Lexis: An R Class for Epidemiological Studies with Long-Term Follow-Up

The Lexis class in the R package Epi provides an object-based framework for managing follow-up time on multiple time scales, which is an important feature of prospective epidemiological studies with long duration. Follow-up time may be split either into fixed time bands, or on individual event times and the split data may be used in Poisson regression models that account for the evolution of disease risk on multiple time scales. The summary and plot methods for Lexis objects allow inspection of the follow-up times.

***A clase Lexis do paquete R Epi proporciona un marco baseado en obxectos para xestionar o tempo de seguimento en varias escalas de tempo, o que é unha característica importante dos estudos epidemiolóxicos futuros con longa duración. O tempo de seguimento pódese dividir en bandas de tempo fixas ou en tempos de eventos individuais e os datos divididos pódense utilizar en modelos de regresión de Poisson que dan conta da evolución do risco de enfermidade en varias escalas de tempo. Os métodos de resumo e trama para obxectos de Lexis permiten inspeccionar os tempos de seguimento.***

1. Introduction

Prospective epidemiological studies follow a cohort of individuals until disease occurrence or death, or until the scheduled end of follow-up. The data for each participant in a cohort study must include three variables: time of entry, time of exit and status at exit. In the R language (R Development Core Team 2010), working with such data is made easy by the Surv class in the survival package (Therneau and Lumley 2010). The survival package also provides modelling functions that use Surv objects as outcome variables, and use the standard S syntax for model formulae. In epidemiological studies with long-term follow-up, there may be more than one time scale of interest. If follow-up time is measured in decades, for example, any analysis of disease risk must take account of the impact of the ageing of the population. In this case, “calendar time” and “age” are both time scales of interest. A time scale may also measure the time elapsed since an important event, such as study entry, first exposure to a risk factor or beginning of treatment.

Figure 1: A simple example of a Lexis diagram showing schematically the follow-up of 13 individuals. The statistical problem of accounting for multiple time scales can be addressed using tools developed in the field of demography in the 19th century. Such tools are also used in descriptive epidemiology to separate time trends in chronic disease incidence rates into age, period and cohort effects. The increasing number of large population-based cohort studies with long-term follow-up has created a demand for these tools in analytical epidemiology. The Epi (Carstensen, Plummer, Laara, and Hills 2010) package contains functions and classes to facilitate the analysis of epidemiological studies in R. Among these, the Lexis class was designed to simplify the analysis of long term follow-up studies by tracking follow-up time on multiple time scales. It also accounts for many possible disease outcomes by having a status variable that is not a simple binary indicator (alive/dead or healthy/diseased) but may take multiple values.

***Los estudios epidemiológicos prospectivos siguen a una cohorte de individuos hasta la aparición de la enfermedad o la muerte, o hasta el final programado del seguimiento. Los datos para cada participante en un estudio de cohorte deben incluir tres variables: hora de entrada, hora de salida y estado de salida. En el lenguaje R (R Development Core Team 2010), la clase Surv facilita el trabajo con dichos datos en el paquete de supervivencia (Therneau y Lumley 2010). El paquete de supervivencia también proporciona funciones de modelado que usan objetos Surv como variables de resultado, y usan la sintaxis estándar S para las fórmulas del modelo. En estudios epidemiológicos con seguimiento a largo plazo, puede haber más de una escala de tiempo de interés. Si el tiempo de seguimiento se mide en décadas, por ejemplo, cualquier análisis del riesgo de enfermedad debe tener en cuenta el impacto del envejecimiento de la población. En este caso, "tiempo calendario" y "edad" son escalas temporales de interés. Una escala de tiempo también puede medir el tiempo transcurrido desde un evento importante, como el ingreso al estudio, la primera exposición a un factor de riesgo o el inicio del tratamiento.***

