

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

---

Facultad de Ciencias Fisico-Matemáticas

---

Postgrado en Matemáticas

---

Propuesta de un modelo en la clase Gama Generalizada  
para el análisis de supervivencia en tiempos de vida para  
pacientes con Diabetes tipo II.

Tesis presentada al

**Colegio de Matemáticas**

como requisito parcial para la obtención del grado de

**MAESTRO EN CIENCIAS  
MATEMÁTICAS**

por

Karen Gabriela Tamayo Pérez

Director de Tesis

Dr. Bulmaro Juárez Hernández

Puebla Pue. Septiembre 2017





**BUAP**

**DRA. LIDIA AURORA HERNÁNDEZ REBOLLAR**  
**SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y**  
**ESTUDIOS DE POSTGRADO, FCFM-BUAP**  
**P R E S E N T E:**

Por este medio le informo que el(la) C:

**KAREN GABRIELA TAMAYO PÉREZ**

estudiante de la Maestría en Ciencias (Matemáticas), ha cumplido con las indicaciones que el Jurado le señaló en el Coloquio que se realizó el día 24 de agosto de 2017, con la tesis titulada:

*Propuesta de un modelo en la clase Gama Generalizada para el análisis de supervivencia en tiempo de vida para pacientes con Diabetes tipo II*

Por lo que se le autoriza a proceder con los trámites y realizar el examen de grado en la fecha que se le asigne.

**A T E N T A M E N T E.**  
H. Puebla de Z. a 24 de agosto de 2017

**DR. FERNANDO MACÍAS ROMERO**  
**COORDINADOR DEL POSTGRADO**  
**EN MATEMÁTICAS.**

Ccp. Archivo.  
DRA. LAHR/mtrv

**80** AÑOS  
**DE UNIVERSIDAD**

Facultad  
de Ciencias  
Físico Matemáticas

Av. San Claudio y 18 sur, edif. 111 A,  
Ciudad Universitaria, Col. San  
Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570  
01 (222) 229 55 00 Ext. 7550 y 7552

# Agradecimientos

Agradezco al Dr. Bulmaro Juárez Hernández, por la paciencia que me ha tenido durante todos estos años, su disponibilidad para siempre ayudarme y por el apoyo para culminar este trabajo.

Al Dr. Victor, Dra. Hortensia, Dra. Gladys y MC. Brenda, por haber leído, revisado y corregido este trabajo.

Al H.R de Zacapoxtla por la facilidad que me dieron para obtener los datos de pacientes con Diabetes.

Y por último a CONACYT, por el apoyo otorgado durante el tiempo que duró la maestría.



# Dedicatoria

Dedico este trabajo a:

A Dios, por todas las bendiciones que pones en mi vida.

A mi hijo SANTIAGO ANZURES TAMAYO, por ser mi más grande motor y la luz que ilumina mis días.

A mis padres Antonio Tamayo y Patricia Pérez, porque sin ustedes nada de esto sería posible.  
¡Gracias!

A todas aquellas personas que confiaron en mí, a mis amigos que hicieron más ligero este camino y a mi familia que siempre esta apoyandome.



# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>III</b>
<b>Dedicatoria</b>	<b>I</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>IV</b>
<b>Índice de Tablas</b>	<b>VI</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>Introducción</b>	<b>8</b>
<b>1. Algunas distribuciones utilizadas en tiempos de vida</b>	<b>1</b>
1.1. Distribución weibull . . . . .	1
1.2. Distribución gama . . . . .	3
1.3. Distribución gama generalizada . . . . .	6
1.4. Propiedades Estadísticas de la distribución gama generalizada. . . . .	9
1.5. Estimación por Máxima Verosimilitud. . . . .	10
<b>2. Algoritmos de búsqueda directa</b>	<b>13</b>
2.1. Algoritmo de Nelder-Mead . . . . .	13
2.1.1. Iteración del algoritmo de Nelder-Mead. . . . .	15
2.2. Algoritmos Genéticos . . . . .	16
2.2.1. Codificación . . . . .	18
2.2.2. Población inicial y Selección . . . . .	18
2.2.3. Cruce y Mutación . . . . .	19

2.2.4. Reducción . . . . .	19
2.2.5. Ejemplo del uso del algoritmo Genético . . . . .	20
<b>3. Extensión a un modelo de regresión</b>	<b>23</b>
3.1. Modelo de Riesgo proporcional . . . . .	23
<b>4. Caso de Estudio.</b>	<b>27</b>
<b>5. Análisis y conclusiones</b>	<b>33</b>
<b>A. Programa para obtener las estimaciones de máxima verosimilitud por el método de Nelder-Mead.</b>	<b>35</b>
<b>B. Programa para obtener las estimaciones de máxima verosimilitud por el método de algoritmos genéticos.</b>	<b>39</b>
<b>C. Propuesta del Simplex Inicial</b>	<b>49</b>
<b>D. Medidas de Entropía</b>	<b>51</b>
D.1. Criterio de Información de Akaike y Criterio de Información Bayesiano . . . . .	52
<b>E. Programa para obtener las estimaciones de los coeficientes de regresión en el modelo de riesgo proporcional paramétrico.</b>	<b>55</b>

# Índice de figuras

1.	Valores de la función de supervivencia empírica para pacientes hasta el 2014. . . . .	3
2.	Valores de la función de supervivencia empírica para pacientes hasta el 2015. . . . .	4
3.	Función de supervivencia empírica para la base de datos del 2014 y 2015. . . . .	4
4.	Función de riesgo para la base de datos del 2014 y 2015. . . . .	5
5.	Intervalos de confianza del cuantíl $t_{0.5}$ para pacientes al 2014, usando en (b) la transformación log-log . . . . .	5
6.	Intervalos de confianza del cuantíl $t_{0.5}$ para pacientes al 2015 usando en (b) la transformación log-log . . . . .	6
7.	Prueba QQ-Plot para pacientes hasta el 2014. . . . .	7
8.	Prueba Kolmogorov-Smirnov para pacientes hasta el 2014. . . . .	7
9.	Prueba QQ-Plot para pacientes hasta el 2015. . . . .	8
10.	Prueba Kolmogorov-Smirnov para pacientes hasta el 2015. . . . .	8
1.1.	Función de densidad, supervivencia y riesgo de una distribución weibull. . . . .	3
1.2.	Función de densidad, supervivencia y riesgo de una distribución gama. . . . .	4
1.3.	Función de densidad, supervivencia y riesgo de una distribución gama generalizada. . . . .	9
2.1.	Algoritmo de Nelder-Mead. . . . .	16
2.2.	Código del algoritmo de Nelder-Mead para obtener estimaciones de máxima verosimilitud de la GG. . . . .	17
2.3.	Código del algoritmo de genético para obtener estimaciones de máxima verosimilitud de la GG. . . . .	20
4.1.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para las estimaciones obtenidas por el método de Nelder-Mead. . . . .	27
4.2.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para las estimaciones obtenidas por el algoritmo genético. . . . .	28

4.3. Función de densidad de Datos para pacientes con Diabetes tipo II . . . . .	29
4.4. Función de Riesgo para hombres y mujeres. . . . .	32

# Índice de tablas

1.	Datos de pacientes diagnosticados con Diabetes hasta el 2014. . . . .	2
2.	Datos de pacientes diagnosticados con Diabetes hasta el 2015. . . . .	3
2.1.	Valores de AIC y BIC para pacientes con Diabetes hasta el 2015. . . . .	21
4.1.	Valores de AIC y BIC para pacientes con Diabetes hasta el 2015. . . . .	28
4.2.	Datos de pacientes con covariables diagnosticados con Diabetes hasta el 2015. . . . .	30



# Introducción

Se sabe que en México una de las principales causas de muerte es la Diabetes Mellitus o Diabetes tipo II, lo cual representa un problema grave, puesto que es una enfermedad que se puede prevenir con solo cambiar algunos hábitos alimenticios. De acuerdo al INEGI (ver [5]) en el 2015, 98 mil 521 personas murieron a causa de este mal, volviéndolo un problema que afecta no sólo al sector salud sino que también a la economía de México, pues año tras año se invierten millones de pesos en el tratamiento de personas con esta enfermedad. En el 2016, según el INEGI, en Puebla se han detectado 4,636 casos de Diabetes tipo II, convirtiéndose en la cuarta entidad a nivel nacional con más incidencia. El interés principal de este trabajo es utilizar el análisis de supervivencia para estudiar este fenómeno en la Comunidad de Zacapoaxtla al norte del Estado de Puebla, con esto se pretende generar conciencia de la gravedad de esta enfermedad, sus complicaciones y si es posible, con este estudio ayudar a los médicos de esa comunidad en el tratamiento de esta enfermedad.

El análisis de supervivencia es una de las ramas de la Estadística cuyo principal objeto de estudio son los tiempos de vida cuando existe censura, modificando los métodos estándar de la Estadística para poder trabajar con datos censurados, tratando así de obtener la mayor información posible aun cuando el evento de interés no sea observado para algunos individuos. En el análisis de supervivencia, la variable de interés, es el tiempo que transcurre hasta que se presente un cierto evento y en general se asumirá que la variable aleatoria  $T$ , la cual representa tiempo de falla, es una variable continua que puede tomar valores en  $[0, \infty)$ , debido a que ese cierto evento muchas veces puede no observarse, se dice que es censurado (Ver [8]). A continuación se clasifican, de manera general, los diferentes tipos de censura que pueden presentarse.

**Definición 0.1 *Censura tipo I*** *Un mecanismo de censura tipo I es aplicado cuando cada individuo tiene un tiempo fijo de censura  $C_i$ , tal que  $T_i$  es observado si  $T_i \leq C_i$  de otro modo solo se sabe que  $T_i > C_i$ .*

**Definición 0.2 *Censura tipo II*** *Se denomina censura tipo II cuando sólo los  $r$  tiempos de vida más pequeños en una muestra aleatoria de  $n$  son observados, es decir empiezan el estudio  $n$  individuos al mismo tiempo y el estudio termina cuando se han observado  $r$  fallas.*

**Definición 0.3 *Censura por la derecha*** *Esta censura corresponde a la censura tipo I, se presenta cuando ha finalizado el periodo de observación y aún no ha ocurrido el evento que se quiere observar. Es decir, puesto un dispositivo en funcionamiento ( o un individuo en observación) y fijado un cierto valor  $C$  (duración de seguimiento o periodo de observación), se dice que una observación  $T$  es censurada a la derecha si se desconoce el valor de  $T$ , y sólo se sabe que es mayor que  $C$ .*

**Definición 0.4 Censura Independiente Aleatoria** En este proceso de censura se asume que cada individuo tiene un tiempo de vida  $T$  y un tiempo de censura  $C$ , con  $C$  y  $T$  variables aleatorias independientes y continuas.

