

## Capítulo 3

**Análisis markoviano del cáncer de mama**

Una de las múltiples aplicaciones de la supervivencia se encuentra en el campo de la biomedicina. Se han realizado múltiples estudios de tiempo de vida aplicando técnicas clásicas en el campo de la supervivencia. En este capítulo se va a llevar a cabo un estudio dinámico de la evolución del cáncer de mama. Se pretende, conocidos los tiempos de 300 pacientes enfermas de cáncer de mama, modelizar mediante una cadena de Markov absorbente la evolución de la enfermedad incorporando distintas covariables que pueden afectar a la misma. En todo el estudio se va a considerar R-cran.

**3.1. Variables en el estudio**

Para el estudio que a continuación se va a exponer, se ha considerado una base de datos compuesta de 300 pacientes que han tenido un seguimiento longitudinal desde 1985 a 1995. Dicho seguimiento se ha realizado mediante revisiones periódicas mensuales desde el momento en el que fueron mastectomizadas, obteniendo de cada ítem la siguiente información:

1. **Supervivencia.** La variable supervivencia es la que refleja el tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha del último informe que se tiene de la paciente.
2. **Censura.** La censura es la variable indicadora que informa sobre si el tiempo de vida de la paciente fue su fallecimiento (valor 1) o por el contrario dicho tiempo de

vida se debe a último informe de la paciente sin fallecimiento (valor 0).

- 0 Tiempo censurado
- 1 Tiempo de fallecimiento

3. **Tiempo de Recidiva.** Tiempo en el que la paciente ha sufrido una recidiva local.

4. **Recaída.** Indicador sobre si la recidiva local se ha producida o no.

- 0 No recidiva
- 1 Sí recidiva

5. **Edad.** Edad de la paciente en el momento de la intervención quirúrgica.

6. **Status.** Esta variable endógena a la enferma indica el grado menopáusico de la paciente.

- 0 Premenopausia
- 1 Postmenopausia

7. **RT.** Variable indicadora que muestra si se ha aplicado el tratamiento radioterapia.

- 0 Sí
- 1 No

8. **HT.** Variable indicadora que muestra si se ha aplicado el tratamiento hormonoterapia.

- 0 Sí
- 1 No

9. **CT (o QT)**. Variable indicadora que muestra si se ha aplicado el tratamiento quimioterapia.

- 0 Sí
- 1 No

### 3.2. Relación del status menopáusico, edad y tratamientos

Las covariables que se van a introducir en el modelo que pueden afectar al tiempo de vida pueden ser: la edad, el estatus y los tratamientos (RT, HT, CT). Para ello, en primer lugar vamos a realizar un estudio de relación de dichas variables. En todo el análisis se usará R-cran y en este caso específico las librerías ggplot2, grid, gridExtra, y corrplot para poder observar gráficamente el estudio.

Se analizan en primer lugar correlaciones. Las veremos representadas gracias a la función corrplot.

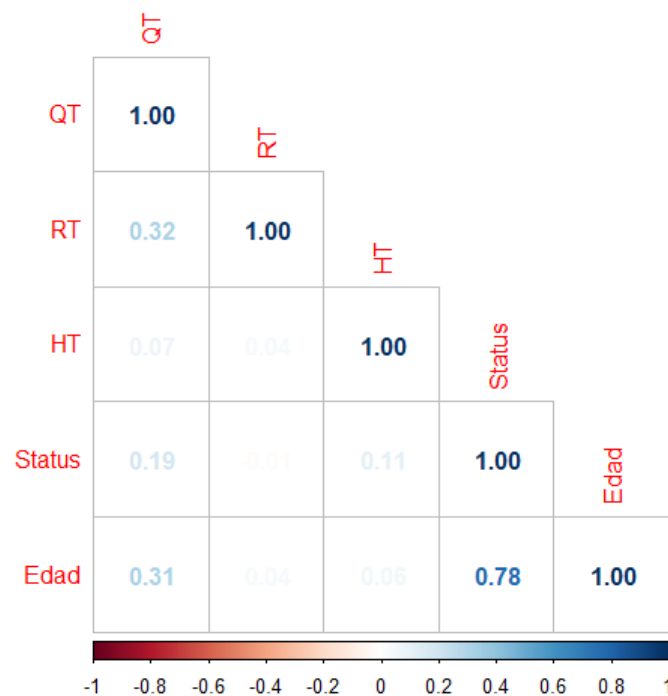


Figura 3.1: Análisis de las correlaciones

En este gráfico de calor, 3.1, observamos que debemos analizar las variables Status y Edad por su correlación.

Como la variable Edad es una variable continua y la variable Status es una variable dicotómica, se analiza su relación aplicando una regresión logística binomial. Para esto hemos usado la función glm con el enlace logit (específico para modelos de regresión logística cuando la variable de respuesta es binaria).

Como resultado hemos obtenido que la variable Edad tiene un un p-valor menor que 0.001 ( $p < 0.001$ ) por lo que es estadísticamente significativo. El resto de valores tienen un valor no significativo (HT tiene  $p = 0.971$ , RT  $p = 0.380$  y QT tiene  $p = 0.764$ ).

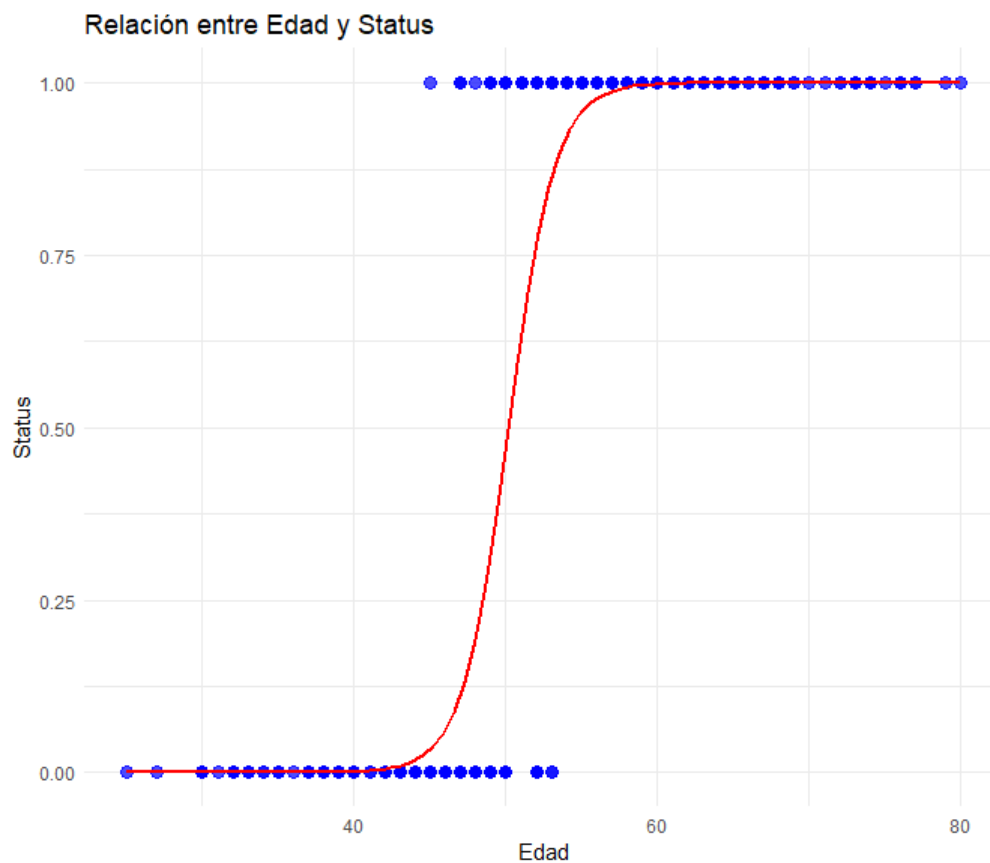


Figura 3.2: Datos individuales de las variables junto con una línea de ajuste que representa la tendencia general estimada por el modelo logístico

Como resultado obtenemos que se puede eliminar la variable Edad del modelo.

Vamos a realizar otro análisis centrándonos en las variables de Status y tratamientos. La figura 3.3 muestra los resultados.

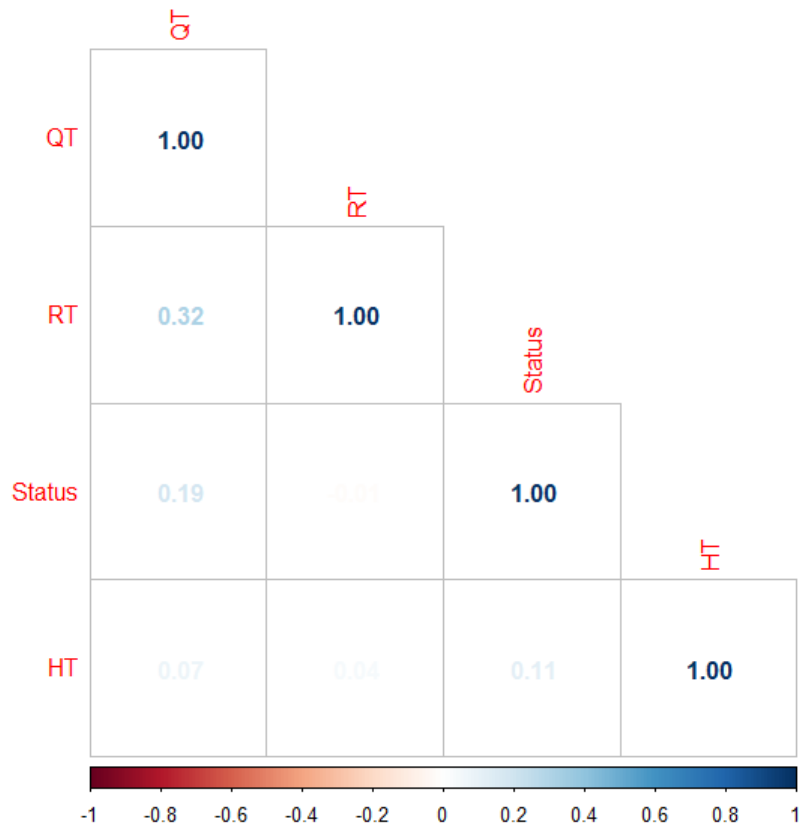


Figura 3.3: Análisis de las correlaciones

Vemos que no existen correlaciones significativas entre las variables, por lo que las consideraremos en el modelo.

