac{\delta_{wri}}{\pi_{wz}(t_{i,r} - t_{i,r-1})} \cdot (u_{wz}(t_{i,r-1}, t_{i,r}))^2,$$

siendo $\delta_{wri} = \text{Indicador}\{X_{r-1}^i = w\}$.

Para el cálculo del estadístico se precisa conocer las probabilidades de transición del proceso homogéneo $\pi_{ij}(t-s)$ dadas en (1.5) y $u_{ij}(s,t)$. Resolviendo queda

$$u_{11}(s,t) = -(t^2 - s^2)e^{-(\alpha_{12} + \alpha_{13})(t-s)} \quad ; \quad 0 \leq s \leq t,$$

$$u_{12}(s,t) = A \left[\frac{\alpha_{23} - \alpha_{13}}{\alpha_{23} - \alpha_{12} - \alpha_{13}} \right] - \frac{\alpha_{12}(t^2 - s^2) \left[e^{-(\alpha_{12} + \alpha_{13})(t-s)} - \frac{1}{2} e^{-\alpha_{23}(t-s)} \right]}{\alpha_{23} - \alpha_{12} - \alpha_{13}}; \quad 0 \leq s \leq t,$$

siendo

$$A = \frac{te^{-(\alpha_{12} + \alpha_{13})(t-s)} - se^{-\alpha_{23}(t-s)}}{\alpha_{23} - \alpha_{12} - \alpha_{13}} - \frac{e^{-(\alpha_{12} + \alpha_{13})(t-s)} - e^{-\alpha_{23}(t-s)}}{(\alpha_{23} - \alpha_{12} - \alpha_{13})^2},$$

$$u_{13}(s,t) = -u_{11}(s,t) - u_{12}(s,t); \quad 0 \leq s \leq t,$$

$$u_{22}(s,t) = -\frac{1}{2}(t^2 - s^2)e^{-\alpha_{23}(t-s)}; \quad 0 \leq s \leq t,$$

$$u_{23}(s,t) = -u_{22}(s,t); \quad 0 \leq s \leq t.$$

Se ha realizado un programa computacional con el paquete *Matlab* que desarrolla este test.

2.2.3. Aplicación al conjunto de datos

Se aplica el test de la Sección 2.2.1 al conjunto de datos, utilizando los resultados de la Sección 2.2.2. Bajo la hipótesis nula de homogeneidad el estadístico experimental toma el valor

$$\frac{S(0)}{I(0)^{1/2}} = -18.9534,$$

rechazando la hipótesis nula a un nivel de significación igual a 0.05.

También se ha realizado el contraste tomando un proceso con la única transición dependiente del tiempo la transición 1→2, tal y como fue propuesto por De Stavola, resultando rechazada la hipótesis nula de homogeneidad en esta transición. En este caso, bajo la hipótesis nula el valor del estadístico experimental es igual a -2.1526.

2.3. Procesos de Markov no homogéneos

2.3.1. El modelo básico

Sea un proceso de Markov no homogéneo $\{X(t); t \geq 0\}$ con espacio de estados $E = \{1, \dots, m-1, m\}$ siendo $1, \dots, m-1$ estados transitorios y m estado absorbente. Las probabilidades de transición del estado i al j se escriben $p_{ij}(s, t)$, $0 \leq s \leq t$, y se definen

$$p_{ij}(s,t) = \text{Prob}[X(t)=j \mid X(s)=i] \quad ; \quad i,j \in E.$$

La matriz de probabilidades de transición es $P(s,t) = (p_{ij}(s,t))$; $i,j \in E$.
Las intensidades de transición dependen del tiempo, y se definen

$$q_{ij}(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{p_{ij}(t,t+h) - \delta_{ij} p_{ii}(t,t+h)}{h} \quad ; \quad i \neq j, \quad i,j \in E,$$

$$q_i(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1 - p_{ii}(t,t+h)}{h} \quad ; \quad i \in E.$$

La Q-matriz del proceso es $Q(t) = (q_{ij}(t))$, la cual es conservativa, la suma de cada fila es cero. Se tiene que

$$q_{ii}(t) = -q_i(t) = -\sum_{j \neq i} q_{ij}(t) \quad \text{para todo } t \geq 0.$$

2.3.2. El modelo no homogéneo con puntos de corte

2.3.2.1. El modelo

Sea $\{X(t), t \geq 0\}$ el proceso dado en la Sección 2.3.1. Una aproximación al caso no homogéneo se hace dividiendo la recta de tiempos en subintervalos disjuntos (puntos de corte) y suponiendo que las intensidades de transición son constantes sobre cada uno de estos subintervalos de división. En cada uno de estos intervalos se considera un proceso homogéneo. La q-matriz del proceso no homogéneo $Q(t)$ permanece fija sobre cada uno de estos intervalos, pudiendo ser expresada en la forma

$$Q(t) = \begin{cases} Q_1, & 0 = a_0 \leq t \leq a_1, \\ Q_h, & a_{h-1} < t \leq a_h, \end{cases} \quad h = 2, 3, \dots, k, \quad (2.1)$$

donde a_1, a_2, \dots, a_{k-1} son $k-1$ puntos que aproximan la no homogeneidad con $a_0 = 0$ y $a_k = \infty$.

Para calcular las probabilidades de transición del proceso no homogéneo (2.1) se aplica la ecuación de Chapman-Kolmogorov en los puntos de corte. Se anota $P^Q(\cdot)$ la matriz de probabilidades de transición estacionarias con q -matriz Q . Con esta notación, construimos la expresión matricial de las probabilidades de transición no homogéneas $P(s, t)$, $0 \leq s \leq t$.

Para efectuar los cálculos se definen los intervalos $I_j = [a_{j-1}, a_j[$, $J_q =]a_{q-1}, a_q]$, con $j, q = 1, 2, \dots, k$,

a) si $s \in I_j$, $t \in J_j$,

$$P(s, t) = P^{Q_j}(t - s),$$

b) si $s \in I_j$, $t \in J_{j+1}$,

$$P(s, t) = P^{Q_j}(a_j - s) \cdot P^{Q_{j+1}}(t - a_j),$$

c) si $s \in I_j$, $t \in J_q$; $q - j \geq 2$,

$$P(s, t) = P^{Q_j}(a_j - s) \cdot \prod_{u=j}^{q-2} P^{Q_{u+1}}(a_{u+1} - a_u) \cdot P^{Q_q}(t - a_{q-1}).$$

Para hallar la función de supervivencia se toma $s = 0$. Para el vector de probabilidad inicial sobre los estados transitorios $\eta = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_{m-1})$, la función de supervivencia $\bar{F}(t)$, $t \geq 0$, tiene la expresión

$$\bar{F}(t) = \sum_{j=1}^{m-1} \sum_{i=1}^{m-1} \eta_i p_{ij}(0, t). \quad (2.2)$$

2.3.2.2. Función de verosimilitud

Se consideran n ítems independientes que han tenido un seguimiento a lo largo del tiempo. Utilizamos la notación de la Sección 1.3.2: para los n ítems los tiempos de observación se denotan $0 = t_{i,0} < t_{i,1} < t_{i,2} < \dots < t_{i,m_i}$, y los estados ocupados en estos tiempos son $l = x_{i,0}^i, x_{i,1}^i, x_{i,2}^i, \dots, x_{i,m_i}^i$, $i = 1, 2, \dots, n$.

Sea $p_{ij}^Q(s)$ la probabilidad de transición estacionaria obtenida tomando la q -matriz Q en un intervalo de homogeneidad. Para ilustrar los factores de la función de verosimilitud se considera el siguiente ejemplo. Dados dos puntos de corte: $a_1 = 50$ y $a_2 = 100$; y tres estados 1,2,3; con todos los ítems en el estado 1 inicialmente, se observa para un ítem que $t_{i,1} = 70$, $t_{i,2} = 110$, y $x_{i,1}^i = 2$, $x_{i,2}^i = 2$. Esto es, un ítem que comienza en el estado 1, después de un tiempo igual a 70 cambia al estado 2, y es censurado en el estado 2 en un tiempo igual a 110. Este ítem contribuye a la función de verosimilitud con los factores

$$p_{11}^{Q_1}(50) \cdot p_{12}^{Q_2}(70 - 50) \cdot p_{22}^{Q_2}(100 - 70) \cdot p_{22}^{Q_3}(110 - 100).$$

Cada q -matriz del proceso depende de un vector de parámetros, que va a ser estimado por el método de máxima verosimilitud. En general las intensidades de transición son funciones del vector de parámetros, $Q(t; \theta)$, y por lo tanto los factores de la función de verosimilitud dependen de $\theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_b)$ el vector de parámetros que en este caso será el formado por las intensidades de transición. Si se consideran las intensidades de transición

como los parámetros del modelo se tiene que $b = k \cdot m \cdot (m-1)/2$. Para simplificar la notación no expresamos este hecho en la función de verosimilitud.

La función de verosimilitud para estos datos tiene la expresión

$$L = \prod_{i=1}^n \prod_{r=1}^{m_i} h_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r}), \quad (2.3)$$

donde cada factor es la probabilidad de estar en el estado $x_{i,r}^i$ en el tiempo $t_{i,r}$ y en el estado $x_{i,r-1}^i$ en todos los puntos de corte comprendidos entre los dos tiempos, dado que en $t_{i,r-1}$ se encuentra en el estado $x_{i,r-1}^i$, esto es

$$h_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r})$$

$$= \text{Pr ob} \left[X(t_{i,r}) = x_{i,r}^i; X(a_j) = x_{i,r-1}^i \forall a_j \text{ t. q. } t_{i,r-1} < a_j < t_{i,r} \mid X(t_{i,r-1}) = x_{i,r-1}^i \right].$$

Con la notación anterior las expresiones explícitas de los factores de la función de verosimilitud vienen dadas en términos de las probabilidades de transición estacionarias en cada uno de los intervalos de homogeneidad:

a) si $t_{i,r-1} \in I_j, t_{i,r} \in J_j$,

$$h_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r}) = p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}^{Q_j}(t_{i,r} - t_{i,r-1}),$$

b) si $t_{i,r-1} \in I_j, t_{i,r} \in J_{j+1}$,

$$h_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r}) = p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r-1}^i}^{Q_j}(a_j - t_{i,r-1}) \cdot p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}^{Q_{j+1}}(t_{i,r} - a_j),$$

c) si $t_{i,r-1} \in I_j, t_{i,r} \in J_q; q-j \geq 2$,

$$h_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r}) = p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r-1}^i}^{Q_j}(a_j - t_{i,r-1}) \cdot \prod_{u=j}^{q-2} p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r-1}^i}^{Q_{u+1}}(a_{u+1} - a_u) \cdot p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}^{Q_q}(t_{i,r} - a_{q-1}).$$

En a) las transiciones ocurren entre tiempos en el mismo intervalo; en b) las transiciones ocurren entre tiempos en intervalos consecutivos; y en c) las transiciones ocurren cuando los tiempos de cambio no están en intervalos consecutivos. En la construcción de la función de verosimilitud se ha supuesto que se conocen los estados ocupados por los ítems en los puntos de corte, si no fuera así tendría que haberse aplicado la ecuación de Chapman-Kolmogorov en las transiciones en intervalos de tiempo que contienen puntos de corte.

Estimados los parámetros del proceso quedan estimadas las probabilidades de transición y la función de supervivencia. Se ha realizado un programa con el paquete *Mathematica* que calcula las estimaciones de los parámetros de este proceso.

2.4. Aplicación a' conjunto de datos

Se aplica el modelo anterior al conjunto de datos. En primer lugar se analizan los datos para determinar la elección de los puntos de corte. Esto ha sido hecho estudiando la tendencia de las funciones de riesgo entre las distintas transiciones. A continuación se aplican los resultados de la sección anterior, se estiman los parámetros del modelo, se calculan las probabilidades de transición y la función de supervivencia.

2.4.1. Análisis de las funciones de riesgo de los tiempos de transición entre estados

Se han analizado empíricamente las funciones de riesgo y funciones de riesgo acumulado de los tiempos transcurridos desde la ocupación de un estado hasta la transición al siguiente estado ocupado. La variación de las tendencias

de estas funciones van a determinar los puntos de corte que aproximarán el modelo no homogéneo.

Las funciones de riesgo acumulado se representan a partir del estimador producto límite. A modo de ilustración se incluye una de estas funciones. En la Figura 2.1 se representa la función de riesgo acumulado del tiempo de permanencia en el estado 1 hasta el instante de salto al estado 3: esta curva es convexa hasta los 48 meses (cuatro años aproximadamente), entre 48 y 120 (diez años aproximadamente) es cóncava, y desde este punto parece de nuevo convexa, aunque la información es escasa a partir de los diez años.

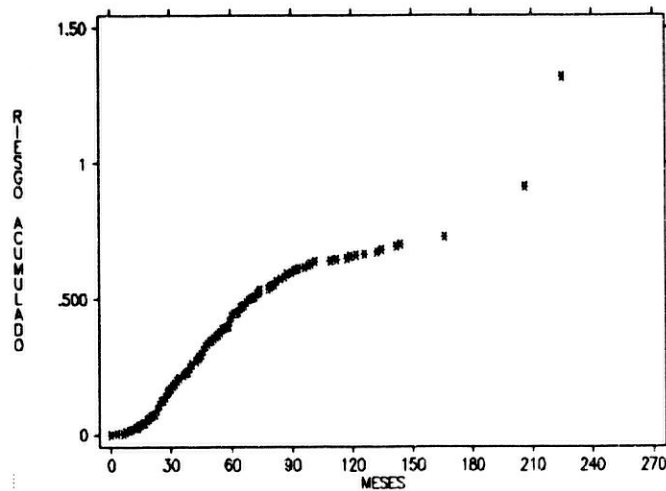


Figura 2.1. Función de riesgo acumulado en la transición 1→3

Dada la tendencia observada en las distintas funciones de riesgo se aproxima la no homogeneidad de acuerdo con esta información considerando un proceso de Markov no homogéneo con puntos de corte $a_1 = 48$ meses y $a_2 = 120$ meses.

2.4.2. Estimación de parámetros

El proceso que se va a considerar para modelizar el conjunto de datos es un proceso de Markov no homogéneo como en la Sección 2.3.2 con puntos de corte $a_0 = 0$, $a_1 = 48$ meses, $a_2 = 120$ meses, $a_3 = \infty$. Los intervalos de homogeneidad son por tanto $[0,48]$, $]48,120]$ y $]120, \rightarrow[$. La expresión de la q-matriz es de la forma

$$Q(t) = \begin{cases} Q_1, & t \leq 48 \\ Q_2, & 48 < t \leq 120 \\ Q_3, & t > 120 \end{cases}$$

Se anotan $q_{ij}(t)$ los elementos de la q-matriz del proceso no homogéneo. Se estiman las funciones $q_{12}(t)$, $q_{13}(t)$ y $q_{23}(t)$, y a partir de éstas se obtienen $q_1(t) = q_{12}(t) + q_{13}(t)$ y $q_2(t) = q_{23}(t)$. Como cada una de las funciones iniciales es constante en cada uno de los intervalos se tiene un total de nueve parámetros.

La estimación de parámetros se va a hacer por el método de máxima verosimilitud. Los tiempos observados en la cohorte de pacientes son tiempos de cambios de estado, por lo que es conocido el estado de cada paciente en los distintos puntos de corte. La función de verosimilitud viene dada por la expresión (2.3). Considerando los intervalos $I_1 =]0,48[$, $I_2 =]48,120[$, $I_3 =]120, \rightarrow[$; $J_1 =]0,48]$, $J_2 =]48,120]$, $J_3 =]120, \rightarrow[$, se tiene

a) si $t_{i,r-1} \in I_j$, $t_{i,r} \in J_j$, $j=1,2,3$,

$$h_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}(t_{i,r-1}, t_{i,r}) = p_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}^{Q_j}(t_{i,r} - t_{i,r-1}),$$

b) si $t_{i,r-1} \in I_j$, $t_{i,r} \in J_{j+1}$, con $j=1,2$,

$$h_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}(t_{i,r-1}, t_{i,r}) = p_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}^{Q_j}(a_j - t_{i,r-1}) \cdot p_{x_{i,r-1}, x_{i,r}}^{Q_{j+1}}(t_{i,r} - a_j),$$

c) si $t_{i,r-1} \in I_1$, $t_{i,r} \in J_3$,

$$h_{x_{i,r-1}^1, x_{i,r}^3}(t_{i,r-1}, t_{i,r}) = p_{x_{i,r-1}^1, x_{i,r-1}^1}^{Q_1}(48 - t_{i,r-1}) \cdot p_{x_{i,r-1}^1, x_{i,r-1}^2}^{Q_2}(120 - 48) \cdot p_{x_{i,r-1}^2, x_{i,r}^3}^{Q_3}(t_{i,r} - 120).$$

Tabla 2.1. Estimaciones máximo verosímiles de las intensidades de transición

Parámetros	$0 \leq t \leq 48$	$48 < t \leq 120$	$t > 120$
$q_{12}(t)$	0.00807202	0.00149402	0.00046233
(e.s.)	(0.000908334)	(0.000471262)	(0.000327022)
$q_{13}(t)$	0.00191244	0.00311202	0.00127784
(e.s.)	(0.000680862)	(0.000471262)	(0.000533098)
$q_{23}(t)$	0.04727948	0.03019825	0.00464832
(e.s.)	(0.00459217)	(0.003538694)	(0.002521574)

Se ha desarrollado un programa con *Mathematica* para construir la función de verosimilitud y calcular las estimaciones de los parámetros. En la Tabla 2.1 se presentan las estimaciones máximo verosímiles de los parámetros así como sus errores estándar. Observando las estimaciones de la Tabla 2.1 se puede ver que si una paciente se encuentra en el estado 1, en los primeros cuatro años tiene un riesgo de pasar al estado 2 superior al de pasar directamente al estado 3. Después de este tiempo ocurre lo contrario, el riesgo de pasar directamente al estado 3 es superior al de pasar al estado 2. El riesgo más elevado que se tiene es el de pasar al estado 3 desde el estado 2,

disminuyendo este riesgo a medida que avanza el tiempo. En los cuatro primeros años la razón de cambio al estado 2 es máxima.

2.4.3. Probabilidades de transición

Una vez estimadas las intensidades de transición se pueden hallar las probabilidades de transición estimadas para un modelo con dos puntos de corte $a_1 = 48$, $a_2 = 120$ a partir del desarrollo dado en la Sección 2.3.2.1.

En la Figura 2.2 podemos ver cómo la probabilidad de transición 1→2 crece rápidamente en los cuatro primeros años, decrece hasta los diez años, y queda estabilizada a partir de este tiempo. La probabilidad de transición 1→3 (Figura 2.3) es creciente con velocidad de crecimiento variable en el tiempo. En los primeros diez años el crecimiento es rápido llegando a una probabilidad de 0.5, a partir de este tiempo se va estabilizando llegando a tener una probabilidad de 0.63 a los 300 meses.

En la Figura 2.4 se ha representado la probabilidad de permanecer en el estado 1. En esta gráfica se puede ver cómo dicha probabilidad decrece rápidamente en los primeros cuatro años para continuar decreciendo a partir de este tiempo más lentamente.