La distribución gama generalizada es una distribución que se utiliza en el análisis de supervivencia, debido a las múltiples formas que puede tomar su función de riesgo. Sin embargo muchos investigadores prefieren no trabajar con esta distribución ya que estimar sus 3 parámetros resulta ser complicado cuando se tiene una muestra completa y se complica aún más en presencia de cualquier tipo de censura, por lo que se opta por trabajar con algunos casos particulares de esta distribución como son: **la distribución exponencial, distribución gama, distribución weibull**, entre otras.

Como una aplicación del análisis de supervivencia, se tiene la base de datos de 56 pacientes provenientes del municipio de Zacapoaxtla ubicado al norte del estado de Puebla, el cual cuenta con 53,295 habitantes, al año 2010 (último censo del INEGI), de los cuales 27,761 son mujeres y 25,534 son hombres, que al presentar síntomas de la enfermedad Diabetes tipo II son diagnosticados con esta enfermedad y observados hasta el 2014, por lo que hasta el momento se tiene 15 personas que han fallecido a causa de esta enfermedad y los 41 pacientes, hasta el momento que terminó el estudio, estaban vivos y seguían bajo observación por lo que se tiene una censura por la derecha, caracterizada por ser una censura aleatoria (Ver [13]). El principal interés de este trabajo es analizar el comportamiento de esta enfermedad en esta comunidad, obtener un modelo probabilístico que describa la Diabetes tipo II en los pacientes para poder hacer predicciones sobre los individuos e incluir covariables medidas y reportadas en el estudio, para ver cómo afectan a los pacientes.

Los tiempos de vida observados (defunción) y censurados están dados en la Tabla 1.1.

Individuo	Sexo	Edad	Tiempo promedio con Diabetes	Fecha de defunción.	Individuo	Sexo	Edad	Tiempo promedio con Diabetes	Fecha de defunción.
1	F	81	30 años	06/09/2011	29	F	82	16 años	
2	M	58	1 año	01/08/2011	30	F	74	16 años	
3	F	57	15 años	05/05/2011	31	F	69	24 años	
4	F	67	4 años	20/07/2014	32	F	77	22 años	
5	F	81	15 años	09/01/2014	33	M	57	8 años	
6	F	68	18 años	02/05/2014	34	F	42	14 años	
7	M	59	10 años	04/05/2014	35	F	52	12 años	
8	F	56	4 años	24/02/2014	36	F	40	6 años	
9	F	72	20 años	26/12/2009	37	F	78	10 años	
10	F	77	30 años	18/11/2009	38	F	60	18 años	
11	F	75	20 años	18/09/2009	39	F	41	5 años	
12	F	45	3 años	11/07/2009	40	F	52	17 años	
13	F	83	35 años	01/05/2009	41	F	58	11 años	
14	F	43	17 años	12/03/2009	42	F	67	29 años	
15	F	57	15 años	05/05/2011	43	M	52	16 años	
16	F	58	19 años		44	F	45	6 años	
17	F	82	18 años		45	F	56	7 años	
18	F	65	8 años		46	F	40	6 años	
19	F	78	21 años		47	F	62	18 años	
20	M	74	7 años		48	F	26	2 años	
21	M	67	16 años		49	F	50	4 años	
22	M	76	5 años		50	F	30	6 años	
23	F	67	5 años		51	F	79	9 años	
24	M	71	20 años		52	M	44	13 años	
25	M	73	1 año		53	F	65	5 años	
26	F	47	8 años		54	F	70	4 años	
27	F	62	17 años		55	M	66	5 años	
28	F	41	8 años		56	F	63	4 años	

Tabla 1: Datos de pacientes diagnosticados con Diabetes hasta el 2014.

Los valores de la función de supervivencia empírica obtenidos en R, se muestran en la Figura

1.1. (Ver [6])

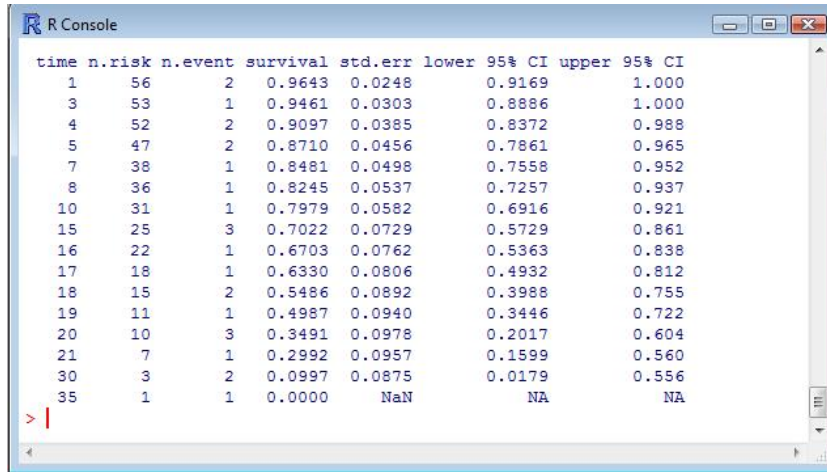


Figura 1: Valores de la función de supervivencia empírica para pacientes hasta el 2014.

En el año 2015, se presentaron 10 eventos, por lo que ahora se tienen 25 eventos presentados, 31 datos censurados, los cuales se muestran en la Tabla 1.2.

Individuo	Sexo	Edad	Tiempo promedio con Diabetes	Fecha de defunción.	Individuo	Sexo	Edad	Tiempo promedio con Diabetes	Fecha de defunción.
1	F	81	30 años	06/09/2011	29	F	82	16 años	
2	M	58	1 año	01/08/2011	30	F	74	16 años	
3	F	57	15 años	05/05/2011	31	F	69	24 años	
4	F	67	4 años	20/07/2014	32	F	77	22 años	
5	F	81	15 años	09/01/2014	33	M	57	8 años	
6	F	68	18 años	02/05/2014	34	F	42	14 años	
7	M	59	10 años	04/05/2014	35	F	52	12 años	
8	F	56	4 años	24/02/2014	36	F	40	6 años	
9	F	72	20 años	26/12/2009	37	F	78	10 años	
10	F	77	30 años	18/11/2009	38	F	60	18 años	
11	F	75	20 años	18/09/2009	39	F	41	5 años	
12	F	45	3 años	11/07/2009	40	F	52	17 años	
13	F	83	35 años	01/05/2009	41	F	58	11 años	
14	F	43	17 años	12/03/2009	42	F	67	29 años	
15	F	57	15 años	05/05/2011	43	M	52	16 años	
16	F	58	19 años	20/01/2015	44	F	45	6 años	
17	F	82	18 años	25/01/2015	45	F	56	7 años	
18	F	65	8 años	23/03/2015	46	F	40	6 años	
19	F	78	21 años	15/04/2015	47	F	62	18 años	
20	M	74	7 años	05/06/2015	48	F	26	2 años	
21	M	67	16 años	22/08/2015	49	F	50	4 años	
22	M	76	5 años	04/08/2015	50	F	30	6 años	
23	F	67	5 años	07/11/2015	51	F	79	9 años	
24	M	71	20 años	15/11/2015	52	M	44	13 años	
25	M	73	1 año	26/11/2015	53	F	65	5 años	
26	F	47	8 años		54	F	70	4 años	
27	F	62	17 años		55	M	66	5 años	
28	F	41	8 años		56	F	63	4 años	

Tabla 2: Datos de pacientes diagnosticados con Diabetes hasta el 2015.

Los valores de la función de supervivencia empírica obtenidos en R se muestran en la Figura 1.2:

La función de supervivencia empírica de los pacientes con Diabetes hasta el 2014 y la función de supervivencia empírica de la base actualizada al 2015 se muestra en la Figura 1.3

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower	95% CI	upper	95% CI
1	56	2	0.9643	0.0248	0.9169	1.000	1.000	1.000
3	53	1	0.9461	0.0303	0.8886	1.000	1.000	1.000
4	52	2	0.9097	0.0385	0.8372	0.988	0.988	0.988
5	47	2	0.8710	0.0456	0.7861	0.965	0.965	0.965
7	38	1	0.8481	0.0498	0.7558	0.952	0.952	0.952
8	36	1	0.8245	0.0537	0.7257	0.937	0.937	0.937
10	31	1	0.7979	0.0582	0.6916	0.921	0.921	0.921
15	25	3	0.7022	0.0729	0.5729	0.861	0.861	0.861
16	22	1	0.6703	0.0762	0.5363	0.838	0.838	0.838
17	18	1	0.6330	0.0806	0.4932	0.812	0.812	0.812
18	15	2	0.5486	0.0892	0.3988	0.755	0.755	0.755
19	11	1	0.4987	0.0940	0.3446	0.722	0.722	0.722
20	10	3	0.3491	0.0978	0.2017	0.604	0.604	0.604
21	7	1	0.2992	0.0957	0.1599	0.560	0.560	0.560
30	3	2	0.0997	0.0875	0.0179	0.556	0.556	0.556
35	1	1	0.0000	NaN	NA	NA	NA	NA

Figura 2: Valores de la función de supervivencia empírica para pacientes hasta el 2015.

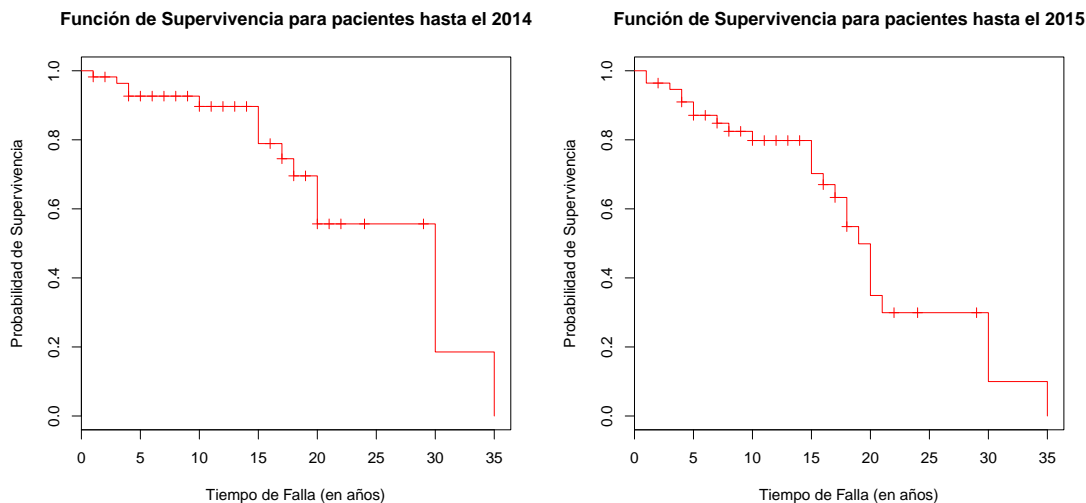


Figura 3: Función de supervivencia empírica para la base de datos del 2014 y 2015.

La función de riesgo de los pacientes con Diabetes hasta el 2014 y de la base actualizada al 2015 se muestra en la Figura 1.4.

