Compilado ejercicios

Natalie Julian

www.nataliejulian.com

Pregunta 1

Sea $\mathbf{y}$= $(y_1, ..., y_n)$ variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas desde una distribución exponencial $f(y_i|\lambda) = \lambda\exp(-\lambda y_i)$. Sea ν= $(\nu_1, ..., \nu_n)$ un vector de variables indicadoras de censura, donde $v_i = 1$ si y_i es tiempo de falla. Considere indexar el valor de λ por una covariable x. Para esto defina:

$$\lambda_i = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_i)$$

Donde β_0 y β_1 corresponden a los parámetros a estimar. Utilice el conjunto de datos `sobrevida.csv`, el cual contiene información sobre los tiempos, censura y x.

a) Asumiendo que β_1 es conocido, derive el estimador máximo verosímil de β_0.

b) Utilizando la expresión obtenida en a), calcule el estimador máximo verosímil de β_0 cuando $\beta_1 = 1$, $\beta_1 = 1.6$ y $\beta_1 = 2.1$.

c) Calcule y grafique el estimador de Kaplan-Meier con sus respectivos intervalos de confianza.

Pregunta 2

Sea $\mathbf{y}$= $(y_1, ..., y_n)$ realizaciones de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas desde la siguiente densidad:

$$f_Y(y) = \frac{\alpha}{(1+y)^{\alpha+1}}, \qquad \alpha > 0, \quad Y \in \mathbb{R}_+$$

Sea $\nu = (\nu_1, ..., \nu_n)$ un vector de variables indicadoras de censura, donde $\nu_i = 0$ si y_i es censurada por la derecha y $\nu_i = 1$ si y_i es un tiempo de falla. Derive expresiones para lo que se le pide a continuación:

a) $F(y)$

b) $S(y)$

c) $h(t)$

d) Encuentre el estimador máximo verosímil de α.

Pregunta 3

Sea T una variable aleatoria con soporte en los reales positivos cuya función de riesgo está dada por:

$$h(t) = \frac{(\beta/\alpha)(t/\alpha)^{\beta-1}}{[1+(t/\alpha)^{\beta}]}, \qquad \alpha > 0, \quad \beta > 0$$

Derive expresiones para:

a) $H(t)$

b) $S(t)$

c) $f(t)$

d) $F(t)$

Pregunta 4

Los siguientes datos corresponden a los tiempos de sobreviencia (en años) para dos grupos en estudio, cada uno con 25 participantes. El Grupo 1 no tiene historia de enfermedad crónica (CHR=0), y el Grupo 2 tiene una historia positiva de enfermedad crónica (CHR=1):

Group1 (CHR=0): $12.3+, 5.4, 8.2, 12.2+, 11.7, 10.0, 5.7, 9.8, 2.6, 11.0, 9.2, 12.1+, 6.6,$
$2.2, 1.8, 10.2, 10.7, 11.1, 5.3, 3.5, 9.2, 2.5, 8.7, 3.8, 3.0$

$\text{Group } 2(\text{CHR} = 1) : 5.8, 2.9, 8.4, 8.3, 9.1, 4.2, 4.1, 1.8, 3.1, 11.4, 2.4, 1.4, 5.9,$
$1.6, 2.8, 4.9, 3.5, 6.5, 9.9, 3.6, 5.2, 8.8, 7.8, 4.7, 3.9$

Utilizando estos datos,

a) Calcule y grafique para cada grupo el estimador de Kaplan-Meier con sus respectivos intervalos de confianza.

b) ¿Existen diferencias entre las curvas de sobrevivencia de los grupos? Justifique.

Pregunta 5

Conteste verdadero o falso a las siguientes afirmaciones:

a) El análisis de sobrevivencia es una colección de procedimientos estadísticos para analizar datos en los cuales la variable observada es el tiempo que transcurre hasta que sucede un evento.

b) En análisis de sobrevivencia el término evento es sinónimo de falla.

c) En la práctica, la función de sobrevivencia es usualmente graficada como una curva suavizada.

d) La función de sobrevivencia puede tomar valores entre $[0, \infty]$.

e) Si conoce la forma de la función de riesgo, entonces puede determinar la correspondiente curva de sobrevivencia y viceversa.

f) Si la curva de sobrevivencia para el grupo 1 cae completamente por encima de la curva de sobrevivencia para el grupo 2, entonces la media del tiempo de sobrevivencia para el grupo 2 es mayor que para el grupo 1.

g) El conjunto que se encuentra en riesgo en seis semanas es el conjunto de individuos cuyos tiempos de sobrevivencia son menores o iguales a seis semanas.

h) Si el conjunto que se encuentra en riesgo en seis semanas consiste de 22 personas, 4 personas fallan y 3 son censuradas para la semana 7, entonces el conjunto de riesgo en las 7 semanas consiste de 18 personas.

i) Si la razón de riesgo que compara el grupo 1 relativo al grupo 2 es igual a 10, entonces el riesgo de falla es 10 veces mayor en el gruop 1 que en el grupo 2.

Pregunta 6

Asuma que los tiempos de vida T siguen la siguiente función de riesgo,

$$h(t|x) = h_0(t)\text{exp}(x\beta)$$

Demuestre que $f(t|x) = h_0(t)\text{exp}(x\beta)[S_0(t)]^{\text{exp}(x\beta)}$.

Pregunta 7

En un ensayo clínico para estudiar la sobrevivencia en pacientes con cáncer de pulmón, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento experimental o un tratamiento placebo. La siguiente tabla reporta la sobrevivencia de pacientes en meses, el signo + indica que la observación fue censurada.

	Tiempos de sobrevivencia t_i (meses)								
Placebo	1	1	1+	2	2	3	3	3+	
Tratamiento	1	2	2+	2	3	3	4	5	5+

a) Obtenga la estimación de la función de sobrevivencia por Kaplan-Meier para los pacientes con placebo y tratamiento. Reporte la sobrevivencia de los pacientes al tiempo 2.

b) Para determinar la efectividad del tratamiento, ajuste un modelo asumiendo que los tiempos de sobrevivencia siguen un modelo exponencial. Para ello, cree la variable indicadora *trt* que tome el valor 0 para el placebo y el valor 1 para el tratamiento experimental. Interprete.

c) Ahora asuma para estos datos un modelo de regresión de Cox. Escriba el modelo, ajústelo e interprete. Estudie el supuesto de riesgos proporcionales.

Pregunta 8

Considere el modelo de riesgos proporcionales de Cox:

a) Demuestre que la razón de riesgos para dos sujetos diferentes no depende del tiempo.

b) Considere un modelo de Cox con tres predictores, sexo (codificado como: 1 para hombre y 0 para mujeres), peso del paciente en kilos y tratamiento (codificado como: 1 para los que siguen tratamiento, 0 para grupo control). Sea $\hat{\beta}_1 = 0.3$, $\hat{\beta}_2 = 0.77$ y $\hat{\beta}_3 = -0.18$ los coeficientes para el sexo, el peso y el tratamiento respectivamente. Calcule la razón de riesgo para cada coeficiente e interpete en términos de riesgos relativos.

c) ¿Es cierto que en el modelo de Cox, las funciones de riesgo están relacionadas de manera aditiva? Justifique.

d) ¿Es cierto que la razón de riesgo es constante sobre el tiempo de sobrevida? Justifique.