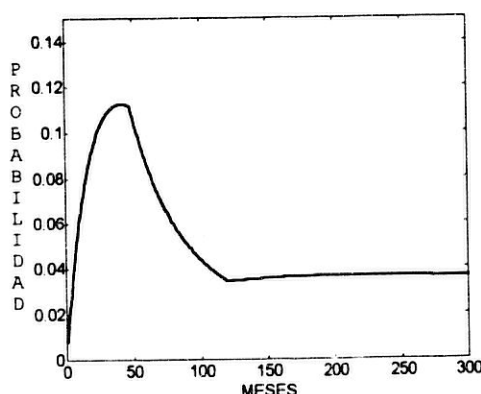


Figura 2.2. Probabilidad de transición 1→2

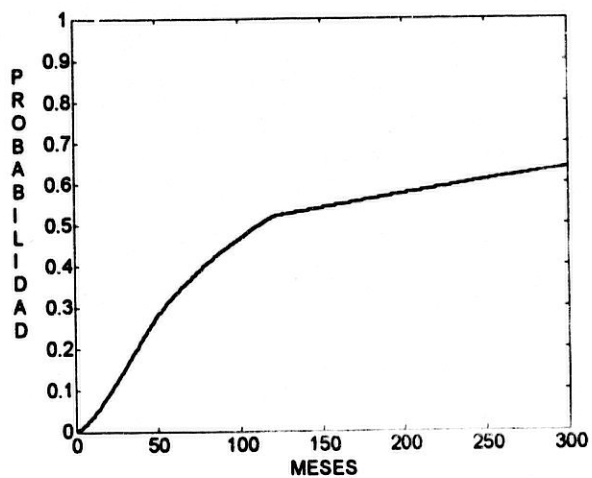


Figura 2.3. Probabilidad de transición 1→3

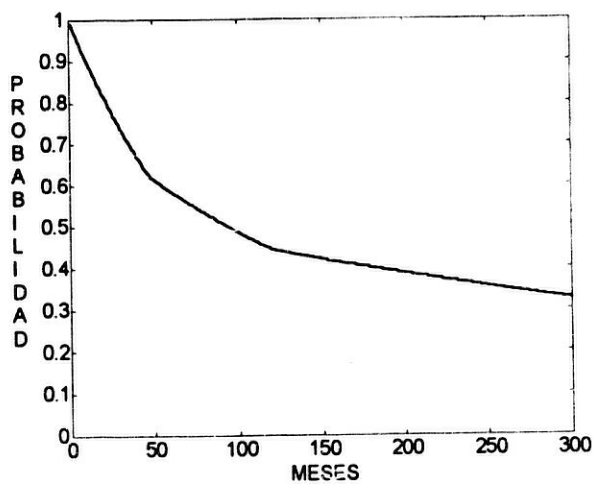


Figura 2.4. Probabilidad de permanecer en el estado 1

2.4.4. Función de supervivencia

Estimadas las probabilidades de transición del proceso se obtiene la función de supervivencia. En el proceso no homogéneo con dos puntos de corte la función de supervivencia estimada tiene la siguiente forma,

i) si $t \in [0,48]$,

$$\bar{F}(t) = p_{11}^{Q_1}(t) + p_{12}^{Q_1}(t)$$

ii) si $t \in]48,120]$,

$$\bar{F}(t) = 0.619245126[p_{11}^{Q_1}(t-48) + p_{12}^{Q_1}(t-48)] + 0.111653864p_{22}^{Q_2}(t-48)$$

iii) si $t \in]120, \rightarrow[$

$$\begin{aligned} \bar{F}(t) = & 0.619245126[0.717749339[p_{11}^{Q_1}(t-120) + p_{12}^{Q_1}(t-120)] + \\ & + 0.035263689p_{22}^{Q_2}(t-120)] + 0.111653864 \cdot 0.113690663p_{22}^{Q_2}(t-120) \end{aligned}$$

En la Tabla 2.2 se compara la probabilidad de supervivencia según el modelo no homogéneo a los dos, cuatro, ocho, diez y doce años con la probabilidad de supervivencia empírica.

En la Figura 2.5 se comparan las funciones de supervivencia según los dos modelos aplicados: el modelo homogéneo y el modelo no homogéneo a trozos con dos puntos de corte en 48 y 120 meses, con la función de

supervivencia empírica. Se advierte que el modelo no homogéneo indica mejor la tendencia en la cola de la distribución empírica.

Tabla 2.2. Probabilidad de supervivencia a los 2, 4, 8, 10 y 12 años según el modelo no homogéneo con dos puntos de corte

Tiempo(meses)	24	48	96	120	144
Kaplan-Meier	0.8957	0.7157	0.5397	0.5193	0.4945
No homogéneo	0.8877	0.7309	0.5431	0.4790	0.4617

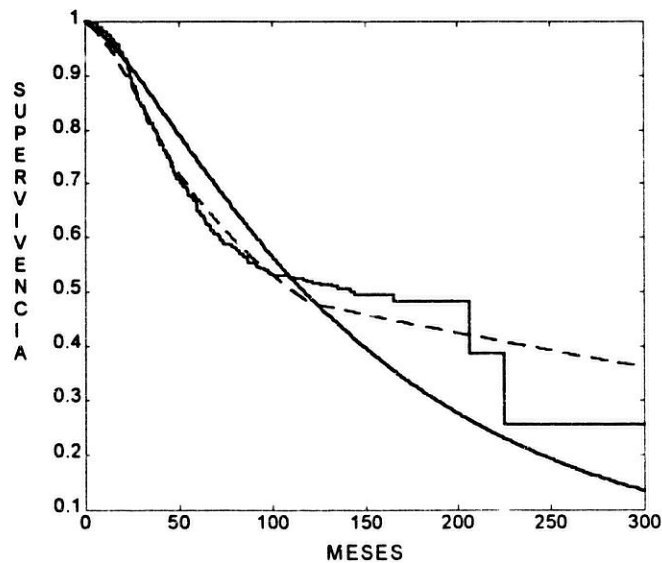


Figura 2.5. Funciones de supervivencia empírica (función escalonada), modelo no homogéneo con puntos de corte en 48 y 120 meses (línea continua), y modelo homogéneo (línea discontinua)

2.5. Incorporación de covariables en el modelo

Dado el proceso de Markov no homogéneo con dos puntos de corte de la Sección 2.3.2 se van a introducir distintas covariables para estudiar su efecto en las transiciones del proceso. El procedimiento es similar al que se ha seguido en el caso homogéneo. El vector de covariables $z' = (z_1, z_2, \dots, z_c)$ se va a incorporar en el modelo a través de las intensidades de transición de la forma

$$q_{ij}(t; z) = \lambda_{ij}(t) \exp(z' \beta_{ij}(t)), \quad \lambda_{ij}(t) > 0, \quad (2.4)$$

siendo $\beta_{ij}(t)$ el vector de parámetros de regresión asociado al vector de covariables z para la transición entre los estados i y j en el tiempo t . La función $\lambda_{ij}(t)$ es la intensidad de transición base entre los estados i y j en el tiempo t . Se considera una q -matriz con intensidades de transición constantes en cada uno de los intervalos entre distintos puntos de corte. La q -matriz del proceso con vector de covariables z tiene la forma,

$$Q(t; z) = \begin{cases} Q_1(z), & 0 = a_0 \leq t \leq a_1, \\ Q_h(z), & a_{h-1} < t \leq a_h, \end{cases} \quad h=2,3,\dots,k, \quad (2.5)$$

siendo a_1, a_2, \dots, a_{k-1} , $k-1$ puntos que aproximan la no homogeneidad con $a_0 = 0$ y $a_k = \infty$, donde los elementos de la matriz $Q_h(z)$, $h=1, \dots, k$, se obtienen a partir de (2.4),

$$q_{ij}^h(z) = \lambda_{ij}^h \exp(z' \beta_{ij}^h), \quad i, j \in E,$$

siendo λ_{ij}^h la intensidad de transición base $i \rightarrow j$ para $a_{h-1} < t \leq a_h$ y β_{ij}^h el vector de parámetros asociado al vector de covariables en la transición $i \rightarrow j$ para t en el mismo intervalo. Los parámetros que se estiman en este modelo son los que corresponden a las intensidades de transición base $\lambda_{ij}(t)$ y los vectores de parámetros de regresión asociados al vector de covariables en cada

transición. En total se van a tener $(1+c) \cdot k \cdot m \cdot (m-1)/2$ parámetros para estimar. Dicha estimación se va a hacer por el método de máxima verosimilitud.

2.5.1. Función de verosimilitud

La construcción de la función de verosimilitud es análogo al desarrollo dado en el caso no homogéneo sin covariables. Manteniendo la notación, si z_i es el vector de covariables que afecta al ítem i , la función de verosimilitud para estos datos tiene la expresión

$$L = \prod_{i=1}^n \prod_{r=1}^{m_i} h_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r}; z_i). \quad (2.6)$$

Para los cálculos de los factores de la función de verosimilitud se han definido los intervalos I_j y J_q anteriores. Similarmente al caso sin covariables se interpretan los factores de esta función de verosimilitud. Sea $p_{ij}^{Q(z)}(t; z)$ las probabilidades de transición homogéneas calculadas usando la q -matriz $Q(z)$. Entonces, los factores en la función de verosimilitud son los siguientes

a) Si $t_{i,r-1} \in I_j, t_{i,r} \in J_j$,

$$h_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r}; z_i) = p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}^{Q_j(z_i)}(t_{i,r} - t_{i,r-1}; z_i),$$

b) Si $t_{i,r-1} \in I_j, t_{i,r} \in J_{j+1}$,

$$h_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r}; z_i) = p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}^{Q_j(z_i)}(a_j - t_{i,r-1}; z_i) \cdot p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}^{Q_{j+1}(z_i)}(t_{i,r} - a_j; z_i),$$

c) Si $t_{i,r-1} \in I_j, t_{i,r} \in J_q; q-j \geq 2$,

$$h_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}(t_{i,r-1}, t_{i,r}; z_i) = p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}^{Q_j(z_i)}(a_j - t_{i,r-1}; z_i)$$

$$\cdot \prod_{u=j}^{q-2} p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}^{Q_{u+1}(z_i)}(a_{u+1} - a_u; z_i) \cdot p_{x_{i,r-1}^i, x_{i,r}^i}^{Q_q(z_i)}(t_{i,r} - a_{q-1}; z_i).$$

Las probabilidades de transición entre distintos estados y la función de supervivencia, dado un vector de covariables z , se van a calcular igual que en el caso sin covariables, hallando las probabilidades de transición a partir de la q -matriz de la forma dada en (2.5). Se ha desarrollado un programa computacional con el paquete *Matlab* que estima los parámetros a partir de la función de verosimilitud (2.6).

2.5.2. Estimación de parámetros

La introducción de covariables se hace en estos modelos para estudiar el efecto de las mismas sobre las probabilidades de transición y la función de supervivencia. Se considera la cohorte de 300 pacientes descrita en la Sección 1.2. En primer lugar se ha contrastado la hipótesis de homogeneidad en dicha cohorte aplicando el test de la Sección 2.2. Bajo la hipótesis nula, el estadístico experimental toma el valor -18.1634 , y la hipótesis nula de homogeneidad se rechaza a un nivel de significación de 0.05.

Una vez contrastada la no homogeneidad de dicha cohorte, se aplica el modelo de Markov no homogéneo con dos puntos de corte anteriormente descritos. El vector de covariables que se va a introducir en el modelo es $z' = (z_1, z_2, z_3)$, siendo $z_1 =$ radioterapia (RT), $z_2 =$ hormonoterapia (HT) y $z_3 =$ quimioterapia (CT) variables dicotómicas que toman el valor cero si son aplicados y uno si no lo son.

La q -matriz del proceso de Markov no homogéneo tiene la forma

$$Q(t; z) = \begin{pmatrix} -(\lambda_{12}(t)e^{z'\beta_{12}(t)} + \lambda_{13}(t)e^{z'\beta_{13}(t)}) & \lambda_{12}(t)e^{z'\beta_{12}(t)} & \lambda_{13}(t)e^{z'\beta_{13}(t)} \\ 0 & -\lambda_{23}(t)e^{z'\beta_{23}(t)} & \lambda_{23}(t)e^{z'\beta_{23}(t)} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Se han calculado las estimaciones de los parámetros a partir de la función de verosimilitud (2.6) con un programa computacional desarrollado con el paquete *Matlab*. Los valores de estas estimaciones vienen dados en las Tablas 2.3 a 2.6. En la Tabla 2.3 se estiman las intensidades de transición base y en las Tablas 2.4 a 2.6 se dan las estimaciones para los parámetros de regresión β_{ijk} de la covariable z_k en la transición $i \rightarrow j$, para $i, j, k = 1, 2, 3$, en los diferentes intervalos de tiempo.

Tabla 2.3. Estimaciones máximo verosímiles de las intensidades de transición base

Parámetros	$0 \leq t \leq 48$	$48 < t \leq 120$	$t > 120$
$\lambda_{1r}(t)$	0.00424808374	0.00072548826	0.000000000071
(e.s.)	(0.001755662)	(0.0005145794)	(0.0000000061)
$\lambda_{13}(t)$	0.00182182790	0.00617570499	0.000970253547
(e.s.)	(0.0021933217)	(0.002148809)	(0.0011956588)
$\lambda_{23}(t)$	0.09996481302	0.01684721161	0.000000000002
(e.s.)	(0.042743654)	(0.0089722907)	(0.0000000014)

Estimados los parámetros del proceso, se han calculado las funciones intensidades de transición entre estados. Estas funciones de riesgo de cambio de estado según los distintos tratamientos, que en este modelo no homogéneo dependen del tiempo se dan en la Tabla 2.7. En esta tabla se puede analizar la evolución de los riesgos de cambio de estado en los tres periodos de tiempo considerados.

Al comienzo de los últimos diez años sólo sobreviven 100 pacientes de las cuales ochenta y seis son censuradas en el estado 1, dos mueren desde este estado y una muere desde el estado dos. En este último período sólo hay una transición 1→2 y en el estado 2 son censuradas once. Estos datos hacen que las estimaciones de los parámetros en este período no sean altamente informativas, con un error estándar muy elevado, y además como se puede observar, las intensidades de transición básicas $\lambda_{ij}(t)$ son prácticamente nulas, lo que indica la tendencia a no cambiar de estado a partir de 120 meses.

Tabla 2.4. Estimaciones máximo verosímiles de los vectores de parámetros de regresión en el intervalo [0, 48]

Parámetros	0 ≤ t ≤ 48		
	β_{ij1}	β_{ij2}	β_{ij3}
$\beta_{12}(t)$	1.55393139131	0.29080472127	0.6339086722
(e.s.)	(0.301937245)	(0.318326876)	(0.274716217)
$\beta_{13}(t)$	-0.1657447039	-0.4543491067	1.2835382295
(e.s.)	(1.184643406)	(0.824092227)	(1.070719384)
$\beta_{23}(t)$	-0.9037904161	-0.2089707938	-0.163886937
(e.s.)	(0.328884478)	(0.393982233)	(0.32051833)

En la Tabla 2.4 se dan las estimaciones de los parámetros asociados a las covariables en los primeros 4 años. Para las pacientes que se encuentran

en el estado 2 (previamente han realizado la transición 1→2) la aplicación de los tratamientos durante la permanencia en el estado 1 aumentan la intensidad de transición 2→3 en los primeros cuatro años (nótese que todos los parámetros tienen valores negativos). En este período de tiempo los tres tratamientos disminuyen la intensidad de transición 1→2, especialmente el tratamiento RT (parámetro estimado máximo). En el estudio de la transición 1→3 los tratamientos RT y HT aumentan la intensidad de transición (estimaciones de los parámetros negativas) disminuyéndola el tratamiento CT.

Tabla 2.5. Estimaciones máximo verosímiles de los vectores de parámetros de regresión en el intervalo]4^a, 120]

	48 < t ≤ 120		
Parámetros	β_{ij1}	β_{ij2}	β_{ij3}
$\beta_{12}(t)$	1.11178374924	0.76044823016	0.8468518304
(e.s.)	(0.586896072)	(0.685569836)	(0.62764799)
$\beta_{13}(t)$	-0.9229250914	-0.0445583886	-0.814299685
(e.s.)	(1.011464285)	(0.402182794)	(0.757954484)
$\beta_{23}(t)$	-0.1593629932	0.83659964944	0.231141314
(e.s.)	(0.571460409)	(0.568749505)	(0.577404537)

En la Tabla 2.5. se dan las estimaciones de los parámetros asociados a las covariables en el periodo de 4 a 10 años. Los parámetros de regresión que afectan a cada una de las covariables en la transición 1→2 toman valores positivos por tanto la intensidad de transición aumenta cuando no se aplican los tratamientos.

Observando la Tabla 2.7 la intensidad de transición 1→2 decrece durante los diez primeros años, siendo mínima cuando se aplican los tres tratamientos conjuntamente. Si se aplica solamente el tratamiento CT la intensidad de transición 1→2 es superior en los cuatro primeros años al caso en que no se aplica tratamiento. Entre cuatro y diez años la intensidad de transición 1→2 disminuye en todos los casos, incluidos los no tratados.

En la transición 1→3 el efecto que tienen sobre las pacientes los tratamientos RT y HT en los primeros cuatro años aumentan la intensidad de esta transición (el valor del parámetro es negativo), y disminuye si el tratamiento es CT (el valor del parámetro es positivo). Los tratamientos para los que la intensidad de transición 1→3 en los primeros cuatro años son aquéllos en que se aplica CT. Entre cuatro y diez años todos los tratamientos aumentan la intensidad de transición 1→3 (toman valores negativos). Se puede observar en la Tabla 2.7 que siempre que se aplica el tratamiento CT la intensidad de transición 1→3 aumenta durante los diez primeros años.

Como ya se ha indicado anteriormente, a partir de los diez años la ocurrencia de transiciones entre estados es un suceso raro y la mayoría de los datos son censurados. Por esta razón el modelo no resulta aplicable más allá de este tiempo. Este hecho se manifiesta en el elevado valor de los errores estándar de los parámetros estimados en este periodo (Tabla 2.6). Este es un resultado empírico bien conocido por el equipo médico que ha suministrado los datos.

Tabla 2.6. Estimaciones máximo verosímiles de los vectores de parámetros de regresión en el intervalo]120, → [

Parámetros	t > 120		
	β_{ij1}	β_{ij2}	β_{ij3}
$\beta_{12}(t)$	-15.956870756	7.17806666246	10.402936336
(e.s.)	(4161.730409)	(53.49467263)	(78.31340881)
$\beta_{13}(t)$	-9.7600520227	-0.9171133672	1.3568925047
(e.s.)	(218.4277913)	(1.414701382)	(1.414704916)
$\beta_{23}(t)$	25.1710548851	-12.438609745	-1.691865131
(e.s.)	(748.6781685)	(152250.1232)	(152249.7947)

Si se considera el tiempo de observación para cada paciente igual a diez años, de modo que todos los tiempos de observación de las pacientes que sobreviven diez años son censurados, y se aplica este mismo modelo no homogéneo con un punto de corte en cuatro años, los parámetros estimados son muy similares numéricamente a los obtenidos en estas tablas durante los diez primeros años.

Muchas observaciones pueden ser hechas a partir de los valores de los parámetros estimados que tienen interés desde el punto de vista médico. El punto de vista que se ha tomado en esta Memoria está dirigido a estudiar el efecto del cambio de tendencia en las intensidades de transición entre estados en función de los valores estimados de los parámetros.

Tabla 2.7. Intensidades de transición según tratamientos

Tratamientos	$\hat{q}_{12}(t)$			$\hat{q}_{13}(t)$			$\hat{q}_{23}(t)$		
	$t \leq 48$	$48 < t \leq 120$	$t > 120$	$t \leq 48$	$48 < t \leq 120$	$t > 120$	$t \leq 48$	$48 < t \leq 120$	$t > 120$
CT	0.2688	0.00472	0.0000	0.00098	0.00235	0.0000	0.0329	0.0332	0.0000
RT-CT	0.0057	0.00155	0.0000	0.00116	0.00591	0.0004	0.0811	0.0389	0.0000
HT-CT	0.0201	0.00221	0.0000	0.00154	0.0024	0.0000	0.0405	0.0144	0.1564
RT-HT-CT	0.0043	0.00073	0.0000	0.00182	0.00618	0.0010	0.0999	0.0168	0.0000
Sin trat.	0.0507	0.01100	0.0000	0.00354	0.00104	0.0000	0.0279	0.0418	0.0000
RT	0.0107	0.00362	0.0031	0.00417	0.00262	0.0015	0.0689	0.0490	0.0000
HT	0.0379	0.00514	0.0000	0.00557	0.00109	0.0000	0.0344	0.0181	0.0287
RT-HT	0.0080	0.00169	0.0000	0.00658	0.00274	0.0038	0.0849	0.0212	0.0000

2.5.3. Probabilidades de transición

Una vez estimadas las intensidades de transición se van a estudiar las probabilidades de transición entre estados para los distintos grupos de riesgo, es decir, todas las pacientes sometidas al mismo tipo de tratamiento. Estas probabilidades de transición se calculan aplicando la ecuación de Chapman-Kolmogorov en los puntos de corte del modelo. Se representan algunas funciones que corresponden a la transición 1→2 para distintos grupos de riesgo, esta es una de las magnitudes importantes desde el punto de vista de la supervivencia de las pacientes (Figuras 2.6, 2.7 y 2.8).