Para el análisis de los pacientes al 2014 el intervalo de confianza está dado en la Figura 5, donde se muestra, en la gráfica de la izquierda, las bandas de confianza de la función de supervivencia empírica y en la gráfica derecha, las bandas de confianza usando la transformación log-logaritmo, como se puede ver en [8], la cual se puede obtener en R (ver [11]), de donde se observa que usando esta transformación se obtiene un intervalo de confianza más preciso para la mediana:

De lo que se puede ver en la gráfica de la derecha de la Figura 5 el intervalo de confianza para la mediana es  $(17, \infty)$ .

El intervalo de confianza de la mediana para pacientes hasta el 2015 se muestra en la Figura 6, donde nuevamente en la gráfica de la izquierda se tienen las bandas de confianza de la función de

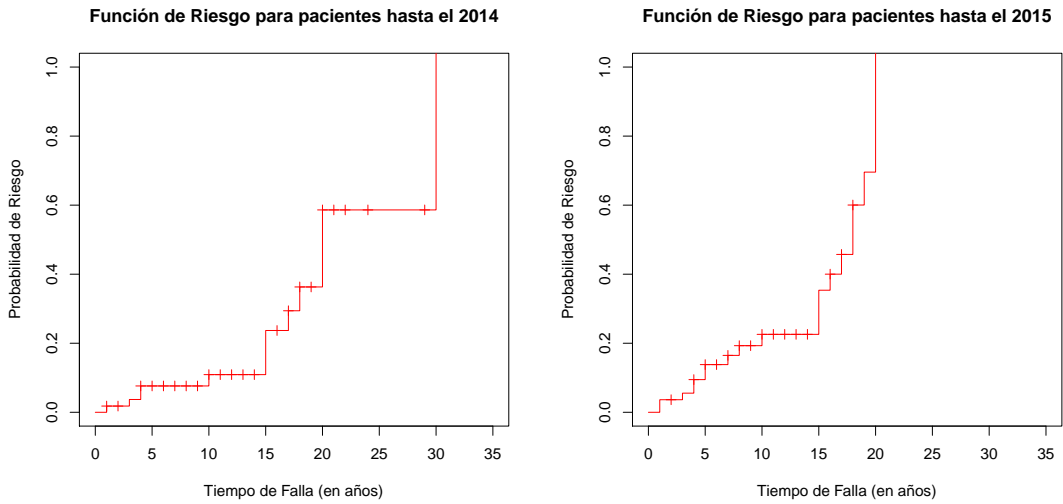


Figura 4: Función de riesgo para la base de datos del 2014 y 2015.

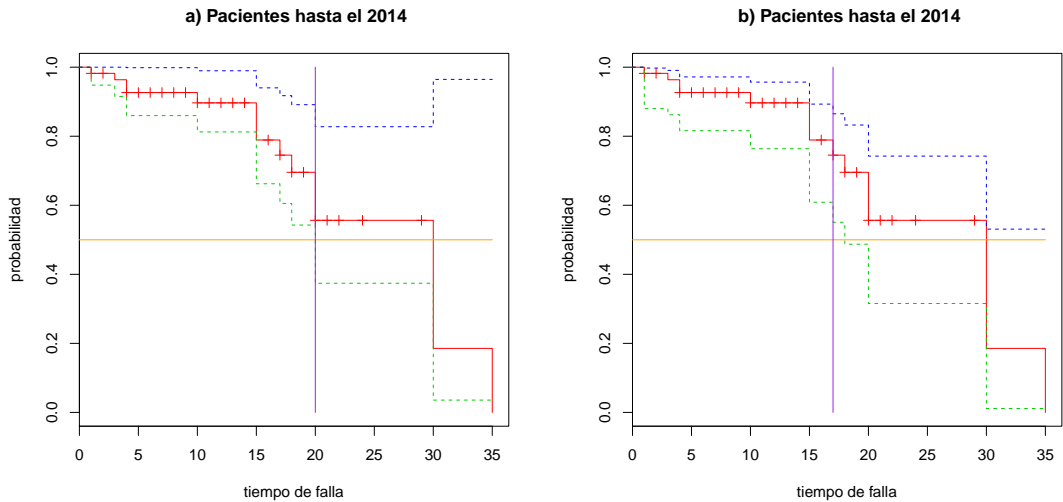


Figura 5: Intervalos de confianza del cuantil  $t_{0,5}$  para pacientes al 2014, usando en (b) la transformación log-log

supervivencia y en la gráfica de la derecha se tiene las bandas de confianza usando la transformación log-logaritmo, obtenidas en R (ver [11]) :

Por lo que el intervalo de confianza de la mediana es (17, 21).

Para el análisis paramétrico la función de verosimilitud está dada por:

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n f(t_i)^{\delta_i} S(t_i)^{1-\delta_i},$$

en donde  $\delta_i$  es la función indicadora de censura (ver [1]), la cual vale 1 si el individuo i-ésimo

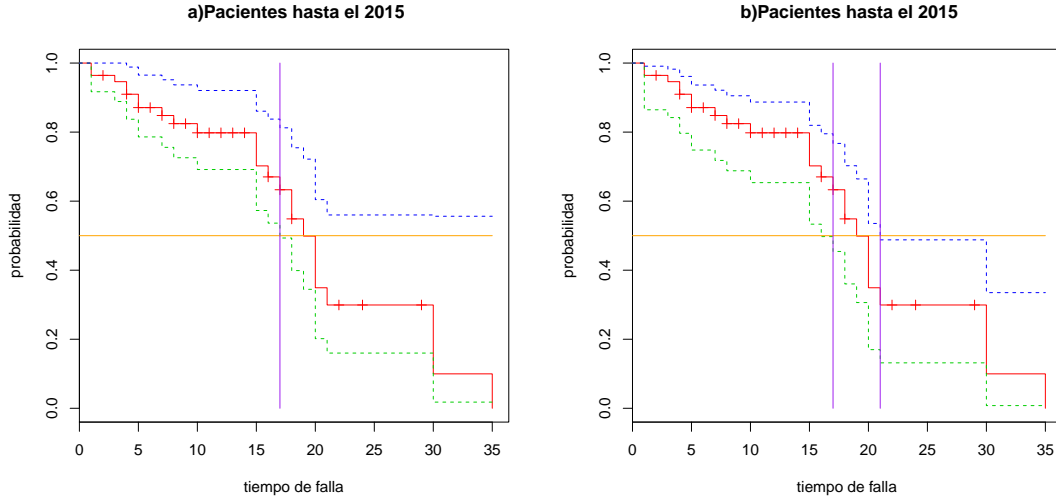


Figura 6: Intervalos de confianza del cuantíl  $t_{0.5}$  para pacientes al 2015 usando en (b) la transformación log-log

esta sin censura, y vale 0 si esta censurado. Para el caso de la distribución weibull y datos con censura aleatoria, como se puede consultar en [10], se define  $D$  como el conjunto de observaciones sin censura,  $C$  el conjunto de datos censurados y la función de verosimilitud está dada por:

$$L(\alpha, \beta) = \prod_{i \in D} \frac{\alpha}{\beta} \left( \frac{t_i}{\beta} \right)^{\alpha-1} e^{-\left(\frac{t_i}{\beta}\right)^\alpha} \prod_{i \in C} e^{-\left(\frac{v_i}{\beta}\right)^\alpha},$$

En donde  $v_i$  es el tiempo de censura para cada  $i$ ,  $\alpha > 0$  es el parámetro de escala y  $\beta > 0$  el parámetro de forma.

El máximo de la función de verosimilitud se obtiene resolviendo las siguientes ecuaciones de verosimilitud (ver [10]):

$$\hat{\beta}^{\hat{\alpha}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n u_i^{\hat{\alpha}},$$

$$\frac{\sum_{i=1}^n u_i^{\hat{\alpha}} \log(u_i)}{\sum_{i=1}^n u_i^{\hat{\alpha}}} - \frac{1}{\hat{\alpha}} - \frac{1}{k} \sum_{i \in D} \log(u_i) = 0.$$

Donde  $k$  representa el número de datos sin censura y  $u_i = \min(t_i, v_i)$ .

Así, utilizando el método de la regla falsa y el método de Newton-Rhapson para resolver las ecuaciones anteriores se obtiene que, las estimaciones de máxima verosimilitud, para la base de datos hasta el 2014, son:  $\hat{\alpha} = 15.1697$  y  $\hat{\beta} = 1.88019$  para los parámetros de forma y escala, respectivamente.

Utilizando el software R se realiza la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba QQ-Plot para los estimadores (Ver [11]) obtenidos por el método de máxima verosimilitud, cuyos resultados se dan en las Figuras 1.7 y 1.8,

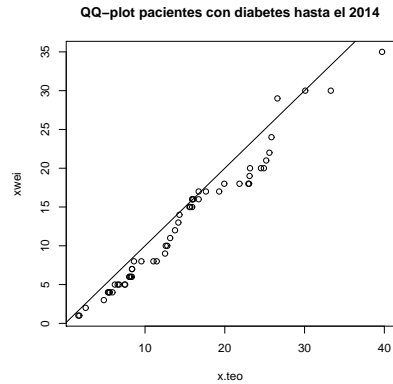


Figura 7: Prueba QQ-Plot para pacientes hasta el 2014.

En la prueba QQ-Plot se observa que los datos tienen un buen ajuste a una línea, por lo que se confirma lo antes mencionado.

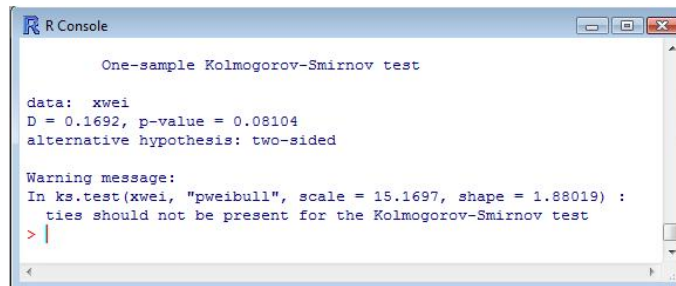


Figura 8: Prueba Kolmogorov-Smirnov para pacientes hasta el 2014.

De la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se observa que el valor del estadístico  $D_n = 0.1692$  por lo que tomando un nivel de significancia  $\alpha = 0.05$  se tiene que  $D_\alpha = 0.1817$  por lo que  $D_\alpha > D_n$ , así que no se rechaza  $H_0$ , es decir, no se rechaza que los datos provengan de una distribución weibull con parámetro de forma  $\hat{\alpha} = 15.1697$  y parámetro de escala  $\hat{\beta} = 1.88019$ , además dado que el p-valor que en este caso es 0.081 es mayor que el nivel de significancia entonces no rechazamos la hipótesis nula confirmando lo antes mencionado.

Para la base actualizada al 2015 se tiene que los estimadores por el método de máxima verosimilitud son:  $\hat{\alpha} = 14.8667$  y  $\hat{\beta} = 1.69205$  para los parámetros de forma y escala, respectivamente.