Pregunta 9

Un grupo de hombres con cáncer de pulmón avanzado e inoperable fue aleatorizado en dos grupos uno con la terapia estándar y otro con quimioterapia de prueba. Se registró el tiempo que sobrevivieron en días. Los predictores considerados fueron: Therapy (type of therapy: standard o test), Cell (type of tumo cell: adeno, large, small or squamous), Prior (prior therapy: 0=no, 1=yes), Age (age in years), Duration (months from diagnosis to randomization), y Kps (Karnofsky performance scale). Este último, es un valor entre 0 y 100, donde el valor 100 se le asigna a una persona completamente sana sin evidencias de enfermedad y el valor 0 a una persona muerta.

Las siguientes tablas presentan los resultados de haber ajustado el modelo de Cox a dichos datos (Las salidas corresponden al software SAS).

The PHREG Procedure

Class Level Information

Class	Value	Design Variables		
Prior	no	0		
	yes	1		
Cell	adeno	1	0	0
	large	0	0	0
	small	0	1	0
	squamous	0	0	1
Therapy	standard	0		
	test	1		

Wald Tests of Individual Effects

Joint Tests

Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Kps	1	35.5051	<.0001
Duration	1	0.1159	0.7335
Age	1	1.9772	0.1597
Cell	3	18.5339	0.0003
Prior	1	2.5296	0.1117
Therapy	1	5.2349	0.0221
Prior*Therapy	1	4.1528	0.0416

Parameters Estimates with Reference Coding

Parameter			DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Label
Kps			1	-0.03300	0.00554	35.5051	<.0001	Karnofsky performance scale
Duration			1	0.00323	0.00949	0.1159	0.7335	months from diagnosis to randomization
Age			1	-0.01353	0.00962	1.9772	0.1597	age in years
Cell	adeno		1	0.78356	0.30382	6.6512	0.0099	cell type adeno
Cell	small		1	0.48230	0.26537	3.3032	0.0691	cell type small
Cell	squamous		1	-0.40770	0.28363	2.0663	0.1506	cell type squamous
Prior	yes		1	0.45914	0.28868	2.5296	0.1117	prior therapy yes
Therapy	test		1	0.56662	0.24765	5.2349	0.0221	type of treatment test
Prior*Therapy	yes	test	1	-0.87579	0.42976	4.1528	0.0416	prior therapy yes * type of treatment test

Responda las siguientes preguntas:

a) ¿Qué predictores tienen un efecto significativo sobre la sobrevivencia de los pacientes?

b) ¿Cuál es el riesgo relativo del grupo con terapia (test) en relación a terapia (standard)?

c) ¿El Kps es un factor de riesgo o un factor protector? Justifique.

d) Calcule el riesgo relativo del término de interacción.

e) Calcule los riesgos relativos del tipo de célula. Interprete, ¿cuáles son factores protectores y cuáles factores de riesgo?

f) ¿Recomienda o no la quimioterapia test? ¿Bajo qué circunstancias? Argumente.

Pregunta 10

Considere la siguiente parametrización de la distribución Weibull:

$$f(y) = \frac{k}{\lambda}(\frac{y}{\lambda})^{k-1}\exp(-(\frac{y}{\lambda})^{k}); \qquad y > 0, \lambda > 0, k > 0$$

a) Reparametrice la distribución con $\gamma = (\frac{1}{\lambda})^k$

b) Por conveniencia, considere $\phi = \log\gamma$ y obtenga las expresiones usuales ($F(y)$, $S(y)$, etcétera).

c) Suponga que se tiene las observaciones $y_i = (T_i, \delta_i)$ con $i = 1, ..., n$ independientes e idénticamente distribuídas Weibull(α,ϕ) y con δ_i indicatriz de censura por la derecha. Asuma α y ϕ desconocidos con priori para α una distribución Gamma con parámetros b_0 y b_1 y para ϕ una distribución normal con parámetros μ_0 y σ_0.

d) Obtenga la posteriori conjunta y las condicionales completas.

e) Escriba un algoritmo en R para muestrear desde las posterioris completas (Metropolis-Hastings). Para la implementación utilice la base de datos `Fan` y fije $b_0 = b_1 = 0.01$, $\mu_0 = 0$ y $\sigma_0^2 = 1000$ y $c = 0.1$ para las distribuciones para obtener candidatos.

f) Interprete los resultados obtenidos (calcule bandas de credibilidad y estadísticas de resumen, etc).

g) Grafique la función de riesgo y la función de sobrevivencia.

Pregunta 11

Considere n individuos sin censura con tiempos de falla distribuidos exponencialmente y función de log verosimilitud $n\log\rho - \rho\sum x_i$, pruebe que el estadístico de razón W para testear $H_0 : \rho = \rho_0$ es:

$$W = 2(n\log n - n\log\sum x_i - n - n\log\rho_0 + \rho_0\sum x_i)$$

Y pruebe que el valor esperado bajo la hipótesis nula es:

$$E(W) = 1 + (6n)^{-1} + O(n^{-2})$$

Pregunta 12

Asuma que la censura posee un componente aleatorio y considere la extención de riesgos constantes por tramos:

$$h_c(t) = \lambda_j \qquad (a_{j-1} \leq t < a_j)$$

Y defina $b_j = a_j - a_{j-1}$ el ancho del intervalo. Considere que no se tiene el tiempo de sobrevivencia y la censura de manera exacta, sino que de manera agrupada, es decir, sólo se conoce d_j (el número de fallas) y m_j (el número de censuras) en el intervalo $[a_{j-1}, a_j)$.

a) Derive expresiones para las probabilidades condicionales en cada uno de los casos que se presentan.

b) Determine una expresión para la contribución de cada intervalo a la log verosimilitud conjunta.

c) Encuentre los estimadores de máxima verosimilitud para λ y ρ.

d) Cree una función en R que ajuste un modelo exponencial por tramos, la función debe tener como argumentos los datos y los puntos de corte. Pruebe la función (puede utilizar la base de datos `Fan` y ajústela con distintas particiones.

Pregunta 13

Sean T y U variables aleatorias independientes no negativas y defina $X = \min(T, U)$ que corresponde a una observación censurada del tiempo de fallo de la variable T y sea $\delta = \mathbb{1}_{\{T\leq U\}}$ la variable indicatriz de censura (que toma el valor 1 si $X \leq t$ y cero en el otro caso). Defina el proceso de conteo $N(t) : t \geq 0$ dado por:

$$N(t) = \mathbb{1}_{\{X\leq t, \delta=1\}} = \delta\mathbb{1}_{\{T\leq t\}}$$

Muestre que:

$$\lambda(t)\triangle t \approx E[N((t + \triangle t)-) - N(t-)|T \geq t, U \geq t]$$

Interprete la función de riesgo $\lambda(t)$ en este contexto.