En la Figura 2.6 se advierte que el comportamiento de la transición 1→2 para pacientes sometidas a los tres tratamientos tiene la misma tendencia y casi los mismos valores que para el grupo sometido a los tratamientos RT y CT. Se advierte también que estas curvas son casi constantes a los largo del tiempo.

En la figura 2.7 se puede ver como la probabilidad de transición 1→2 crece rápidamente en los cuatro primeros años, alcanzando una probabilidad en torno a 0.25 en el caso del tratamiento HT-CT. En estas gráficas se pone

de manifiesto el comportamiento irregular de la evolución de la enfermedad a partir de los diez años de observación.

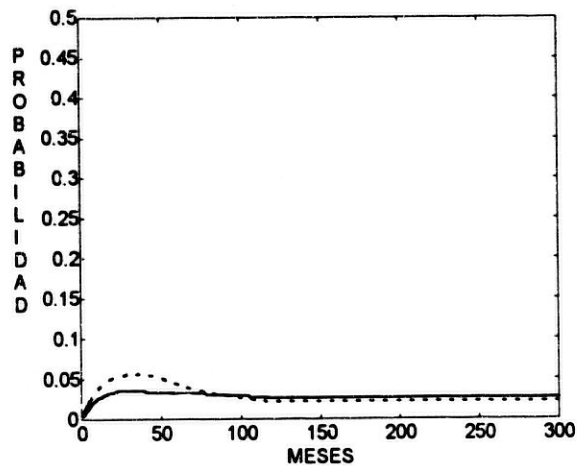


Figura 2.6. Probabilidad de transición 1→2 con tratamiento RT-HT-CT (línea continua), y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

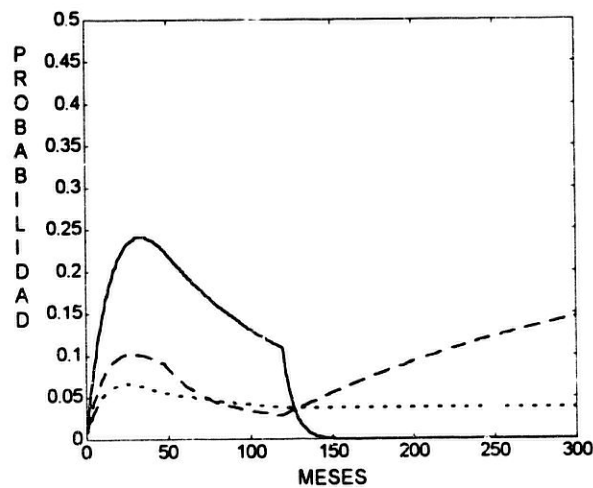


Figura 2.7. Probabilidad de transición 1→2 con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos) y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

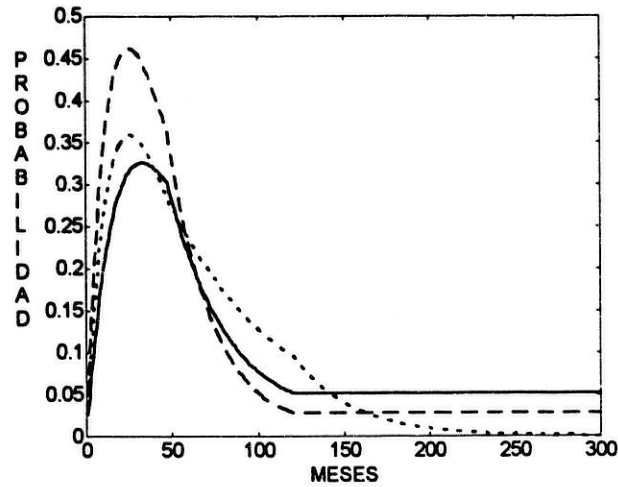


Figura 2.8. Probabilidad de transición 1→2 con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos cortos) y sin tratamiento alguno (línea discontinua trazos largos)

En la Figura 2.8 se observan las probabilidades de transición 1→2 para pacientes sometidas a los tratamientos CT, HT y sin tratamiento. La transición 1→2 durante los cuatro primeros años toma un valor próximo a 0.5 en el caso de pacientes sin tratamiento. En todas las curvas de esta Figura se advierte que a partir de los diez años de observación el comportamiento de las probabilidades de transición para los grupos con tratamiento CT y sin tratamiento permanece casi constante. No ocurre lo mismo con el grupo sometido a tratamiento HT.

2.5.4. Funciones de supervivencia

Se ha estimado la función de supervivencia a partir de las probabilidades de transición para cada uno de los tratamientos, distinguiendo tres grupos según comportamiento que son representadas en las Figuras 2.9, 2.10 y 2.11. En la

Figura 2.9 se advierte que la probabilidad de supervivencia durante los diez primeros años se mantiene próxima a 0.5 para el grupo de riesgo sometido a los tres tratamientos. Es evidente la similitud entre esta curva y la correspondiente al grupo de riesgo de pacientes sometidas al tratamiento RT-CT. Ambas decrecen continuamente durante los primeros diez años y a partir de ese tiempo la tendencia cambia.

En la Figura 2.10 se representan las funciones de supervivencia de tres grupos de riesgo que tienen un comportamiento similar durante los diez primeros años, HT-CT, RT-HT y RT. Al cabo de 10 años los tres grupos tienen una probabilidad de supervivencia próxima a 0.4. Se pone de manifiesto en esta gráfica el poder de la radioterapia frente a la enfermedad, siendo parecido su efecto en la supervivencia al caso de ser tratadas con HT-CT y RT-HT. A partir de los diez años las tres curvas corrigen su tendencia debido al alto número de censura, principalmente en el estado 1, que se produce a partir de este tiempo.

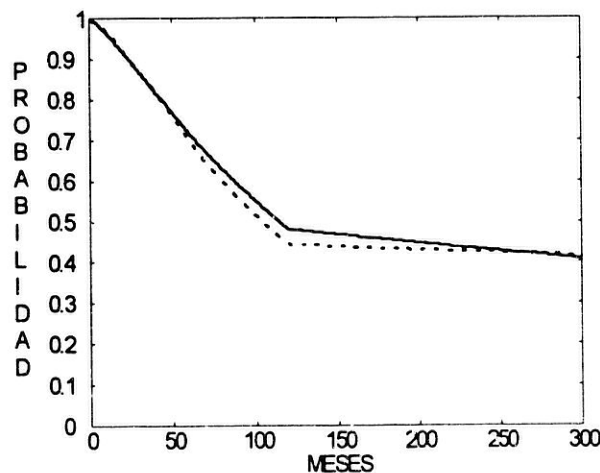


Figura 2.9. Funciones de supervivencia para pacientes con tratamiento RT-HT-CT (línea continua) y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

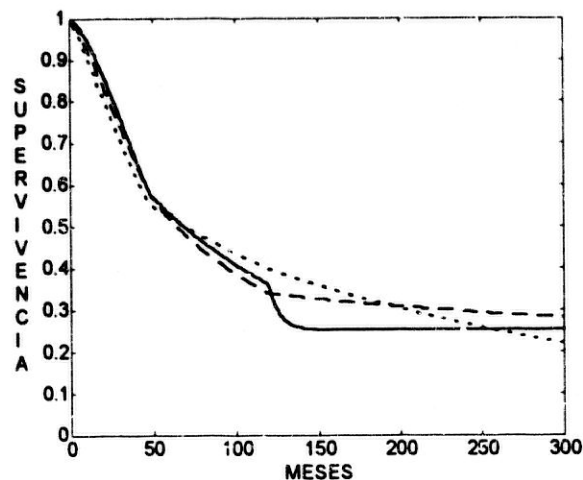


Figura 2.10. Funciones de supervivencia para pacientes con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos) y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

En la Figura 2.11 se representan las funciones de supervivencia de tres grupos de riesgo sometidos a un solo tratamiento (CT o HT) y sin tratamiento. En estos grupos la probabilidad de supervivencia decrece rápidamente y alcanza valores pequeños comparados con los obtenidos en los grupos de riesgo considerados en las gráficas anteriores. En los diez primeros años el grupo de riesgo sin tratamiento tiene una probabilidad inferior a 0.1, lo que es fácil de asimilar, lo que resulta más sorprendente es que los grupos sometidos a un único tratamiento CT o HT se comportan de manera similar.

En la Tabla 2.8 se han calculado las probabilidades de supervivencia al cáncer de mama en distintos tiempos y según los distintos grupos de riesgo.

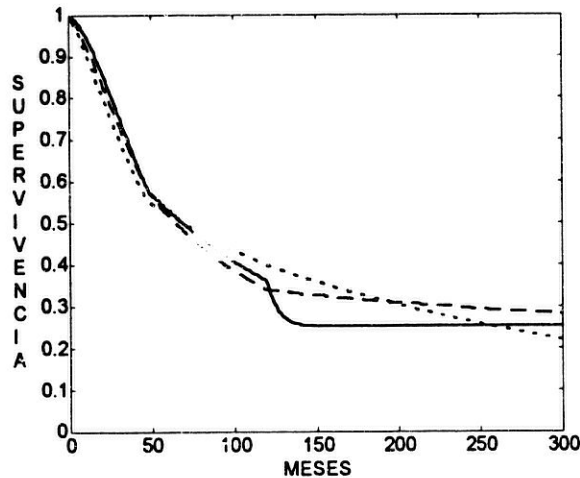


Figura 2.10. Funciones de supervivencia para pacientes con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT(línea discontinua trazos cortos) y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

En la Figura 2.11 se representan las funciones de supervivencia de tres grupos de riesgo sometidos a un solo tratamiento (CT o HT) y sin tratamiento. En estos grupos la probabilidad de supervivencia decrece rápidamente y alcanza valores pequeños comparados con los obtenidos en los grupos de riesgo considerados en las gráficas anteriores. En los diez primeros años el grupo de riesgo sin tratamiento tiene una probabilidad inferior a 0.1, lo que es fácil de asimilar, lo que resulta más sorprendente es que los grupos sometidos a un único tratamiento CT o HT se comportan de manera similar.

En la Tabla 2.8 se han calculado las probabilidades de supervivencia al cáncer de mama en distintos tiempos y según los distintos grupos de riesgo.

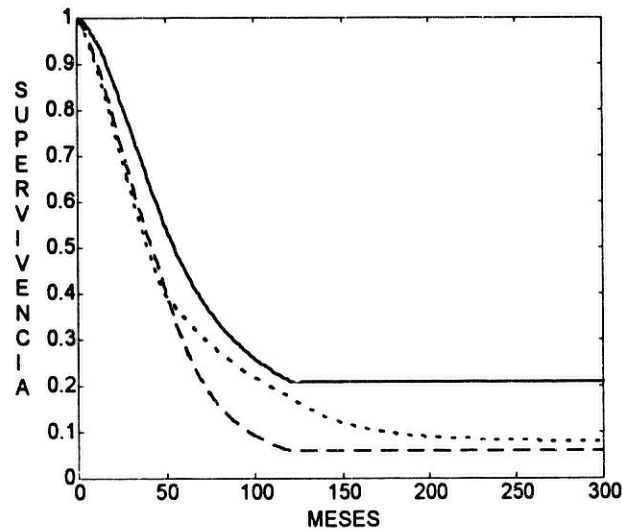


Figura 2.11. Funciones de supervivencia con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos cortos) y sin tratamiento (línea discontinua trazos largos)

Tabla 2.8. Probabilidades de supervivencia a los 4, 8, 10 y 12 años

	SUPERVIVENCIA			
	4 años	8 años	10 años	12 años
RT-HT-CT	0.7807	0.5663	0.4815	0.4711
RT-CT	0.7737	0.5311	0.4428	0.4389
HT-CT	0.5786	0.4197	0.3618	0.2556
RT-HT	0.5512	0.4436	0.3984	0.3672
RT	0.5793	0.3982	0.3403	0.3296
CT	0.5638	0.2726	0.2098	0.2098
HT	0.4074	0.2282	0.1760	0.1278
Sin trat.	0.4363	0.1020	0.0592	0.0592

2.5.5. Bondad de los ajustes de las funciones de supervivencia según grupos de riesgo

La bondad del ajuste del modelo se hace comparando las curvas de supervivencia de los diferentes grupos de riesgo obtenidas según el modelo no homogéneo con las correspondientes funciones de supervivencia empíricas. Se han seleccionado los grupos de riesgo que incluyen tratamientos de interés por parte del equipo médico que ha suministrado los datos. En las Figuras 2.12 a 2.15 se representan estas gráficas. Las gráficas escalonadas corresponden a las curvas de supervivencia empíricas y las gráficas en línea continua a las obtenidas en el modelo.

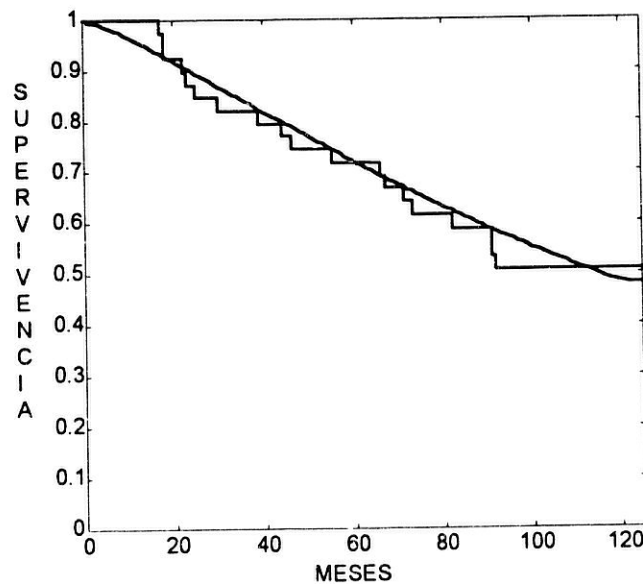


Figura 2.12. Funciones de supervivencia empírica y con tratamiento RT-HT-CT

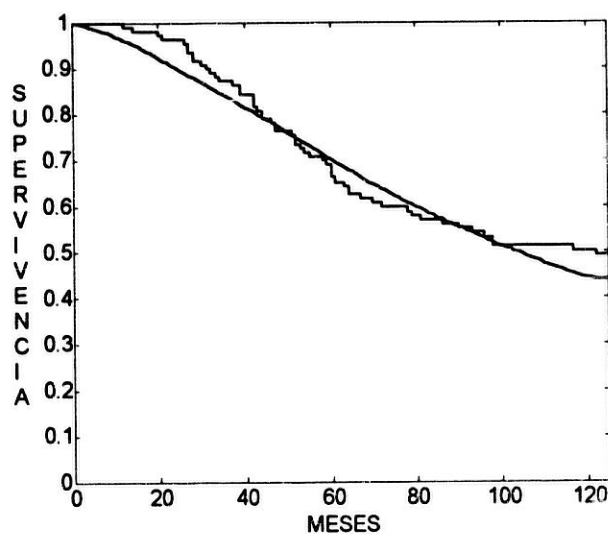


Figura 2.13. Funciones de supervivencia empírica y con tratamiento RT-CT

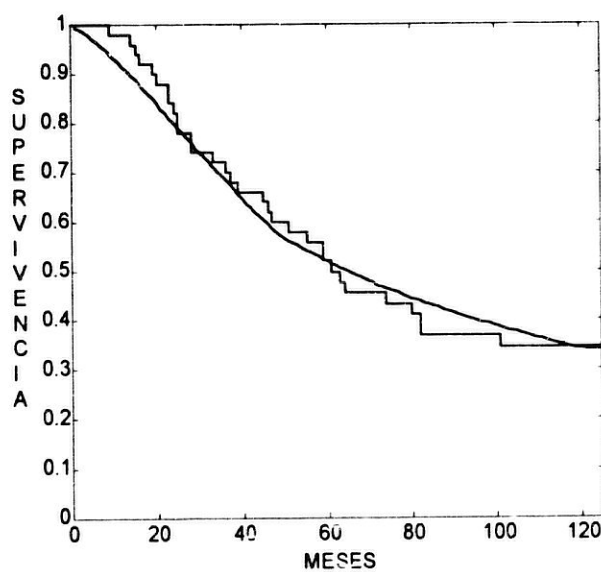


Figura 2.14. Funciones de supervivencia empírica y con tratamiento RT

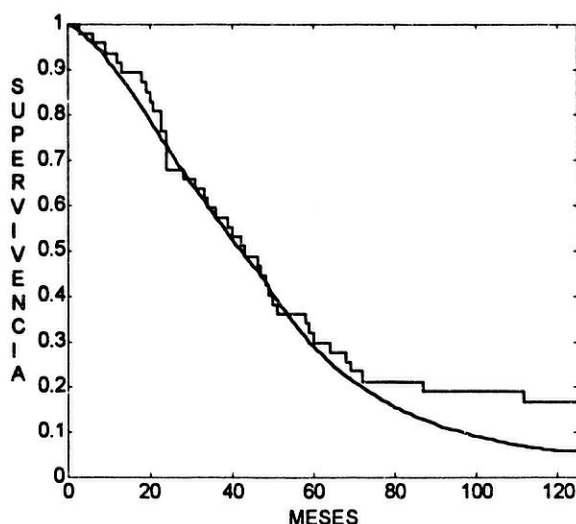


Figura 2.15. Funciones de supervivencia empírica y sin tratamiento

El test de bondad del ajuste que se aplica para las curvas de supervivencia de los distintos grupos de riesgo es el que ya ha sido utilizado en la Sección 1.5.6. En esta Sección mantenemos la notación siendo el número de parámetros estimados $s = 36$. En la Tabla 2.9 se muestra que los ajustes entre las probabilidades de supervivencia empíricas y las obtenidas con el modelo no se rechazan en todos los grupos, excepto en el grupo sometido a tratamiento RT-CT, que presenta un p-valor en el extremo izquierdo del intervalo del dominio de p-valores posibles inferior a 0.05.

Tabla 2.9. Test de razón de verosimilitudes para el ajuste de la curva de supervivencia dados distintos tratamientos

TRATAMIENTO	k	Λ	p-valor con χ_k^2	p-valor con χ_{k-s}^2
RT-HT-CT	66	40.5439	0.994278	0.09475
RT-CT	66	59.6786	0.695073	0.00101
RT	61	37.3565	0.992680	0.05339
CT	55	24.1351	0.999905	0.19102
Sin tratamiento	85	32.7689	0.999999	0.96383

2.5.6. Modelo simplificado

Se ha contrastado el efecto de los tratamientos en la transición 2→3 mediante el test de razón de verosimilitudes como se hizo en la Sección 1.5.7. La hipótesis nula es $H_0: \beta_{23}(t) = 0$. La distribución teórica del estadístico de contraste es una ji-cuadrado con 9 grados de libertad y el valor experimental del estadístico de contraste es $\Lambda = 16.8028$, dando un p-valor igual a 0.051895, no habiendo evidencia empírica para rechazar la hipótesis nula. El modelo puede ser simplificado considerando sólo covariables en las transiciones desde el estado 1. Las estimaciones de los parámetros de este modelo se dan en las Tablas 2.10 a 2.13.