Utilizando el software R (ver [11]) se realiza la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba QQ-Plot para los estimadores obtenidos por el método de máxima verosimilitud, cuyos resultados se dan en las Figuras 1.9 y 1.10,

En la prueba QQ-Plot se observa que los datos tienen un buen ajuste a una línea, por lo que se confirma lo antes mencionado.

De la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se observa que el valor del estadístico  $D_n = 0.13294$  por lo que tomando un nivel de significancia  $\alpha = 0.05$  se tiene que  $D_\alpha = 0.1817$  por lo que  $D_\alpha > D_n$ , así que no se rechaza  $H_0$ , es decir, no se rechaza que los datos provengan de una distribución weibull con parámetro de forma  $\hat{\alpha} = 14.8667$  y parámetro de escala  $\hat{\beta} = 1.69205$ , además dado que el p-valor que en este caso es 0.27 es mayor que el nivel de significancia entonces no rechazamos la

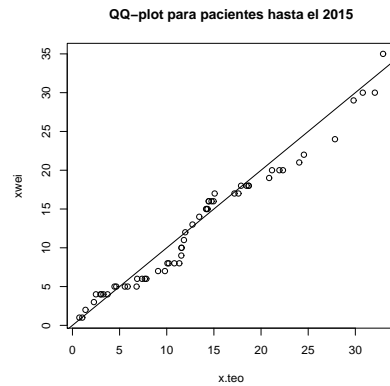


Figura 9: Prueba QQ-Plot para pacientes hasta el 2015.

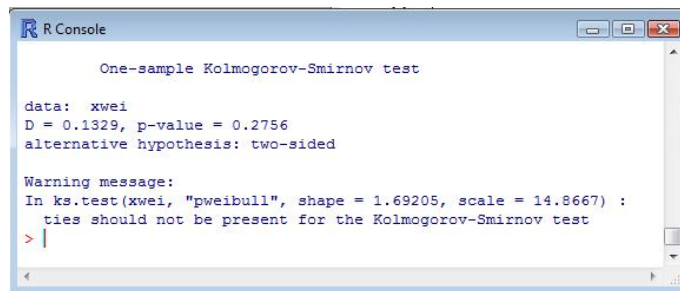


Figura 10: Prueba Kolmogorov-Smirnov para pacientes hasta el 2015.

hipótesis nula confirmando lo antes mencionado.

Por lo que la distribución que ajusta a los datos de pacientes con Diabetes tipo II de la comunidad de Zacapoaxtla es una weibull con parámetros  $\hat{\alpha} = 14.8667$  y  $\hat{\beta} = 1.69205$ . Ahora se pretende mejorar el ajuste buscando un modelo dentro de la familia gama generalizada, comparado con el ajuste que se obtuvo mediante la distribución weibull, utilizando como se mencionó anteriormente dos algoritmos de búsqueda directa los cuales se presentan en el capítulo 3.

# Capítulo 1

## Algunas distribuciones utilizadas en tiempos de vida

En este capítulo se presentan algunas distribuciones que se utilizan en el análisis de supervivencia, su función de densidad, de distribución, de riesgo y de supervivencia, además se ilustra las formas que puede tomar la función de densidad cuando se varían algunos de sus parámetros.

### 1.1. Distribución weibull

**Definición 1.1** Una variable aleatoria  $T$  tiene una distribución weibull si tiene una función de densidad dada por:

$$f_T(t) = \frac{\alpha}{\beta} \left(\frac{t}{\beta}\right)^{\alpha-1} e^{-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha} I_{(0,\infty)}(t) : \forall t \in \mathbb{R}^+, \alpha > 0 \text{ y } \beta > 0,$$

y se representa como  $T \sim W(\alpha, \beta)$ , con  $\beta$  y  $\alpha$  siendo los parámetros de forma y de escala respectivamente; es fácil ver que si  $\alpha = 1$  se obtiene una distribución exponencial con parámetro  $\lambda = \frac{1}{\beta}$ .

Su función de distribución está dada por:

$$F_T(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha} : \forall t \in \mathbb{R}^+, \alpha > 0 \text{ y } \beta > 0,$$

**CAPÍTULO 1. ALGUNAS DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN TIEMPOS DE VIDA**  
**1.1. DISTRIBUCIÓN WEIBULL**

---

por lo que la función de supervivencia es de la forma:

$$S(t) = 1 - F_T(t) = e^{-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha} : \forall t \in \mathbb{R}^+, \alpha > 0 \text{ y } \beta > 0,$$

y su función de riesgo:

$$h(t) = \frac{\alpha}{\beta^\alpha} t^{\alpha-1}; \quad \forall t > 0.$$

La función de riesgo de una distribución weibull tiene las siguientes propiedades:

- Es monótona decreciente si  $\alpha < 1$ , es decir la probabilidad de fallo disminuye al aumentar el tiempo.
- Es creciente si  $\alpha > 1$ , es decir la probabilidad de fallo aumenta cuando aumenta el tiempo.
- Se reduce a la constante de riesgo de una distribución exponencial cuando  $\alpha = 1$ , es decir el riesgo no depende del tiempo.

La función de riesgo acumulado es:

$$H(t) = \left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha : \forall t \in \mathbb{R}^+$$

El p-cuantil está dado por:

$$t_p = \beta[-\log(1 - p)]^{\frac{1}{\alpha}}.$$

Su esperanza y varianza son respectivamente:

$$E[T] = \beta\Gamma\left(1 + \frac{1}{\alpha}\right) \quad \text{y} \quad V[T] = \beta^2 \left[ \Gamma\left(1 + \frac{2}{\alpha}\right) - \Gamma^2\left(1 + \frac{1}{\alpha}\right) \right],$$

en donde  $\Gamma$  es la función y gama está definida como:

$$\Gamma(k) = \int_0^\infty s^{k-1} \exp(-s) ds. \tag{1.1}$$

La distribución weibull es de gran importancia ya que se puede utilizar para modelar diferentes situaciones como son tiempos de falla para máquinas, terremotos, tamaño de las gotas de lluvia, análisis de supervivencia, entre otras. Esto es debido a las diferentes formas que puede tomar su función de riesgo (ver [10]).

En la Figura 1.1 se muestra la gráfica de la función de densidad, de supervivencia y riesgo, para diferentes valores de los parámetros  $\beta$  y  $\alpha$ .

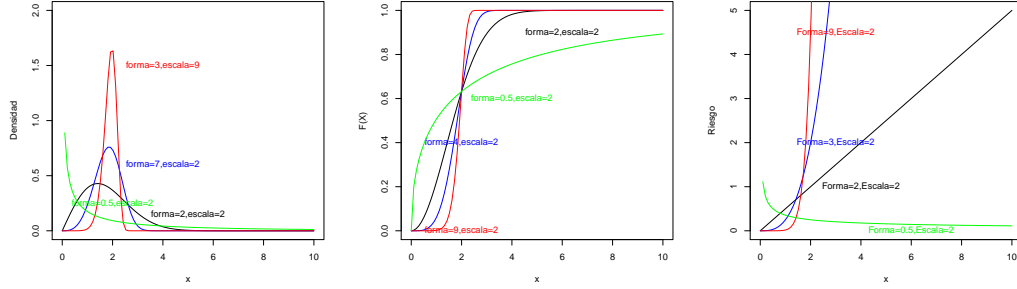


Figura 1.1: Función de densidad, supervivencia y riesgo de una distribución weibull.

## 1.2. Distribución gama

**Definición 1.2** Una variable  $T$  se dice que tiene una distribución gama si su función de densidad es de la forma:

$$f_T(t) = \frac{1}{\alpha\Gamma(k)} \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{k-1} \exp\left[-\left(\frac{t}{\alpha}\right)\right] I_{(0,\infty)}(t) : \forall t \in \mathbb{R}^+,$$

donde  $\alpha > 0$  es el parámetro de escala y  $k > 0$  parámetro de forma, y la función gama  $\Gamma(k)$ .

La función de distribución acumulada es:

$$\begin{aligned} F_T(t) &= P[T \leq t] = \int_0^t f_T(x) dx, \\ &\Rightarrow \frac{1}{\Gamma(k)} \int_0^t \frac{1}{\alpha} \left(\frac{x}{\alpha}\right)^{k-1} \exp\left[-\left(\frac{x}{\alpha}\right)\right] dx, \end{aligned}$$

si  $u = \frac{x}{\alpha}$  y  $du = \frac{dx}{\alpha}$ ,

$$\Rightarrow \frac{1}{\Gamma(k)} \int_0^{\frac{t}{\alpha}} u^{k-1} \exp(-u) du.$$

Así la función de distribución se puede expresar como:

$$F_T(t) = I\left(k, \frac{t}{\alpha}\right),$$

donde  $I(k, x) = \frac{1}{\Gamma(k)} \int_0^x u^{k-1} \exp(-u) du$  es la función gama incompleta.

**CAPÍTULO 1. ALGUNAS DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN TIEMPOS DE VIDA**  
**1.2. DISTRIBUCIÓN GAMA**

---

La función de supervivencia está dada por:

$$S(t) = 1 - F_T(t) = 1 - I\left(k, \frac{t}{\alpha}\right),$$

y la función de riesgo:

$$h(t) = \frac{f_T(t)}{S(t)} = \frac{\frac{1}{\alpha\Gamma(k)} \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{k-1} \exp\left[-\left(\frac{t}{\alpha}\right)\right]}{1 - I\left(k, \frac{t}{\alpha}\right)}.$$

En la Figura 1.2 se observa la gráfica de la función de densidad, de supervivencia y de riesgo para diferentes valores de  $\alpha$  y  $k$ .

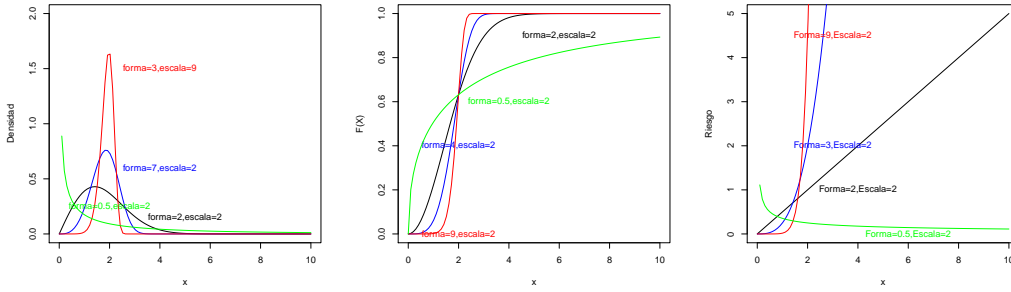


Figura 1.2: Función de densidad, supervivencia y riesgo de una distribución gama.