***Figura 1: Un ejemplo simple de un diagrama de Lexis que muestra esquemáticamente el seguimiento de 13 personas. El problema estadístico de la contabilidad de múltiples escalas de tiempo puede abordarse utilizando herramientas desarrolladas en el campo de la demografía en el siglo XIX. Dichas herramientas también se utilizan en la epidemiología descriptiva para separar las tendencias temporales de las tasas de incidencia de enfermedades crónicas en edad, período y efectos de cohorte. El creciente número de grandes estudios de cohortes basados ​​en la población con seguimiento a largo plazo ha creado una demanda de estas herramientas en epidemiología analítica. El paquete Epi (Carstensen, Plummer, Laara y Hills 2010) contiene funciones y clases para facilitar el análisis de estudios epidemiológicos en R. Entre estos, la clase Lexis fue diseñada para simplificar el análisis de los estudios de seguimiento a largo plazo mediante el seguimiento de seguimiento. -up tiempo en múltiples escalas de tiempo. También explica muchos posibles resultados de la enfermedad al tener una variable de estado que no es un simple indicador binario (vivo / muerto o sano / enfermo) pero que puede tomar múltiples valores.***

1. Lexis diagrams and Lexis objects

Figure 1 shows a simple example of a Lexis diagram, named after the demographer Wilhelm Lexis (1837–1914). Each line in a Lexis diagram represents the follow-up of a single individual

from entry to exit on two time scales: age and calendar time. Both time scales are measured in the same units (years) so that the follow-up traces a line at 45 degrees. Exit status is denoted by a circle for the 4 subjects who experienced a disease event. The other subjects are disease-free at the end of follow-up. The follow-up line of an individual in a Lexis diagram is defined by his or her entry time on the two time scales of interest (age and calendar time) and the duration of follow up. The Lexis class formalises this representation of follow-up in an R object. Lexis objects are not limited to 2 time scales, but allow follow-up time to be tracked on an arbitrary number of time scales. The only restriction is that time scales must be measured in the same units. To illustrate Lexis objects, we use a cohort of nickel smelting workers in South Wales (Doll, Mathews, and Morgan 1977), which was included as an example by Breslow and Day (1987). The data from this study are contained in the data set nickel in the Epi package.

***La figura 1 muestra un ejemplo simple de un diagrama de Lexis, llamado así por el demógrafo Wilhelm Lexis (1837–1914). Cada línea en un diagrama de Lexis representa el seguimiento de un solo individuo***

***desde la entrada hasta la salida en dos escalas de tiempo: edad y tiempo calendario. Ambas escalas de tiempo se miden en las mismas unidades (años) para que el seguimiento trace una línea a 45 grados. El estado de salida se indica mediante un círculo para los 4 sujetos que experimentaron un evento de enfermedad. Los otros sujetos están libres de enfermedad al final del seguimiento. La línea de seguimiento de un individuo en un diagrama de Lexis se define por su tiempo de entrada en las dos escalas de tiempo de interés (edad y tiempo calendario) y la duración del seguimiento. La clase Lexis formaliza esta representación de seguimiento en un objeto R. Los objetos Lexis no están limitados a 2 escalas de tiempo, sino que permiten el seguimiento del tiempo de seguimiento en un número arbitrario de escalas de tiempo. La única restricción es que las escalas de tiempo deben medirse en las mismas unidades. Para ilustrar los objetos Lexis, usamos una cohorte de trabajadores de fundición de níquel en el sur de Gales (Doll, Mathews y Morgan 1977), que Breslow y Day (1987) incluyeron como ejemplo. Los datos de este estudio están contenidos en el conjunto de datos de níquel en el paquete Epi.***

Follow-up time is defined by entry, a named list of entry times on each time scale, and exit, another named list of exit times. Since duration of follow-up is the same on all time scales, it is only necessary to define the exit time on one of them, in this case age. The three time scales in this Lexis object are:  period, representing calendar time. Date of entry is calculated as date of birth (dob) plus age at entry (agein).  age, representing participant’s age.  tfe, representing time since first employment, which is used as a proxy for first exposure. Entry time on this scale is calculated as the difference between age at entry and age at first employment (age1st). The exit.status argument gives the individual’s status at the end of follow-up. Since this is a study of mortality, the exit status is the cause of death according to the Seventh Revision of the International Classification of Diseases (ICD, World Health Organization 1957). For individuals who were still alive at the end of follow-up, the exit status is 0. The data argument gives a data frame that is the source of all the variables used to define entry time, exit time, status, and so on. The Lexis function transforms this data frame into a Lexis object.