Tabla 2.10. Estimaciones máximo verosímiles de las intensidades de transición base del modelo simplificado

Parámetros	$0 \leq t \leq 48$	$48 < t \leq 120$	$t > 120$
$\lambda_{12}(t)$ (e.s.)	0.00277204 (0.000914954)	0.00086032 (0.000627416)	$5.8842 \cdot 10^{-14}$ ($7.6064 \cdot 10^{-13}$)
$\lambda_{13}(t)$ (e.s.)	0.00387102 (0.001546424)	0.00567838 (0.002021118)	0.00058225 (0.000762255)
$\lambda_{23}(t)$ (e.s.)	0.03962281 (0.00598005)	0.03340867 (0.006801985)	0.0000072683 (0.000007268)

Tabla 2.11. Estimaciones máximo verosímiles de los vectores de parámetros de regresión del modelo simplificado en el intervalo [0, 48]

Parámetros	$0 \leq t \leq 48$		
	β_{ij1}	β_{ij2}	β_{ij3}
$\beta_{1\cdot}(t)$ (e.s.)	1.928549732 (0.273806318)	0.309048666 (0.28971555)	0.737652099 (0.25721353)
$\beta_{13}(t)$ (e.s.)	-1.556718509 (2.246997997)	-0.244974084 (0.424141485)	0.791665880 (0.410224328)

Tabla 2.12. Estimaciones máximo verosímiles de los vectores de parámetros de regresión del modelo simplificado en el intervalo]48, 120]

48 < t ≤ 120			
Parámetros	β_{ij1}	β_{ij2}	β_{ij3}
$\beta_{12}(t)$ (e.s.)	1.146456954 (0.595345278)	0.551965158 (0.690091298)	0.678110032 (0.609114931)
$\beta_{13}(t)$ (e.s.)	-0.751748348 (0.941005844)	0.057667412 (0.393997461)	-0.598188289 (0.553087696)

Tabla 2.13. Estimaciones máximo verosímiles de los vectores de parámetros de transición en el intervalo]120, → [

t > 120			
Parámetros	β_{ij1}	β_{ij2}	β_{ij3}
$\beta_{12}(t)$ (e.s.)	-15.964 (4304.776)	1.5873 (3.7385)	23.004 (13.4159)
$\beta_{13}(t)$ (e.s.)	-3.4123 (9.2655)	-0.014301 (1.4975)	1.0837 (1.4535)

Se puede observar la similitud de las estimaciones del modelo simplificado con las dadas en el modelo no homogéneo en las transiciones 1→2 y 1→3.

CAPÍTULO III

PROCESOS DE MARKOV NO HOMOGÉNEOS: INTENSIDADES DE TRANSICIÓN POTENCIALES

3.1. Introducción

La distribución Weibull ha sido frecuentemente utilizada en análisis de supervivencia para el ajuste de tiempos de vida. Noura y Read (1990) dividen la recta de tiempos en intervalos disjuntos y consideran en cada uno de ellos una distribución Weibull como distribución base en un modelo de azares proporcionales. Aplican este modelo al estudio del tiempo de vida de enfermos que han sufrido un trasplante de corazón. Lockhart y Stephens (1994) estiman los parámetros de una distribución Weibull triparamétrica aplicando sus técnicas en el campo de la ingeniería. Recknor y Gross (1994) consideran un modelo de azares proporcionales con covariables

cuya función de riesgo varía linealmente entre distintos puntos de corte del intervalo de tiempos.

En el Capítulo II se hace una aproximación a un proceso de Markov no homogéneo subdividiendo la recta de tiempos. En este Capítulo la aproximación tiene en cuenta el comportamiento de las intensidades de transición entre los diferentes estados del proceso. Se considera un proceso de Markov no homogéneo cuyas intensidades de transición entre estados distintos son potenciales, entonces las funciones de riesgo de los tiempos de cambio siguen distribuciones Weibull con dos parámetros (escala y forma). Para este proceso de Markov con tres estados y con estas intensidades de transición se resuelven las ecuaciones adelantadas de Kolmogorov, que vienen expresadas en función de los parámetros del proceso, que en este caso son los parámetros de las diferentes distribuciones Weibull que se introducen en el modelo. Se construye la función de verosimilitud y se estiman los parámetros a partir de ésta cuando se aplica al conjunto de datos. A partir de aquí el desarrollo es similar al que se ha seguido en el Capítulo II: estimación de probabilidades de transición, funciones de supervivencia, introducción de covariables y otra vez los pasos anteriores junto con el estudio de la bondad del ajuste.

Las covariables se incorporan al modelo a través de las intensidades de transición de una manera que recuerda el modelo de Cox y en el que las funciones de intensidades de transición base son potenciales. En la aplicación práctica del modelo las covariables que se introducen son las mismas del Capítulo II. Los cálculos computacionales se hacen con el programa *Matlab*.

La introducción de las funciones intensidades de transición potenciales en el modelo se hace a partir del estudio del conjunto de datos. Se han ajustado diferentes distribuciones de probabilidad a los tiempos de transición entre estados a través de la función de riesgo acumulada siguiendo un procedimiento gráfico, y la distribución de Weibull ha sido una de las que mejor se ajusta. Un problema añadido al problema del ajuste es

la gran cantidad de datos censurados en cada uno de los estados del proceso.

3.2. Proceso de Markov no homogéneo

El proceso de Markov que va a ser aplicado es el que se ha estudiado en la Sección 2.3.1, denominado modelo básico. Mantenemos la notación de dicha sección, y se fija el espacio de estados. Sea el proceso $\{X(t), t \geq 0\}$ con espacio de estados $E = \{1,2,3\}$ siendo el estado 3 absorbente y los otros transitorios.

3.2.1. El modelo

Se considera un proceso de Markov no homogéneo en el que las intensidades de transición desde el estado i al estado j tienen forma potencial (función de riesgo de una distribución Weibull) con parámetro de escala α_{ij} y parámetro de forma γ_{ij} ,

$$q_{ij}(t) = \frac{\gamma_{ij}}{\alpha_{ij}} \left(\frac{t}{\alpha_{ij}} \right)^{\gamma_{ij}-1}, \quad t \geq 0 \quad \text{para } i=1, j=2,3,$$
$$q_{23}(t) = \frac{\gamma_{23}}{\alpha_{23}} \left(\frac{t}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}-1}, \quad t \geq 0, \quad (3.1)$$

$$q_1(t) = \frac{\gamma_{12}}{\alpha_{12}} \left(\frac{t}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}-1} + \frac{\gamma_{13}}{\alpha_{13}} \left(\frac{t}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}-1} \quad \text{y} \quad q_2(t) = q_{23}(t).$$

A partir de estas funciones se plantean las ecuaciones adelantadas de Kolmogorov, que en este caso se simplifican por ser un proceso de Markov creciente. Estas ecuaciones son

$$p'_{11}(s, t) = - \left(\frac{\gamma_{12}}{\alpha_{12}} \left(\frac{t}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}-1} + \frac{\gamma_{13}}{\alpha_{13}} \left(\frac{t}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}-1} \right) p_{11}(s, t),$$

$$p'_{12}(s, t) = - \frac{\gamma_{23}}{\alpha_{23}} \left(\frac{t}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}-1} p_{12}(s, t) + \frac{\gamma_{12}}{\alpha_{12}} \left(\frac{t}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}-1} p_{11}(s, t),$$

$$p'_{13}(s, t) = \frac{\gamma_{13}}{\alpha_{13}} \left(\frac{t}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}-1} p_{11}(s, t) + \frac{\gamma_{23}}{\alpha_{23}} \left(\frac{t}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}-1} p_{12}(s, t),$$

$$p'_{22}(s, t) = - \frac{\gamma_{23}}{\alpha_{23}} \left(\frac{t}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}-1} p_{22}(s, t),$$

$$p'_{23}(s, t) = \frac{\gamma_{23}}{\alpha_{23}} \left(\frac{t}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}-1} p_{22}(s, t).$$

Con las condiciones iniciales $p_{ij}(s, s) = \delta_{ij}$ (Delta de Kronecker).

Estas ecuaciones han sido resueltas directamente utilizando la fórmula de variación de constantes y se han obtenido las siguientes probabilidades de transición,

$$p_{11}(s, t) = \exp \left\{ - \left[\left(\frac{t}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}} + \left(\frac{t}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}} - \left(\frac{s}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}} - \left(\frac{s}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}} \right] \right\},$$

$$p_{12}(s, t) = \frac{\gamma_{12}}{\alpha_{12}} e^{\left(\frac{s}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}} + \left(\frac{s}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}} - \left(\frac{t}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}} - \left(\frac{t}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}}} \int_s^t \left(\frac{\tau}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}-1} e^{- \left[\left(\frac{\tau}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}} + \left(\frac{\tau}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}} - \left(\frac{\tau}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}} \right]} d\tau,$$

$$p_{22}(s, t) = \exp \left\{ - \left[\left(\frac{t}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}} - \left(\frac{s}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}} \right] \right\}, \quad (3.2)$$

$$p_{13}(s, t) = 1 - p_{11}(s, t) - p_{12}(s, t),$$

$$p_{23}(s, t) = 1 - p_{22}(s, t),$$

para $0 \leq s \leq t$.

La expresión de la probabilidad de transición del estado 1 al 2 cuando se estiman los parámetros se calculará utilizando métodos numéricos.

Si se tiene que el vector de probabilidades iniciales para los estados transitorios es $\eta = (\eta_1, \eta_2)$, la función de supervivencia tiene la forma

$$\bar{F}(t) = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \eta_i p_{ij}(0, t). \quad (3.3)$$

3.2.2. Función de verosimilitud

De acuerdo con las hipótesis de este modelo, el proceso de Markov depende de un vector de parámetros $\theta = (\alpha_{12}, \gamma_{12}, \alpha_{13}, \gamma_{13}, \alpha_{23}, \gamma_{23})$, que se va a estimar por el método de máxima verosimilitud.

Como ya es habitual, se consideran n ítems independientes que han tenido un seguimiento a lo largo del tiempo. Utilizamos la notación de la Sección 1.3.2: para los n ítems los tiempos de observación se denotan $0 = t_{i,0} < t_{i,1} < t_{i,2} < \dots < t_{i,m_i}$, y los estados ocupados en estos tiempos son $l = x_{i,0}^l, x_{i,1}^l, x_{i,2}^l, \dots, x_{i,m_i}^l$, $i = 1, 2, \dots, n$. A partir de estos datos se construye la función de verosimilitud.

Si el ítem i está en el estado x_{r-1}^i en el tiempo $t_{i,r-1}$ y en el tiempo $t_{i,r}$ cambia al estado x_r^i aporta a la verosimilitud el factor

$$\frac{q_{x_{r-1}^i, x_r^i}(t_{i,r})}{q_{x_{r-1}^i}(t_{i,r})} q_{x_{r-1}^i}(t_{i,r}) e^{-\int_{t_{i,r-1}}^{t_{i,r}} q_{x_{r-1}^i}(u) du} = q_{x_{r-1}^i, x_r^i}(t_{i,r}) e^{-\int_{t_{i,r-1}}^{t_{i,r}} q_{x_{r-1}^i}(u) du},$$

de modo que por cada salto del ítem i se tiene un factor de este tipo. Si el último tiempo observado t_{i,m_i} del ítem i es un tiempo de censura, el ítem ocupa el estado $x_{m_i-1}^i$ en los tiempos t_{i,m_i-1} y t_{i,m_i} , y aporta además a la verosimilitud el factor

$$e^{-\int_{t_{i,m_i-1}}^{t_{i,m_i}} q_{x_{m_i-1}^i}(u) du}.$$

La función de verosimilitud depende del vector de parámetros θ que no es escrito explícitamente en la fórmula que sigue,

$$\begin{aligned} L &= \prod_{i=1}^n \left[\prod_{r=1}^{m_i-1} \frac{q_{x_{r-1}^i, x_r^i}(t_{i,r})}{q_{x_{r-1}^i}(t_{i,r})} q_{x_{r-1}^i}(t_{i,r}) e^{-\int_{t_{i,r-1}}^{t_{i,r}} q_{x_{r-1}^i}(u) du} \right]^{I(m_i-1)} \\ &\quad \cdot \left[\frac{q_{x_{m_i-1}^i, x_{m_i}^i}(t_{i,m_i})}{q_{x_{m_i-1}^i}(t_{i,m_i})} q_{x_{m_i-1}^i}(t_{i,m_i}) \right]^{\delta_i} e^{-\int_{t_{i,m_i-1}}^{t_{i,m_i}} q_{x_{m_i-1}^i}(u) du} = \\ &= \prod_{i=1}^n \left[\prod_{r=1}^{m_i-1} q_{x_{r-1}^i, x_r^i}(t_{i,r}) e^{-\int_{t_{i,r-1}}^{t_{i,r}} q_{x_{r-1}^i}(u) du} \right]^{I(m_i-1)} \left[q_{x_{m_i-1}^i, x_{m_i}^i}(t_{i,m_i}) \right]^{\delta_i} e^{-\int_{t_{i,m_i-1}}^{t_{i,m_i}} q_{x_{m_i-1}^i}(u) du} \end{aligned} \tag{3.4}$$

donde δ_i es uno si el ítem i no es censurado y cero si es censurado y la función $I(x) = 1$ si $x > 0$ y $= 0$ en otro caso.

Se ha implementado computacionalmente con el paquete *Matlab* un algoritmo que implementa esta función de verosimilitud y calcula sus máximos.

3.3. Aplicación al conjunto de datos

Se ha comprobado la no homogeneidad del conjunto de datos de pacientes de cáncer de mama sometidas a observación, que tiene un comportamiento Markoviano. En el Capítulo II se abordó este problema subdividiendo la recta de tiempos y suponiendo el proceso de Markov homogéneo a trozos. Ahora se aborda el problema analizando el comportamiento de las funciones de transición entre los estados en la cohorte observada en la Sección 1.2.1.

3.3.1. Análisis de los tiempos de transición

Se estudian los tiempos de transición 1→2 en la cohorte observada. El tiempo que tarda una observación en ocupar el estado 2 se toma como un tiempo completo de observación y se toman como datos censurados las observaciones que, o bien son censuradas en el estado 1, o bien pasan directamente al estado 3.

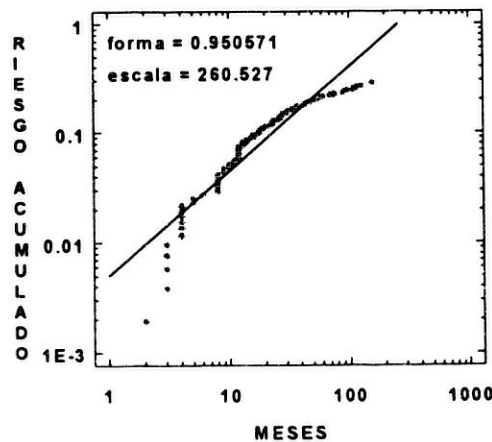
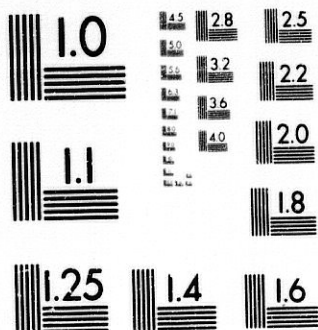


Figura 3.1. Ajuste de la distribución Weibull a los tiempos de transición 1→2

ETD



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

1:24



MILIMETROS
PULGADAS

Se ha implementado computacionalmente con el paquete *Matlab* un algoritmo que implementa esta función de verosimilitud y calcula sus máximos.

3.3. Aplicación al conjunto de datos

Se ha comprobado la no homogeneidad del conjunto de datos de pacientes de cáncer de mama sometidas a observación, que tiene un comportamiento Markoviano. En el Capítulo II se abordó este problema subdividiendo la recta de tiempos y suponiendo el proceso de Markov homogéneo a trozos. Ahora se aborda el problema analizando el comportamiento de las funciones de transición entre los estados en la cohorte observada en la Sección 1.2.1.

3.3.1. Análisis de los tiempos de transición

Se estudian los tiempos de transición 1→2 en la cohorte observada. El tiempo que tarda una observación en ocupar el estado 2 se toma como un tiempo completo de observación y se toman como datos censurados las observaciones que, o bien son censuradas en el estado 1, o bien pasan directamente al estado 3.

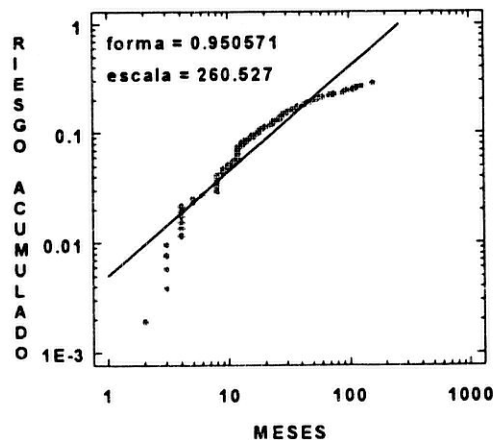


Figura 3.1. Ajuste de la distribución Weibull a los tiempos de transición 1→2

En la Figura 3.1 se representa el logaritmo de la función de riesgo acumulado del conjunto de datos (línea de puntos) y se le ajusta una recta por el procedimiento de mínimos cuadrados. El logaritmo de la función de riesgo acumulado de una distribución Weibull es una recta. La Figura 3.1 no da ninguna evidencia obvia de que los datos no procedan de una distribución Weibull.

En la transición 1→3 no se consideran las observaciones que pasan al estado 2. En la Figura 3.2 se sigue el mismo procedimiento de ajuste que en la Figura 3.1 y se llega a la conclusión de que no hay evidencia en contra de la procedencia de una distribución Weibull del conjunto de los datos.

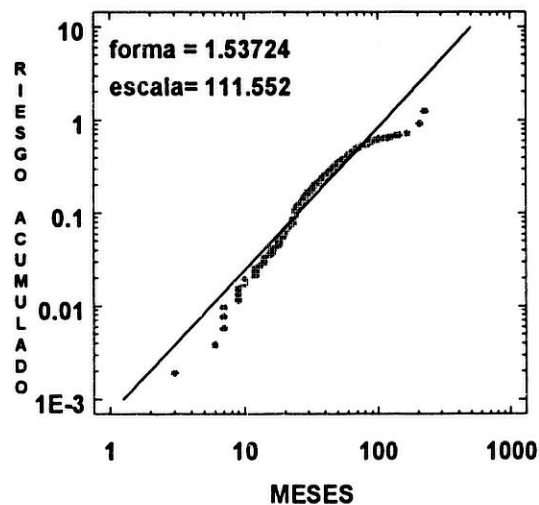


Figura 3.2. Ajuste de la distribución Weibull a los tiempos de transición 1→3

Cuando se considera la transición 2→3 sólo se tienen en cuenta las observaciones que han pasado desde el estado 1 al estado 2, y se considera el tiempo de permanencia en este estado 2 hasta la transición al estado 3.

En la Figura 3.3 se lleva a cabo el ajuste gráfico y no hay evidencia en contra de la procedencia de los datos de una distribución Weibull.

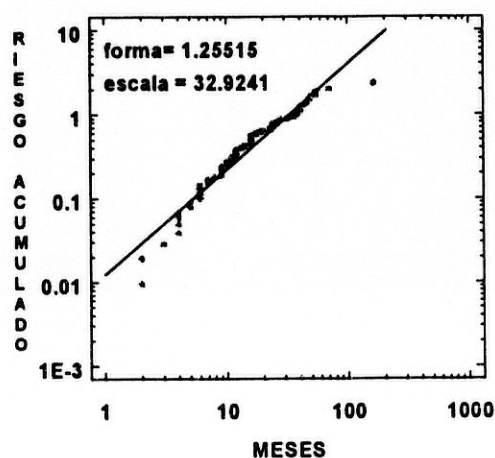


Figura 3.3. Ajuste de la distribución Weibull a los tiempos de transición 2→3

Los ajustes gráficos se han realizado con el paquete *Statgraphics*. El procedimiento utilizado da una estimación para los parámetros de la distribución Weibull que figura en las gráficas anteriores, que ha sido obtenida utilizando el principio de los mínimos cuadrados. En nuestro caso el estudio sirve para justificar que los datos se pueden aproximar por distribuciones Weibull, y la estimación de los parámetros de estas distribuciones serán determinados en el modelo a partir de la función de verosimilitud. Estos parámetros estimados por *Statgraphics* van a servir como semilla en el procedimiento iterativo de las estimaciones de los parámetros por el método de máxima verosimilitud.

3.3.2. Estimación de parámetros

Sustituyendo las expresiones (3.1) de las funciones intensidad de transición en la expresión de la función de verosimilitud (3.4) para los datos observados se han estimado los parámetros del modelo utilizando un programa computacional para el paquete *Matlab*. La estimación se realiza mediante el método iterativo de Nelder-Mead. La semilla tomada para la estimación de los parámetros es la obtenida por el método gráfico de la Sección 3.3.1. Tomando esta semilla las estimaciones de los parámetros y sus errores estándares vienen dados en la Tabla 3.1. El logaritmo de la función de verosimilitud evaluado en las estimaciones máximo verosímiles es -2182.0161 .