1 Soluciones

Pregunta 1

a) **Solución**
La función de verosimilitud está dada por:

$$L(\lambda|y,\nu) = \prod_{i=1}^{n} h(y_i|\lambda_i)^{\nu_i} S(y_i|\lambda_i)$$

Donde $h(y|\lambda)$ representa la función de riesgo y $S(y|\lambda)$ la función de sobrevivencia. Para este caso, se tiene:

$$\begin{aligned} S(y) &= 1 - F(y) \\ &= 1 - \int_0^y \lambda e^{-\lambda u} du \\ &= 1 - (1 - e^{-\lambda y}) \\ &= e^{-\lambda y} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} h(y) &= \frac{f(y)}{S(y)} \\ &= \frac{\lambda e^{-\lambda y}}{e^{-\lambda y}} \\ &= \lambda \end{aligned}$$

Así, reemplazando, la función de verosimilitud está dado por:

$$L(\lambda|y,\nu) = \prod_{i=1}^{n} \lambda_i^{\nu_i} e^{-\lambda_i y_i}$$

Reemplazando $\lambda_i = \exp(\beta_0 + \beta_1 x)$ se tiene:

$$L(\lambda|y,\nu) = e^{\sum_{i=1}^{n} \nu_i(\beta_0+\beta_1 x_i)} e^{-\sum_{i=1}^{n} y_i e^{(\beta_0+\beta_1 x_i)}}$$

Y la función de log-verosimilitud:

$$l(\beta_0|y,\nu,\beta_1,x) = \sum_{i=1}^{n} v_i(\beta_0 + \beta_1 x_i) - \sum_{i=1}^{n} y_i e^{(\beta_0+\beta_1 x_i)}$$

Al igualar a cero la función score, se obtiene:

$$\hat{\beta}_0 = \log(\sum_{i=1}^{n} \nu_i) - \log(\sum_{i=1}^{n} y_i e^{\beta_1 x_i})$$

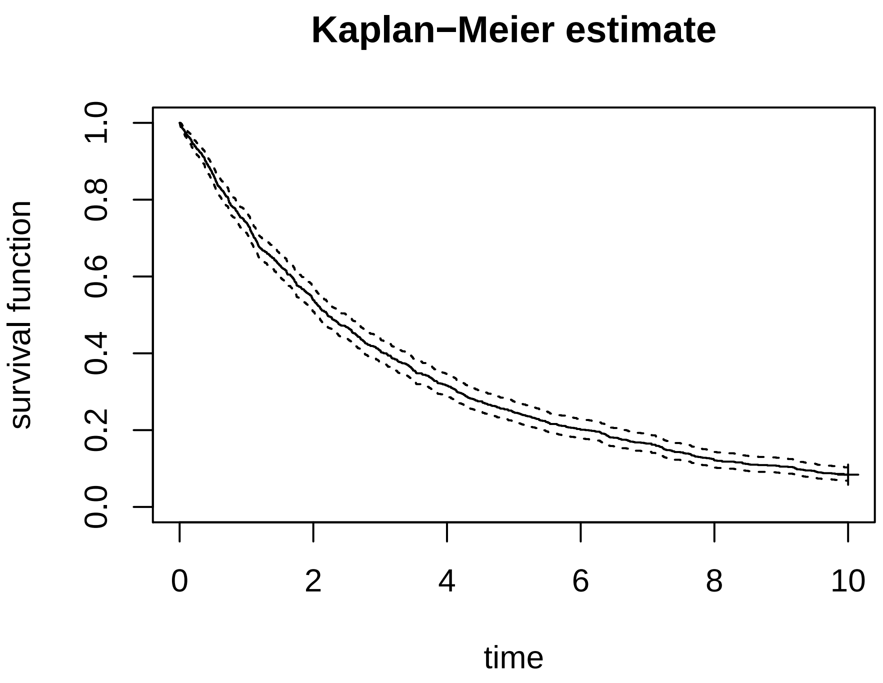
Se comprueba que es el estimador máximo verosímil pues la segunda derivada de la función de log-verosimilitud resulta ser negativa.

b) **Solución**

```
datosobrevida<-read.csv('sobrevida.csv',h=T)

head(datosobrevida,4)


##     tiempos censura         x
## 1 6.7382748       1 0.3474116
## 2 6.4010317       1 0.7626581
## 3 0.1236848       1 0.9002416
## 4 1.3070063       1 0.6682708


beta0hat<-function(beta1,datos){
nu<-datos$censura
y<-datos$tiempos
x<-datos$x

beta0<-log(sum(nu))-log(sum(y*exp(x*beta1)))

return(beta0)}

beta0hat(1,datosobrevida)


## [1] -1.725132


beta0hat(1.6,datosobrevida)


## [1] -2.020935


beta0hat(2.1,datosobrevida)


## [1] -2.290013
```

c) **Solución**

```
#install.packages("survival")
library(survival)
my.surv.object<-Surv(time=datosobrevida$tiempos,event = datosobrevida$censura, type = "right")


survfit(my.surv.object ~ 1,conf.type="plain", conf.int=0.90)


## Call: survfit(formula = my.surv.object ~ 1, conf.type = "plain", conf.int = 0.9)
##
##         n  events  median  0.9LCL  0.9UCL
## 1000.00  916.00    2.21    2.06    2.40


my.fit<-survfit(my.surv.object ~ 1)
str(my.fit)


## List of 17
##  $ n         : int 1000
##  $ time      : num [1:917] 0.00436 0.00893 0.00949 0.01052 0.01277 ...
##  $ n.risk    : num [1:917] 1000 999 998 997 996 995 994 993 992 991 ...
##  $ n.event   : num [1:917] 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
##  $ n.censor  : num [1:917] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
##  $ surv      : num [1:917] 0.999 0.998 0.997 0.996 0.995 0.994 0.993 0.992 0.991 0.99 ...
##  $ std.err   : num [1:917] 0.001 0.00142 0.00173 0.002 0.00224 ...
##  $ cumhaz    : num [1:917] 0.001 0.002 0.003 0.00401 0.00501 ...
##  $ std.chaz  : num [1:917] 0.001 0.00141 0.00173 0.002 0.00224 ...
##  $ start.time: num 0
##  $ type      : chr "right"
##  $ logse     : logi TRUE
##  $ conf.int  : num 0.95
##  $ conf.type : chr "log"
##  $ lower     : num [1:917] 0.997 0.995 0.994 0.992 0.991 ...
##  $ upper     : num [1:917] 1 1 1 1 0.999 ...
##  $ call      : language survfit(formula = my.surv.object ~ 1)
##  - attr(*, "class")= chr "survfit"


#summary(my.fit)

plot(my.fit, main="Kaplan-Meier estimate",
     xlab="time", ylab="survival function",mark.time=T)
```




```
print(survfit(my.surv.object ~ 1), print.rmean=TRUE)


## Call: survfit(formula = my.surv.object ~ 1)
##
##          n     events      *rmean *se(rmean)     median     0.95LCL
```

```
##   1.00e+03   9.16e+02   3.35e+00   9.67e-02   2.21e+00   2.05e+00
##    0.95UCL
##   2.49e+00
##     * restricted mean with upper limit =  10
```