Sean  $T_1, T_2, \dots, T_n$  una muestra aleatoria de una población gama, con parámetros  $\alpha$  y  $k$ , entonces la función de verosimilitud está dada por:

$$L(\alpha, k) = \prod_{i=1}^n \frac{1}{\alpha\Gamma(k)} \left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^{k-1} \exp\left[-\left(\frac{t_i}{\alpha}\right)\right].$$

Por lo que el logaritmo de versomilitud es:

$$\begin{aligned} l(\alpha, k) &= \log \prod_{i=1}^n \frac{1}{\alpha\Gamma(k)} \left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^{k-1} \exp\left[-\left(\frac{t_i}{\alpha}\right)\right], \\ &\Rightarrow \sum_{i=1}^n \log\left(\frac{1}{\alpha\Gamma(k)}\right) + \log\left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^{k-1} + \log\left(\exp\left[-\left(\frac{t_i}{\alpha}\right)\right]\right), \\ &\Rightarrow -n \log \Gamma(k) - nk \log(\alpha) + (k-1) \sum_{i=1}^n \log(t_i) - \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^n t_i. \end{aligned}$$

Y las ecuaciones de verosimilitud:

$$\frac{\partial l(\alpha, k)}{\partial \alpha} = \frac{-nk}{\alpha} + \frac{1}{\alpha^2} \sum_{i=1}^n t_i = 0,$$

$$\frac{\partial l(\alpha, k)}{\partial k} = -n\Psi(k) - n \log(\alpha) + \sum_{i=1}^n \log(t_i) = 0,$$

donde  $\Psi(k) = \frac{\partial \log \Gamma(k)}{\partial k}$ .

Ahora suponga que se tiene una muestra aleatoria de tamaño  $n$ , de la cual los primeros  $r$  tiempos de vida se han observado y los  $n - r$  restantes son tiempos de vida censurados, denotemos a  $t_i$  como el tiempo de vida observado del  $i$ -ésimo individuo, como  $L_i$  el tiempo de vida censurado del  $i$ -ésimo individuo, a  $D$  como el conjunto de todos los individuos donde los tiempos de vida son observados, y análogamente a  $C$  como el conjunto de individuos cuyos tiempos de vida son censurados (Ver [1]).

La función de verosimilitud para datos con censura está dada por:

$$L(\theta) = \prod_{i \in D} f(t_i; \theta) \prod_{i \in C} S(L_i; \theta).$$

Para el caso de la distribución gama:

$$L(\alpha, k) = \prod_{i \in D} \frac{1}{\alpha \Gamma(k)} \left( \frac{t_i}{\alpha} \right)^{k-1} \exp \left[ - \left( \frac{t_i}{\alpha} \right) \right] \prod_{i \in C} \left( 1 - I \left( k, \frac{L_i}{\alpha} \right) \right),$$

así el logaritmo de verosimilitud está dado por:

$$l(\alpha, k) = -rk \log(\alpha) - r \log(\Gamma(k)) + (k-1) \sum_{i \in D} \log(t_i) - \frac{1}{\alpha} \sum_{i \in D} t_i + \sum_{i \in C} \log \left( 1 - I \left( k, \frac{L_i}{\alpha} \right) \right),$$

así que para maximizar la función de verosimilitud se realiza por perfiles sobre  $k$  y se obtiene la parcial respecto a  $\alpha$  de la función de logaritmo de verosimilitud:

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(\alpha, k)}{\partial \alpha} &= -\frac{rk}{\alpha} + \frac{1}{\alpha^2} \sum_{i \in D} t_i + \sum_{i \in C} \frac{\left( 1 - I \left( k, \frac{L_i}{\alpha} \right) \right)'}{\left( 1 - I \left( k, \frac{L_i}{\alpha} \right) \right)}, \\ &= -\frac{rk}{\alpha} + \frac{1}{\alpha^2} \sum_{i \in D} t_i + \sum_{i \in C} \frac{\left( -I' \left( k, \frac{L_i}{\alpha} \right) \right)}{\left( 1 - I \left( k, \frac{L_i}{\alpha} \right) \right)}, \end{aligned}$$

**CAPÍTULO 1. ALGUNAS DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN TIEMPOS DE VIDA**  
**1.3. DISTRIBUCIÓN GAMA GENERALIZADA**

---

usando el teorema fundamental del cálculo se tiene que:

$$-I' \left( k, \frac{L_i}{\alpha} \right) = \frac{L_i}{\alpha^2 \Gamma(k)} \left( \frac{L_i}{\alpha} \right)^{k-1} \exp^{-\frac{L_i}{\alpha}},$$

así se tiene que:

$$\begin{aligned} &= -\frac{rk}{\alpha} + \frac{1}{\alpha^2} \sum_{i \in D} t_i + \sum_{i \in C} \frac{(-F'(L_i))}{(1 - I(k, \frac{L_i}{\alpha}))} \\ &= -\frac{rk}{\alpha} + \frac{1}{\alpha^2} \sum_{i \in D} t_i + \sum_{i \in C} \frac{(-f(L_i))}{(1 - I(k, \frac{L_i}{\alpha}))} \\ &= -\frac{rk}{\alpha} + \frac{1}{\alpha^2} \sum_{i \in D} t_i + \sum_{i \in C} \frac{\left( -\frac{1}{\alpha \Gamma(k)} \left( \frac{L_i}{\alpha} \right)^{k-1} \exp \left[ -\left( \frac{L_i}{\alpha} \right) \right] \right)}{(1 - I(k, \frac{L_i}{\alpha}))}. \end{aligned}$$

Debido a que no se puede resolver la ecuación anterior de forma analítica, se hace uso de métodos numéricos, el primero es el método de Newton- Raphson el cual ya se ha utilizado previamente para resolver las ecuaciones de verosimilitud para la distribución weibull, el segundo método es un algoritmo de búsqueda directa conocido como Nelder-Mead, el cual se presenta en el siguiente capítulo.

### 1.3. Distribución gama generalizada

Se sabe que para el análisis de supervivencia algunas distribuciones comúnmente utilizadas son: la weibull, la gama, la exponencial, la log normal, entre otras, las cuales pertenecen a la familia de distribuciones gama generalizada con valores específicos. Aunque parecería lógico trabajar con la distribución gama generalizada en lugar de con cada distribución por separado, resulta que estimar los parámetros de la gama generalizada no es tan sencillo, es por ello que se prefiere trabajar con cada distribución por separado. Para llegar a la definición de la distribución gama generalizada se dan las siguientes definiciones (Ver [1]).

Como se definió anteriormente, una variable  $T$  se dice que tiene una distribución gama ( $T \sim Ga(k, \alpha)$ ) si su función de densidad es de la forma:

$$f_T(t) = \frac{1}{\alpha \Gamma(k)} \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{k-1} \exp \left( -\frac{t}{\alpha} \right) I_{(0, \infty)}(t),$$

donde  $\alpha > 0$  es el parámetro de escala,  $k > 0$  parámetro de forma y  $\Gamma(k)$  es como se definió en (1.1).

**CAPÍTULO 1. ALGUNAS DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN TIEMPOS DE VIDA**  
**1.3. DISTRIBUCIÓN GAMA GENERALIZADA**

---

Ahora, suponga que se tiene una variable  $X$  cuya función de densidad está dada por:

$$f_X(x) = \frac{\exp(kx - e^x)}{\Gamma(k)} I_{(-\infty, \infty)}(x) : k > 0. \quad (1.2)$$

Note que  $Y = \log T$  se puede escribir como  $Y = \log \alpha + X$ , donde  $\log \alpha$  es un parámetro de localización para  $Y$  y  $\alpha > 0$ .

Veamos que la función dada en (1.2) es una densidad para la variable  $X$ , para lo cual obsérvese que:

$$\begin{aligned} y = \log t &= \log \alpha + x \\ \Rightarrow t &= \exp(\log \alpha + x) = \alpha e^x. \end{aligned}$$

Por lo que suponiendo que  $T \sim Ga(k, \alpha)$  y usando el método de la transformada inversa se tiene que:

$$\begin{aligned} f_X(x) &= f_T(\alpha e^x) \left| \frac{d(\alpha e^x)}{dx} \right| \\ \Rightarrow f_X(x) &= \frac{1}{\alpha \Gamma(k)} \left[ \frac{\alpha e^x}{\alpha} \right]^{k-1} \exp\left(\frac{-\alpha e^x}{\alpha}\right) \alpha e^x \\ &= \frac{e^{kx}}{\Gamma(k)} \exp(-e^x) \\ &= \frac{\exp(kx - e^x)}{\Gamma[k]}. \end{aligned}$$

Esto es, (1.2) efectivamente es una función de densidad.

Para generalizar la distribución Log-gama se incorpora un parámetro de escala  $\sigma = \frac{1}{\beta}$  en la distribución de  $Y = \log T$ , entonces:

$$Y = \log \alpha + \sigma X = \mu + \sigma X.$$

Para  $Y$  definida de esa forma, lo que nos interesa ahora es conocer la distribución de  $T$  en  $Y = \log T$ , para ello se tiene que:

$$\begin{aligned} y = \log t &= \mu + \sigma x, \\ \Rightarrow x &= \frac{\log t - \mu}{\sigma}. \end{aligned}$$

Así bajo la suposición de que  $X$  se distribuye como una Log-gama y usando el método de la

**CAPÍTULO 1. ALGUNAS DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN TIEMPOS DE VIDA**  
**1.3. DISTRIBUCIÓN GAMA GENERALIZADA**

---

transformación inversa se tiene que:

$$\begin{aligned} f_T(t) &= f_X\left(\frac{\log t - \mu}{\sigma}\right) \left| \frac{d\left(\frac{\log t - \mu}{\sigma}\right)}{dt} \right|, \\ &= \frac{\exp\left(k\left(\frac{\log t - \mu}{\sigma}\right) - \exp\left(\frac{\log t - \mu}{\sigma}\right)\right) \frac{1}{t\sigma}}{\Gamma[k]}. \end{aligned}$$

como  $\mu = \log \alpha$  y  $\sigma = \frac{1}{\beta}$  se tiene que:

$$\begin{aligned} f_T(t) &= \frac{\exp\left(k\left(\frac{\log t - \log \alpha}{\frac{1}{\beta}}\right) - \exp\left(\frac{\log t - \log \alpha}{\frac{1}{\beta}}\right)\right) \frac{1}{t\left(\frac{1}{\beta}\right)}}{\Gamma[k]} \\ &= \frac{\exp\left[\beta k \log\left(\frac{t}{\alpha}\right) - \exp\left(\beta \log\left(\frac{t}{\alpha}\right)\right)\right] \frac{\beta}{t}}{\Gamma[k]} \\ &= \frac{1}{\Gamma[k]} \exp\left[\log\left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\beta k} - \log\left(\exp\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta\right)\right] \frac{\beta}{t} \\ &= \frac{1}{\Gamma[k]} \exp\left[\log\left[\frac{\frac{t^{\beta k}}{\alpha^{\beta k}}}{\exp\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta}\right]\right] \frac{\beta}{t} \\ &= \frac{1}{\Gamma[k]} \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\beta k} \exp\left(-\frac{t}{\alpha}\right)^\beta \left(\frac{\beta}{t}\right). \end{aligned}$$

De donde se obtiene la siguiente definición:

**Definición 1.3** Sea  $T$  una variable aleatoria, se dice que  $T$  sigue una distribución gama generalizada (GG) ( $T \sim GG(\alpha, k, \beta)$ ), si su función de densidad es de la forma:

$$f_T(t) = \frac{\beta}{\alpha \Gamma(k)} \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\beta k - 1} \exp\left[-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta\right] I_{(0, \infty)}(t),$$

donde  $\beta > 0$ ,  $k > 0$  parámetro de forma y  $\alpha > 0$  parámetro de escala.