### 3.3. Análisis descriptivo de las variables seleccionadas.

De la muestra de 300 pacientes que tenemos, 178 fueron estudiadas hasta su tiempo de fallecimiento, 76 pacientes recaen, de las cuales 64 mueren y 12 fueron censuradas.

Por tanto vemos que, dentro de las pacientes premenopáusicas, que no hayan recibido ningún tratamiento hay una frecuencia de 27, que hayan recibido radioterapia 6, que hayan recibido hormonoterapia 51, radioterapia y hormonoterapia 5, quimioterapia 6, radioterapia y quimioterapia 3, hormonoterapia y quimioterapia 11, y que hayan recibido los tres tratamientos 21. En cuanto a las pacientes postmenopáusicas que no hayan recibido ningún tratamiento han recaído con una frecuencia de 12, con radioterapia 6, con hormonoterapia 59, con radioterapia y hormonoterapia 8, con quimioterapia 16, con radioterapia y quimioterapia 4, con hormonoterapia y quimioterapia 39 y finalmente con todos los tratamientos 26.

Vemos que lo más frecuente será una paciente postmenopáusica que haya recaído habiendo recibido hormonoterapia y lo menos frecuente es una paciente premenopáusica que ha recibido radioterapia y quimioterapia.

### 3.4. El modelo

Considerando la evolución del cáncer de mama en la cohorte mencionada anteriormente, asumimos que el proceso subyacente es un proceso de Markov  $\{X(t); t \geq 0\}$  con espacio de estados  $S = \{1, 2, 3\}$ . Los estados 1 y 2 son transitorios (sin enfermedad, todas las pacientes parten de este estado, y recaída, respectivamente) y el estado 3 es absorbente (muerte). El estado del proceso en el tiempo  $t$  se denota por  $X(t); t \geq 0$ . El estado inicial del proceso es 1, es decir,  $X(0) = 1$ .

Las probabilidades de transición se definen para  $t \geq 0$  como:  $p_{i,j}(t) = P(\mathbf{X}(t) =$

$j|X(0) = i$ ), lo que se denota la probabilidad de ir al estado  $j$  desde el estado  $i$  en un periodo de tiempo  $t$ . La función de matriz de transición es  $\mathbf{P}(t) = (p_{ij}(t))$ . En este modelo, esta matriz es triangular superior, porque las únicas transiciones son  $i \rightarrow j$  para  $i \leq j$  en  $S$ .

La matriz de intensidad de transición es  $\mathbf{Q} = (q_{ij})$ , donde  $q_{ij}$  es la derivada con respecto a  $t$  de la función de probabilidad de transición  $p_{ij}(t)$  en  $t = 0$ . Esta matriz también es triangular superior. La entrada  $q_{ij}$  es la intensidad de transición entre los estados  $i, j$  del proceso de Markov mencionado. Es bien conocido que las ecuaciones diferenciales adelantadas de Kolmogorov en forma matricial son  $\mathbf{P}'(t) = \mathbf{P}(t)\mathbf{Q}$ , y la solución se puede expresar como  $\mathbf{P}(t) = \exp(\mathbf{Q}t)$ .

En este trabajo, nos interesan los efectos de los tratamientos en los tiempos de supervivencia. Estos efectos se introducen como covariables en el modelo a través de las intensidades de transición. Representamos el vector de covariables por  $z^T = (z_1, z_2, z_3, z_4)$  ( $z^T$  es la transpuesta de  $z$ ), con  $z_1 = \text{Status}$ ,  $z_2 = \text{RT}$ ,  $z_3 = \text{HT}$ , y  $z_4 = \text{CT}$ . Los  $z_h$  ( $h = 1, 2, 3$ ) son variables dicotómicas, tomando en el primer caso el valor 0 si es premenopáusica y 1 si es posmenopáusica, y para el resto de los casos, el valor 1 si los tratamientos correspondientes no se han aplicado y 0 si se han aplicado. Las intensidades de transición ahora dependen del vector de covariables  $z$ ,  $q_{ij}(z) = q_{ij} \exp(z^T \beta_{ij})$ , donde  $\beta_{ij}^T = (\beta_{ij}^1, \beta_{ij}^2, \beta_{ij}^3)$  es el vector de coeficientes de regresión asociados con el vector  $z$  para la transición  $i \rightarrow j$ , y  $q_{ij}$  es la intensidad de transición base entre los estados  $i$  y  $j$ . El efecto del tratamiento  $h$  en la transición  $i \rightarrow j$  se mide por el coeficiente  $\beta_{ij}^h$ ;  $h = 1, 2, 3$ . La matriz de intensidad de transición para este modelo es,

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

Desde el generador dependiente del vector de covariables, resolviendo las ecuaciones



de Kolmogorov se obtiene la función de la matriz de transición que dependerá de  $z$ , y se denotará por  $\mathbf{P}(t; z)$ , con entradas  $p_{ij}(t; z)$ , donde  $i, j = 1, 2, 3$ . Las probabilidades de supervivencia para diferentes grupos de pacientes sometidos a diferentes tratamientos se calculan a partir de este modelo. Estas funciones de supervivencia se expresan en términos de las funciones de probabilidad de transición  $p_{ij}(t; z)$ .

### 3.5. Aspectos probabilísticos del modelo

En esta sección exploraremos los aspectos fundamentales del modelo de cadena de Markov absorbente aplicado al estudio de la evolución del cáncer de mama, incluyendo su extensión con covariables relevantes.

#### 3.5.1. Modelo sin Covariables

El generador sin covariables establece la base del modelo, describiendo las transiciones entre estados y las probabilidades de absorción sin considerar influencias externas como la edad o tratamientos específicos.

Nuestro generador sin covariables quedaría tal que,

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

Las ecuaciones de Kolmogorov derivadas describen la evolución temporal de las probabilidades de transición dentro del modelo, proporcionando una herramienta para entender cómo cambian las probabilidades a lo largo del tiempo.

Resolviendo las ecuaciones Kolmogorov en nuestro modelo tendremos la matriz de probabilidades de transición.

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

### 3.5.2. Modelo con Covariables

La extensión del modelo incluye las covariables en estudio, estado menopáusico y tratamientos, modificando las intensidades de transición entre estados y permitiendo un análisis más detallado de los factores que afectan la evolución del cáncer.

Con covariables nuestro modelo sería,

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

Gráficamente el modelo quedaría tal que,

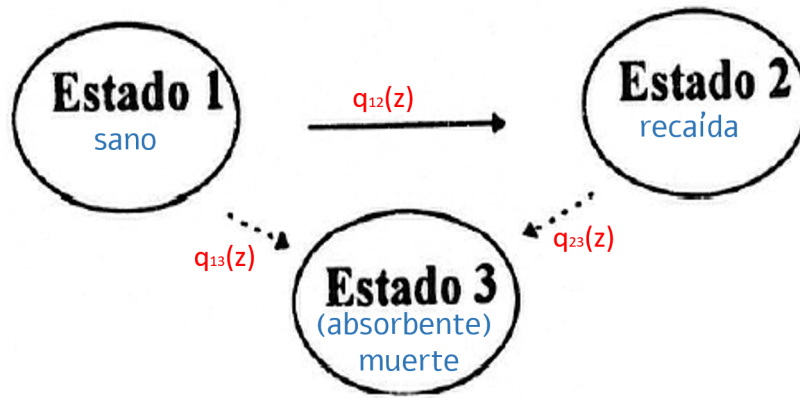


Figura 3.4: Gráfico de las transiciones del modelo

En la figura 3.4 se presenta un gráfico en el cual se ven cuales son las transiciones del

modelo.

Se ha considerado la incorporación del vector de covariables considerando proporcionalidad entre pacientes según intensidades de transición. Es decir, si se tienen dos enfermas con vectores de covariable  $z_1$  y  $z_2$ , entonces, para la transición a recaída se tiene que,

$$\frac{q_{12}(z_1)}{q_{12}(z_2)} = e^{(z_1 - z_2)\beta_{12}}.$$

Las probabilidades de transición resolviendo las ecuaciones de Kolmogorov quedarían tal que,

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

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

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

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

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

### 3.6. Función de Supervivencia

En este apartado, se introduce la función de supervivencia definida como  $p_{11}(t) + p_{12}(t)$ . Por lo tanto,

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

Esta función indica la probabilidad de sobrevivir al tiempo  $t$  una paciente con vector de covariables  $z$ .

Desde un punto de vista estático la función de supervivencia empírica se determina utilizando el estimador de Kaplan-Meier (1958). El estimador Kaplan-Meier, también conocido como la función producto-límite, es una técnica no paramétrica utilizada para estimar la función de supervivencia cuando se tienen de datos censurados. Esta herramienta es fundamental en el análisis de supervivencia porque permite estimar la probabilidad de sobrevivir más allá de un cierto punto en el tiempo sin asumir una distribución paramétrica específica para los tiempos de supervivencia. Para su cálculo, a grosso modo diremos que el estimador Kaplan-Meier halla la función de supervivencia a través de una serie de pasos:

1. Ordenar los tiempos de supervivencia en orden ascendente.
2. Calcular la probabilidad de supervivencia en cada tiempo observado, ajustando para la censura.