***El tiempo de seguimiento se define por entrada, una lista con nombre de los tiempos de entrada en cada escala de tiempo y salida, otra lista con nombre de tiempos de salida. Dado que la duración del seguimiento es la misma en todas las escalas de tiempo, solo es necesario definir el tiempo de salida en una de ellas, en este caso la edad. Las tres escalas de tiempo en este objeto Lexis son: ˆ período, que representa el tiempo del calendario. La fecha de entrada se calcula como la fecha de nacimiento (dob) más la edad de entrada (agein). ˆ edad, que representa la edad del participante. Fe tfe, que representa el tiempo transcurrido desde el primer empleo, que se utiliza como proxy para la primera exposición. El tiempo de ingreso en esta escala se calcula como la diferencia entre la edad de ingreso y la edad del primer empleo (edad 1). El argumento exit.status proporciona el estado del individuo al final del seguimiento. Como se trata de un estudio de mortalidad, el estado de salida es la causa de muerte según la Séptima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD, Organización Mundial de la Salud, 1957). Para las personas que todavía estaban vivas al final del seguimiento, el estado de salida es 0. El argumento de datos proporciona un marco de datos que es la fuente de todas las variables utilizadas para definir el tiempo de entrada, el tiempo de salida, el estado, etc. La función Lexis transforma este marco de datos en un objeto Lexis.***

* 1. Plotting Lexis objects

Not surprisingly, the plot method for Lexis objects plots a Lexis diagram. Figure 2 shows a Lexis diagram for the nickel smelters cohort. The points method is used to annotate the Lexis diagram with the times of all deaths from lung cancer (ICD code 162 or 163):

Figure 2: Lexis diagram of the nickel smelters cohort.

This example also illustrates the extractor function status, which returns the status at the beginning or (by default) end of each follow-up period. Other extractor functions dur, entry, and exit return respectively the duration of follow-up and the entry and exit times on any given time scale. By default, the plot method chooses the first two time scales of the Lexis object to plot. Other time scales may be chosen using the argument time.scale. A single time scale may be specified:

This produces Figure 3, in which the y-axis is the unique id number and all history lines are horizontal. Such plots may reveal important features of the data. For example, Figure 3 shows that, on the “tfe” time scale, there are many late entries into the study with some participants entering over 20 years after first employment. Due to the method of selection for this cohort, no participant came under observation until 1934, even if they had been working many years in the smelting industry (Breslow and Day 1987).

Figure 3: Schematic representation of follow-up in the nickel smelters cohort.

***2.1. Trazar objetos Lexis***

***No es sorprendente que el método de trazado para objetos Lexis trace un diagrama de Lexis. La Figura 2 muestra un diagrama de Lexis para la cohorte de fundiciones de níquel. El método de puntos se usa para anotar el diagrama de Lexis con los tiempos de todas las muertes por cáncer de pulmón (código ICD 162 o 163):***

***Figura 2: diagrama de Lexis de la cohorte de fundiciones de níquel.***

***Este ejemplo también ilustra el estado de la función del extractor, que devuelve el estado al principio o (por defecto) al final de cada período de seguimiento. Otras funciones del extractor durante, entrada y salida devuelven, respectivamente, la duración del seguimiento y los tiempos de entrada y salida en cualquier escala de tiempo dada. Por defecto, el método de trazado elige las dos primeras escalas de tiempo del objeto Lexis para trazar. Se pueden elegir otras escalas de tiempo utilizando el argumento time.scale. Se puede especificar una escala de tiempo única:***

***Esto produce la Figura 3, en la cual el eje y es el número de identificación único y todas las líneas del historial son horizontales. Tales gráficos pueden revelar características importantes de los datos. Por ejemplo, la Figura 3 muestra que, en la escala de tiempo "tfe", hay muchas entradas tardías en el estudio con algunos participantes que ingresan más de 20 años después del primer empleo. Debido al método de selección para esta cohorte, ningún participante estuvo bajo observación hasta 1934, incluso si habían estado trabajando muchos años en la industria de la fundición (Breslow y Day 1987).***

***Figura 3: Representación esquemática del seguimiento en la cohorte de fundiciones de níquel.***

* 1. Structure of a Lexis object Lexis objects inherit from the class data.frame. The Lexis object contains all the variables in the source data frame that was given as the data argument to the Lexis function. In addition, a variable is created for each time scale as well as a four variables with reserved names starting with lex. (lex.dur, lex.Cst, lex.Xst, and lex.id).

In this example, the first 3 variables (period, age, and tfe) show the entry times on the 3 time scales. The variable lex.dur shows the duration, lex.Cst and lex.Xst show the current status and exit status respectively, and lex.id shows the unique identifier for each individual.