Y la función de distribución está dada por:

$$F_T(t) = P[T \leq t] = \int_0^t f_T(s) ds = \int_0^t \frac{\beta}{\alpha \Gamma(k)} \left(\frac{s}{\alpha}\right)^{\beta k - 1} \exp\left[-\left(\frac{s}{\alpha}\right)^\beta\right] ds,$$

haciendo  $u = \left(\frac{s}{\alpha}\right)^\beta$  se tiene:

$$\frac{1}{\Gamma(k)} \int_0^{\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta} u^{k-1} \exp(-u) du = I\left(k, \left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta\right),$$

en donde  $I\left(k, \left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta\right)$  es la función gama incompleta.

**CAPÍTULO 1. ALGUNAS DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN TIEMPOS DE VIDA**  
**1.4. PROPIEDADES ESTADÍSTICAS DE LA DISTRIBUCIÓN GAMA GENERALIZADA.**

---

La función de supervivencia y la función de riesgo están dadas por:

$$S(t) = 1 - I \left( k, \left( \frac{t}{\alpha} \right)^\beta \right),$$

y

$$h(t) = \frac{f_T(t)}{S(t)} = \frac{\frac{\beta}{\alpha \Gamma(k)} \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\beta k - 1} \exp \left[ - \left( \frac{t}{\alpha} \right)^\beta \right]}{1 - I \left( k, \left( \frac{t}{\alpha} \right)^\beta \right)}.$$

La gráfica de la función de densidad, supervivencia y riesgo de una distribución gama generalizada para diferentes valores de los parámetros se muestra en la siguiente figura:

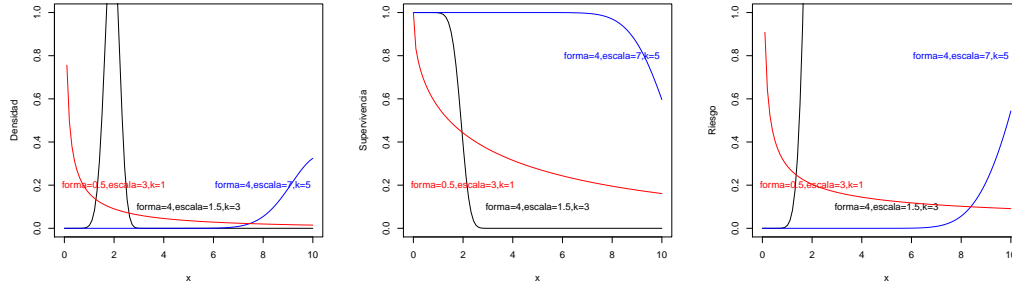


Figura 1.3: Función de densidad, supervivencia y riesgo de una distribución gama generalizada.

## 1.4. Propiedades Estadísticas de la distribución gama generalizada.

Sea  $T$  una variable aleatoria que tiene una distribución gama generalizada, entonces se tienen las siguientes propiedades de los momentos (Ver [12]):

$$\begin{aligned} E[T] &= \int_0^\infty \frac{t\beta}{\alpha \Gamma(k)} \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\beta k - 1} \exp \left[ - \left( \frac{t}{\alpha} \right)^\beta \right] dt \\ &= \frac{\beta}{\Gamma(k)} \int_0^\infty \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\beta k} \exp \left[ - \left( \frac{t}{\alpha} \right)^\beta \right] dt. \end{aligned}$$

Por lo que, haciendo  $u = \left( \frac{t}{\alpha} \right)^\beta$  se tiene:

$$E[T] = \alpha \frac{\Gamma \left( k + \frac{1}{\beta} \right)}{\Gamma(k)}.$$

**CAPÍTULO 1. ALGUNAS DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN TIEMPOS DE VIDA**  
**1.5. ESTIMACIÓN POR MÁXIMA VEROSIMILITUD.**

---

Para el  $r$ -ésimo momento se tiene que:

$$\begin{aligned} E[T^r] &= \int_0^\infty \frac{t^r \beta}{\alpha \Gamma(k)} \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\beta k - 1} \exp\left[-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta\right] dt \\ &= \frac{\beta}{\alpha \Gamma(k)} \int_0^\infty t^r \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\beta k - 1} \exp\left[-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta\right] dt, \end{aligned}$$

utilizando la misma idea que para la esperanza se tiene que:

$$E[T^r] = \alpha^r \frac{\Gamma\left(k + \frac{r}{\beta}\right)}{\Gamma(k)}.$$

Por lo que la varianza de  $T$  está dada por:

$$\begin{aligned} Var[T] &= E[T^2] - E^2[T] \\ &= \frac{\alpha^2 \Gamma\left(k + \frac{2}{\beta}\right)}{\Gamma(k)} - \left[\frac{\alpha \Gamma\left(k + \frac{1}{\beta}\right)}{\Gamma(k)}\right]^2 \\ &= \frac{\alpha^2}{\Gamma(k)} \left[\Gamma(k) \Gamma\left(k + \frac{2}{\beta}\right) - \Gamma^2\left(k + \frac{1}{\beta}\right)\right]. \end{aligned}$$

## 1.5. Estimación por Máxima Verosimilitud.

Sea  $t_1, t_2, \dots, t_n$  una realización de una muestra aleatoria sin censura proveniente de una gama generalizada con parámetros  $\alpha$ ,  $k$  y  $\beta$ . La función de verosimilitud esta dada por:

$$L(\alpha, k, \beta) = \prod_{i=1}^n \frac{\beta}{\alpha \Gamma(k)} \left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^{\beta k - 1} \exp\left[-\left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^\beta\right].$$

Y la función log-verosimilitud:

$$\log L(\alpha, k, \beta) = n(\log \beta - \log \alpha - \log \Gamma(k)) + (\beta k - 1) \sum_{i=1}^n (\log t_i - \log \alpha) - \sum_{i=1}^n \left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^\beta.$$

Debido que la función logaritmo es creciente, el punto donde se encuentra el máximo es el mismo que el de la función  $L(\alpha, k, \beta)$ , de manera que para algunas distribuciones es mejor trabajar con la función logaritmo de verosimilitud. Para encontrar el máximo de la función se utiliza el método del cálculo de la segunda derivada, suponiendo que esta existe, por lo que las derivadas

**CAPÍTULO 1. ALGUNAS DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN TIEMPOS DE VIDA**  
**1.5. ESTIMACIÓN POR MÁXIMA VEROSIMILITUD.**

---

parciales con respecto a cada uno de los parámetros son (ver 9):

$$\frac{\partial \log L}{\partial \alpha} = -nk + \sum_{i=1}^n \left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^\beta = 0, \quad (1.3)$$

$$\frac{\partial \log L}{\partial k} = -n\Psi(k) + \beta \sum_{i=1}^n \log \left(\frac{t_i}{\alpha}\right) = 0, \quad (1.4)$$

$$\frac{\partial \log L}{\partial \beta} = \frac{n}{\beta} + k \sum_{i=1}^n \log \left(\frac{t_i}{\alpha}\right) - \sum_{i=1}^n \left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^\beta \log \left(\frac{t_i}{\alpha}\right) = 0, \quad (1.5)$$

en donde  $\Psi(z) = \frac{\Gamma'(z)}{\Gamma(z)}$  es la función digama.

Despejando a  $\alpha$  de (1.3) se tiene que:

$$\begin{aligned} -nk + \sum_{i=1}^n \left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^\beta &= 0 \\ \Rightarrow \alpha^\beta &= \frac{\sum_{i=1}^n t_i^\beta}{nk} \\ \Rightarrow \alpha &= \left(\frac{\sum_{i=1}^n t_i^\beta}{nk}\right)^{\frac{1}{\beta}}, \end{aligned}$$

así sustituyendo en 1.4, se tiene:

$$\begin{aligned} -n\Psi(k) + \beta \sum_{i=1}^n \log \left( \frac{t_i}{\left(\frac{\sum_{i=1}^n t_i^\beta}{nk}\right)^{\frac{1}{\beta}}} \right) &= 0 \\ \Rightarrow -n\Psi(k) + \beta \sum_{i=1}^n \log t_i - \sum_{i=1}^n \log \sum_{i=1}^n t_i^\beta + \sum_{i=1}^n \log nk &= 0 \\ \Rightarrow -n\Psi(k) + \beta \sum_{i=1}^n \log t_i - n \log \sum_{i=1}^n t_i^\beta + n(\log nk) &= 0 \\ \Rightarrow -\Psi(k) + \frac{\beta}{n} \sum_{i=1}^n \log t_i - \log \sum_{i=1}^n t_i^\beta + \log nk &= 0. \end{aligned}$$

Para estimar los valores de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $k$  se utilizan métodos numéricos y para este caso se utilizará el método de Newton-Raphson y el algoritmo de Nelder-Mead.

Ahora, suponiendo que se tiene una muestra aleatoria con datos censurados, la función de verosimilitud está dada por la siguiente expresión:

**CAPÍTULO 1. ALGUNAS DISTRIBUCIONES UTILIZADAS EN TIEMPOS DE VIDA**  
**1.5. ESTIMACIÓN POR MÁXIMA VEROSIMILITUD.**

---

$$L = \prod f_T^{\delta_i} S^{(1-\delta_i)}, \quad (1.6)$$

en donde  $\delta_i$  es el indicador de censura,  $f_T$  es la función de densidad y  $S$  es la función de supervivencia, por lo que para el caso particular de la distribución gama generalizada, la función de verosimilitud está dada por:

$$L(\alpha, k, \beta) = \prod_{i \in D} \frac{\beta}{\alpha \Gamma(k)} \left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^{\beta k - 1} \exp\left[-\left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^\beta\right] \prod_{i \in C} 1 - I\left(k, \left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^\beta\right), \quad (1.7)$$

en donde  $D$  es el conjunto de datos sin censura y  $C$  es el conjunto de datos con censura. Obtener los estimadores de máxima verosimilitud en este caso es complicado, debido a la dificultad de resolver el sistema de ecuaciones de verosimilitud que se obtiene al derivar respecto a cada parámetro, por lo que no se puede usar un método numérico como el conocido de Newton-Raphson (ver [12]).

En el siguiente capítulo se explican dos algoritmos de búsqueda directa para obtener los estimadores de máxima verosimilitud para el caso de la gama generalizada con cualquier tipo de Censura por la derecha.