La función de supervivencia estimada  $\hat{S}(t)$  es una función escalonada, cuyos saltos tienen lugar en los tiempos de ocurrencia de un evento de interés (por ejemplo, muerte o fallo). En la parte aplicada consideraremos el paquete *survival* para su representación.

### 3.7. Estimación de Parámetros

Los parámetros del modelo se van a estimar por máxima verosimilitud. Para ello se van a construir dos funciones de verosimilitud distintas y compararemos resultados. Para

cada paciente  $a$ , con vectores de covariables  $z_a$ , a los sucesivos tiempos de transición  $m_a$  durante el periodo de observación se van a denotar como,

$$0 = t_{a,0} < t_{a,1} < t_{a,2} < \dots < t_{a,m_a},$$

donde el último tiempo puede ser muerte o censura. Todos los pacientes comienzan en el estado 1 (sin enfermedad tras ser mastectomizadas) y los estados sucesivos ocupados por cada paciente  $a$  vienen dados por,

$$1 = x_{a,0}, x_{a,1}, x_{a,2}, \dots, x_{a,m_a}.$$

### 3.7.1. Verosimilitud $L_1$

La primera función de verosimilitud que se construye se hace considerando las probabilidades de transición para cada paciente. Así, un paciente  $a$  contribuye a la función de verosimilitud total con el factor,

$$\prod_{r=0}^{m_a-1} p_{x_{a,r}, x_{a,r+1}}(t_{a,r+1} - t_{a,r}, z_a).$$

La función de verosimilitud completa se construye considerando una cohorte de  $n$  pacientes, obteniendo la expresión,

$$L_1 = \prod_{a=1}^n \left( \prod_{r=0}^{m_a-1} p_{x_{a,r}, x_{a,r+1}}(t_{a,r+1} - t_{a,r}, z_a) \right).$$

### 3.7.2. Verosimilitud $L_2$

Se ha construido una segunda función de verosimilitud considerando que los tiempos observados son los tiempos exactos de cambio de estado. Una paciente  $a$  que experimenta el evento en tiempo  $t_{a,m_a}$  aporta a la función de verosimilitud en este caso,

$$L_2 = \prod_{a=1}^n \prod_{r=1}^{m_a} \left[ q_{x_{r-1}^a, x_r^a}(z_a) \right]^{I_{\{x_{r-1}^a \neq x_r^a\}}} \exp \left\{ -q_{x_{r-1}^a}(t_{a,r} - t_{a,r-1}) \right\},$$

siendo  $I_{\{x_{r-1}^a \neq x_r^a\}}$  la variable indicadora.

### 3.7.3. Estimaciones

Las funciones  $\log L_1$  y  $\log L_2$  han sido maximizadas obteniendo las estimaciones máximo verosímiles para cada caso. Analicemos en primer lugar las estimaciones obtenidas a través de las probabilidades de transición ( $L_1$ ).

Parámetro	Estimación
$\lambda_{12}$	$4.977925 \times 10^{-3}$
$\beta_{12}$	$(6.401409 \times 10^{-1}, 1.083436, 1.387571 \times 10^{-1}, 3.046587 \times 10^{-1})$
$\lambda_{13}$	$3.477605 \times 10^{-7}$
$\beta_{13}$	$(-1.263649, 2.189962, 2.797749, 5.873025)$
$\lambda_{23}$	$1.549003 \times 10^{-1}$
$\beta_{23}$	$(5.995623 \times 10^{-1}, -1.728061, -9.123041 \times 10^{-1}, -4.027186 \times 10^{-1})$

Tabla 3.1: Estimaciones de Verosimilitud 1

Parámetro	Error Estándar
$\lambda_{12}$	$1.099070 \times 10^{-7}$
$\beta_{12}$	$(7.139857 \times 10^{-3}, 1.175870 \times 10^{-2}, 5.960242 \times 10^{-3}, 9.389608 \times 10^{-3})$
$\lambda_{13}$	$1.273534 \times 10^{-9}$
$\beta_{13}$	$(7.193642 \times 10^{-1}, 1.368545 \times 10^{-1}, 1.224203 \times 10^{-1}, 1.219230 \times 10^{-1})$
$\lambda_{23}$	$6.490054 \times 10^{-4}$
$\beta_{23}$	$(4.039988 \times 10^{-2}, 1.233596 \times 10^{-1}, 3.571914 \times 10^{-2}, 6.934336 \times 10^{-2})$

Tabla 3.2: Errores de Verosimilitud 1

El valor de la  $\text{Log} L_1$  es:  $-592.4793$

Estas estimaciones pueden ser interpretadas como sigue.

- $\lambda_{ij}$

Este parámetro representa las tasas de transición base entre los estados del modelo de Markov. El parámetro  $\lambda_{ij}$  indica la razón de cambio de pasar de un estado a otro, para enfermas premenopáusicas con los tres tratamientos (vector de covariables  $z = (0, 0, 0, 0)$ ).

1.  $\lambda_{12}$

Representa la tasa de transición base del estado 1 (sano) al 2 (recaída). En este caso muestra que la razón de recaída de un individuo, pasar del estado 1 al estado 2, es aproximadamente  $4.977925 \times 10^{-3}$ .

2.  $\lambda_{13}$

Representa la tasa de transición base del estado 1 (sano) al 3 (muerte). Vemos que la razón instantánea de que un individuo pase del estado 1 al estado 3 es aproximadamente  $3.477605 \times 10^{-7}$ .

3.  $\lambda_{23}$

Representa la tasa de transición base del estado 2 (recaída) al 3 (muerte). En este caso, la razón instantánea de que un individuo pase del estado 2 al estado 3 es aproximadamente  $1.549003 \times 10^{-1}$ .

En conclusión podríamos decir que estando en el estado 1 la razón de cambio al estado 3 (de sano a fallecimiento) es baja, mientras que es mayor para el caso del estado 2 al estado 3 (de recaída a fallecimiento).

Veamos ahora cómo afectan las covariables:

■  $\beta_{ij}$

Coefficiente de regresión que se aplica a las covariables para modelar cómo afectan a las tasas de transición entre estados del modelo de Markov. En otras palabras,  $\beta_{ij}$  indica cómo las covariables explicativas (tratamientos y estado menopáusico) influyen las tasas de transición entre estados.

1.  $\beta_{12}$ 

Vector que contiene los coeficientes asociados a las covariables que afectan la transición del estado 1 al estado 2 (de sano a recaída).

Así, el primer valor del vector de covariables indica que, el estado posmenopáusico afecta incrementando la razón de cambio a recaída respecto el estado premenopáusico  $e^{6.401409 \times 10^{-1}}$  veces sin variación en el resto de covariables.

El segundo indica que el no haber usado el tratamiento radioterapia incrementa en un  $e^{1.083436}$  el riesgo de recaída sin variación en el resto de covariables.

El tercero indica que el no haber usado el tratamiento hormonoterapia aumenta  $e^{1.387571 \times 10^{-1}}$  el riesgo de recaída sin variación en el resto de covariables.

Finalmente, el no tratamiento quimioterapia aumenta en un  $e^{3.046587 \times 10^{-1}}$  sin variación en el resto de covariables.

En conclusión, los tres tratamientos son importantes para evitar la recaída, siendo fundamental la radioterapia.

2.  $\beta_{13}$ 

Vector que contiene los coeficientes de regresión asociados a las covariables que afectan la transición del estado 1 al estado 3 (de sano a muerte).

En nuestro caso el primer valor indica que una paciente posmenopáusica disminuye el riesgo de muerte desde el estado sano  $e^{1.263649}$  veces respecto una enferma premenopáusica sin variación en el resto de covariables.

El segundo indica que el no haber usado el tratamiento radioterapia incrementa  $e^{2.189962}$  veces el riesgo de muerte sin variación en el resto de covariables.

El tercero es el tratamiento hormonoterapia que su no uso aumenta el riesgo de muerte, desde el estado sano,  $e^{2.797749}$  veces respecto el sí tratamiento sin variación en el resto de covariables. Finalmente, si no se aplica el tratamiento quimioterapia aumenta en un  $e^{5.873025}$  sin variación en el resto de covariables.



En conclusión, para evitar la muerte desde el estado 1, los tres tratamiento son importantes, siendo básica la quimioterapia. Esto hace indicar que cuando se fallece desde estado uno es principalmente por temás de metástasis. Por otro lado, es positivo el ser posmenopáusica.

### 3. $\beta_{23}$

Vector que contiene los coeficientes de regresión asociados a las covariables que afectan la transición del estado 2 al estado 3 (de recaída a muerte).

El primer valor indica que una enferma posmenopáusica aumenta el riesgo de fallo desde recaída  $e^{5.995623 \times 10^{-1}}$  veces respecto a una enferma premenopáusica sin variación en el resto de covariables.

El segundo indica que el no haber usado el tratamiento radioterapia disminuye el riesgo de muerte desde recaída  $e^{1.728061}$  veces respecto su uso sin variación en el resto de covariables. Parece indicar que se pretende evitar la recaída con RT, pero que esta irradiación no es buena para pacientes.

El tercero es el tratamiento hormonoterapia, su no aplicación disminuye  $e^{9.123041 \times 10^{-1}}$  veces el riesgo de muerte respecto su uso sin variación en el resto de covariables. Finalmente, el no uso del tratamiento quimioterapia disminuye el riesgo un  $e^{4.027186 \times 10^{-1}}$  sin variación en el resto de covariables.