***2.2. Estructura de un objeto Lexis Los objetos Lexis heredan de la clase data.frame. El objeto Lexis contiene todas las variables en el marco de datos de origen que se proporcionó como argumento de datos para la función Lexis. Además, se crea una variable para cada escala de tiempo, así como cuatro variables con nombres reservados que comienzan con lex. (lex.dur, lex.Cst, lex.Xst y lex.id).***

***En este ejemplo, las primeras 3 variables (período, edad y tfe) muestran los tiempos de entrada en las 3 escalas de tiempo. La variable lex.dur muestra la duración, lex.Cst y lex.Xst muestran el estado actual y el estado de salida respectivamente, y lex.id muestra el identificador único para cada individuo***

1. Splitting follow-up time

The Cox proportional hazards model, which is the most commonly used model for timeto-event data in epidemiology, does not generalize to more than one time scale. A simpler parametric alternative is to use Poisson regression with a piecewise-constant hazard. In typical applications of Poisson regression the hazard is constant within time bands defined by 5-year periods of age or calendar year. A single individual may pass through several time bands as shown by Figure 4 which shows the follow-up of a single hypothetical individual and reproduces Figure 2.1 of Breslow and Day (1987). The individual represented in this Lexis diagram passes through 5 time bands before the end of follow-up. The total follow-up time is created by a call to the Lexis function:

This creates a simple Lexis object with only one row. The object may be split into separate time bands using the splitLexis function:

Splitting the follow-up time by 5-year calendar periods creates a new Lexis object with 3 rows. The total follow-up time of 11.12 years is divided up into 3 periods of 3.97+5.00+2.15 = 11.12 years. A second call to splitLexis may be used to split the follow-up time along the age axis.

Figure 4: Lexis diagram showing the follow-up of one person in a cohort study.

The follow-up time is now divided into the 5 separate parts falling in different time bands defined by age and calendar time. Under the Poisson model, these separate follow-up periods make independent contributions to the likelihood and may therefore be treated as if they come from separate individuals (although, if needed, the lex.id variable keeps track of split follow-up times that come from the same individual). This simple example also shows what happens to the entry and exit status when follow-up time is split. It is assumed that an individual keeps their current status (entry status = 0) at each splitting time until the end of follow-up (exit status = 1) in the last interval. A call to the plot method for Lexis objects creates the plot shown in Figure 4

When a split Lexis object is plotted, the break points are shown as a background grid. The points method annotates the end of each follow-up segment with a circle, showing how the follow-up line is split whenever it crosses either a horizontal or a vertical grid line.

***El modelo de riesgos proporcionales de Cox, que es el modelo más utilizado para datos de tiempo hasta el evento en epidemiología, no se generaliza a más de una escala de tiempo. Una alternativa paramétrica más simple es usar la regresión de Poisson con un peligro constante por partes. En aplicaciones típicas de regresión de Poisson, el peligro es constante dentro de las franjas de tiempo definidas por períodos de 5 años de edad o año calendario. Un solo individuo puede pasar por varias bandas de tiempo como se muestra en la Figura 4, que muestra el seguimiento de un solo individuo hipotético y reproduce la Figura 2.1 de Breslow y Day (1987). El individuo representado en este diagrama de Lexis pasa a través de 5 bandas de tiempo antes del final del seguimiento. El tiempo total de seguimiento se crea mediante una llamada a la función Lexis:***

***Esto crea un objeto Lexis simple con solo una fila. El objeto puede dividirse en franjas horarias separadas utilizando la función splitLexis:***

***Dividir el tiempo de seguimiento por períodos de calendario de 5 años crea un nuevo objeto Lexis con 3 filas. El tiempo total de seguimiento de 11.12 años se divide en 3 períodos de 3.97 + 5.00 + 2.15 = 11.12 años. Se puede usar una segunda llamada a splitLexis para dividir el tiempo de seguimiento a lo largo del eje de edad.***