Los parámetros de forma de las transiciones $1 \rightarrow 2$ y $2 \rightarrow 3$ son menores que uno, por lo que las intensidades de transición son decrecientes. Así el riesgo de recaer en los primeros meses después de la cirugía es máximo y si esto ocurre, el riesgo de morir en los primeros meses después de la recaída es también máximo. Por otro lado la función intensidad de transición $1 \rightarrow 3$ crece a lo largo del tiempo.

Tabla 3.1. Estimaciones máximo verosímiles de los parámetros del modelo

Parámetros	Estimaciones	Error estándar
α_{12}	882.726780066917	223.1651855
γ_{12}	0.645327733124	0.05747382
α_{13}	261.968055608237	26.08796657
γ_{13}	1.021744974541	0.70022282
α_{23}	20.402803546810	9.497747101
γ_{23}	0.645976240074	0.124843101

En las Figuras 3.4 y 3.5 se representan las intensidades de transición desde el estado 1 durante los primeros 300 meses.

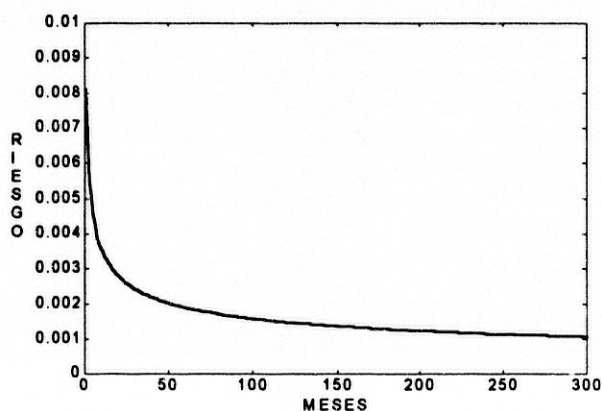


Figura 3.4. Intensidad de transición 1→2

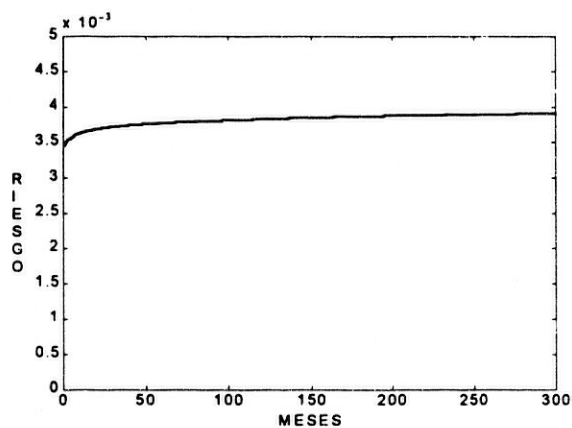


Figura 3.5. Intensidad de transición 1→3

La función intensidad de transición 1→3 se mantiene prácticamente constante durante el tiempo de observación, comportándose por tanto como una distribución próxima a la distribución exponencial. Las funciones intensidad de transición 1→2 y 2→3 decrecen continuamente durante el

periodo de observación con tendencias similares pero con diferente magnitud, siendo el riesgo de la transición 2→3 muy superior al de la transición 1→2.

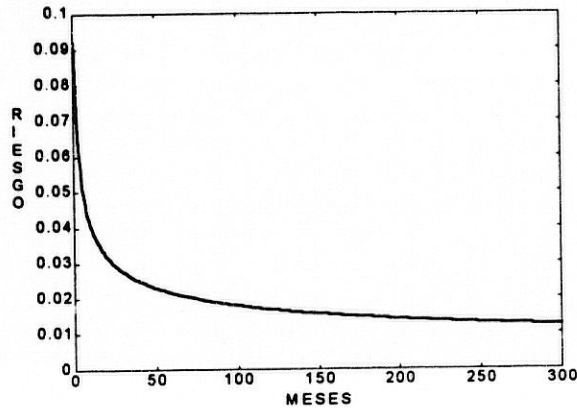


Figura 3.6. Intensidad de transición 2→3

3.3.3. Probabilidades de transición

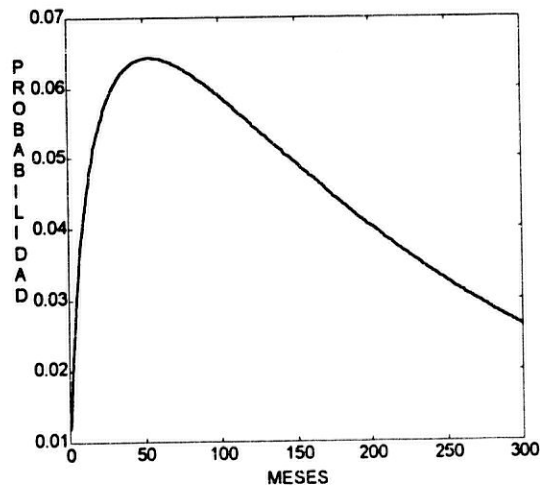


Figura 3.7. Probabilidad de transición 1→2

Estimados los parámetros del proceso se han calculado las probabilidades de transición a partir de la expresión (3.2). Las gráficas de las probabilidades de transición 1→2 y 1→3 vienen dadas en las Figuras 3.7 y 3.8 respectivamente. La primera de ellas crece hasta los cuatro primeros años llegando a una probabilidad máxima aproximada de 0.065 y posteriormente decrece. La segunda es creciente observando que la probabilidad de transición 1→3 a los diez años es aproximadamente 0.5.

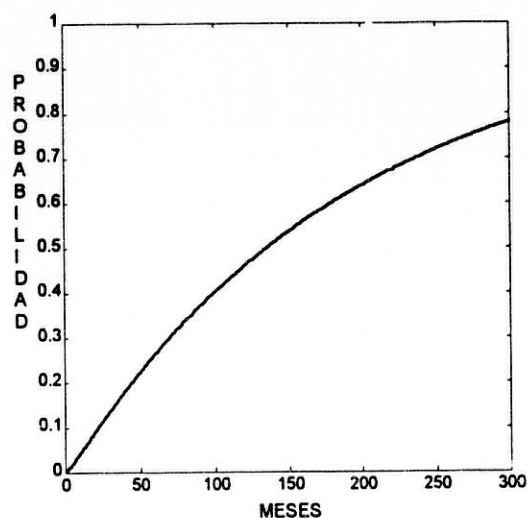


Figura 3.8. Probabilidad de transición 1→3

3.3.4. Función de supervivencia

Calculadas las probabilidades de transición se puede hallar la función de supervivencia. Como todas las pacientes comienzan el estudio cuando han sido tratadas quirúrgicamente, estado uno, el vector de probabilidades iniciales para los estados transitorios es $\eta = (1,0)$, quedando la expresión (3.3),

$$\bar{F}(t) = p_{11}(0,t) + p_{12}(0,t) = 1 - p_{13}(0,t).$$

La Figura 3.9 muestra la curva de supervivencia calculada a través del modelo no homogéneo con intensidades de transición potenciales y la curva de supervivencia empírica producto límite.

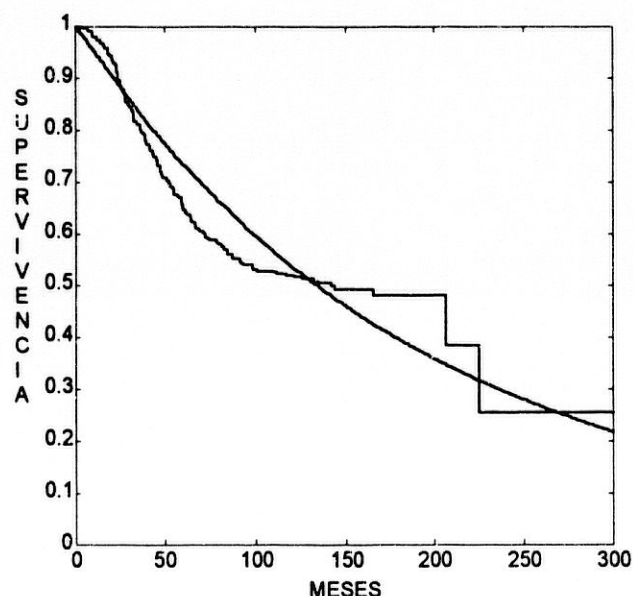


Figura 3.9. Funciones de supervivencia empírica (función escalonada) y según el proceso de Markov no homogéneo con intensidades de transición potenciales

En la Tabla 3.2 se han calculado las probabilidades de supervivencia en distintos tiempos a partir del modelo con funciones intensidad de transición potenciales y según la función de supervivencia empírica.

Tabla 3.2. Probabilidades de sobrevivir a los 2, 4, 8, 10 y 12 años

Tiempo (meses)	24	48	96	120	144
Empírica	0.8957	0.7157	0.5397	0.5193	0.4945
Modelo	0.8887	0.7835	0.6098	0.5388	0.4766

3.4. Incorporación de covariables

Se va a introducir en el proceso un vector de covariables z de dimensión $c \times 1$. Asociado a este vector, para cada transición $i \rightarrow j$, se tiene un vector de parámetros de regresión $\beta'_{ij} = (\beta_{ij}^1, \dots, \beta_{ij}^c)$. Las covariables se van a introducir en el modelo en el sentido del modelo de azares proporcionales para cada intensidad de transición. Es decir, dados dos ítems con vector de covariables z_1, z_2 , para cada transición $i \rightarrow j$ se tiene que

$$\frac{q_{ij}(t; z_1)}{q_{ij}(t; z_2)} = e^{(z_1 - z_2)\beta_{ij}}$$

Las intensidades de transición que se van a tomar en el modelo con vector de covariables z , tienen la forma

$$q_{ij}(t; z) = \frac{\gamma_{ij}}{\alpha_{ij}} \left(\frac{t}{\alpha_{ij}} \right)^{\gamma_{ij}-1} e^{z\beta_{ij}}, \quad i = 1, j = 2, 3,$$

$$q_{23}(t; z) = \frac{\gamma_{23}}{\alpha_{23}} \left(\frac{t}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}-1} e^{z\beta_{23}}, \quad (3.5)$$

$$q_1(t; z) = \frac{\gamma_{12}}{\alpha_{12}} \left(\frac{t}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}-1} e^{z\beta_{12}} + \frac{\gamma_{13}}{\alpha_{13}} \left(\frac{t}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}-1} e^{z\beta_{13}}, \quad \text{y} \quad q_2(t; z) = q_{23}(t; z).$$

3.4.1. Probabilidades de transición

Dado un vector de covariables z y las intensidades de transición de la forma (3.5), las probabilidades de transición $p_{ij}(s, t; z)$ para $i, j \in E$ y $0 \leq s \leq t$ se obtienen resolviendo las ecuaciones adelantadas de Kolmogorov. Las probabilidades de transición para un vector z , y para $0 \leq s \leq t$ son

$$p_{11}(s, t; z) = \exp \left\{ - \left[e^{z\beta_{12}} \left(\frac{t}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}} + e^{z\beta_{13}} \left(\frac{t}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}} - e^{z\beta_{12}} \left(\frac{s}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}} - e^{z\beta_{13}} \left(\frac{s}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}} \right] \right\},$$

$$p_{12}(s, t; z) = \frac{\gamma_{12}}{\alpha_{12}} e^{z\beta_{12}} e^{e^{z\beta_{12}} \left(\frac{s}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}} + e^{z\beta_{13}} \left(\frac{s}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}} - e^{z\beta_{23}} \left(\frac{t}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}}},$$

$$\int_s^t \left(\frac{\tau}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}-1} e^{- \left[e^{z\beta_{12}} \left(\frac{\tau}{\alpha_{12}} \right)^{\gamma_{12}} + e^{z\beta_{13}} \left(\frac{\tau}{\alpha_{13}} \right)^{\gamma_{13}} - e^{z\beta_{23}} \left(\frac{\tau}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}} \right]} d\tau,$$

$$p_{22}(s, t; z) = \exp \left\{ - e^{z\beta_{23}} \left[\left(\frac{t}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}} - \left(\frac{s}{\alpha_{23}} \right)^{\gamma_{23}} \right] \right\}, \quad (3.6)$$

$$p_{13}(s, t; z) = 1 - p_{11}(s, t; z) - p_{12}(s, t; z),$$

$$p_{23}(s, t; z) = 1 - p_{22}(s, t; z).$$

La función de supervivencia para un vector de covariables z y un vector de probabilidades iniciales $\eta = (\eta_1, \eta_2)$, tiene la forma

$$\bar{F}(t; z) = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \eta_i p_{ij}(0, t; z). \quad (3.7)$$

3.4.2. Función de verosimilitud

La estimación de los parámetros del modelo con covariables se va a hacer por el método de máxima verosimilitud. El vector de parámetros, θ , está formado por los parámetros de escala y forma de las intensidades de transición base, y por los vectores de regresión del vector de covariables en las distintas transiciones. Si c es el número de covariables que se desean analizar, el vector θ está formado en total por $6+3c$ parámetros.

Sean n ítems independientes observados durante un tiempo, cada uno de los cuales sigue un proceso de Markov como el definido. Usaremos la notación de la Sección 1.3.2, de modo que dichos tiempos se denotan

$0 = t_{i,0} < t_{i,1} < t_{i,2} < \dots < t_{i,m_i}$, donde el ítem i cambia de estado m_i veces, siendo el último tiempo de censura o de fallo. Todos los ítems comienzan en estado 1 y en estos tiempos los estados que ocupa el ítem i es $l = x_0^i, x_1^i, x_2^i, \dots, x_{m_i}^i$. El vector de covariables asociado al ítem i se designa z_i . La función de verosimilitud tiene la misma forma que (3.4) pero las intensidades de transición son las dadas en (3.5),

$L =$

$$\prod_{i=1}^n \left[\prod_{r=1}^{m_i-1} q_{x_{r-1}^i, x_r^i}(t_{i,r}; z_i) e^{-\int_{t_{i,r-1}}^{t_{i,r}} q_{x_{r-1}^i}(u; z_i) du} \right]^{l(m_i-1)} \left[q_{x_{m_i-1}^i, x_{m_i}^i}(t_{i,m_i}; z_i) \right]^{\delta_i} e^{-\int_{t_{i,m_i-1}}^{t_{i,m_i}} q_{x_{m_i-1}^i}(u; z_i) du} \quad (3.8)$$

donde δ_i es uno si el ítem i falla y cero si es censurado y la función $I(x) = 1$ si $x > 0$, $= 0$ si $x = 0$. Se ha realizado un programa con el paquete *Matlab* que estima los parámetros del modelo.

3.4.3. Estimación de parámetros

Se considera la cohorte de 300 pacientes descrita en la Sección 1.2.2. Las covariables van a ser los tratamientos como en el Capítulo II: $z^T = (z_1, z_2, z_3)$, siendo $z_1 =$ radioterapia (RT), $z_2 =$ hormonoterapia (HT) y $z_3 =$ quimioterapia (CT). El proceso no homogéneo con intensidades de transición potenciales con covariables depende de un vector de parámetros θ . Este vector contiene los tres parámetros de escala y los tres de forma de las distintas transiciones, y los vectores de parámetros de regresión $\beta_{ij} = (\beta_{ij}^1, \beta_{ij}^2, \beta_{ij}^3)$ para las transiciones $1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 3$ y $2 \rightarrow 3$. El parámetro de regresión β_{ij}^h determina el efecto de la covariable z_h en la transición $i \rightarrow j$, para $ij \in E$. Si β_{ij}^h es positivo, el tratamiento z_h disminuye el riesgo de transición $i \rightarrow j$, aumentándolo en el caso de ser negativo.

Los parámetros son estimados por el método de máxima verosimilitud considerando la verosimilitud dada por la expresión (3.8). Se

ha construido un programa con el paquete *Matlab* que estima los parámetros a través del método iterativo de Nelder-Mead. La semilla que se ha considerado ha sido la siguiente: para los parámetros de forma y escala se han tomado los estimados en el caso sin covariables y para los parámetros de los vectores de regresión los valores que resultan aplicando el modelo de Cox (1972). Esta semilla es la dada en la Tabla 3.3. Las estimaciones máximo verosímiles de los parámetros con los errores estándares son las dadas en la Tabla 3.4.

Tabla 3.3. Semilla considerada para hallar las estimaciones de los parámetros

Parámetro	Semilla
α_{12}	882.72678
γ_{12}	0.64533
α_{13}	261.968056
γ_{13}	1.021745
α_{23}	20.40280
γ_{23}	0.645976
β_{12}	(1.7430, 0.2859, 0.5534)
β_{13}	(0.5488, 0.1091, 0.3691)
β_{23}	(-0.1368, 0.2904, -0.0851)

Los tres tratamientos disminuyen los riesgos de las transiciones 1→2 y 1→3. El único tratamiento que disminuye la intensidad de la transición 2→3 es el tratamiento HT. La evolución de las intensidades de transición desde el estado 1 según los distintos tratamientos vienen dadas en las Figuras 3.10 a 3.15.

Tabla 3.4. Estimaciones máximo verosímiles de los parámetros del modelo

Parámetro	Estimación	Error estándar
α_{12}	1935.85568757137	917.77012
γ_{12}	0.75227513328	0.071677262
α_{13}	228.74712662222	44.69496616
γ_{13}	1.050266668097	0.082088915
α_{23}	16.90964606783	15.65506308
γ_{23}	0.61884591116	0.155985576
β_{12}	(1.79565,0.28902,0.58305)	(0.25073,0.28225,0.25143)
β_{13}	(0.12827,0.02360,0.41152)	(0.25205,0.21012,0.19794)
β_{23}	(-0.28019,0.37745,-0.27370)	(0.28530,0.32623,0.28655)

Las estimaciones de los parámetros de regresión para las transiciones 1→2 y 1→3 indican que los tratamientos RT, HT y CT aumentan las funciones intensidad de transición 1→2 y 1→3 respectivamente. Sólo el tratamiento HT aumenta la función de intensidad 2→3.

En la intensidad de transición 1→3 se observan dos grupos de tratamientos muy parecidos. Un primer grupo formado por los tratamientos donde no se aplica quimioterapia con una intensidad de transición 1→3 prácticamente constante a lo largo del tiempo, superior a 0.005. Un segundo grupo formado por los tratamientos donde se aplica quimioterapia con una intensidad de transición 1→3 inferior a 0.005. En las Figuras 3.13 a 3.15 se representan las intensidades de transición 1→3 para todos los grupos de riesgo siendo casi constantes. Las intensidades de transición 2→3 según tratamientos son decrecientes y muy similares, observando la igualdad en los casos en que se aplica HT-CT y HT-RT.