En conclusión podríamos decir que la transición del estado de recaída a fallecimiento se ve favorecido al usar los tres tratamientos, en especial la hormonoterapia. También afectaría más el hecho de que la paciente fuese posmenopáusica.

### ■ Verosimilitud $L_2$

Las tablas 3.3 y 3.4 muestran las estimaciones y errores estándar obtenidas con la verosimilitud  $L_2$ .

Parámetro	Estimación
$\lambda_{12}$	$9.570913 \times 10^{-4}$
$\beta_{12}$	$(1.612877269 \times 10^{-1}, 1.896094439, 3.078711129 \times 10^{-1}, 6.141335119 \times 10^{-1})$
$\lambda_{13}$	$3.6809511 \times 10^{-3}$
$\beta_{13}$	$(3.265299466 \times 10^{-1}, 0.1298369195, -8.7617899 \times 10^{-3}, 0.3308007497)$
$\lambda_{23}$	$1.31285316 \times 10^{-2}$
$\beta_{23}$	$(1.1220848303, -0.1354786555, 0.4633285014, -0.4110344649)$

Tabla 3.3: Estimaciones de Verosimilitud 2

Parámetro	Error Estándar
$\lambda_{12}$	$1.205294 \times 10^{-8}$
$\beta_{12}$	$(2.221973 \times 10^{-2}, 2.222111 \times 10^{-2}, 1.666356 \times 10^{-2}, 2.173732 \times 10^{-2})$
$\lambda_{13}$	$1.188544 \times 10^{-7}$
$\beta_{13}$	$(1.448875 \times 10^{-2}, 4.761658 \times 10^{-2}, 1.204624 \times 10^{-2}, 2.127219 \times 10^{-2})$
$\lambda_{23}$	$2.693099 \times 10^{-6}$
$\beta_{23}$	$(2.439052 \times 10^{-2}, 2.499326 \times 10^{-2}, 1.960106 \times 10^{-2}, 2.563249 \times 10^{-2})$

Tabla 3.4: Errores de Verosimilitud 2

El valor de la  $\text{Log}L_2$  es:  $-1470.986$

Interpretación:

### ■ $\lambda_{ij}$

#### 1. $\lambda_{12}$

Representa la tasa de transición base del estado 1 (sano) al 2 (recaída). En este caso muestra que la razón de recaída de un individuo, pasar del estado 1 al estado 2, es aproximadamente  $9.570913 \times 10^{-4}$  para una enferma premenopáusica con los tres tratamientos.

2.  $\lambda_{13}$ 

Representa la tasa de transición base del estado 1 (sano) al 3 (muerte). Vemos que la razón instantánea de que un individuo pase del estado 1 al estado 3 es aproximadamente  $3.6809511 \times 10^{-3}$ .

3.  $\lambda_{23}$ 

Representa la tasa de transición base del estado 2 (recaída) al 3 (muerte). En este caso, la razón instantánea de que un individuo pase del estado 2 al estado 3 es aproximadamente  $1.31285316 \times 10^{-2}$ .

En conclusión podríamos decir que estando en el estado 1 la razón de cambio al 2 (de sano a recaída) es baja, mientras que es mayor para el caso del estado 2 al 3 (de recaída a fallecimiento).

Veamos ahora como afectan las covariables:

■  $\beta_{ij}$ 1.  $\beta_{12}$ 

Vector que contiene los coeficientes asociados a las covariables que afectan la transición del estado 1 al estado 2 (de sano a recaída).

Así, el primer valor del vector de covariables indica que, el estado posmenopáusico afecta incrementando la razón de cambio a recaída respecto al estado premenopáusico  $e^{1.612877269 \times 10^{-1}}$  veces sin variación en el resto de covariables.

El segundo indica que el no haber usado el tratamiento radioterapia incrementa en un  $e^{1.896094439}$  el riesgo de recaída sin variación en el resto de covariables.

El tercero indica que el no haber usado el tratamiento hormonoterapia aumenta  $e^{3.078711129 \times 10^{-1}}$  el riesgo de recaída sin variación en el resto de covariables.

Finalmente el no tratamiento de quimioterapia aumenta en un  $e^{6.141335119 \times 10^{-1}}$  sin variación en el resto de covariables.

En conclusión, los tres tratamientos contribuyen a prevenir la recaída. También es más favorable la situación en pacientes premenopáusicas.

## 2. $\beta_{13}$

Vector que contiene los coeficientes de regresión asociados a las covariables que afectan la transición del estado 1 al estado 3 (de sano a muerte).

En nuestro caso el primer valor indica que una paciente posmenopáusica incrementa el riesgo de muerte desde el estado sano  $e^{0.3265299466}$  de pasar del estado 1 al 3 sin variación en el resto de covariables.

El segundo indica que el no haber usado el tratamiento radioterapia incrementa en un  $e^{0.1298369195}$  veces el riesgo de muerte sin variación en el resto de covariables.

El tercero es el tratamiento hormonoterapia que su no uso aumenta el riesgo de muerte, desde el estado sano,  $e^{0.0087617899}$  veces respecto el sí tratamiento sin variación en el resto de covariables. Finalmente, si no se aplica el tratamiento quimioterapia aumenta en un  $e^{0.3308007497}$  sin variación en el resto de covariables.

En conclusión, para evitar la muerte desde el estado 1, el hecho de ser paciente premenopáusica y recibir tratamiento de radioterapia y quimioterapia afectan positivamente. Sin embargo, la hormonoterapia empeora la situación.

## 3. $\beta_{23}$

Vector que contiene los coeficientes de regresión asociados a las covariables que afectan la transición del estado 2 al estado 3 (de recaída a muerte).

El primer valor indica que una enferma posmenopáusica incrementa el riesgo de fallo desde recaída  $e^{1.1220848303}$  veces respecto a una enferma premenopáusica sin variación en el resto de covariables.

El segundo indica que el no haber usado el tratamiento radioterapia disminuye el riesgo de muerte desde recaída  $e^{0.1354786555}$  veces respecto su uso sin variación

en el resto de covariables.

El tercero es el tratamiento hormonoterapia, su no aplicación disminuye  $e^{4.633285014 \times 10^{-1}}$  veces el riesgo de muerte respecto su uso sin variación en el resto de covariables. Finalmente, el no uso del tratamiento quimioterapia disminuye el riesgo un  $e^{4.110344649 \times 10^{-1}}$  sin variación en el resto de covariables.

En conclusión, para evitar pasar del estado recaída al estado muerte, afectan positivamente el ser posmenopáusica como el tratamiento de hormonoterapia. No obstante, los tratamientos de radioterapia y quimioterapia no serían recomendables.

#### ■ Comparación $\log L_1$ y $\log L_2$

El número de parámetros a estimar es el mismo en ambos modelos probabilísticos, por lo que según el criterio de información de Akaike (AIC) el modelo 1 se ajustaría mejor que el 2 por tener mayor verosimilitud.

### 3.8. Curvas de supervivencia estimadas

A continuación, se presentan las curvas de supervivencia estimadas utilizando el estimador Kaplan-Meier para los diferentes grupos y las supervivencias estimadas con el modelo markoviano con las verosimilitudes  $L_1$  y  $L_2$ . Los gráficos incluyen,

1. La función escalonada de Kaplan-Meier: Representa el estimador empírico de la función de supervivencia con sus bandas de confianza.
2. Curvas de verosimilitud:
  - a) Curva roja: La función de supervivencia ajustada usando la verosimilitud 2 (densidades).

- b) Curva azul: La función de supervivencia ajustada usando la verosimilitud 1 (probabilidades).

En general veremos que siempre se ajusta mejor la verosimilitud 1 (curva azul), cosa que ya habíamos previsto debido a que tenía un valor Log menor. Cada escalón de la gráfica indica que en esos tiempos hay tiempos de fallo es decir, las muertes. Las líneas puntuadas son las bandas de confianza.

### 3.8.1. Ajustes Gráficos

Se han construido las 16 curvas de supervivencia y se han comparado. A continuación se muestran algunas de ellas.

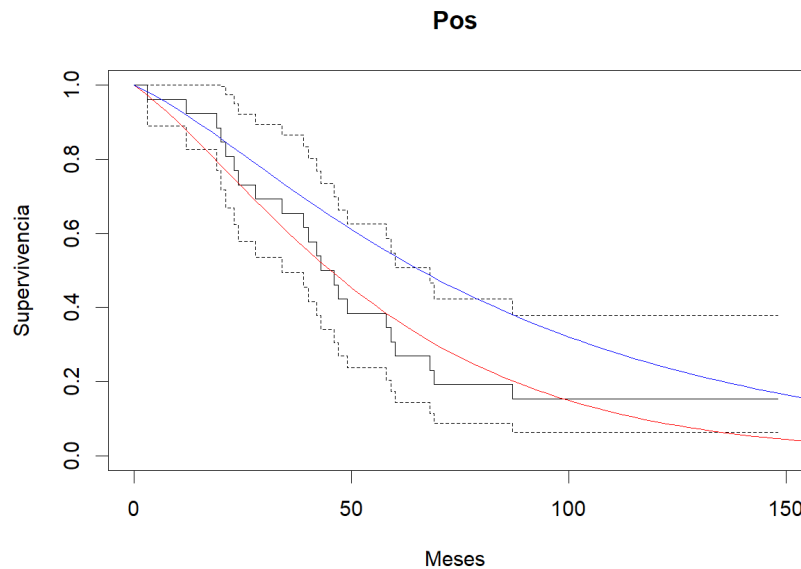


Figura 3.5: Supervivencia para enfermas posmenopáusicas y sin tratamiento,

En la figura 3.5 podemos ver representadas las pacientes postmenopáusicas sin ningún tratamiento. Vemos que se ajusta bastante bien a las estimaciones empíricas especialmente a la roja. Vemos que la pendiente es muy pronunciada, lo que indica una mayor tasa de muertes.