***Figura 4: diagrama de Lexis que muestra el seguimiento de una persona en un estudio de cohorte.***

***El tiempo de seguimiento ahora se divide en las 5 partes separadas que caen en diferentes franjas horarias definidas por edad y tiempo calendario. Según el modelo de Poisson, estos períodos de seguimiento separados hacen contribuciones independientes a la probabilidad y, por lo tanto, pueden tratarse como si vinieran de individuos separados (aunque, si es necesario, la variable lex.id realiza un seguimiento de los tiempos de seguimiento divididos que vienen del mismo individuo). Este sencillo ejemplo también muestra lo que sucede con el estado de entrada y salida cuando se divide el tiempo de seguimiento. Se supone que un individuo mantiene su estado actual (estado de entrada = 0) en cada tiempo de división hasta el final del seguimiento (estado de salida = 1) en el último intervalo. Una llamada al método de trazado para objetos Lexis crea el trazado que se muestra en la Figura 4***

***Cuando se traza un objeto Lexis dividido, los puntos de ruptura se muestran como una cuadrícula de fondo. El método de puntos anota el final de cada segmento de seguimiento con un círculo, mostrando cómo se divide la línea de seguimiento cada vez que cruza una línea de cuadrícula horizontal o vertical.***

1. Modelling risk on multiple time scales

Returning to the cohort of nickel smelters, we now show how time splitting may be combined with Poisson regression.

The timeBand function returns information about the time band on a given time scale. It can label the time bands in many different ways, according to the type argument. For Poisson regression, it is easiest to return a factor.

Factors are labelled in the same way as for the cut function, as can be seen from the selected output for subject 8. These factors may then be used as predictor variables in a Poisson regression model that separates the effects of age from time since first employment:

Since no deaths occur from lung cancer before age 40 in this cohort, we have removed the lowest level of the age factor from the model using the subset argument to the glm function

***Volviendo a la cohorte de fundiciones de níquel, ahora mostramos cómo se puede combinar la división del tiempo con la regresión de Poisson.***

***La función timeBand devuelve información sobre la banda de tiempo en una escala de tiempo dada. Puede etiquetar las franjas horarias de muchas maneras diferentes, según el argumento de tipo. Para la regresión de Poisson, es más fácil devolver un factor.***

***Los factores se etiquetan de la misma manera que para la función de corte, como se puede ver en la salida seleccionada para el sujeto 8. Estos factores se pueden usar como variables predictoras en un modelo de regresión de Poisson que separa los efectos de la edad del tiempo desde el primer empleo :***

***Dado que no se producen muertes por cáncer de pulmón antes de los 40 años en esta cohorte, hemos eliminado el nivel más bajo del factor de edad del modelo utilizando el argumento del subconjunto de la función glm***

1. Time splitting on an event

Lexis objects also allow follow-up time to be split on an event. We illustrate this using data from a cohort of patients who were exposed to Thorotrast (Andersson, Vyberg, Visfeldt, Carstensen, and Storm 1994; Andersson, Carstensen, and Storm 1995), a contrast medium used for cerebral angiography in the 1930s and 1940s that was later found to cause liver cancer and leukaemia (IARC 2001). Data on the cohort are contained in the data set thoro in the Epi package. We convert the thoro data frame into a Lexis object using the data of injection of Thorotrast (injecdat) as the data of entry, and using time scales of calendar time (“cal”) and age (“age”). The cal.yr function from the Epi package is used to convert the Date variables to numeric calendar years.

For these data, the exit status may take three values (1 = dead, 2 = alive, 3 = lost to followup). We give all subjects an entry status of 2 (alive) in the call to the Lexis function. The summary method for Lexis objects prints a table showing the transitions between entry and exit states and a second table showing the transition rates.

In this study, 1966 out of 2470 participants (80%) died before the end of follow up in 1992, and the overall mortality rate was 4% per year. For participants in the cohort who developed liver cancer during follow-up, the variable liverdat contains the date of diagnosis of liver cancer. For other participants, this date is missing. We can use the cutLexis function to split follow-up time for liver cancer cases into pre-diagnosis and post-diagnosis:

Unlike the splitLexis function, the cutLexis function allows the status variable to be modified when follow-up time is split. The new.state = 4 argument means that the date we are splitting on is the date of transition to state 4 (liver cancer case). This is reflected in the updated transition table printed by the summary method, which shows 35 incident liver cancer cases (transitions 2 → 4), all of whom died during follow-up (transitions 4 → 1). The summary output also shows that the Lexis object has data on 2468 persons instead of the 2470 in the original object. In fact the 2 individuals who were dropped have no follow-up time in the study: their exit date is the same as the entry date. The cutLexis function automatically drops follow-up intervals with zero length. Survival from liver cancer can be analyzed by selecting only the rows of the Lexis object that represent follow-up after diagnosis, when the participant is in state 4.