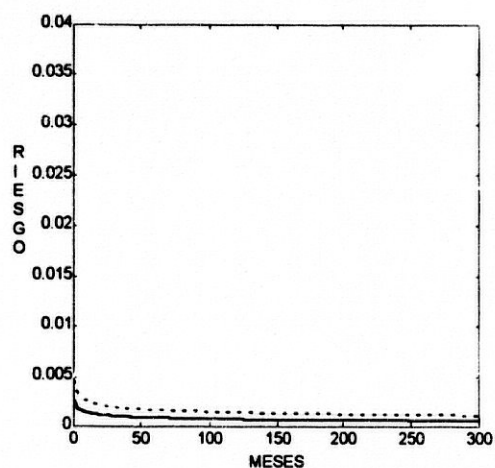


Figura 3.10. Intensidad de transición 1→2 con tratamiento RT-HT-CT (línea continua) y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

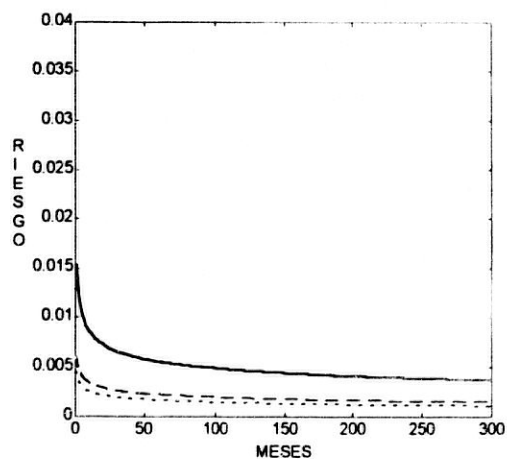


Figura 3.11. Intensidad de transición 1→2 con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos) y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

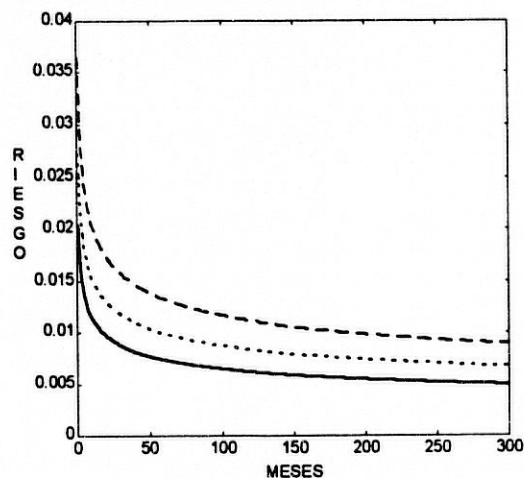


Figura 3.12. Intensidad de transición 1→2 con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos cortos) y sin tratamiento (línea discontinua trazos largos)

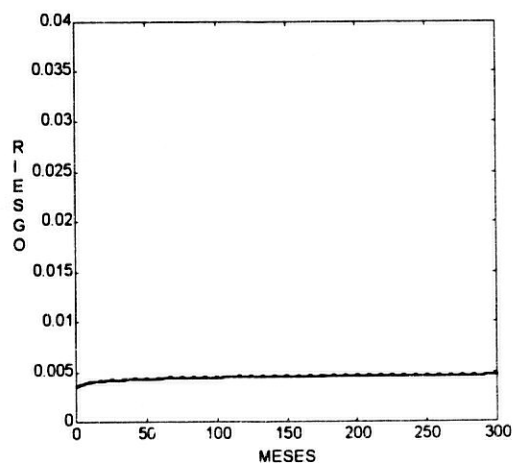


Figura 3.13. Intensidad de transición 1→3 con tratamiento RT-HT-CT (línea continua) y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

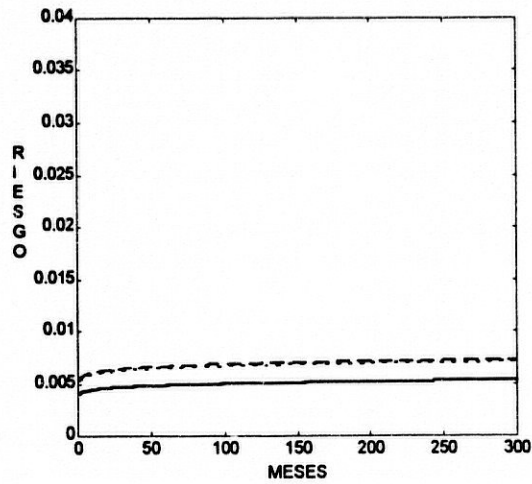


Figura 3.14. Intensidad de transición 1→3 con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos) y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

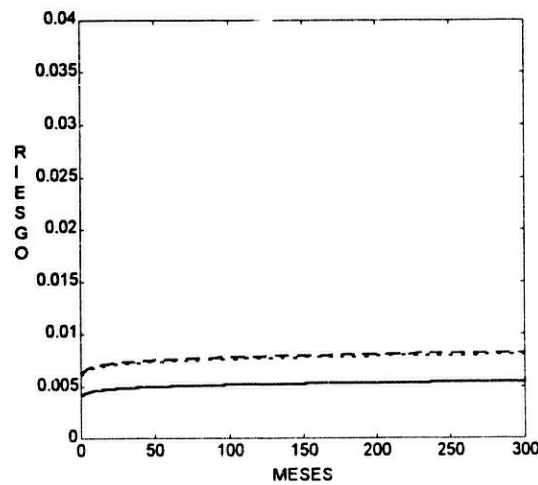


Figura 3.15. Intensidad de transición de 1→3 con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos cortos) y sin tratamiento (línea discontinua trazos largos)

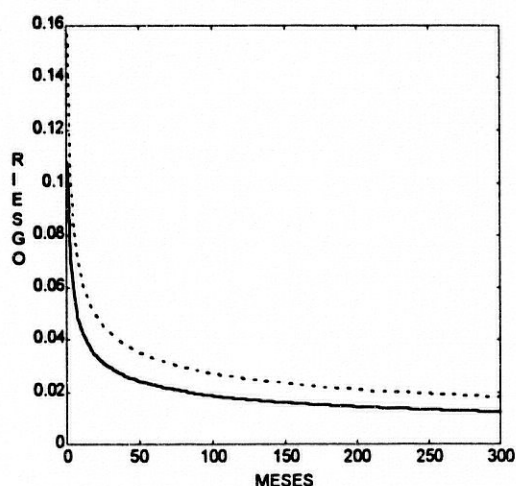


Figura 3.16. Intensidad de transición 2→3 con tratamiento RT-HT-CT (línea continua) y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

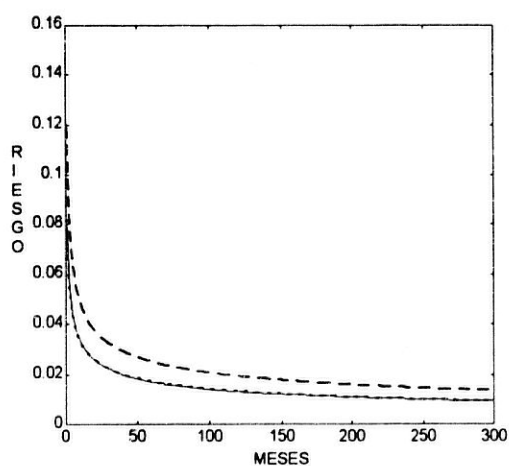


Figura 3.17. Intensidad de transición 2→3 con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos) y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

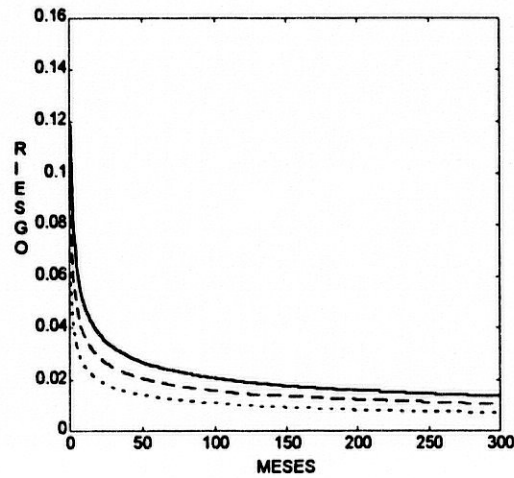


Figura 3.18. Intensidad de transición 2→3 con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos cortos) y sin tratamiento (línea discontinua trazos largos)

3.4.4. Probabilidades de transición estimadas

Estimados los parámetros del proceso se construyen las probabilidades de transición a partir de la expresión (3.6) para los distintos grupos de riesgo.

En las Figuras 3.19 a 3.21 se representan las probabilidades de transición 1→2. En estas figuras se puede observar la importancia del tratamiento RT para la no ocurrencia de la transición 1→2. Cuando esta covariable no interviene esta probabilidad crece.

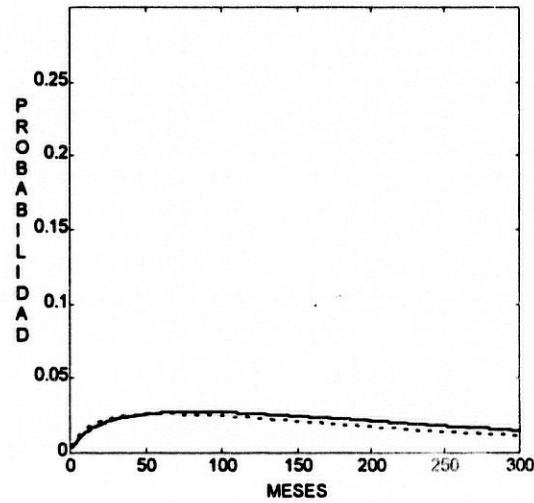


Figura 3.19. Probabilidad de transición 1→2 con tratamiento RT-HT-CT (línea continua) y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

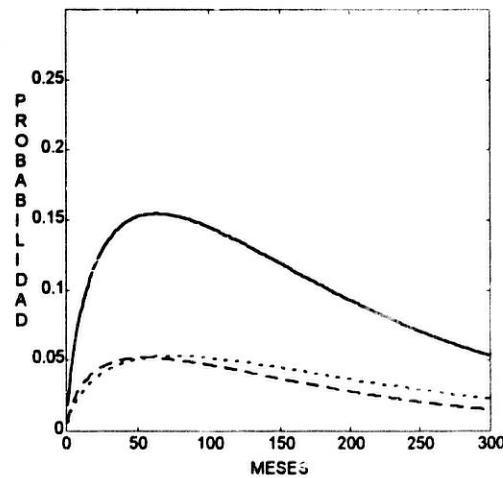


Figura 3.20. Probabilidad de transición 1→2 con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos) y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

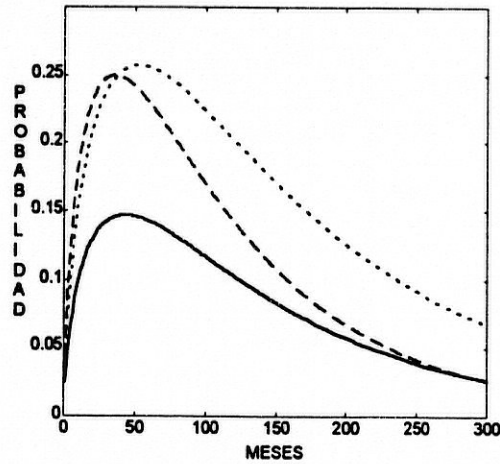


Figura 3.21. Probabilidad de transición 1→2 con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos cortos) y sin tratamiento (línea discontinua trazos largos)

En las Figuras 3.22 a 3.24 se representan las probabilidades de transición 1→3 según los distintos grupos de riesgo.

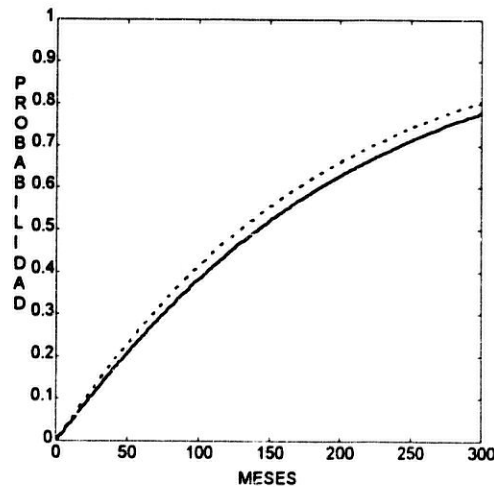


Figura 3.22. Probabilidad de transición 1→3 con tratamiento RT-HT-CT (línea continua) y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

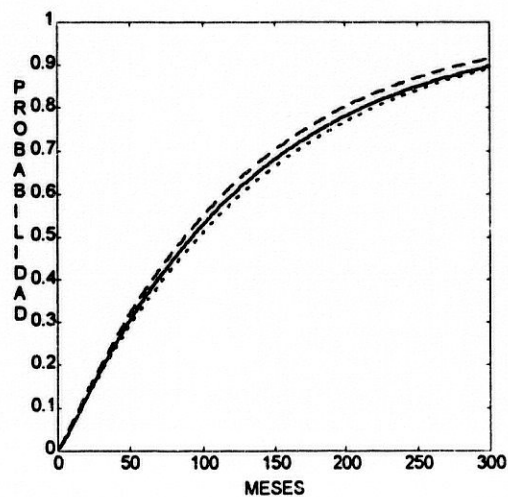


Figura 3.23. Probabilidad de transición 1→3 con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos) y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

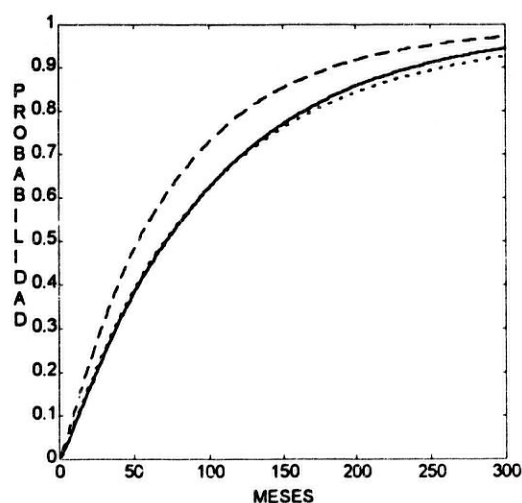


Figura 3.24. Probabilidad de transición 1→3 con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos cortos) y sin tratamiento (línea discontinua trazos largos)

3.4.5. Funciones de Supervivencia

Una vez estimadas las probabilidades de transición se calculan las funciones de supervivencia para los distintos grupos de riesgo a partir de la expresión (3.7). En el instante inicial de observación todas las pacientes ocupan el estado 1, por tanto el vector de probabilidades iniciales para los estados transitorios es $\eta = (1,0)$. Para un vector de covariables z se tiene

$$\bar{F}(t) = p_{11}(0,t;z) + p_{12}(0,t;z), \quad t \geq 0.$$

Se han representado las funciones de supervivencia para los distintos grupos de riesgo en las Figuras 3.25 a 3.27.

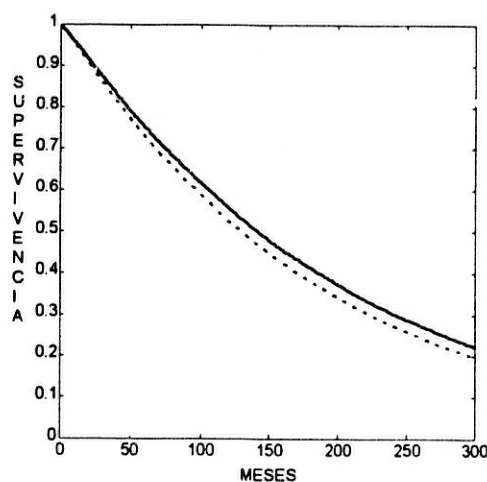


Figura 3.25. Funciones de supervivencia con tratamiento RT -HT-CT (línea continua) y con tratamiento RT-CT (línea discontinua)

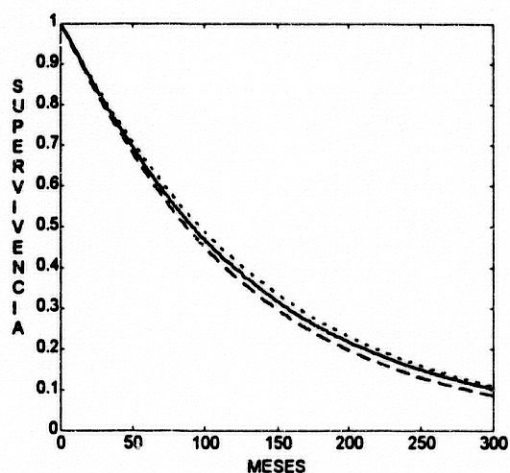


Figura 3.26. Funciones de supervivencia con tratamiento HT-CT (línea continua), con tratamiento RT-HT (línea discontinua trazos cortos) y con tratamiento RT (línea discontinua trazos largos)

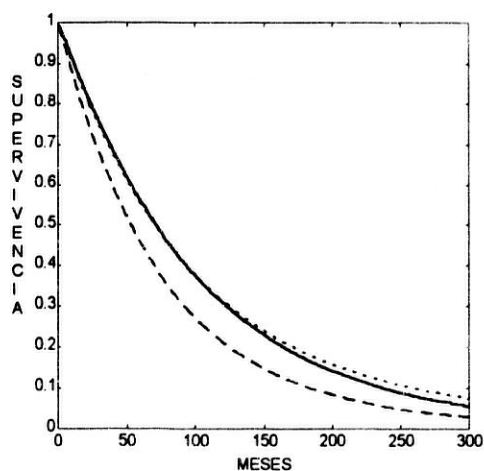


Figura 3.27. Funciones de supervivencia con tratamiento CT (línea continua), con tratamiento HT (línea discontinua trazos cortos) y sin tratamiento (línea discontinua trazos largos)

En la Tabla 3.5 se han calculado las probabilidades de supervivencia en distintos tiempos según grupos de riesgo.

Tabla 3.5. Probabilidad de supervivencia a los 4, 8, 10 y 12 años según tratamientos

Tratamiento	48 meses	96 meses	120 meses	144 meses
RT-HT-CT	0.7999	0.6301	0.5583	0.4944
RT-CT	0.7806	0.6015	0.5276	0.4626
HT-CT	0.7025	0.4832	0.4010	0.3332
RT-HT	0.7178	0.5041	0.4216	0.3524
RT	0.6903	0.4662	0.3825	0.3137
CT	0.6304	0.3900	0.3077	0.2434
HT	0.6193	0.3873	0.3099	0.2498
Sin trat.	0.5313	0.2839	0.2103	0.1571

3.4.6. Bondad de los ajustes de las funciones de supervivencia según grupos de riesgo

Como en la Sección 2.5.5 la bondad del ajuste del modelo se hace comparando las curvas de supervivencia de los diferentes grupos de riesgo obtenidas según el modelo con las correspondientes funciones de supervivencia empírica. Se seleccionan los mismos grupos de riesgo que en la sección citada. En la Figuras 3.28 a 3.31 se representan estas gráficas. Las gráficas escalonadas corresponden a las curvas de supervivencia empíricas y las gráficas en línea continua a las obtenidas en el modelo.

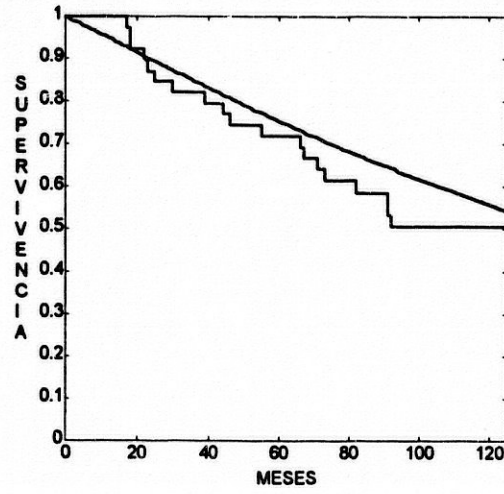


Figura 3.28. Funciones de supervivencia empírica y con tratamiento RT-HT-CT

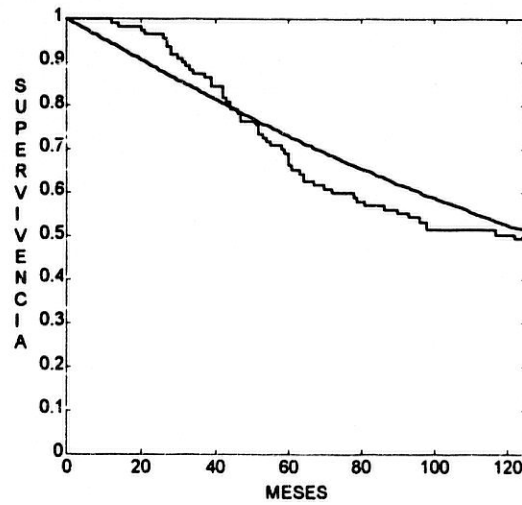


Figura 3.29. Funciones de supervivencia empírica y con tratamiento RT-CT

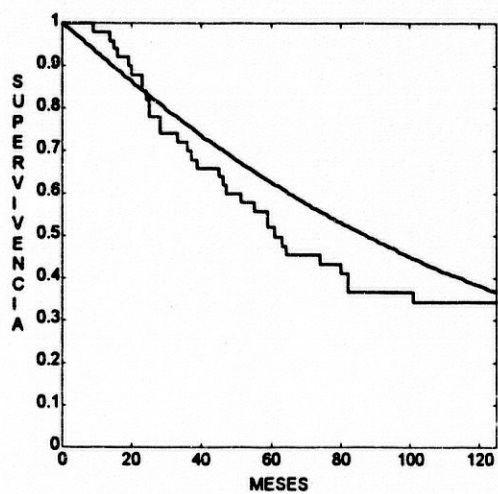


Figura 3.30. Funciones de supervivencia empírica y con tratamiento RT

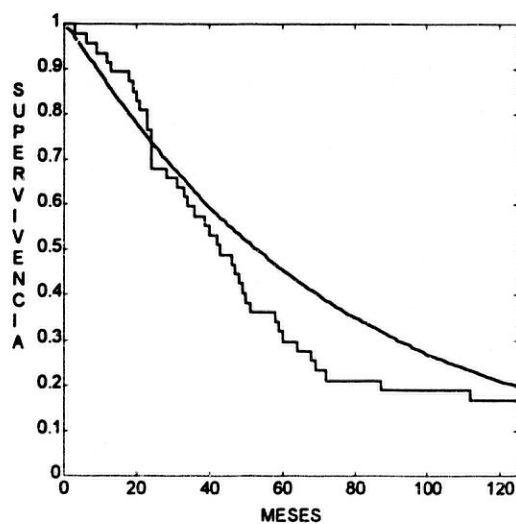


Figura 3.31. Funciones de supervivencia empírica y sin tratamiento

El test de bondad del ajuste que se aplica para las curvas de supervivencia de los distintos grupos de riesgo es el que ya ha sido utilizado en la Sección 1.5.6. En esta Sección mantenemos la notación. El número de parámetros estimados en el modelo es $s = 15$. En la Tabla 3.6 se muestra que los ajustes entre las probabilidades de supervivencia empíricas y las obtenidas con el modelo se rechazan al nivel de significación 0.05 en todos los grupos excepto para el grupo de riesgo sin tratamiento. Sin embargo, si se toma como nivel de significación 0.01, sólo sería rechazado el ajuste de la curva de supervivencia para los grupos de riesgo RT-CT y RT.