Pregunta 2

a) **Solución**

$$F(y) = 1 - \frac{1}{(1+y)^{\alpha}}$$

b) **Solución**

$$S(y) = \frac{1}{(1+y)^{\alpha}}$$

c) **Solución**

$$h(y) = \frac{\alpha}{1+y}$$

d) **Solución**

$$\hat{\alpha}_{EMV} = \frac{\sum_{i=1}^{n} \nu_i}{\sum_{i=1}^{n} ln(1+y_i)}$$

Pregunta 3

a) **Solución**

$$H(t) = ln(1 + (t/\alpha)^{\beta})$$

b) **Solución**

$$S(t) = [1 + (t/\alpha)^{\beta}]^{-1}$$

c) **Solución**

$$f(t) = \frac{(\beta/\alpha)(t/\alpha)^{\beta-1}}{[1+(t/\alpha)^{\beta}]^2}$$

d) **Solución**

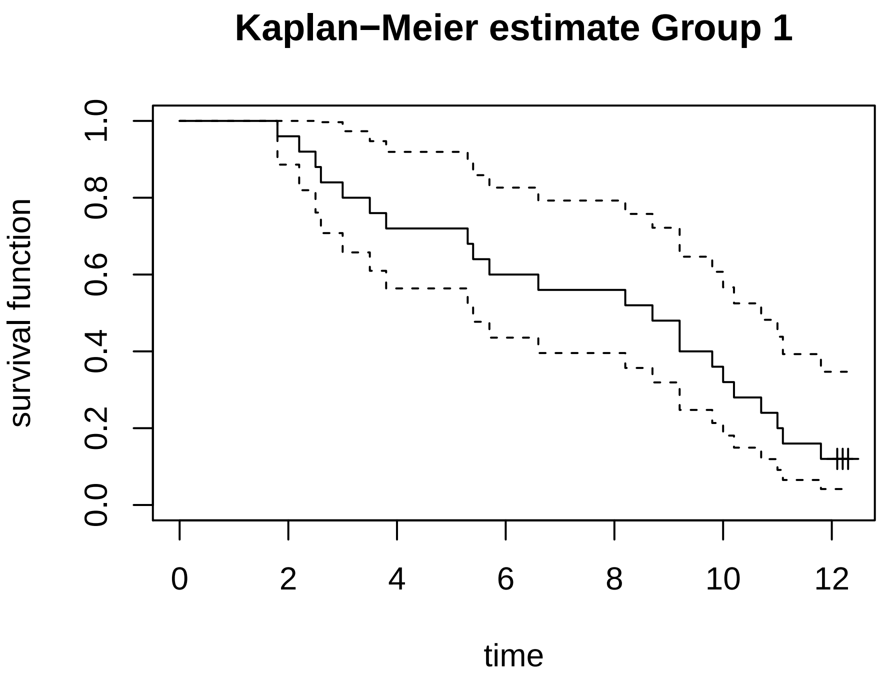
$$F(t) = 1 - [1 + (t/\alpha)^{\beta}]^{-1}$$