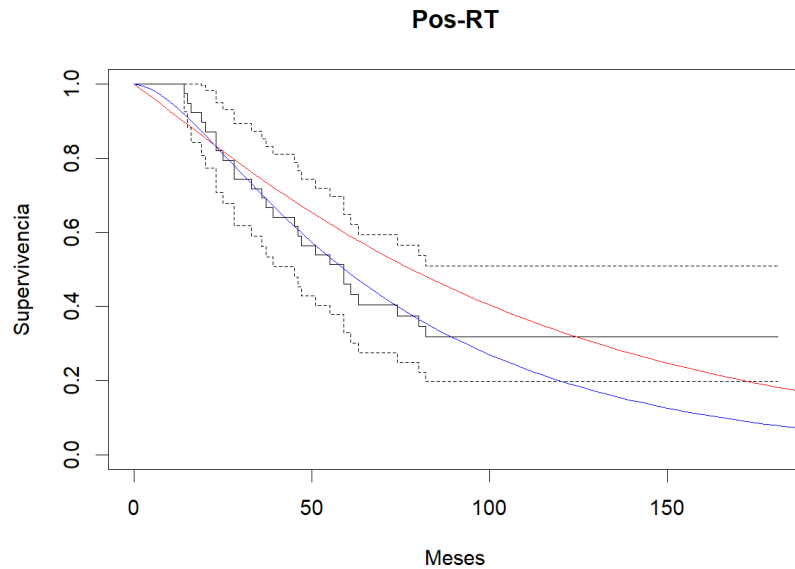


Figura 3.6: Supervivencia para enfermas posmenopáusicas y solo RT

En la figura 3.6 podemos ver aquellas pacientes postmenopáusicas que han recibido radioterapia, observamos que, comparado con la gráfica anterior, aunque la pendiente también es bastante pronunciada no lo es tanto por lo que significa un mejor resultado. En este caso vemos que la estimación que mejor se ajusta es la azul (verosimilitud 1).

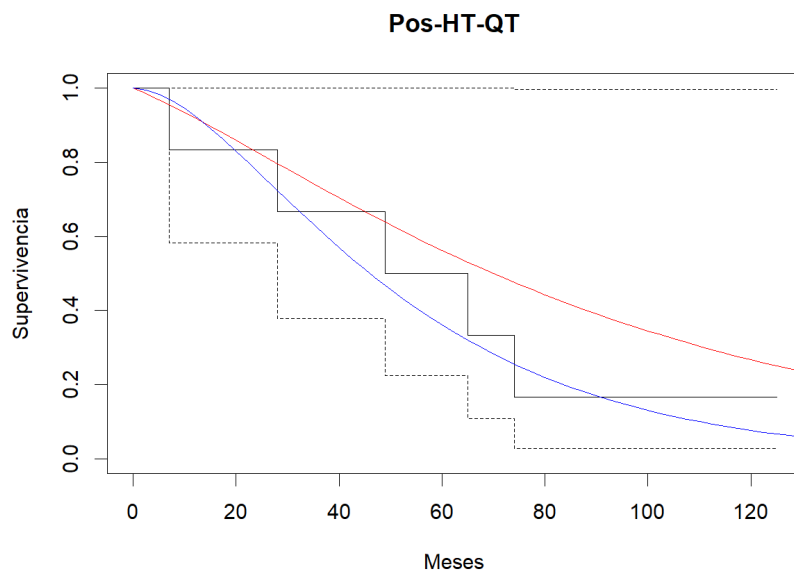


Figura 3.7: Supervivencia para enfermas posmenopáusicas y tratamiento HT-QT

En este caso, en la figura 3.7, vemos que al aplicar quimioterapia y hormonoterapia sin radioterapia en pacientes posmenopáusicas encontramos una curva más baja, por lo que hay peores resultados.



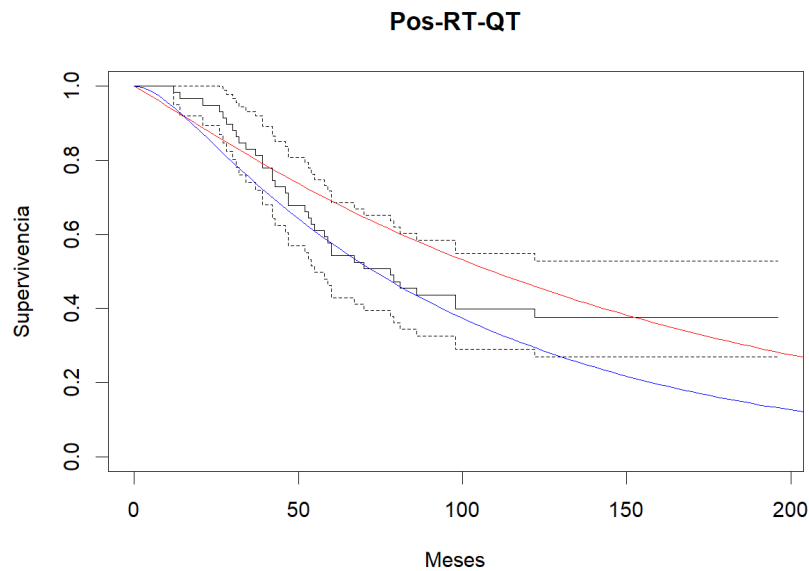


Figura 3.8: Supervivencia para enfermas posmenopáusicas y tratamiento RT-QT

En la Figura 3.8 vemos aquellas pacientes postmenopáusicas que han recibido solo radioterapia y quimioterapia. Igualmente, vemos que la pendiente es incluso menor que la anterior, por lo que ha habido mejores resultados. El tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia es mejor.

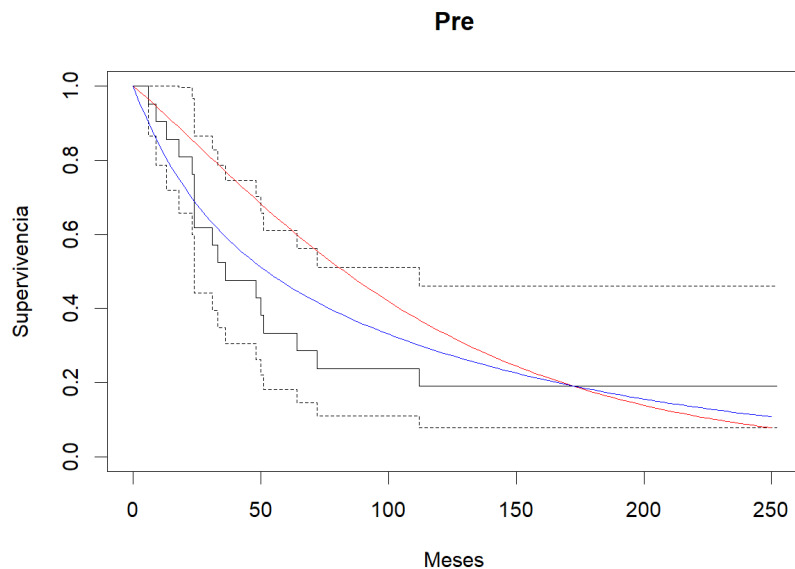


Figura 3.9: Supervivencia para enfermas premenopáusicas y sin tratamiento

En la figura 3.9 vemos que en aquellas pacientes premenopáusicas sin tratamiento la curva es muy baja, bastante similar al caso de las pacientes posmenopáusicas igualmente sin ningún tratamiento.

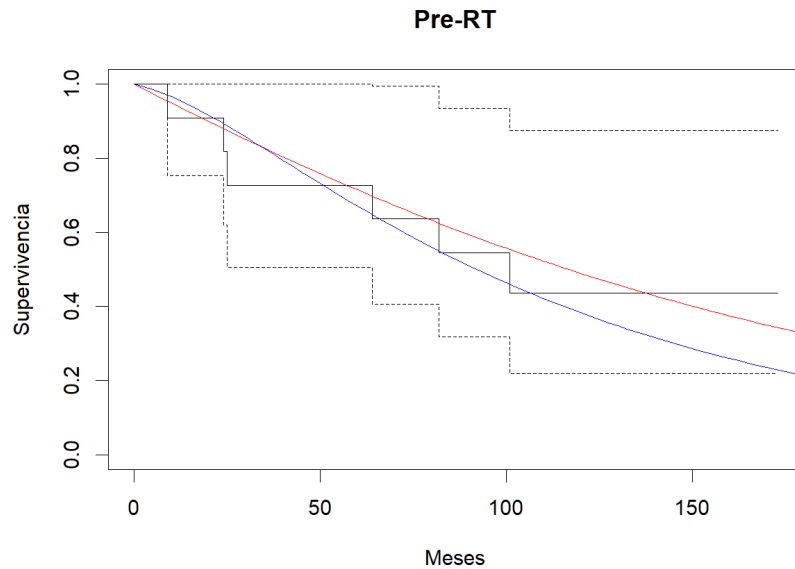


Figura 3.10: Supervivencia para enfermas premenopáusicas y solo RT

Vemos en la figura 3.10 que al aplicar la radioterapia en pacientes premenopáusicas hay unos resultados claramente mejores que cuando se aplica el mismo tratamiento pero a pacientes posmenopáusicas.