Tabla 3.6. Test de razón de verosimilitudes para el ajuste de la curva de supervivencia según distintos tratamientos

TRATAMIENTO	k	Λ	p-valor con χ_k^2	p-valor con χ_{k-s}^2
RT-HT-CT	33	33.1111	0.461834	0.016181
RT-CT	33	55.1698	0.009111	0.000012
RT	31	34.6426	0.298181	0.004446
CT	28	23.3398	0.715853	0.037775
Sin tratamiento	43	29.5929	0.9402739	0.382937

CONCLUSIONES

En este trabajo se han aplicado tres modelos distintos a un conjunto de observaciones sobre tiempos de supervivencia al cáncer de mama en Granada. Desde un punto de vista práctico el modelo que debe ser considerado es el de mejor ajuste al conjunto de observaciones. Los resultados obtenidos al estudiar la bondad del ajuste en los diferentes modelos de la función de supervivencia para diferentes grupos de riesgo nos llevan a la conclusión de que el modelo que mejor se ajusta es el modelo de aproximación no homogéneo desarrollado en el Capítulo II. Estas curvas de supervivencia a las que se les ha aplicado el test son las que más interés práctico tienen desde un punto de vista médico.

En definitiva el modelo que se propone para la evolución de los tiempos de supervivencia al cáncer de mama durante los diez años que siguen al momento de la intervención quirúrgica en la que se les practica la mastectomía es un proceso de Markov no homogéneo con diferente comportamiento durante los primeros cuatro años y a partir de este tiempo. En ambos periodos el comportamiento de la enfermedad sigue un proceso de Markov homogéneo distinto. Todas las magnitudes de interés han sido obtenidas en el Capítulo II.

Desde un punto de vista más general los modelos desarrollados en la Memoria pueden ser comparados estudiando las diferentes curvas de supervivencia para el conjunto total de datos observados y no sólo para los diferentes grupos de riesgo. Se ha aplicado el test de razón de verosimilitudes de la Sección 1.5.6 para estudiar la bondad del ajuste de las curvas de supervivencia al conjunto total de los 518 datos observados según los distintos modelos estudiados en esta Memoria. Llamaremos modelo no homogéneo escalonado al desarrollado en el Capítulo II y modelo no homogéneo potencial al desarrollado en el Capítulo III. En la Tabla 1 se dan los distintos contrastes según los modelos, pudiendo observar que no hay evidencia empírica para rechazar el buen ajuste de la curva de supervivencia obtenida con el modelo no homogéneo con puntos de corte y la empírica.

Tabla 1. Test de razón de verosimilitudes para el ajuste de la curva de supervivencia según los modelos

MODELO	k	s	Λ	p-valor con χ_k^2	p-valor con χ_{k-s}^2
Homogéneo	85	3	170.8227	0.0000	0.0000
NO-H. Potencial	85	6	158.0193	0.0000	0.0000
NO-H. Escalonado	85	9	94.4224	0.227149	0.074757

En la Figura 1 se puede ver el ajuste gráfico de la función de supervivencia según los distintos modelos a la curva de supervivencia empírica. Las curvas de supervivencia calculadas a través de los modelos no homogéneos se ajustan mejor a la curva empírica, la supervivencia correspondiente al modelo con dos puntos de corte es la que mejor se ajusta a la curva empírica, en los primeros diez años el ajuste es bueno rectificando la tendencia para la cola de la función de supervivencia.

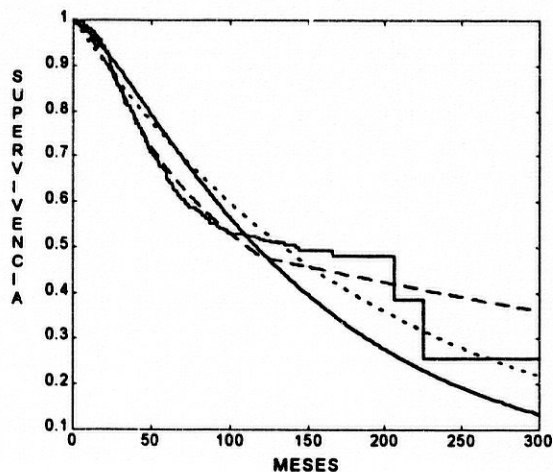


Figura 1. Función de supervivencia empírica (función escalonada) y funciones de supervivencia obtenidas con el modelo homogéneo (línea continua), no homogéneo con dos puntos de corte (línea discontinua trazos largos) y no homogéneo con intensidades de transición potenciales (línea discontinua trazos cortos)

En la Tabla 2 se dan las probabilidades de supervivencia a distintos tiempos según los modelos. Se puede ver que los procesos de Markov no homogéneos y en especial el no homogéneo con dos puntos de corte toma valores más cercanos a los obtenidos empíricamente.

Tabla 2. Probabilidad de sobrevivir según los distintos modelos

Meses	24	48	96	120	144
Empírico	0.8957	0.7157	0.5397	0.5193	0.4945
M. Homogéneo	0.9180	0.8929	0.5817	0.4910	0.4137
NG-H. Potencial	0.8877	0.7835	0.6098	0.5388	0.4766
NO-H. Escalonado	0.8887	0.7309	0.5431	0.4790	0.4617

En la Tabla 3 se dan los tiempos medios de vida según los distintos modelos con y sin covariables. Dichos tiempos se han hallado integrando las funciones de supervivencia hasta el último tiempo de fallo observado en cada caso.

Tabla 3. Tiempos medios de vida según los distintos modelos con y sin covariables

	Sin Covar.	Con covariables				Sin trat.
		RT-HT-CT	RT-CT	RT	CT	
Último tiempo de fallo	252	195	196	181	162	252
Kaplan-Meier	142.18	124.29	124.54	91.19	88	75.05
Modelo homogéneo	131.5798	118.6772	117.5866	90.6035	68.0188	53.2293
M. no homogéneo Potencial	141.018	126.41	122.963	97.2009	84.7184	78.2912
M. no homogéneo a trozos	141.849	122.5944	118.8549	90.8402	72.2174	55.4528

ANEXO I

NUEVOS MODELOS DE APLICACIÓN

I.1. Funciones intensidad de transición log-normales

En esta Memoria se han estudiado dos aproximaciones no homogéneas de procesos de Markov para el estudio de la evolución de un conjunto de ítems. En la segunda aproximación se considera un proceso con intensidades de transición potenciales, funciones de riesgo de distribuciones de Weibull. En general, se puede considerar un proceso no homogéneo con funciones de intensidad de transición funciones de riesgo de cualquier distribución. En los estudios del ajuste de los tiempos de transición a través de las funciones de riesgo acumuladas empíricas se ha observado que la distribución logarítmico normal presenta un buen ajuste al conjunto de datos.

I.2. Nuevos modelos

Dadas las dos aproximaciones a la no homogeneidad en los Capítulos II y III, se puede desarrollar una tercera aproximación considerando un proceso de Markov no homogéneo con puntos de corte, donde en cada intervalo de la recta de tiempos se comporte como un proceso de Markov no homogéneo con funciones de intensidad de transición potenciales o como funciones de riesgo de cualquier distribución que se ajuste bien al conjunto de datos, como es el caso de distribuciones Weibull y log-normal.

I.3. Procesos semimarkovianos

Una extensión natural de los modelos anteriores es considerar modelos semimarkovianos. Los procesos semimarkovianos no han sido muy aplicados en análisis de supervivencia. Manholland et al. (1991) consideraron un proceso semimarkoviano para estudiar la evolución de los tiempos de vida de insectos. Dabrowska et al. (1994) desarrollaron un proceso semimarkoviano con covariables para estudiar la evolución de enfermos a los que se les ha practicado un trasplante de médula ósea. Se puede considerar un proceso semimarkoviano para analizar la evolución de distintos ítems en el transcurso del tiempo. Se ha iniciado el estudio de esta clase de procesos y en este momento está siendo aplicado al conjunto de datos.

ANEXO II

PROGRAMAS COMPUTACIONALES

II.1. Estimación de parámetros en un proceso de Markov homogéneo sin covariables

El programa que se presenta es ejecutable desde el paquete *Mathematica*. Definida la q-matriz del proceso se implementa el método iterativo de Newton-Raphson para hallar las raíces del vector Score asociado a la función de verosimilitud. Se han preparado distintos archivos en ASCII con los tiempos correspondientes a las transiciones. El programa es válido para cualquier q-matriz, definida en la primera línea, dependiente de cualquier vector de parámetros definido con la variable *paramet*.

```
q := {{-(q12+q13),q12,q13},{0,-q23,q23},{0,0,0}}
p[t_]:=MatrixExp[q*t]
paramet:={q12,q13,q23}
```



```
n:=Length[paramet]
Do[dp[i,t_]=D[p[t],paramet[[i]],{i,1,n}]
```

```
re1=ReadList["a:\et11.txt"]
t12=ReadList["a:\et12.txt"]
t13=ReadList["a:\et13.txt"]
re2=ReadList["a:\et22.txt"]
t23=ReadList["a:\et23.txt"]
longre1=Length[re1]
longre2=Length[re2]
longt12=Length[t12]
longt13=Length[t13]
longt23=Length[t23]
```

```
dl:=Table[Sum[dp[i,t12[[r]]][[1,2]]/p[t12[[r]]][[1,2]],{r,1,longt12}]+
Sum[dp[i,t13[[r]]][[1,3]]/p[t13[[r]]][[1,3]],{r,1,longt13}]+
Sum[dp[i,t23[[r]]][[2,3]]/p[t23[[r]]][[2,3]],{r,1,longt23}]+
Sum[dp[i,re1[[r]]][[1,1]]/p[re1[[r]]][[1,1]],{r,1,longre1}]+
Sum[dp[i,re2[[r]]][[2,2]]/p[re2[[r]]][[2,2]],{r,1,longre2}],
{i,1,n}]
```

```
Do[ddp[i,j,t_]=D[p[t],paramet[[i]],paramet[[j]],{i,1,n},{j,1,n}]
```

```
m:=Table[Sum[ddp[i,j,t12[[r]]][[1,2]]/p[t12[[r]]][[1,2]]-dp[i,t12[[r]]][[1,2]]*
dp[j,t12[[r]]][[1,2]]/(p[t12[[r]]][[1,2]]^2),{r,1,longt12}]+
Sum[ddp[i,j,t13[[r]]][[1,3]]/p[t13[[r]]][[1,3]]-dp[i,t13[[r]]][[1,3]]*
dp[j,t13[[r]]][[1,3]]/(p[t13[[r]]][[1,3]]^2),{r,1,longt13}]+
Sum[ddp[i,j,t23[[r]]][[2,3]]/p[t23[[r]]][[2,3]]-dp[i,t23[[r]]][[2,3]]*
dp[j,t23[[r]]][[2,3]]/(p[t23[[r]]][[2,3]]^2),{r,1,longt23}]+
Sum[ddp[i,j,re1[[r]]][[1,1]]/p[re1[[r]]][[1,1]]-dp[i,re1[[r]]][[1,1]]*
dp[j,re1[[r]]][[1,1]]/(p[re1[[r]]][[1,1]]^2),{r,1,longre1}]+
Sum[ddp[i,j,re2[[r]]][[2,2]]/p[re2[[r]]][[2,2]]-dp[i,re2[[r]]][[2,2]]*
dp[j,re2[[r]]][[2,2]]/(p[re2[[r]]][[2,2]]^2),{r,1,longre2}],
{i,1,n},{j,1,n}]
```

```
minversa:=Inverse[m]
tolerancia=0.00001
end=100
q12:=0.005
q13:=0.001
q23:=0.03

For [i=1,i<=end,i++,
  {aux1,aux2,aux3}={q12,q13,q23}-minversa.dl;
  Print[aux1,aux2,aux3," Iteración:",i];
  Print["Error: ",Sqrt[(aux1-q12)^2+(aux2-q13)^2+(aux3-q23)^2]];
  If [Sqrt[(aux1-q12)^2+(aux2-q13)^2+(aux3-q23)^2]<tolerancia
    ,Break[]];
  q12=aux1;q13=aux2;q23=aux3]
```

Este programa ha sido utilizado para la estimación de los parámetros del proceso no homogéneo con puntos de corte considerando en cada intervalo los ficheros de tiempos correspondientes.

II.2. Estimación de los parámetros de un proceso de Markov homogéneo con covariables

Se ha realizado un programa que implementa la función de verosimilitud en el caso homogéneo para el paquete *Matlab*. En dicho programa denominado *lvrthtct.m* se implementan los distintos factores de la función de verosimilitud según transiciones obteniendo para un vector determinado de valores de los parámetros $-\log L$.

```
function y=lvrthtct(a)
load et11.txt
load et12.txt
load et13.txt
load et22.txt
```

```
load et23.txt
load rt11.txt
load rt12.txt
load rt13.txt
load rt22.txt
load rt23.txt
load ht11.txt
load ht12.txt
load ht13.txt
load ht22.txt
load ht23.txt
load ct11.txt
load ct12.txt
load ct13.txt
load ct22.txt
load ct23.txt
n11=size(et11);
n12=size(et12);
n13=size(et13);
n22=size(et22);
n23=size(et23);

for i=1:n11
lp11(i)=log(exp(-(a(1)*exp(a(2)*rt11(i)+a(3)*ht11(i)+a(4)*ct11(i))...
+a(5)*exp(a(6)*rt11(i)+a(7)*ht11(i)+a(8)*ct11(i)))...
*et11(i)));
end

for i=1:n12
lp12(i)=log((a(1)*exp(a(2)*rt12(i)+a(3)*ht12(i)+a(4)*ct12(i))...
./(-a(1)*exp(a(2)*rt12(i)+a(3)*ht12(i)+a(4)*ct12(i))...
-a(5)*exp(a(6)*rt12(i)+a(7)*ht12(i)+a(8)*ct12(i))...
+a(9)*exp(a(10)*rt12(i)+a(11)*ht12(i)+a(12)*ct12(i))))...
*(exp(-(a(1)*exp(a(2)*rt12(i)+a(3)*ht12(i)+a(4)*ct12(i))...
+a(5)*exp(a(6)*rt12(i)+a(7)*ht12(i)+a(8)*ct12(i)))...

```



```

*et12(i))-exp(-a(9)*exp(a(10)*rt12(i)+a(11)*ht12(i)...
+a(12)*ct12(i))*et12(i)));
end

for i=1:n13
lp13(i)=log(1-exp(-(a(1)*exp(a(2)*rt13(i)+a(3)*ht13(i)+a(4)*ct13(i))...
+a(5)*exp(a(6)*rt13(i)+a(7)*ht13(i)+a(8)*ct13(i))...
*et13(i))-(a(1)*exp(a(2)*rt13(i)+a(3)*ht13(i)+a(4)*ct13(i))...
/(-(a(1)*exp(a(2)*rt13(i)+a(3)*ht13(i)+a(4)*ct13(i))...
-a(5)*exp(a(6)*rt13(i)+a(7)*ht13(i)+a(8)*ct13(i))...
+a(9)*exp(a(10)*rt13(i)+a(11)*ht13(i)+a(12)*ct13(i))...
*(exp(-(a(1)*exp(a(2)*rt13(i)+a(3)*ht13(i)+a(4)*ct13(i))...
+a(5)*exp(a(6)*rt13(i)+a(7)*ht13(i)+a(8)*ct13(i))...
*et13(i))-exp(-a(9)*exp(a(10)*rt13(i)+a(11)*ht13(i)...
+a(12)*ct13(i))*et13(i))));
end

for i=1:n22
lp22(i)=log(exp(-a(9)*exp(a(10)*rt22(i)+a(11)*ht22(i)...
+a(12)*ct22(i))*et22(i)));
end

for i=1:n23
lp23(i)=log(1-exp(-a(9)*exp(a(10)*rt23(i)+a(11)*ht23(i)...
+a(12)*ct23(i))*et23(i)));
end

y=-sum(lp11)-sum(lp12)-sum(lp13)-sum(lp22)-sum(lp23);

```

Con el comando `fmin`, que aplica el método de Nelder-Mead para hallar los mínimos de una función, se calculan las estimaciones de los parámetros dada la semilla `a`: `fmin('lvrthtct',a)`.

Este programa ha sido utilizado para la estimación de los parámetros del proceso no homogéneo con puntos de corte considerando en cada intervalo los ficheros de tiempos correspondientes.

II.3. Test de homogeneidad

En esta sección se presenta un programa para el paquete *Matlab* que implementa el test de homogeneidad desarrollado en esta Memoria. Se han creado previamente distintos ficheros de datos en ASCII para la aplicación del test.

Programa test_ho.m

```
load et11.txt
load et12.txt
load et12c.txt
load et12m.txt
load et13.txt
load et22.txt
load et23.txt

a12=0.00547;
a13=0.00174;
a23=0.0394;

n11=length(et11);
n12=length(et12);
n13=length(et13);
n22=length(et22);
n23=length(et23);
n12c=length(et12c);
n12m=length(et12m);
```



```

% ***** Cálculo de S(0) *****
for i=1:n11
    p11(i)=exp(-(a12+a13)*et11(i));
    u11(i)=-(et11(i).^2)*exp(-(a12+a13)*et11(i));
    s11(i)=u11(i)/p11(i);
end
for i=1:n12
    p12(i)=(a12/(a23-a12-a13))*(exp(-(a12+a13)*et12(i))...
        -exp(-a23*et12(i)));
    x12(i)=et12(i)*exp(-(a12+a13)*et12(i))/(a23-a12-a13)...
        -(exp(-(a12+a13)*et12(i))-exp(-a23*et12(i)))...
        /((a23-a12-a13).^2);
    u12(i)=x12(i)*((a23-a13)/(a23-a12-a13))...
        -(a12*(et12(i).^2)*(exp(-(a12+a13)*et12(i))...
        -0.5*exp(-a23*et12(i))))/(a23-a12-a13);
    s12(i)= u12(i)/p12(i);
end
for i=1:n13
    p13(i)=1-exp(-(a12+a13)*et13(i))...
        -(a12/(a23-a12-a13))*(exp(-(a12+a13)*et13(i))...
        -exp(-a23*et13(i)));
    x13(i)=et13(i)*exp(-(a12+a13)*et13(i))/(a23-a12-a13)...
        -(exp(-(a12+a13)*et13(i))-exp(-a23*et13(i)))...
        /((a23-a12-a13).^2);
    u13(i)=(et13(i).^2)*exp(-(a12+a13)*et13(i))-(x13(i)...
        *((a23-a13)/(a23-a12-a13))-(a12*(et13(i).^2)...
        *(exp(-(a12+a13)*et13(i))-0.5*exp(-a23*et13(i))))...
        /(a23-a12-a13);
    s13(i)= u13(i)/p13(i);
end
for i=1:n12c
    p22(i)=exp(-a23*(et22(i)-et12c(i)));
    u22(i)=-(1/2)*((et22(i).^2)-(et12c(i).^2))*exp(-a23...