The results are shown in Figure 5. Survival from liver cancer in this cohort is very short, except for one case who survives more than 10 years after diagnosis. Such an anomalous result may prompt further checking of the data to ensure that the date of diagnosis or date of death had not been mis-coded. The same technique of splitting follow-up by event times can also be applied to multi-state disease models, in which arbitrarily complex transitions between disease states are possible. The additional machinery in the Epi package to handle this more complex situation is the subject of a companion paper (Carstensen and Plummer 2011).

**5. Tiempo dividido en un evento**

**Los objetos Lexis también permiten dividir el tiempo de seguimiento en un evento. Ilustramos esto usando datos de una cohorte de pacientes que estuvieron expuestos a Thorotrast (Andersson, Vyberg, Visfeldt, Carstensen y Storm 1994; Andersson, Carstensen y Storm 1995), un medio de contraste utilizado para la angiografía cerebral en los años 1930 y 1940 que Más tarde se descubrió que causaba cáncer de hígado y leucemia (IARC 2001). Los datos sobre la cohorte están contenidos en el conjunto de datos thoro en el paquete Epi. Convertimos el marco de datos thoro en un objeto Lexis usando los datos de inyección de Thorotrast (injecdat) como datos de entrada, y usando escalas de tiempo calendario ("cal") y edad ("age"). La función cal.yr del paquete Epi se usa para convertir las variables de Fecha en años calendario numéricos.**

**Para estos datos, el estado de salida puede tomar tres valores (1 = muerto, 2 = vivo, 3 = perdido durante el seguimiento). Otorgamos a todos los sujetos un estado de entrada de 2 (vivo) en la llamada a la función Lexis. El método de resumen para objetos Lexis imprime una tabla que muestra las transiciones entre los estados de entrada y salida y una segunda tabla que muestra las velocidades de transición.**

**En este estudio, 1966 de 2470 participantes (80%) murieron antes del final del seguimiento en 1992, y la tasa de mortalidad general fue del 4% por año. Para los participantes de la cohorte que desarrollaron cáncer de hígado durante el seguimiento, la variable hepática contiene la fecha de diagnóstico del cáncer de hígado. Para otros participantes, falta esta fecha. Podemos usar la función cutLexis para dividir el tiempo de seguimiento de los casos de cáncer de hígado en pre-diagnóstico y post-diagnóstico:**

**A diferencia de la función splitLexis, la función cutLexis permite modificar la variable de estado cuando se divide el tiempo de seguimiento. El argumento new.state = 4 significa que la fecha en la que nos estamos dividiendo es la fecha de transición al estado 4 (caso de cáncer de hígado). Esto se refleja en la tabla de transición actualizada impresa por el método de resumen, que muestra 35 casos incidentes de cáncer de hígado (transiciones 2 → 4), todos los cuales murieron durante el seguimiento (transiciones 4 → 1). El resultado resumido también muestra que el objeto Lexis tiene datos sobre 2468 personas en lugar del 2470 en el objeto original. De hecho, las 2 personas que fueron abandonadas no tienen tiempo de seguimiento en el estudio: su fecha de salida es la misma que la fecha de entrada. La función cutLexis elimina automáticamente los intervalos de seguimiento con longitud cero. La supervivencia del cáncer de hígado se puede analizar seleccionando solo las filas del objeto Lexis que representan el seguimiento después del diagnóstico, cuando el participante está en el estado 4.**

**Los resultados se muestran en la Figura 5. La supervivencia del cáncer de hígado en esta cohorte es muy corta, excepto en un caso que sobrevive más de 10 años después del diagnóstico. Tal resultado anómalo puede provocar una mayor verificación de los datos para garantizar que la fecha de diagnóstico o la fecha de fallecimiento no hayan sido mal codificadas. La misma técnica de dividir el seguimiento por tiempos de eventos también se puede aplicar a los modelos de enfermedad de múltiples estados, en los que son posibles transiciones arbitrariamente complejas entre estados de enfermedad. La maquinaria adicional en el paquete Epi para manejar esta situación más compleja es el tema de un documento complementario (Carstensen y Plummer 2011).**