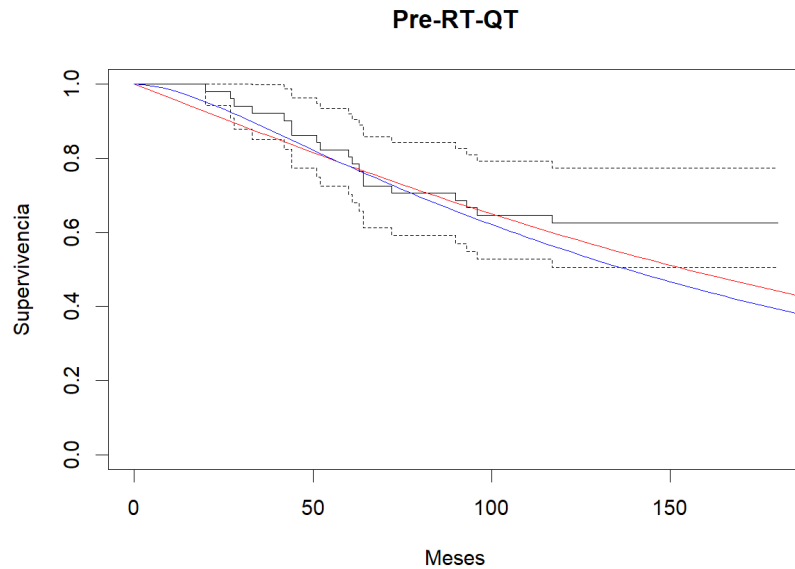


Figura 3.11: Supervivencia para enfermas premenopáusicas y tratamientos RT-QT

Lo mismo vemos que ocurre en la figura 3.11 al aplicar radioterapia y quimioterapia a enfermas premenopáusicas hay mejores resultados que en pacientes posmenopáusicas.

### 3.8.2. Probabilidades de recaída

En esta sección observamos las estimaciones de la probabilidad de recaída dada la importancia de la misma en la evolución de la enfermedad según vector de covariables.

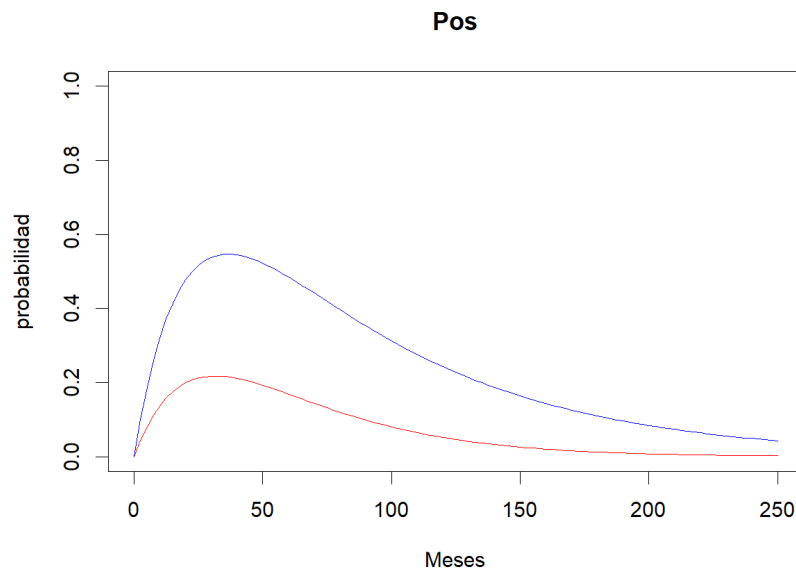


Figura 3.12: Probabilidades de recaída grupo posmenopausia sin tratamientos

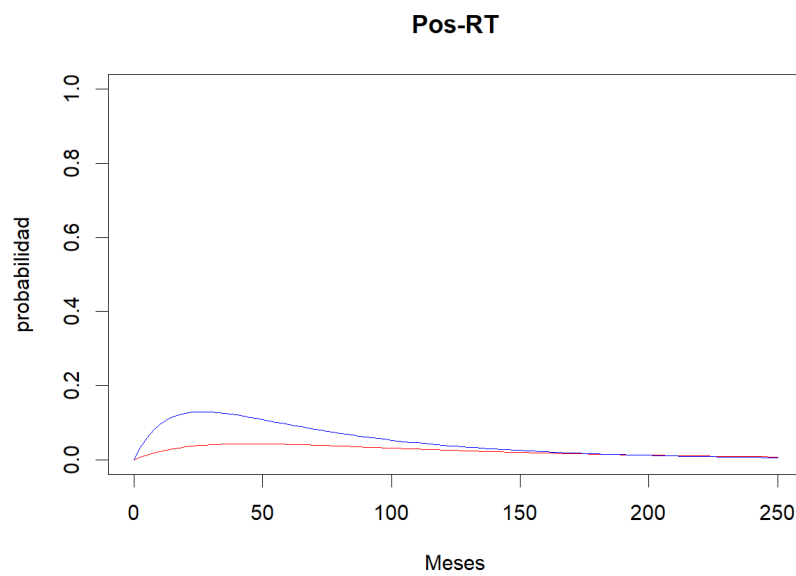


Figura 3.13: Probabilidades de recaída grupo posmenopausia y solo RT

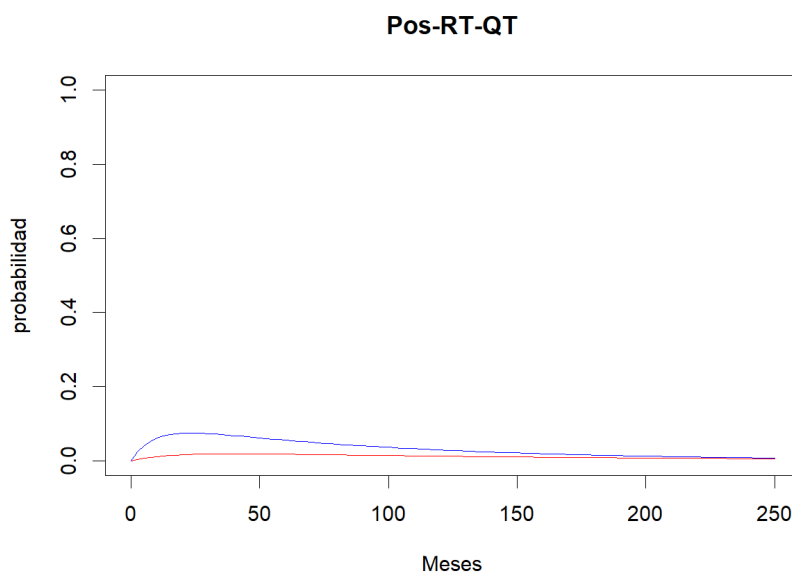


Figura 3.14: Probabilidades de recaída grupo posmenopausia con solo RT y QT

Efectivamente, viendo las gráficas de probabilidades de recaída 3.12, 3.13 y 3.14 observamos la importancia de los tratamientos en pacientes posmenopáusicas en la recidiva local (especialmente la RT).

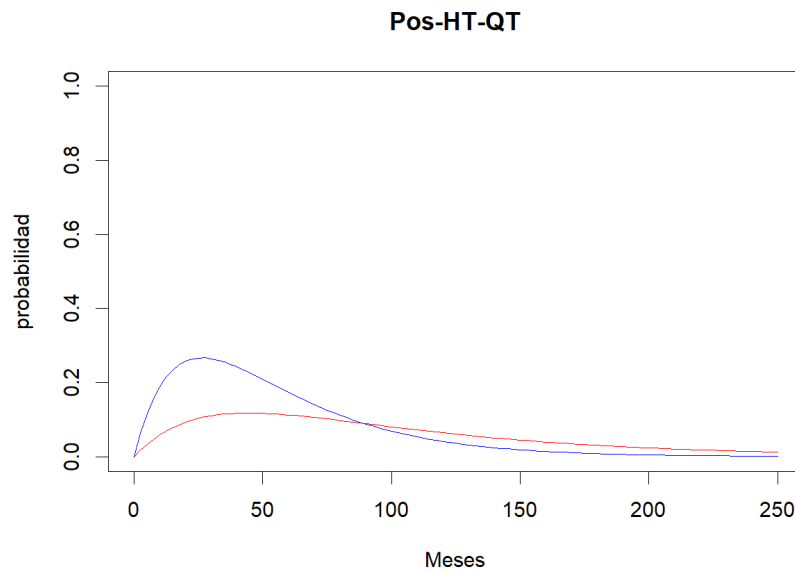


Figura 3.15: Probabilidades de recaída grupo posmenopausia con solo tratamientos HT y QT

En el gráfico 3.15 observamos que al aplicar hormonoterapia en vez de radioterapia empeoran los resultados.

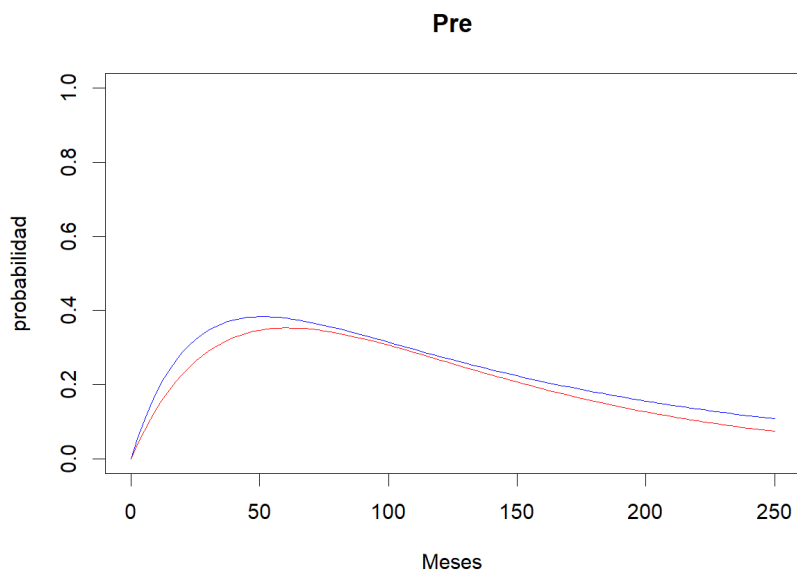


Figura 3.16: Probabilidades de recaída grupo premenopuaise sin tratamientos

En la gráfica 3.16 las pacientes premenopáusicas sin tratamiento tienen un riesgo similar a la de las pacientes posmenopáusicas sin tratamiento dependiendo del modelo.