```

```

        *(et22(i)-et12c(i));
    s22(i)=u22(i)/p22(i);
end

for i=1:n12m
    p23(i)=1-exp(-a23*(et23(i)-et12m(i)));
    u23(i)=(1/2)*((et23(i).^2)-(et12m(i).^2))*exp(-a23...
        *(et23(i)-et12m(i)));
    s23(i)=u23(i)/p23(i);
end
s=sum(s11)+sum(s12)+sum(s13)+sum(s22)+sum(s23)
% *****

% ***** Cálculo de la I(0) *****

for i=1:n11
    p1111(i)=exp(-(a12+a13)*et11(i));
    u1111(i)=-(et11(i).^2)*exp(-(a12+a13)*et11(i));
    i1(i)=(u1111(i).^2)/p1111(i);
    p1211(i)=(a12/(a23-a12-a13))*(exp(-(a12+a13)*et11(i))...
        -exp(-a23*et11(i)));
    x1211(i)=et11(i)*exp(-(a12+a13)*et11(i))/(a23-a12-a13)...
        -(exp(-(a12+a13)*et11(i))-exp(-a23*et11(i)))...
        /((a23-a12-a13).^2);
    u1211(i)=x1211(i)*((a23-a13)/(a23-a12-a13))...
        -(a12*(et11(i).^2)*(exp(-(a12+a13)*et11(i))-0.5...
        *exp(-a23*et11(i))))/(a23-a12-a13);
    i2(i)=(u1211(i).^2)/p1211(i);
    p1311(i)=1-p1111(i)-p1211(i);
    u1311(i)=-u1111(i)-u1211(i);
    i3(i)=(u1311(i).^2)/p1311(i);
end

for i=1:n12
    p1112(i)=exp(-(a12+a13)*et12(i));

```

```

u1112(i)=-(et12(i).^2)*exp(-(a12+a13)*et12(i));
i4(i)=(u1112(i).^2)/p1112(i);
p1212(i)=(a12/(a23-a12-a13))*(exp(-(a12+a13)*et12(i))...
-exp(-a23*et12(i)));
x1212(i)=et12(i)*exp(-(a12+a13)*et12(i))/(a23-a12-a13)...
-exp(-(a12+a13)*et12(i))-exp(-a23*et12(i))...
/((a23-a12-a13).^2);
u1212(i)=x1212(i)*((a23-a13)/(a23-a12-a13))...
-(a12*(et12(i).^2)*(exp(-(a12+a13)*et12(i))-0.5...
*exp(-a23*et12(i))))/(a23-a12-a13);
i5(i)=(u1212(i).^2)/p1212(i);
p1312(i)=1-p1112(i)-p1212(i);
u1312(i)=-u1112(i)-u1212(i);
i6(i)=(u1312(i).^2)/p1312(i);
end

```

```

for i=1:n13
p1113(i)=exp(-(a12+a13)*et13(i));
u1113(i)=-(et13(i).^2)*exp(-(a12+a13)*et13(i));
i7(i)=(u1113(i).^2)/p1113(i);
p1213(i)=(a12/(a23-a12-a13))*(exp(-(a12+a13)*et13(i))...
-exp(-a23*et13(i)));
x1213(i)=et13(i)*exp(-(a12+a13)*et13(i))/(a23-a12-a13)...
-exp(-(a12+a13)*et13(i))-exp(-a23*et13(i))...
/((a23-a12-a13).^2);
u1213(i)=x1213(i)*((a23-a13)/(a23-a12-a13))...
-(a12*(et13(i).^2)*(exp(-(a12+a13)*et13(i))-0.5...
*exp(-a23*et13(i))))/(a23-a12-a13);
i8(i)=(u1213(i).^2)/p1213(i);
p1313(i)=1-p1113(i)-p1213(i);
u1313(i)=-u1113(i)-u1213(i);
i9(i)=(u1313(i).^2)/p1313(i);
end

```

```

for i=1:n22

```

```
p2222(i)=exp(-a23*(et22(i)-et12c(i)));
u2222(i)=-(1/2)*((et22(i).^2)-(et12c(i).^2))*exp(-a23...
          *(et22(i)-et12c(i)));
i10(i)=(u2222(i).^2)/p2222(i);
p2322(i)=1-exp(-a23*(et22(i)-et12c(i)));
u2322(i)=(1/2)*((et22(i).^2)-(et12c(i).^2))*exp(-a23...
          *(et22(i)-et12c(i)));
i11(i)=(u2322(i).^2)/p2322(i);
end

for i=1:n23
    p2223(i)=exp(-a23*(et23(i)-et12m(i)));
    u2223(i)=-(1/2)*((et23(i).^2)-(et12m(i).^2))*exp(-a23...
              *(et23(i)-et12m(i)));
    i12(i)=(u2223(i).^2)/p2223(i);
    p2323(i)=1-exp(-a23*(et23(i)-et12m(i)));
    u2323(i)=(1/2)*((et23(i).^2)-(et12m(i).^2))*exp(-a23...
              *(et23(i)-et12m(i)));
    i13(i)=(u2323(i).^2)/p2323(i);
end

idcero=sum(i1)+sum(i2)+sum(i3)+sum(i4)+sum(i5)+sum(i6)+sum(i7)...
        +sum(i8)+sum(i9)+sum(i10)+sum(i11)+sum(i12)+sum(i13)

z=s/sqrt(idcero)
```

II.4. Test de razón de verosimilitudes

En esta sección se presenta un programa para el paquete *Matlab* que implementa el test de razón de verosimilitudes para datos agrupados para estudiar la bondad de ajuste de las curvas de supervivencia en el caso homogéneo en distintos grupos de riesgo. Se han creado previamente distintos ficheros de datos en ASCII para la aplicación del test. El fichero

dj.txt contiene el número de muertes en el intervalo j-ésimo y nj.txt contiene el número de individuos en riesgo en dicho intervalo.

Programa test_rv.m

```
load timematl.txt
load supermat.txt
```

```
load dj.txt
load nj2.txt
```

```
% *****Punto de corte *****
c=48;
d=120;
% *****
```

```
% *****Extremo superior del último intervalo y amplitudes****
n=258;
amplitud=6;
% *****
```

```
cov=[1,1,1];
```

```
% ***** Cálculo de probabilidades *****
```

```
q12a=0.00424808373941*exp(1.55393139131051*cov(1)...
+0.29080472126751*cov(2)+0.63390867215203*cov(3));
q13a=0.00182182790079*exp(-0.16574470385045*cov(1)...
-0.45434910668099*cov(2)+1.28353822947232*cov(3));
q23a=0.09996481301609*exp(-0.90379041611610*cov(1)...
-0.20897079376827*cov(2)-0.16388693657113*cov(3));
```

```
for i=1:c
```

```
    p11(i)=exp(-(q12a+q13a)*i);
    p12(i)=(q12a/(-q12a-q13a+q23a))*(exp(-(q12a+q13a)*i)...
```



```

        -exp(-q23a*i));
    p13(i)=1-p11(i)-p12(i);
end

q12b=0.00072548825633*exp(1.11178374924281*cov(1)...
    +0.76044823015549*cov(2)+0.84685183036204*cov(3));
q13b=0.00617570498774*exp(-0.92292509140017*cov(1)...
    -0.04455838861191*cov(2)-0.81429968465501*cov(3));
q23b=0.01684721160884*exp(-0.15936299318782*cov(1)...
    +0.83659964944240*cov(2)+0.23114131397006*cov(3));

for i=c+1:d
    p11(i)=exp(-(q12a+q13a)*c)*exp(-(q12b+q13b)*(i-c));
    p12(i)=exp(-(q12a+q13a)*c)*(q12b/(-q12b-q13b+q23b))...
        *(exp(-(q12b+q13b)*(i-c))-exp(-q23b*(i-c)))...
        +(q12a/(-q12a-q13a+q23a))*(exp(-(q12a+q13a)*c)...
        -exp(-q23a*c))*exp(-q23b*(i-c));
    p13(i)=1-p11(i)-p12(i);
end

q12c=0.000000023959867*exp(-20.468329217*cov(1)...
    +9.985289508*cov(2)+13.289195504*cov(3));
q13c=0.000968188*exp(-175576.036338611*cov(1)...
    -0.918010675*cov(2)+1.361203942*cov(3));
q23c=0.0000099058*exp(66.335271155*cov(1)...
    -4797.221284093*cov(2)-6.507308847*cov(3));

for i=d+1:n
    p11(i)=exp(-(q12a+q13a)*c)*exp(-(q12b+q13b)*(d-c))...
        *exp(-(q12c+q13c)*(i-d));
    p12(i)=exp(-(q12a+q13a)*c)*exp(-(q12b+q13b)*(d-c))...
        *(q12c/(-q12c-q13c+q23c))*(exp(-(q12c+q13c)...
        *(i-d))-exp(-q23c*(i-d)))+exp(-(q12a+q13a)*c)...
        *(q12b/(-q12b-q13b+q23b))*(exp(-(q12b+q13b)*(d-c))...
        -exp(-q23b*(d-c)))*exp(-q23c*(i-d))+(q12a/(-q12a...

```

```

                -q13a+q23a))*(exp(-(q12a+q13a)*c)-exp(-q23a*c))...
                *exp(-q23b*(d-c))*exp(-q23c*(i-d));
    p13(i)=1-p11(i)-p12(i);
end

% *****
for i=1:n
    t(i)=i;
end
for i=1:n
    sup(i)=1-p13(i);
end

% ***** Cálculo de s0 *****
s(1)=sup(amplitud);
for i=2:n/amplitud
    s(i)=sup(amplitud*i)/sup(amplitud*(i-1));
end
% *****

% ***** Cálculo de d0 *****
for i=1:n/amplitud
    d(i)=nj(i)*(1-s(i));
end

% ***** Estadístico de contraste *****
for i=1:n/amplitud
    if dj(i)~=0
        sum1(i)=dj(i)*log(dj(i)/d(i));
    end
end
for i=1:n/amplitud
    if nj(i)-dj(i)~=0
        sum2(i)=(nj(i)-dj(i))*log((nj(i)-dj(i))/(nj(i)-d(i)));
    end

```

end
 $ji2=2*\text{sum}(\text{sum1})+2*\text{sum}(\text{sum2})$

En este caso el test ha sido desarrollado para el modelo no homogéneo con puntos de corte, cambiando la parte de cálculo de probabilidades por la correspondiente se puede hallar el estadístico de contraste del test para los demás modelos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aalen O.O., Farewell, W.T., Angelis, D., Day N.E. y Gill, O.N. (1997). A Markov Model for HIV Disease Progression Including the effect of HIV Diagnosis and Treatment: Application to AIDS Prediction in England and Wales, *Statistics in Medicine*, **16**, 2191-2210.
2. Albert, P.S. (1991). A Two-State Markov Mixture Model for a Time Series of Epileptic Seizure Counts, *Biometrics*, **47**, 1371-1381.
3. Badger, G.J. y Vacek, P.M. (1987). A Markov Model for a Clinical Episode of Recurrent Genital Herpes, *Biometrics*, **43**, 399-408.
4. Bain, J. (1978). *Statistical Analysis of Reliability and Life-Testing Models. Theory and Methods*. Marcel Dekker, INC. New York and Basel.
5. Basawa I.V. y Prakasa Rao B.L.S. (1980). *Statistical Inference for Stochastic Processes*. Academic Press INC (London) LTD.
6. Beck, G.J. (1979). Stochastic Survival Models with Competing Risks and Covariates, *Biometrics*, **35**, 427-438.
7. Chiang, C.L. (1968). *Introduction to Stochastic Processes in Biostatistics*, John Wiley & Sons, Inc.

8. Chiang, Y.K.; Hardy, R.J.; Hawkins, C.M. y Kapadia, A.S. (1989). An Illness-Death Process with Time-Dependent Covariates, *Biometrics*, **45**, 669-681.
9. Cox, D.R. (1972). Regression Models and Life Tables (with Discussion), *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **34**, 187-220.
10. Cox, D.R. (1975). Partial Likelihood, *Biometrika*, **62**, 269-276.
11. Coyle, A.J. y Taylor, P.G. (1995). Tight Bounds on the Sensitivity of Generalized Semi-Markov Processes with a Single Generally Distributed Lifetime, *Journal of Applied Probability*, **32**, 63-73.
12. Crescenzo A.D. y Ricciardi L.M. (1996). Comparing first-passage times for semi-Markov skip-free processes, *Statistics and Probability Letters*, **30**, 247-256.
13. Currie, I.D. (1995). Maximun Likelihood Estimation and Mathematica, *Applied Statistics*, **44**, No.3, 379-394.
14. Dabrowska, D.M.; Sun, G. y Horowitz, M.M. (1994). Cox Regression in a Markov Renewal Model: An Application to the Analysis of Bone Marrow Transplant Data, *Journal of the American Statistical Association*, **89**, 867-877.
15. De Stavola, B.L. (1988). Testing Departures from Time Homogeneity in Multistate Markov Processes, *Applied Statistics*, **37**, No.2, 242-250.
16. Duffy, S.W. y Chen, H. (1995). Estimation of Mean Sojourn Time in Breast Cancer Screening Using a Markov Chain Model of Both Entry to and Exit from the Preclinical Detectable Phase, *Statistics in Medicine*, **14**, 1531-1543.

17. Feller, W (1973). *Introducción a la Teoría de Probabilidades y sus Aplicaciones. Volumen I*. Limusa-Wiley.
18. Frydman, H. (1992). A Nonparametric Estimation Procedure for a Periodically Observed Three-state Markov Process, with Application to AIDS, *Journal of the Royal Statistical Society B*, **54**, No. 3, 853-866.
19. Frydman, H. (1995). Semiparametric Estimation in a Three-State Duration-Dependent Markov Model from Interval-Censored Observations with application to AIDS Data, *Biometrics*, **51**, 502-511.
20. Gentleman, R.C., Lawless, J.F., Lindsey, J.C. y Yan, P. (1994). Multi-State Markov Models for Analysing Incomplete Disease History Data with Illustrations for HIV Disease, *Statistics in Medicine*, **13**, 805-821.
21. Gerontidis, I.I. (1990). On Certain Aspects of Non-Homogeneous Markov System in Continuous Time, *Journal of Applied Probability*, **27**, 530-544.
22. Gutiérrez-Jáimez, R., Pérez-Ocón, R., García-Leal, J. y Ollero-Hinojosa, J. (1993). A Markovian Model with Exponential Transition Intensities: Application to the two Sample Problem, *Actas del 6º simposio Internacional de Applied Stochastic Models and Data Analysis*, Janssen, J. and Skiadas, C.H. (eds), World Scientific Publishing Company, Vol II, 728-738.
23. Gutiérrez, R. y Pérez-Ocón, R. (1994). *Remarks of the Paper Stochastic Analysis of Q-matrix*, (Discussion on the paper Stochastic Analysis of Q-matrix by K. L. Chung), in *Selected Topics on Stochastic Modelling*, Ed. R. Gutiérrez and M. Valderrama, World Scientific, 17-20.
24. Kalbfleisch J.D. y Lawless, J.F. (1985). The Analysis of Panel Data Under a Markov Assumption, *Journal of the American Statistical Association*, **80**, 863-871.

25. Kalbfleisch J.D. y Prentice, R.L. (1980). *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics.
26. Kaplan, E.L. y Meier (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations, *Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457-481.
27. Kay, R. (1986). A Markov Model for Analysing Cancer Markers and Disease States in Survival Studies, *Biometrics*, **42**, 855-865.
28. Kelly, C. (1994). A Test of the Markovian Model of DNA Evolution, *Biometrics*, **50**, 653-664.
29. Lawless, J.F. (1982). *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*, Wiley.
30. Li, H. y Shaked, M. (1997). Aging First-Passage Times of a Markov Processes: A Matrix Approach, *Journal of Applied Probability*, **34**, 1-13.
31. Lockhart, R.A. y Stephens, M.A. (1994). Estimation and Tests of Fit for the Three-Parameter Weibull Distribution, *Journal of the Royal Statistical Society B*, **56**, No.3, 491-500.
32. Longini Jr. I.M.; Scott Clark, W.; Byers, R.H.; Ward J.W.; Darrow, W.W.; Lemp, G.F. y Hethcote, H.W. (1989). Statistical Analysis of the Stages of HIV Infection Using a Markov Model, *Statistics in Medicine*, **8**, 831-843.
33. Longini Jr. I.M.; Byers, R.H.; Hessol, N.A. y Tan, W.Y. (1992). Estimating the Stage-Specific Numbers of HIV Infection Using a Markov Model and Back-Calculation, *Statistics in Medicine*, **11**, 831-843.

34. Lu, Y. y Stitt, F.W. (1994). Using Markov Processes to Describe the Prognosis of HIV-1 Infection, *Medical Decision Making*, **14**, 266-272.
35. Maguluri G. y Zhang, C.H. (1994). Estimation in the Mean Residual Life Regression Model, *Journal of the Royal Statistical Society B*, **56**, No. 3, 477-489.
36. Marshall, G. y Jones, R.H. (1995). Multi State Models and Diabetic Retinopathy, *Statistics in Medicine*, **14**, 1975-1983.
37. Muenz L.R. y Rubinstein, L.V. (1985). Markov Models for Covariate Dependence of Binary Sequences, *Biometrics*, **41**, 91-101.
38. Munholland, P.L. y Kalbfleisch, J.D. (1991). A Semi-Markov Model for Insect Life History Data, *Biometrics*, **47**, 1117-1126.
39. Noura, A.A. y Read, K.L.Q. (1990). Proportional Hazards Change-point Models in Survival Analysis, *Applied Statistics*, **39**, No.2, 241-253.
40. Pérez-Ocón, R.; Gámiz-Pérez, M.L. y Ruiz-Castro, J.E. (1998). A Study of Different Aging Classes via Total Time on Test Transform and Lorenz Curves, *Applied Stochastic Models and Data Analysis*, **13** (en prensa).
41. Pérez-Ocón, R.; Gámiz-Pérez, M.L. y Ruiz-Castro, J.E. (1997). Aplicación de Técnicas Gráficas en el Estudio de Tiempos de Supervivencia, *Estadística Española*, (en prensa).
42. Pérez-Ocón, R., Ruiz-Castro, J.E. y Gámiz-Pérez, M.L. (1996) Máxima Verosimilitud en un Proceso de Markov, *Actas del I Congreso de Mathematica en España*, 155-160.
43. Recknor, J.C. y Gross, A.J. (1994). Fitting Survival Data to a Piecewise Linear Hazard Rate in the Presence of Covariates, *Biometrical Journal*, **36**, 729-740.

44. Ross, S.M. (1983). *Stochastic Processes*. Wiley and Sons, Inc.
45. Satten, G.A. y Longini, I.M. (1996). Markov Chains with Measurement Error: Estimating the 'True' Course of a Marker of the Progression of Human Immunodeficiency Virus Disease, *Applied Statistics*, **45**, 275-309.
46. Sharples, L.D. (1993). Use of the Gibbs Sampler to Estimate Transition rates between Grades of Coronary Disease following Cardiac Transplantation, *Statistics in Medicine*, **12**, 1155-1169.
47. Sonnenberg, F.A. y Beck, J.R. (1993). Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide, *Medical Decision Making*, **13**, 322-338.
48. Syski, R. (1992). *Passage Times for Markov Chains*, IOS Press. Amsterdam-Oxford-Washington-Tokyo.
49. Tsantas N. y Vassiliou P.-C. G. (1993). The Non-Homogeneous Markov System in a Stochastic Environment, *Journal of Applied Probability*, **30**, 285-301.
50. Vassiliou P.-C. G.; Georgiou, A.C. y Tsantas, N.(1990). Control of Asymptotic Variability in Non-Homogeneous Markov Systems, *Journal of Applied Probability*, **28**, 756-766.