## Capítulo 2

# Algoritmos de búsqueda directa

En este capítulo se presentan dos algoritmos, el de Nelder-Mead y los algoritmos genéticos, que se utilizan para obtener los estimadores de máxima verosimilitud de la distribución gama generalizada, cuando la muestra es completa y cuando existe censura por la derecha, se conocen como algoritmos de búsqueda directa debido a que no utilizan información de la derivada, solo se basan en evaluar directamente los valores en la función para encontrar el máximo (Ver [7]).

### 2.1. Algoritmo de Nelder-Mead

El algoritmo de Nelder-Mead fue propuesto por John Nelder y Roger Mead en 1965 para la optimización de funciones multidimensionales sin restricciones, el cual consiste en tratar de optimizar la función objetivo utilizando sólo valores de la función sin tomar en cuenta información de la derivada, lo cual es una ventaja sobre otros métodos que utilizan la derivada para obtener los máximos de una función (Ver [14]).

Para introducir el algoritmo de Nelder-Mead se da la siguiente definición:

**Definición 2.1** *Un simplex  $n$ -dimensional es la figura geométrica en dimensión  $n$  de volumen no nulo, se define como la envolvente convexa de  $n + 1$ , es decir, dados los puntos  $x_1, x_2, \dots, x_n, x_{n+1}$  donde  $x_i \in \mathbb{R}^n \forall i \in 1, 2, \dots, n + 1$  el simplex  $n$ -dimensional para tales puntos es:*

$$\Delta = \left\{ x \in \mathbb{R}^n \mid x = \sum_{i=1}^{n+1} \lambda_i x_i; 0 \leq \lambda_i \leq 1; \sum_{i=1}^{n+1} \lambda_i = 1 \right\}.$$

Cada iteración comienza con un simplex dado por  $n + 1$  vértices y los correspondientes valores de la función, por ejemplo si se tiene una función en  $\mathbb{R}$  el simplex será el segmento de recta que

## CAPÍTULO 2. ALGORITMOS DE BÚSQUEDA DIRECTA

### 2.1. ALGORITMO DE NELDER-MEAD

---

un dos puntos, en  $\mathbb{R}^2$ , el simplex será un triángulo y así sucesivamente.

La idea del algoritmo es comenzar con un simplex formado por  $n+1$  vértices, de modo que al ir haciendo las iteraciones del algoritmo, se modifica el simplex inicial tal que los valores de la función en los vértices nuevos del simplex aumenten (o disminuyan en caso de estar minimizando una función) comparado con los del simplex inicial.

Algunas de sus ventajas que cabe destacar son que presenta grandes mejoras en las primeras iteraciones y que el algoritmo de Nelder-Mead tiende a necesitar menos evaluaciones de la función que otros algoritmos de búsqueda directa.

La implementación del algoritmo de Nelder-Mead está basada en 4 operaciones para la deformación y variación del simplex inicial, las cuales son:

- Reflexión.
- Expansión.
- Contracción.
- Encogimiento.

Para comenzar el algoritmo se define el Simplex y se ordenan los vértices de modo que

$$f_1 \leq f_2 \leq \dots \leq f_{n+1},$$

donde  $f_i = f(x_i) \quad \forall i \in \{1, 2, \dots, n+1\}$ .

Como se busca el mínimo de la función  $f$  entonces decimos que el vector  $x_1$  es el mejor vértice y que  $x_{n+1}$  es el peor vértice, los parámetros asociados a las iteraciones son:  $\rho$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  y  $\sigma$ , los cuales cumplen las siguientes propiedades:

$$\delta > \rho > 0, \quad \delta > 1, \quad 0 < \gamma < 1 \quad \text{y} \quad 0 < \sigma < 1.$$

Los valores comúnmente utilizados son (ver [14]):

$$\rho = 1, \quad \delta = 2, \quad \gamma = \frac{1}{2} \quad \text{y} \quad \sigma = \frac{1}{2}.$$

En la siguiente sección se presentan las iteraciones del algoritmo de Nelder-Mead, mismas que se repetirán hasta que  $d(f(x_4), f(x_1)) < C$ , donde  $C$  es una constante elegida y  $d$  representa una distancia.

### 2.1.1. Iteración del algoritmo de Nelder-Mead.

**PASO 1: Ordenar** los  $n + 1$  vértices del simplex del mejor al peor vértice.

**PASO 2: Reflexión** Calcular el centroide de los  $n$  mejores puntos:

$$\hat{x} = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n},$$

calcular el punto de reflexión:

$$x_r = (1 + \rho)\hat{x} - \rho x_{n+1},$$

calcular  $f_r = f(x_r)$ .

Si  $f_1 \leq f_r < f_n$ , aceptamos a  $x_r$  como vértice del nuevo simplex, eliminamos el peor vértice y termina la iteración.

**PASO 3: Expansión** Si  $f_r < f_1$  calculamos el punto de expansión:

$$x_e = (1 + \rho\delta)\hat{x} - \rho\delta x_{n+1},$$

evaluamos  $f_e = f(x_e)$ .

Si  $f_e < f_r$ , aceptamos a  $x_e$ , eliminamos al peor vértice y se termina la iteración, de otro modo aceptamos a  $x_r$ , eliminamos el peor vértice y terminamos la iteración.

**PASO 4: Contracción** Si  $f_r \geq f_n$  realizar una contracción entre  $\hat{x}$  y el mejor entre  $x_{n+1}$  y  $x_r$ .

**4a.- Contracción Externa:** Si  $f_n \leq f_r < f_{n+1}$  calculamos:

$$x_{ce} = (1 + \rho\gamma)\hat{x} - \rho\gamma x_{n+1},$$

y evaluar  $f_{ce} = f(x_{ce})$ , si  $f_{ce} \leq f_r$ , aceptamos  $x_{ce}$  como vértice del simplex, eliminamos el peor vértice y terminamos la iteración, de otro modo ir al paso 5.

**4b.- Contracción Interna:** Si  $f_r \geq f_{n+1}$ , calculamos:

$$x_{ci} = (1 - \gamma)\hat{x} + \gamma x_{n+1},$$

y evaluamos  $f_{ci} = f(x_{ci})$ , si  $f_{ci} < f_{n+1}$ , aceptamos  $x_{ci}$  como vértice del nuevo simplex, eliminamos el peor vértice y terminamos la iteración. De otro modo ir al paso 5.

**PASO 5: Encogimiento** Evaluar  $f$  en los  $n$  puntos siguientes

$y_i = x_1 + \sigma(x_i - x_1) \forall i \in \{2, \dots, n+1\}$ , los nuevos vértices del simplex en la próxima iteración

serán:  $x_1, y_2, \dots, y_{n+1}$

En la Figura 2.1 se muestra el algoritmo y sus iteraciones (Ver [14]), el cual termina al cumplirse el criterio de convergencia antes mencionado:

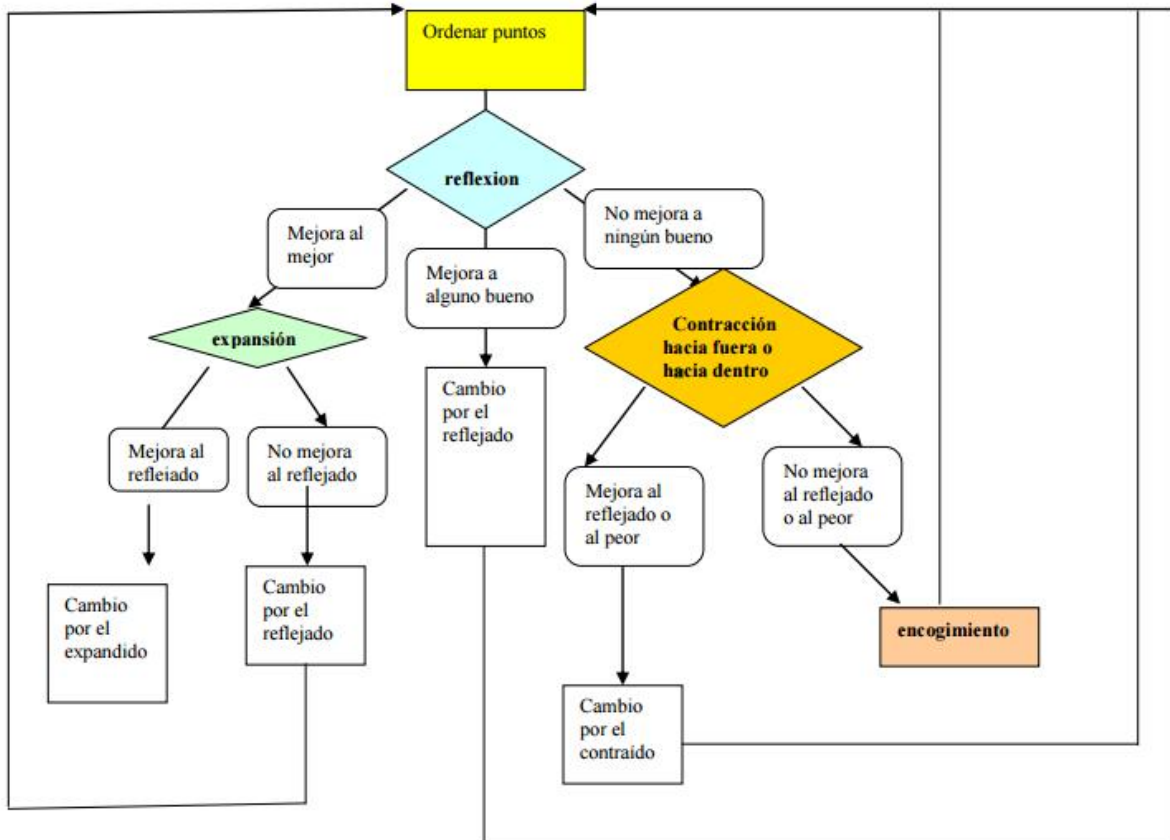


Figura 2.1: Algoritmo de Nelder-Mead.