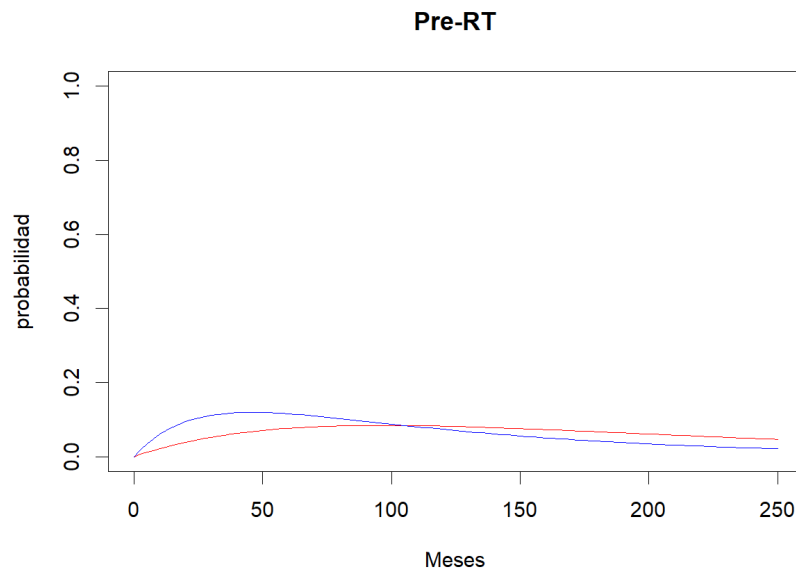


Figura 3.17: Probabilidades de recaída grupo premenopausia y solo RT

Apreciamos en esta gráfica 3.17 que al aplicar radioterapia a las pacientes premenopáusicas hay una gran mejora disminuyendo el riesgo a recaída.

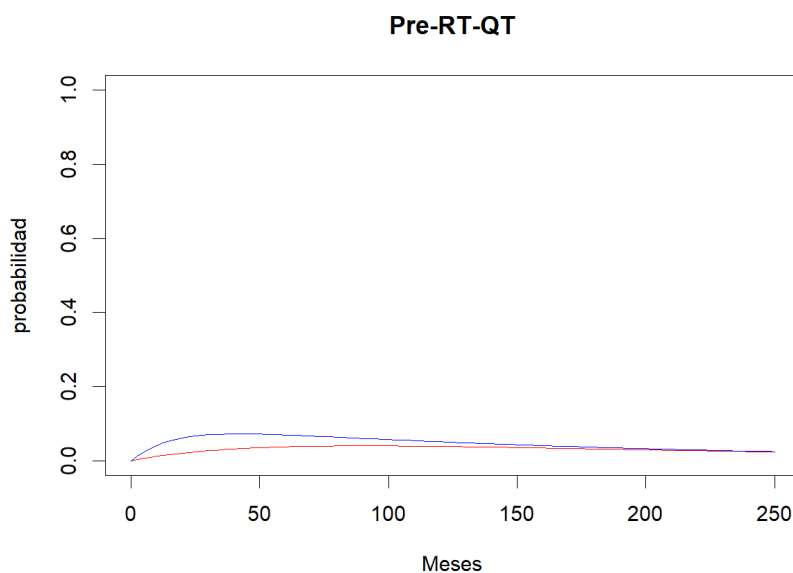


Figura 3.18: Probabilidades de recaída grupo premenopausia con solo RT y QT

En la gráfica 3.18 se ve que al aplicar quimioterapia también se produce una leve mejora.

## Conclusiones

En este trabajo se exploran las Cadenas de Markov en Tiempo Continuo (CMTC) y su aplicación en el campo de la supervivencia. Definidas por su propiedad de Markov, las CMTC describen procesos estocásticos donde las transiciones entre estados son independientes del tiempo inicial, facilitando el estudio de su evolución mediante la matriz de probabilidades de transición. Esta matriz cumple con propiedades clave como la positividad de sus elementos y la normalización por filas, esenciales para calcular la probabilidad de estar en cada estado en diferentes instantes temporales utilizando la ecuación de Chapman-Kolmogorov.

Además, conceptos como los tiempos de primer paso y los tiempos de ocupación permiten analizar cuánto tiempo se espera permanecer en un estado específico o alcanzar conjuntos de estados particulares, proporcionando información crucial sobre el comportamiento dinámico y aleatorio de los sistemas modelados mediante CMTC.

También se exploran las cadenas de Markov absorbentes, esenciales para modelar procesos donde la evolución puede terminar en estados de absorción, como en el estudio de enfermedades y supervivencia. Se detallan las matrices generadoras y de transición, necesarias para calcular probabilidades de permanencia y transición entre estados. Además, se discute la utilidad de estos modelos en datos censurados, destacando su capacidad para realizar estimaciones precisas en escenarios reales.

Se introduce también el concepto de distribuciones tipo fase, fundamentales para describir el tiempo hasta la absorción en las cadenas de Markov absorbentes. Estas distri-

buciones proporcionan una representación algebraica y probabilística del proceso, permitiendo entender cómo evolucionan y culminan en estados absorbentes.

Con esta base teórica, se realiza un estudio sobre la evolución del cáncer de mama usando una base de datos de 300 pacientes seguidas durante diez años después de la mastectomía. Se enfoca en variables como supervivencia, recidiva, edad, estado menopáusico y tratamientos como radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia. Se detectó multicolinealidad entre la edad y el estado menopáusico, por lo que se eliminó la edad del análisis.

El modelo utilizado es una cadena de Markov absorbente con tres estados: sin enfermedad, recidiva y muerte. Se introducen covariables en las transiciones entre estados para estudiar cómo afectan los tratamientos y el estado menopáusico en los tiempos de supervivencia. Se derivan probabilidades de transición y funciones de supervivencia, incluyendo el uso del estimador de Kaplan-Meier para trabajar con datos censurados. Este enfoque integral proporciona información clave sobre la evolución del cáncer de mama y la efectividad de los tratamientos.

Para realizar las estimaciones se emplean dos funciones de verosimilitud distintas,  $L_1$  y  $L_2$ . Las estimaciones y errores estándar obtenidos proporcionan información relevante sobre cómo el estatus (premenopáusica o posmenopáusica) y los distintos tratamientos afectan al estado (sana, recaída y muerte) de las pacientes. También se presentan los resultados gráficamente gracias al estimador Kaplan-Meier, herramienta valiosa para analizar datos de supervivencia, especialmente cuando se trata de datos censurados. Las curvas ajustadas mediante máxima verosimilitud ofrecen modelos paramétricos útiles para predicciones y análisis inferenciales, proporcionando una perspectiva complementaria.

Como resultado, hemos concluido que generalmente se obtienen mejores resultados cuando se aplican tratamientos, en especial radioterapia, en pacientes premenopáusicas en comparación con posmenopáusicas. Además, se ha observado que cuando un paciente recae, la probabilidad de muerte aumenta considerablemente.

El uso del proceso de Markov permite medir el efecto de diferentes factores de riesgo

sobre la supervivencia y las probabilidades de transición entre estados de forma evolutiva. En este trabajo se estudia el efecto de los tratamientos, comparando su efectividad en términos de tiempos de recaída y supervivencia. La ventaja de los modelos dinámicos en supervivencia es la capacidad de realizar análisis longitudinales. La desventaja es la complejidad de las expresiones matemáticas cuando se agregan nuevas covariables y aumenta el número de parámetros.

El uso del proceso de Markov representa un enfoque útil para la evolución del cáncer de mama y, por extensión, de otras enfermedades. Su aplicación en el análisis de estudios longitudinales contribuirá a un mejor conocimiento de la evolución de las enfermedades.