Pregunta 4

a) **Solución**

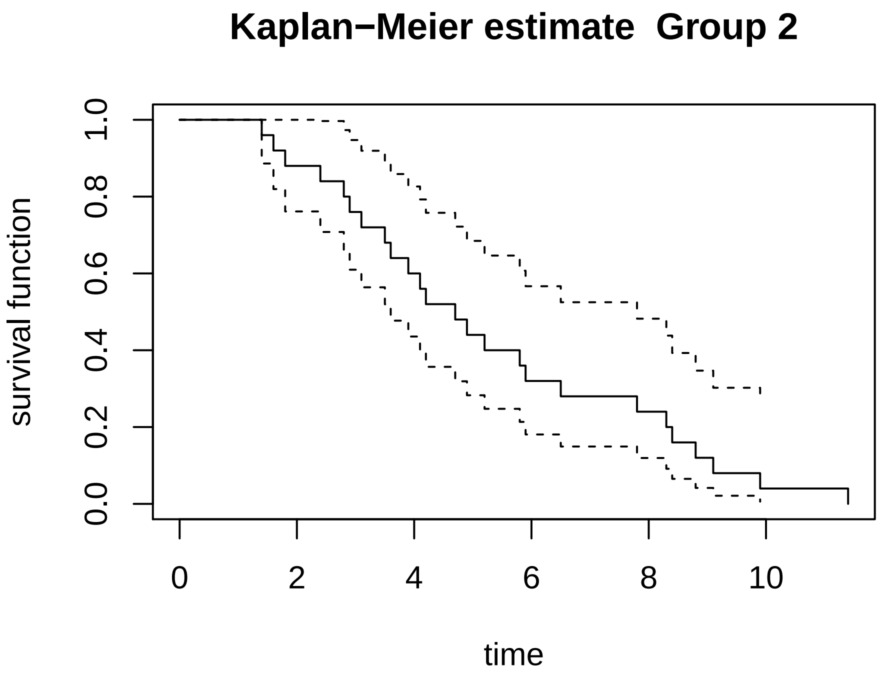
```
GRUPO1<-rbind(c(12.3,0),c(5.4,1),c(8.2,1),c(12.2,0),c(11.8,1),c(10,1),c(5.7,1),c(9.8,1),
              c(2.6,1),c(11,1),c(9.2,1),c(12.1,0),c(6.6,1),c(2.2,1),c(1.8,1),c(10.2,1),
              c(10.7,1),c(11.1,1),c(5.3,1),c(3.5,1),c(9.2,1),c(2.5,1),c(8.7,1),c(3.8,1),c(3,1))

GRUPO2<-cbind(c(5.8,2.9,8.4,8.3,9.1,4.2,4.1,1.8,3.1,11.4,2.4,1.4,5.9,1.6,2.8,4.9,3.5,6.5,
                9.9,3.6,5.2,8.8,7.8,4.7,3.9),rep(1,25))

#GRUPO 1

my.surv.object<-Surv(time=GRUPO1[,1],event = GRUPO1[,2], type = "right")

survfit(my.surv.object ~ 1,conf.type="plain", conf.int=0.90)


## Call: survfit(formula = my.surv.object ~ 1, conf.type = "plain", conf.int = 0.9)
##
##       n events median 0.9LCL 0.9UCL
##   25.0   22.0    8.7    5.4   10.0


my.fit1<-survfit(my.surv.object ~ 1)
str(my.fit1)


## List of 17
##  $ n         : int 25
##  $ time      : num [1:24] 1.8 2.2 2.5 2.6 3 3.5 3.8 5.3 5.4 5.7 ...
##  $ n.risk    : num [1:24] 25 24 23 22 21 20 19 18 17 16 ...
##  $ n.event   : num [1:24] 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
##  $ n.censor  : num [1:24] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
##  $ surv      : num [1:24] 0.96 0.92 0.88 0.84 0.8 0.76 0.72 0.68 0.64 0.6 ...
##  $ std.err   : num [1:24] 0.0408 0.059 0.0739 0.0873 0.1 ...
##  $ cumhaz    : num [1:24] 0.04 0.0817 0.1251 0.1706 0.2182 ...
##  $ std.chaz  : num [1:24] 0.04 0.0578 0.0723 0.0854 0.0978 ...
##  $ start.time: num 0
##  $ type      : chr "right"
```

```
##  $ logse     : logi TRUE
##  $ conf.int  : num 0.95
##  $ conf.type : chr "log"
##  $ lower     : num [1:24] 0.886 0.82 0.761 0.708 0.658 ...
##  $ upper     : num [1:24] 1 1 1 0.997 0.973 ...
##  $ call      : language survfit(formula = my.surv.object ~ 1)
##  - attr(*, "class")= chr "survfit"

#summary(my.fit1)

plot(my.fit1, main="Kaplan-Meier estimate Group 1",
     xlab="time", ylab="survival function",mark.time=T)
```




```
print(survfit(my.surv.object ~ 1), print.rmean=TRUE)

## Call: survfit(formula = my.surv.object ~ 1)
##
##          n     events     *rmean *se(rmean)     median    0.95LCL
##     25.000     22.000      7.568      0.718      8.700      5.400
##    0.95UCL
##     10.700
##     * restricted mean with upper limit =  12.3

#GRUPO 2
my.surv.object<-Surv(time=GRUPO2[,1],event = GRUPO2[,2], type = "right")

survfit(my.surv.object ~ 1,conf.type="plain", conf.int=0.90)

## Call: survfit(formula = my.surv.object ~ 1, conf.type = "plain", conf.int = 0.9)
##
##       n events median 0.9LCL 0.9UCL
##   25.0   25.0    4.7    3.6    5.9

my.fit2<-survfit(my.surv.object ~ 1)
str(my.fit2)

## List of 17
##  $ n         : int 25
##  $ time      : num [1:25] 1.4 1.6 1.8 2.4 2.8 2.9 3.1 3.5 3.6 3.9 ...
##  $ n.risk    : num [1:25] 25 24 23 22 21 20 19 18 17 16 ...
##  $ n.event   : num [1:25] 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
##  $ n.censor  : num [1:25] 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 ...
##  $ surv      : num [1:25] 0.96 0.92 0.88 0.84 0.8 0.76 0.72 0.68 0.64 0.6 ...
##  $ std.err   : num [1:25] 0.0408 0.059 0.0739 0.0873 0.1 ...
##  $ cumhaz    : num [1:25] 0.04 0.0817 0.1251 0.1706 0.2182 ...
##  $ std.chaz  : num [1:25] 0.04 0.0578 0.0723 0.0854 0.0978 ...
##  $ start.time: num 0
##  $ type      : chr "right"
```

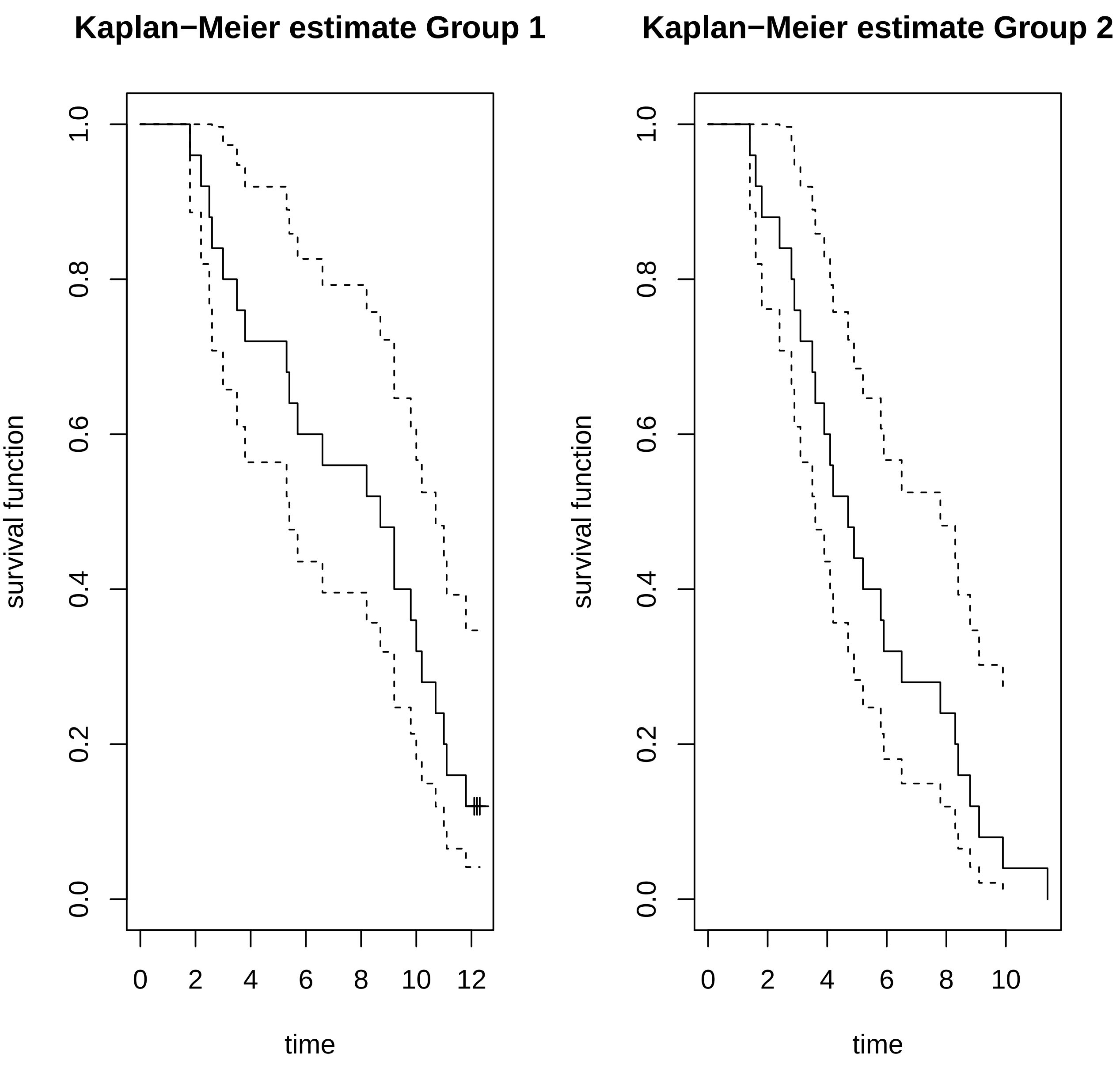
```
## $ logse     : logi TRUE
## $ conf.int  : num 0.95
## $ conf.type : chr "log"
## $ lower     : num [1:25] 0.886 0.82 0.761 0.708 0.658 ...
## $ upper     : num [1:25] 1 1 1 0.997 0.973 ...
## $ call      : language survfit(formula = my.surv.object ~ 1)
## - attr(*, "class")= chr "survfit"

#summary(my.fit2)

plot(my.fit2, main="Kaplan-Meier estimate  Group 2",
     xlab="time", ylab="survival function",mark.time=T)
```




```
print(survfit(my.surv.object ~ 1), print.rmean=TRUE)

## Call: survfit(formula = my.surv.object ~ 1)
##
##          n     events     *rmean *se(rmean)     median    0.95LCL
##     25.000     25.000      5.280      0.551      4.700      3.600
##    0.95UCL
##      7.800
##     * restricted mean with upper limit =  11.4
```

b) **Solución**

```
par(mfrow=c(1,2))

plot(my.fit1, main="Kaplan-Meier estimate Group 1",
     xlab="time", ylab="survival function",mark.time=T)

plot(my.fit2, main="Kaplan-Meier estimate Group 2",
     xlab="time", ylab="survival function",mark.time=T)
```




```
DATA<-rbind(cbind(GRUPO1,rep(3,25)),cbind(GRUPO2,rep(2,25)))
colnames(DATA)<-c("tiempos","censura","trat")
DATA<-data.frame(DATA)
survdiff(Surv(tiempos, censura)~trat, data=DATA)

## Call:
## survdiff(formula = Surv(tiempos, censura) ~ trat, data = DATA)
##
##         N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## trat=2 25       25     16.2      4.76      7.99
## trat=3 25       22     30.8      2.51      7.99
##
##  Chisq= 8  on 1 degrees of freedom, p= 0.005

#Las curvas difieren. (investigar test)
```

Pregunta 5

Solución

a) Verdadero.

b) Verdadero.

c) Falso. El Kaplan-Meier posee una gráfica escalonada usualmente.

d) Falso. Está entre 0 y 1.

e) Verdadero.

f) Falso. La media del tiempo de sobrevivencia para el grupo 1 es mayor que para el grupo 2.

g) Falso. Cuyos tiempos de sobrevivencia son mayores a seis semanas.

h) Falso. Serían 13 personas.

i) Verdadero.

Pregunta 7

Solución

a) **Solución**

Para placebo:

t_k	d_k	q_k	n_k	$\hat{S}(t)$
0	0	0	8	1
1	2	1	8	$(1-\frac{2}{8})$
2	2	0	5	$(1-\frac{2}{8})(1-\frac{2}{5})$
3	2	1	5	$(1-\frac{2}{8})(1-\frac{2}{5}(1-\frac{2}{5})$

Para tratamiento:

t_k	d_k	q_k	n_k	$\hat{S}(t)$
0	0	0	9	1
1	1	0	9	$(1-\frac{1}{9})$
2	2	1	8	$(1-\frac{1}{9})(1-\frac{2}{8})$
3	2	0	5	$(1-\frac{1}{9})(1-\frac{2}{8})(1-\frac{2}{5})$
4	1	0	3	$(1-\frac{1}{9})(1-\frac{2}{8})(1-\frac{2}{5})(1-\frac{1}{3}$
5	1	1	2	$(1-\frac{1}{9})(1-\frac{2}{8})(1-\frac{2}{5})(1-\frac{1}{3}(1-\frac{1}{2}$

O también:

```
datos<-cbind(c(1,1,1,2,2,3,3,3,1,2,2,2,3,3,4,5,5),
             c(1,1,0,1,1,1,1,0,1,1,0,1,1,1,1,1,0),c(rep(0,8),rep(1,9)))

head(datos)

##      [,1] [,2] [,3]
## [1,]    1    1    0
## [2,]    1    1    0
## [3,]    1    0    0
## [4,]    2    1    0
## [5,]    2    1    0
## [6,]    3    1    0

library(survival)
Sp<-Surv(datos[1:8,1],datos[1:8,2])
Sp

## [1] 1  1  1+ 2  2  3  3  3+

St<-Surv(datos[9:17,1],datos[9:17,2])
St

## [1] 1  2  2+ 2  3  3  4  5  5+

spfit<-survfit(Sp~1,)
stfit<-survfit(St~1,)

summary(spfit)

## Call: survfit(formula = Sp ~ 1)
##
##  time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##     1      8       2     0.75   0.153       0.5027        1.000
##     2      5       2     0.45   0.188       0.1982        1.000
##     3      3       2     0.15   0.138       0.0248        0.906

summary(stfit)
```

```
## Call: survfit(formula = St ~ 1)
##
##  time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##     1      9       1    0.889   0.105       0.7056        1.000
##     2      8       2    0.667   0.157       0.4200        1.000
##     3      5       2    0.400   0.174       0.1707        0.938
##     4      3       1    0.267   0.159       0.0829        0.858
##     5      2       1    0.133   0.123       0.0218        0.817
```

```
summary(spfit,time=2)
```

```
## Call: survfit(formula = Sp ~ 1)
##
##  time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##     2      5       4     0.45   0.188        0.198            1
```

```
summary(stfit,time=2)
```

```
## Call: survfit(formula = St ~ 1)
##
##  time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##     2      8       3    0.667   0.157         0.42            1
```

b) **Solución**

```
sexp<-survreg(Surv(datos[,1],datos[,2])~datos[,3],dist="exponential")
sexp
```

```
## Call:
## survreg(formula = Surv(datos[, 1], datos[, 2]) ~ datos[, 3],
##     dist = "exponential")
##
## Coefficients:
## (Intercept)  datos[, 3]
##   0.9808293   0.3690975
##
## Scale fixed at 1
##
## Loglik(model)= -28.3   Loglik(intercept only)= -28.6
##  Chisq= 0.43 on 1 degrees of freedom, p= 0.51
## n= 17
```

```
summary(sexp)
```

```
##
## Call:
## survreg(formula = Surv(datos[, 1], datos[, 2]) ~ datos[, 3],
##     dist = "exponential")
##             Value Std. Error    z     p
## (Intercept) 0.981      0.408 2.40 0.016
## datos[, 3]  0.369      0.556 0.66 0.507
##
## Scale fixed at 1
##
## Exponential distribution
## Loglik(model)= -28.3   Loglik(intercept only)= -28.6
##  Chisq= 0.43 on 1 degrees of freedom, p= 0.51
## Number of Newton-Raphson Iterations: 3
## n= 17
```

```
#El valor p es igual a 0.5, utilizando un 5%, no sería significativo el tratamiento
#para explicar los tiempos de sobrevivencia
AIC(sexp)
```

```
## [1] 60.66893
```