## Programas con R

A continuación veremos las distintas funciones que hemos usado en R para poder realizar este trabajo:

### 1. Manejo de datos desde Excel.

Paquete readxl

```
# Ejemplo de código R
x <- 1:10
y <- x^2
plot(x, y, type='l', col='blue', lwd=2)

datosframe <- read_excel(ruta)
datos <- as.matrix(datosframe)
dimdatos <- dim(datos)
dimdatos <- dimdatos[1]

for(i in 1:dimdatos){
  if (datos[i,10]==0 & datos[i,9]==0){
    size[1]=size[1]+1
  }
}
```

```

    if (datos[i,10]==1){
      size[2]=size[2]+1
    }
    if (datos[i,10]==0 & datos[i,9]==1){
      size[3]=size[3]+1
    }
    if (datos[i,10]==1 & datos[i,9]==0){
      size[4]=size[4]+1
    }
    if (datos[i,10]==1 & datos[i,9]==1){
      size[5]=size[5]+1
    }
  }

t11 = matrix(rep(0, size[1] * 5), nrow = size[1], byrow = TRUE)
t12 = matrix(rep(0, size[2] * 5), nrow = size[2], byrow = TRUE)
t13 = matrix(rep(0, size[3] * 5), nrow = size[3], byrow = TRUE)
t22 = matrix(rep(0, size[4] * 5), nrow = size[4], byrow = TRUE)
t23 = matrix(rep(0, size[5] * 5), nrow = size[5], byrow = TRUE)

##### Matriz t11 #####

kk = 0
for(i in 1:dimdatos) {
  if (datos[i,10] == 0 & datos[i,9] == 0) {
    kk = kk + 1
    t11[kk,1] = datos[i,8]
  }
}

```



```
        t11[kk,2] = datos[i,2]
        t11[kk,3] = datos[i,3]
        t11[kk,4] = datos[i,4]
        t11[kk,5] = datos[i,5]
    }
}
```

```
##### Matriz t12 #####
```

```
kk = 0
for(i in 1:dimdatos) {
    if (datos[i,10] == 1) {
        kk = kk + 1
        t12[kk,1] = datos[i,6]
        t12[kk,2] = datos[i,2]
        t12[kk,3] = datos[i,3]
        t12[kk,4] = datos[i,4]
        t12[kk,5] = datos[i,5]
    }
}
```

```
##### Matriz t13 #####
```

```
kk = 0
for(i in 1:dimdatos) {
    if (datos[i,10] == 0 & datos[i,9] == 1) {
        kk = kk + 1
```

```

        t13[kk,1] = datos[i,8]
        t13[kk,2] = datos[i,2]
        t13[kk,3] = datos[i,3]
        t13[kk,4] = datos[i,4]
        t13[kk,5] = datos[i,5]
    }
}

##### Matriz t22 #####

kk = 0
for(i in 1:dimdatos) {
    if (datos[i,10] == 1 & datos[i,9] == 0) {
        kk = kk + 1
        t22[kk,1] = datos[i,8] - datos[i,6]
        t22[kk,2] = datos[i,2]
        t22[kk,3] = datos[i,3]
        t22[kk,4] = datos[i,4]
        t22[kk,5] = datos[i,5]
    }
}

##### Matriz t23 #####

kk=0
for(i in 1:dimdatos){
    if (datos[i,10]==1 & datos[i,9]==1){

```

```
    kk=kk+1
    t23[kk,1]=datos[i,8]-datos[i,6]
    t23[kk,2]=datos[i,2]
    t23[kk,3]=datos[i,3]
    t23[kk,4]=datos[i,4]
    t23[kk,5]=datos[i,5]
  }
}
```

## 2. Función log-versosimilitud con probabilidades

```
p11<-function(x){
  lambda12=optimo$par[1]
  beta12=optimo$par[2:5]
  lambda13=optimo$par[6]
  beta13=optimo$par[7:10]
  q12=lambda12*exp(beta12*%*%x[2:5])
  q13=lambda13*exp(beta13*%*%x[2:5])
  q1=q12+q13
  return(exp(-q1*x[1]))
}
```

```
p12<-function(x){
  lambda12=optimo$par[1]
  beta12=optimo$par[2:5]
  q12=lambda12*exp(beta12*%*%x[2:5])
  lambda13=optimo$par[6]
  beta13=optimo$par[7:10]
```

```

    q13=lambda13*exp(beta13*%*x[2:5])
    q1=q12+q13
    lambda23=optimo$par[11]
    beta23=optimo$par[12:15]
    q2=lambda23*exp(beta23*%*x[2:5])
    return(q12*(exp(-q2*x[1])-exp(-q1*x[1]))/(q1-q2))
}

```

```

p13<-function(x){
  return(1-p11(x)-p12(x))
}

```

```

p22<-function(x){
  lambda23=optimo$par[11]
  beta23=optimo$par[12:15]
  q2=lambda23*exp(beta23*%*x[2:5])
  return(exp(-q2*x[1]))
}

```

```

p23<-function(x){
  return(1-p22(x))
}

```

### 3. Función de log-verosimilitud con densidades

```

p11v<-function(x){
  lambda12=x[1]

```

```
beta12=x[2:5]
lambda13=x[6]
beta13=x[7:10]
aux=dim(t11)
suma=0
for (i in 1:aux[1]){
  q12=lambda12*exp(beta12*%*%t11[i,2:5])
  q13=lambda13*exp(beta13*%*%t11[i,2:5])
  q1=q12+q13
  suma=suma+(-q1*t11[i,1])
}
return(suma)
}
```

```
p12v<-function(x){
  lambda12=x[1]
  beta12=x[2:5]
  lambda13=x[6]
  beta13=x[7:10]
  aux=dim(t12)
  suma=0
  for (i in 1:aux[1]){
    q12=lambda12*exp(beta12*%*%t12[i,2:5])
    q13=lambda13*exp(beta13*%*%t12[i,2:5])
    q1=q12+q13
    suma=suma+log(q12)-q1*t12[i,1]
  }
}
```

```
    return(suma)
}

p13v<-function(x){
  lambda12=x[1]
  beta12=x[2:5]
  lambda13=x[6]
  beta13=x[7:10]
  aux=dim(t13)
  suma=0
  for (i in 1:aux[1]){
    q12=lambda12*exp(beta12*%t13[i,2:5])
    q13=lambda13*exp(beta13*%t13[i,2:5])
    q1=q12+q13
    suma=suma+log(q13)-q1*t13[i,1]
  }
  return(suma)
}

p22v<-function(x){
  lambda23=x[11]
  beta23=x[12:15]
  aux=dim(t22)
  suma=0
  for (i in 1:aux[1]){
    q23=lambda23*exp(beta23*%t22[i,2:5])
    q2=q23
```

```
        suma=suma-q2*t22[i,1]
    }
    return(suma)
}

p23v<-function(x){
    lambda23=x[11]
    beta23=x[12:15]
    aux=dim(t23)
    suma=0
    for (i in 1:aux[1]){
        q23=lambda23*exp(beta23*%*%t23[i,2:5])
        q2=q23
        suma=suma+log(q23)-q2*t23[i,1]
    }
    return(suma)
}

vero<-function(x){
    if (x[1]>0 & x[6]>0 & x[11]>0){
        salida=-p11v(x)-p12v(x)-p13v(x)-p22v(x)-p23v(x)
        return(salida)
    }
    return(NA)
}
```

#### 4. optimización

```
x0=(rep(0.5,15))
optimo=optim(x0,vero)
```

## 5. Probabilidades de transición

```
p11<-function(x){
  lambda12=optimo$par[1]
  beta12=optimo$par[2:5]
  lambda13=optimo$par[6]
  beta13=optimo$par[7:10]
  q12=lambda12*exp(beta12*%*%x[2:5])
  q13=lambda13*exp(beta13*%*%x[2:5])
  q1=q12+q13
  return(exp(-q1*x[1]))
}
```

```
p12<-function(x){
  lambda12=optimo$par[1]
  beta12=optimo$par[2:5]
  q12=lambda12*exp(beta12*%*%x[2:5])
  lambda13=optimo$par[6]
  beta13=optimo$par[7:10]
  q13=lambda13*exp(beta13*%*%x[2:5])
  q1=q12+q13
  lambda23=optimo$par[11]
  beta23=optimo$par[12:15]
  q2=lambda23*exp(beta23*%*%x[2:5])
  return(q12*(exp(-q2*x[1])-exp(-q1*x[1]))/(q1-q2))
}
```



```
}
```

```
p13<-function(x){  
  return(1-p11(x)-p12(x))  
}
```

```
p22<-function(x){  
  lambda23=optimo$par[11]  
  beta23=optimo$par[12:15]  
  q2=lambda23*exp(beta23*%*%x[2:5])  
  return(exp(-q2*x[1]))  
}
```

```
p23<-function(x){  
  return(1-p22(x))  
}
```

## 6. Supervivencia y gráficos

Paquete survival

```
x=c(1,1,1,1)  
aux1=subset(datosframe,Status==x[1] & RT==x[2] & HT==x[3] & QT==x[4])  
aux2=as.matrix(aux1)  
objeto<-Surv(aux2[,8],aux2[,9])  
ajuste<-survfit(objeto~1,aux1)
```

Función de supervivencia

```
super<-function(t){
  lambda12=optimo$par[1]
  beta12=optimo$par[2:5]
  lambda13=optimo$par[6]
  beta13=optimo$par[7:10]
  q12=lambda12*exp(beta12*%*%x)
  q13=lambda13*exp(beta13*%*%x)
  q1=q12+q13
  lambda23=optimo$par[11]
  beta23=optimo$par[12:15]
  q2=lambda23*exp(beta23*%*%x)
  return(exp(-q1*t)+q12*(exp(-q2*t)-exp(-q1*t))/(q1-q2))
}
```

## 7. gráficas

```
x=c(1,1,1,1)
titulo="Pos"
aux1=subset(datosframe,Status==x[1] & RT==x[2] & HT==x[3] & QT==x[4])
aux2=as.matrix(aux1)
objeto<-Surv(aux2[,8],aux2[,9])
ajuste<-survfit(objeto~1,aux1)
plot(ajuste,xlab="Meses",ylab="Supervivencia",main=titulo)
curve(super, 0, 250,col="red",add=TRUE)
```

## 8. curvas probabilidades de transición 1-2

```
x=c(1,1,1,1)
```

Función p12

```
p12<-function(t){  
  lambda12=optimo$par[1]  
  beta12=optimo$par[2:5]  
  q12=lambda12*exp(beta12*%*%x)  
  lambda13=optimo$par[6]  
  beta13=optimo$par[7:10]  
  q13=lambda13*exp(beta13*%*%x)  
  q1=q12+q13  
  lambda23=optimo$par[11]  
  beta23=optimo$par[12:15]  
  q2=lambda23*exp(beta23*%*%x)  
  return(q12*(exp(-q2*t)-exp(-q1*t))/(q1-q2))  
}
```

```
curve(p12, 0, 250,xlab="Meses",ylab="probabilidad",ylim=c(0,1),  
main=titulo,col="red")
```