c) **Solución**

```
fit_0<-coxph(Surv(datos[,1],datos[,2])~datos[,3])
summary(fit_0)
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(datos[, 1], datos[, 2]) ~ datos[, 3])
##
##   n= 17, number of events= 13
##
##                coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## datos[, 3] -0.6671    0.5132   0.6090 -1.095    0.273
```

```
##
##            exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## datos[, 3]    0.5132      1.949    0.1556     1.693
##
## Concordance= 0.603  (se = 0.085 )
## Likelihood ratio test= 1.2  on 1 df,   p=0.3
## Wald test            = 1.2  on 1 df,   p=0.3
## Score (logrank) test = 1.24  on 1 df,   p=0.3

#Al ajustar el modelo de riesgos proporcionales, se obtiene un valor-p para el
#tratamiento de 0.27, es decir, aún no es significativo.
#la exp(coeftrat)=0.5132, es decir, cuando paso del placebo al tratamiento, los
#riesgos disminuyen un 48% aproximadamente.
#El intervalo de confianza al 95% es (0.1556,1.693), el cual contiene al 1,
#por lo tanto, no se puede rechazar que el efecto del tratamiento sea nulo.

cox.zph(fit_0, transform="km", global=TRUE)

##               rho  chisq     p
## datos[, 3] 0.0172 0.0038 0.951

#Obtenemos un valor-p de 0.951, es decir, no rechazamos H0 (que los riesgos son proporcionales)
```

Preguntа 8

a) **Solución**
Trabajar la expresión $HR(t, x_1, x_2))$ y llegar a que no depende del tiempo (se cancelan las funciones que dependen de t).

b) **Solución**

$$HR_{sexo}(t, x_1 = 1, x_2 = 0) = e^{\hat{\beta}_1} = e^{-0.3} = 1.35$$

Los hombres tienen un 35 por ciento más de riesgo en comparación a las mujeres.

$$HR_{peso}(t, x_1 = 70, x_2 = 69) = e^{\hat{\beta}_2} = e^{0.77} = 2.16$$

Por cada kilo de aumento en el peso, el riesgo aumenta un 116 por ciento.

$$HR_{tratamiento}(t, x_1 = 1, x_2 = 0) = e^{\hat{\beta}_3} = e^{-0.18} = 0.83$$

El tratamiento baja el riesgo en un 17 por ciento.

c) **Solución**
Falso. Las funciones de riesgo están relacionadas de manera multiplicativa.

d) **Solución**
Verdadero. La razón de riesgo es constante sobre el tiempo de sobrevida.

Pregunta 9

a) **Solución**
Los predictores con un efecto significativo sobre la sobrevivencia de los pacientes son: Karnofsky performance scale, cell type, therapy y la interración de Prio therapy con la therapy actual. Esto se deduce de los resultados del test de Wald.

b) **Solución**
$e^{0.56662} = 1.7623$. Los pacientes en el grupo de terapia test un 76 por ciento más de riesgo de morir en relación a los que reciben la terapia estándar.

c) **Solución**
$e^{-0.033} = 0.9675$ es un factor protector, de hecho el riesgo de morir disminuye en un 3.2 por ciento por cada unidad de aumento en el kps.

d) **Solución**
$e^{-0.87579} = 0.4165$. Los pacientes que recibieron terapia previa y ahora están recibiendo la quimioterapia de prueba, tienen un 58.35 por ciento menos de riesgos de morir.

e) **Solución**
$e^{0.78356} = 2.189252$. Los pacientes con celulas tipo adeno tienen un 118 por ciento más de riesgo de morir en relación a los que tienen células large. (Factor de riesgo)
Los pacientes con células small tienen un 61.98 por ciento más de riesgo de morir en relación a los que tienen células large. (Factor de riesgo)
$e^{-0.4077} = 0.6652$. Los pacientes con células tipo suqmous tienen un 33.48 por ciento menos de riesgo de morir en relación a los que tienen células large. (Factor protector)

f) **Solución**
Se recomienda aplicar la quimioterapia test sólo a los pacientes que recibieron una terapia previa.

Pregunta 10

Solución

```r
Fan<-read.table('Fan.txt')
colnames(Fan)<-c("lifetime","censor")
Fan[,1]<-Fan$lifetime/1000

attach(Fan)

library(truncnorm)

# Calcula cantidades fijas
nu=(censor==0)*1; y=lifetime; n=length(nu)
sum_nu=sum(nu)

# Fija hyper-parámetros
mu0=0; sigma02=1000; alpha0=0.01; kappa0=0.01; c=0.1

# Fija valores iniciales
alpha=5; lambda=0.1
alphaante=alpha; lambdaante=lambda
nscan=50000

alphaM=vector(mode="numeric", length=nscan)
lambdaM=vector(mode="numeric", length=nscan)
alphaM[1]=alpha
lambdaM[1]=lambda

for(i in 2:nscan)
{

  # Actualización de alpha
  alphaaste=rtruncnorm(n=1, a=0, b=Inf, mean=alphaante, sd=c)
  logPaste=(alpha0+sum_nu-1)*log(alphaaste)+ sum((alphaaste-1)*nu*log(y)-exp(lambda)*y^alphaaste)-alphaaste*kappa0
  logPante=(alpha0+sum_nu-1)*log(alphaante)+ sum((alphaante-1)*nu*log(y)-exp(lambda)*y^alphaante)-alphaante*kappa0
  logJtaste=log(dtruncnorm(x=alphaaste, a=0, b=Inf, mean=alphaante, sd=c))
  logJtante=log(dtruncnorm(x=alphaante, a=0, b=Inf, mean=alphaaste, sd=c))
  lnr1=logPaste-logJtaste-logPante+logJtante
  p1=exp(min(lnr1,0))
  u1=runif(1)
  if(p1>u1){alpha=alphaaste}
  if(p1<=u1){alpha=alphaante}
  alphaante=alpha

  # Actualización de lambda
  lambdaaste=rnorm(n=1, mean=lambdaante, sd=c)
  logPaste=lambdaaste*sum_nu-exp(lambdaaste)*sum(y^alpha)-(0.5*(lambdaaste-mu0)^2)/sigma02
  logPante=lambdaante*sum_nu-exp(lambdaante)*sum(y^alpha)-(0.5*(lambdaante-mu0)^2)/sigma02
  lnr2=logPaste-logPante
  p2=exp(min(lnr2,0))
  u2=runif(1)
  if(p2>u2){lambda=lambdaaste}
  if(p2<=u2){lambda=lambdaante}
  lambdaante=lambda

  alphaM[i]=alpha
  lambdaM[i]=lambda
}

plot(alphaM, type="l")
plot(lambdaM, type="l")

summary(alphaM)
summary(lambdaM)

# Muestras desde la posteriori
indices=seq(2000,50000,48)
alpham=alphaM[indices]
lambdam=lambdaM[indices]
acf(alpham)
acf(lambdam)

hist(alpham)
hist(lambdam)
mean.alpha=mean(alpham)
mean.lambda=mean(lambdam)
exp(mean(lambdam))

p025.alpha=quantile(alpham, probs=0.025)
p0975.alpha=quantile(alpham, probs=0.975)

p025.lambda=quantile(lambdam, probs=0.025)
p0975.lambda=quantile(lambdam, probs=0.975)

# Función de sobrevivencia
yy=seq(0,2,0.01)
Sy=exp(-exp(mean.lambda)*yy^(mean.alpha))
Sy025=exp(-exp(p025.lambda)*yy^(p025.alpha))
Sy0975=exp(-exp(p0975.lambda)*yy^(p0975.alpha))
plot(yy, Sy, type="l")
lines(yy, Sy025, lty=2, col=2)
lines(yy, Sy0975, lty=2, col=2)
```

```
# Función de riesgo
hy=mean.alpha*yy^(mean.alpha-1)*exp(mean.lambda)
hy025=p025.alpha*yy^(p025.alpha-1)*exp(p025.lambda)
hy0975=p0975.alpha*yy^(p0975.alpha-1)*exp(p0975.lambda)
plot(yy, hy, type="l")
lines(yy, hy025, lty=2, col=2)
lines(yy, hy0975, lty=2, col=2)
```

Pregunta 11

Se puede definir de manera general:

$$W(\omega_0) = W = 2[l(\hat{w}, \hat{\lambda}) - l(\omega_0, \hat{\lambda}_{\omega_0})]$$

Donde $l(\hat{w}, \hat{\lambda})$ corresponde a la estimación de máxima verosimilitud usual y $l(\omega_0, \hat{\lambda}_{\omega_0})$ corresponde a la estimación de máxima verosimilitud restringida a la hipótesis nula ($\omega = \omega_0$). Bajo la hipótesis nula, el estadístico $W(\omega_0) = W$ tiene aproximadamente una distribución chi-cuadrado, con $p_\omega = dim(\omega)$ grados de libertad. Si la distribución asintótica fuera exacta, se tendría que $E(W) = p_\omega$, sin embargo, se tiene por el *Factor de corrección de Barlett* que:

$$E(W) = p_\omega[1 + \frac{c}{n} + o(\frac{1}{n})]$$

En este caso, $p_\omega = 1$ y c se estima de manera consistente.

Pregunta 12

a) **Solución**
Existen tres casos en este problema.
i) $r_{j-1} - d_j - m_j$ sujetos que sobrevivieron durante el intervalo y que no están censurados, la probabilidad condicional en este caso es $\exp(-b(\rho + \lambda))$.
ii) d_j sujetos que fallaron en el intervalo, su probabilidad condicional es $\frac{\rho}{\rho+\lambda}(1 - \exp[-b(p + \rho)])$.
iii) m_j sujetos censurados en el intervalo, su probabilidad condicional es $\frac{\lambda}{\lambda+\rho}(1 - \exp[-b(p + \rho)])$

b) **Solución**
La contribución en cada intervalo es:

$$l_j(p_j, \lambda_j) = -(r - d - m)b(\rho + \lambda) + d\log(\rho/(\rho + \lambda)) + m\log(\lambda/(\rho + \lambda)) + (d + m)\log(1 - \exp[-b(\rho + \lambda)])$$

c) **Solución**
Los estimadores de máxima verosimilitud son:

$$\hat{\rho} = -\frac{d}{b(d + m)}\log((r - d - m)/r)$$

$$\hat{\lambda} = -\frac{m}{b(d + m)}\log((r - d - m)/r)$$

d) **Solución**

```
exptramos <- function(data, timevar, deathvar, bounds) {
  # pwe: expands an S data frame for piece-wise exponential survival
  # G. Rodriguez, Nov 29, 1992
  #
  # Check arguments: time and death must be variables in the data frame
  # and boundaries must be non-negative and strictly increasing
  if(!is.data.frame(data)) stop("First argument must be a data frame")
  if(is.na(match(tn <- deparse(substitute(timevar)), names(data))))
    stop(paste("\n\tSurvival time", tn,
               "must be a variable in the data frame"))
  if(is.na(match(dn <- deparse(substitute(deathvar)), names(data))))
    stop(paste("\n\tDeath indicator", dn,
               "must be a variable in the data frame"))
  width <- diff(bounds)
  if(any(bounds < 0) | any(width <= 0)) stop(paste(
    "Invalid interval boundaries in", deparse(substitute(
      bounds))))      #
  # Expand the data frame creating one pseudo-observation for each
  # interval visited, add interval number, events and exposure time
  # (existing variables with these names will be overwriten)
  n <- cut(data[, tn], bounds)
  data <- data[rep(seq(along = n), n),  ]
  i <- NULL
  for(k in 1:length(n))
    i <- c(i, 1:n[k])
  data$events <- ifelse(data[, tn] > bounds[i + 1], 0, data[, dn])
  data$exposure <- ifelse(data[, tn] > bounds[i + 1], width[i], data[, tn
                                                                    ] - bounds[i])

  data$interval <- i
  attr(data$interval, "levels") <- attr(n, "levels")
  data
}

#Ejemplo:
exptramos(Fan,lifetime,censor,c(0,44,100,150))
```

Pregunta 13

Solución
Se sabe que:

$$\lambda(t) = -d[\log S(t)]/dt$$

Por independencia entre T y U:

$$\begin{aligned}\lambda(t) &= \lim_{\triangle t \downarrow 0} \frac{1}{\triangle t} P\{t \leq T < t + \triangle t\}[P\{T \geq t\}]^{-1} \\ &= \lim_{\triangle t \downarrow 0} \frac{1}{\triangle t} P\{t \leq T < t + \triangle t | T \geq t, U \geq t\}\end{aligned}$$

Luego,

$$P\{t \leq T < t + \triangle t | T \geq t, U \geq t\} = \lambda(t)\triangle t + o(\triangle t)$$

Considere $N(t-) = \lim s \uparrow tN(s)$. Luego,

$$\lambda(t)\triangle t \approx P\{N((t + \triangle t)-) - N(t-) = 1 | T \geq t, U \geq t\}$$

Dada la naturaleza de la variable $N((t + \triangle t)-) - N(t-)$ (variable aleatoria 0-1), se tiene que:

$$\lambda(t)\triangle t \approx E\{N((t + \triangle t)-) - N(t-) = 1 | T \geq t, U \geq t\}$$

La función de hazard da una tasa promedio del cambio condicional del cambio en N sobre $[t, t + \triangle t]$, dado que ambos, la censura y los tiempos de falla exceden o igualan t, y por eso, indirectamente especifica la tasa condicional a la que N salta en pequeños intervalos.