Utilizando el programa Mathematica (ver [15]), se realizó el programa que obtiene las estimaciones de máxima verosimilitud de la distribución gama generalizada, por el algoritmo de Nelder-Mead, cuando se tiene una muestra completa y cuando existe censura por la derecha, el código se presenta en la Figura 2.2:

## 2.2. Algoritmos Genéticos

En esta sección se describe otro método para encontrar los máximos de la función de verosimilitud llamado “Algoritmos Genéticos”, los cuales, al igual que el algoritmo de Nelder-Mead, son de búsqueda directa, sus principales ventajas sobre otros algoritmos son que en cada iteración se evalúa la función en un conjunto de datos y no sólo en uno, lo que hace que la búsqueda sobre el

CAPÍTULO 2. ALGORITMOS DE BÚSQUEDA DIRECTA  
2.2. ALGORITMOS GENÉTICOS

---

```

datos1 = Import["Diabetes2015.txt", "Table"];
Do[m4 = datos1[[i, 1]], {i, 1, 56}]
Table[m4, {i, 1, 56}];
n = 56;
r = 25;
ρ = 1;
δ = 2;
γ = 0.5;
σ = 0.5;
y1 = {13, 0.5, 1.5};
y2 = {13.5, 0.7, 1.6};
y3 = {14, 0.8, 1.7};
y4 = {14.5, 0.5, 1.8};
56
f[x_] = - (Π_{i=1}^r (x[[1]]^{x[[3]]} / Gamma[x[[2]]] (x[[1]]^{x[[3]]} * x[[2]]^{-1} Exp[-(x[[1]]^{x[[3]])])
(Π_{i=r+1}^n ((1 - 1/Gamma[x[[2]]] Gamma[x[[2]], 0, (x[[1]]^{x[[3]])])))
b = {f[y4], f[y3], f[y2], f[y1]};
c = Sort[b];
If[f[y1] == c[[1]], x1 = y1, If[f[y1] == c[[2]], x2 = y1, If[f[y1] == c[[3]], x3 = y1, x4 = y1]];
If[f[y2] == c[[1]], x1 = y2, If[f[y2] == c[[2]], x2 = y2, If[f[y2] == c[[3]], x3 = y2, x4 = y2]];
If[f[y3] == c[[1]], x1 = y3, If[f[y3] == c[[2]], x2 = y3, If[f[y3] == c[[3]], x3 = y3, x4 = y3]];
If[f[y4] == c[[1]], x1 = y4, If[f[y4] == c[[2]], x2 = y4, If[f[y4] == c[[3]], x3 = y4, x4 = y4]];
While[f[x4] - f[x1] > (f[x4] - f[x1]) * 10^{-1},
x_c = {1/3 (x1[[1]] + x2[[1]] + x3[[1]]), 1/3 (x1[[2]] + x2[[2]] + x3[[2]]), 1/3 (x1[[3]] + x2[[3]] + x3[[3])};
x_r = (1 + ρ)x_c - ρ x4;
If[f[x1] ≤ f[x_r] < f[x3], If[f[x_r] > f[x2], x4 = x3; x3 = x_r, x4 = x3; x3 = x2;
x2 = x_r, If[f[x_r] < f[x1], x_e = (1 + ρδ)x_c - ρδ x4;
If[f[x_e] < f[x_r], x4 = x3;
x3 = x2; x2 = x1;
x1 = x_e, x4 = x3;
x3 = x2; x2 = x1; x1 = x_r, If[f[x3] ≤ f[x_r] < f[x4], x_ee = (1 + ργ)x_c - ργ x4;
If[f[x_ee] ≤ f[x_r], If[f[x_ee] > f[x3], x4 = x_ee, If[f[x2] < f[x_ee] < f[x3], x4 = x3; x3 = x_ee,
If[f[x1] < f[x_ee] < f[x2], x4 = x3; x3 = x2;
x2 = x_ee, x4 = x3; x3 = x2;
x2 = x1, x1 = x_ee], y2 = x1 + σ (x2 - x1); y3 = x1 + σ (x3 - x1);
y4 = x1 + σ (x4 - x1); b = {f[y4], f[y3], f[y2], f[x1]}; c = Sort[b];
If[f[x1] == c[[1]], x1 = x1, If[f[x1] == c[[2]], x2 = x1, If[f[x1] == c[[3]], x3 = x1, x4 = x1]];
If[f[y2] == c[[1]], x1 = y2, If[f[y2] == c[[2]], x2 = y2, If[f[y2] == c[[3]], x3 = y2, x4 = y2]];
If[f[y3] == c[[1]], x1 = y3, If[f[y3] == c[[2]], x2 = y3, If[f[y3] == c[[3]], x3 = y3, x4 = y3]];

```

Figura 2.2: Código del algoritmo de Nelder-Mead para obtener estimaciones de máxima verosimilitud de la GG.

espacio de posibles valores sea más rápida. Además, en este método, el conjunto de datos inicial se escoge de manera aleatoria, por lo que no se necesita un punto o un simplex inicial para iniciar las iteraciones.

Este algoritmo está basado en el principio de la selección natural propuesto por Darwin (Ver [2]) y la supervivencia de los más fuertes, es decir, en la naturaleza se ponen a competir las especies entre sí y aquellos que tienen la capacidad de adaptarse mejor a las circunstancias serán los que sobrevivan y dejen una mayor cantidad de descendientes, por el contrario aquellos que no son capaces de adaptarse tenderán a desaparecer. Así, las especies evolucionan logrando tener características mejores que sus antecedentes las cuales les permite adaptarse de mejor manera a su entorno.

Los Algoritmos Genéticos utilizan una analogía del comportamiento natural para obtener los óptimos de una función, por lo que se parte de una población inicial, los cuáles llamaremos “Padres” y se les asigna un valor relacionado con la solución, entre mejor sea la adaptación del individuo a dicho problema, mayor será la probabilidad de que éste sea seleccionado para la reproducción,

cruzando a este individuo con otro seleccionado de la misma manera para obtener nuevos individuos los cuales llamaremos “descendientes” que contendrán material genético de ambos padres (ver[4]).

De esta manera se crea una nueva generación de posibles soluciones las cuales contienen mejores características que las de sus antepasados, por lo que son más aptos al problema planteado.

Si el algoritmo está bien diseñado, convergerá a la solución óptima del problema (ver[4]).

### **2.2.1. Codificación**

Una vez seleccionados los individuos padres (que son posibles soluciones) los cuales son obtenidos al azar, se representan a éstos con una ristra de valores a los cuales se les llama cromosomas, aunque se puede utilizar cualquier tipo de notación, gran cantidad de problemas utilizan los valores  $\{0, 1\}$  para representarlos.

La función de adaptación se diseña para cada tipo de problema de manera específica, es decir dado un cromosoma se le asigna un valor real a la función, el cual refleja que tan adaptado es el individuo a esta situación, en la fase de reproducción se seleccionan los individuos para cruzarse, y que después de ser mutados, pertenecerán a la siguiente generación, para esta fase se utilizan los operadores de cruce y mutación, en el operador de cruce primero se seleccionan a los padres y un punto de corte el cual divide a sus cromosomas en dos subristras, una inicial y una final, por lo que los descendientes contendrán las subristras iniciales y las subristras finales intercambiadas de los padres, produciendo dos individuos completamente nuevos pero que aún contienen información genética de los padres, sin embargo no todos los padres iniciales serán seleccionados para el cruce sino que se ponen a competir entre ellos y se seleccionan a los padres que mejor están adaptados al problema.

El operador mutación se aplica a cada individuo, el cual es de una probabilidad pequeña que se cambie algún valor del cromosoma, si el algoritmo es implementado de manera correcta los descendientes han evolucionado y son mejores adaptados al problema. El concepto de convergencia está relacionado con la progresión hacia la uniformidad, es decir cuando el 95 % de los individuos comparten el mismo valor de genético.

### **2.2.2. Población inicial y Selección**

Como se mencionó anteriormente, el algoritmo comienza con una población inicial, la evidencia empírica sugiere que el tamaño óptimo de la población para ristas de longitud  $l$  está comprendido entre  $l$  y  $2l$ , una vez escogido el tamaño de la población inicial, se debe elegir ésta y la forma de hacerlo es generar ristas al azar, pudiendo contener cada cromosoma uno de los valores del alfabeto, elegido para representar estos, con probabilidad uniforme.

La función de selección de padres que se utilizará es la conocida como “función de selección proporcional a la función objetivo”, en la cual cada individuo tiene una probabilidad de ser seleccionado como padre y es proporcional al valor de su función objetivo, es decir, definamos a  $p_{j,t}$  como la probabilidad de que el individuo  $I_t^j$  sea seleccionado como padre, entonces

$$p_{j,t} = \frac{f(I_t^j)}{\sum_{j=1}^{\lambda} f(I_t^j)},$$

Donde  $\lambda$  es el tamaño de la población,  $f$  es la función objetivo,  $I_t^j$  es el  $j$ -ésimo individuo en la iteración con  $i, j \in \{1, \dots, \lambda\}$  y  $t$  es el tiempo.

### 2.2.3. Cruce y Mutación

El algoritmo descrito anteriormente utiliza la operación de cruce basado en un punto, es decir, se seleccionan los dos padres a reproducirse y un punto de cruce, luego se intercambian las ristas de los padres para dar origen a los descendientes los cuales son individuos nuevos que contienen información genética de los padres, sin embargo en algunos casos se ha estudiado operadores de cruce con más puntos de corte, concluyendo que el operador de cruce de dos puntos representa una mejora, mientras que añadir más puntos de cruce no beneficia el comportamiento del algoritmo.

Otro operador que se considera es el de Mutación, para este operador se recomienda la utilización de una probabilidad de mutación de  $l^{-1}$  siendo  $l$  la longitud de las ristas, la cuál es una probabilidad cercana a cero, para este operador, se seleccionan números aleatorios entre cero y uno, si este número es menor a la probabilidad de mutación entonces el gen mutará, de otra forma el gen pasa idénticamente al descendiente.

### 2.2.4. Reducción

En esta parte del algoritmo, se tiene a los  $\lambda$  individuos padres, más los  $\lambda$  individuos descendientes, es decir en total se tienen  $2\lambda$  individuos, por lo que se necesita hacer una reducción otra vez a  $\lambda$  individuos, para ésto se utiliza lo que se llama una reducción elitista, es decir los  $\lambda$  individuos mejor adaptados al problema serán los que pasen a ser la nueva generación.

En Mathematica se elaboró el programa para obtener las estimaciones de máximas verosimilitud de una distribución gama generalizada por el método de algoritmos genéticos, para una muestra completa y para una muestra con censura por la derecha, el cual se presenta en la Figura 2.2.4

**CAPÍTULO 2. ALGORITMOS DE BÚSQUEDA DIRECTA**  
**2.2. ALGORITMOS GENÉTICOS**

```

datos1 = Import["Diabetes2015.txt", "Table"];
Do [mi = datos1[[i, 1]], {i, 1, 56}]
Table [mi, {i, 1, 56}];
n = 56;
r = 25;
α1 = 0;
β1 = 20;
α2 = 0;
β2 = 5;
α3 = 0;
β3 = 5;
μ1 = 14;
μ2 = 13;
μ3 = 13;
f[xi] =
Πi=1n (  $\frac{x_i^{[3]}}{\Gamma([1])\Gamma([2])}$  (  $\frac{m_i}{x_i^{[1]}}$  )xi[3] - xi[2] - 1 Exp [ - (  $\frac{m_i}{x_i^{[1]}}$  )xi[3] ] )
(  $\prod_{i=r+1}^n$  (  $\frac{1}{\Gamma([2])}$  Gamma [ xi[2], (  $\frac{m_i}{x_i^{[1]}}$  )xi[3] ] ) )
Selección de Padres
Do [si = {If[Random[] < 0.5, 0, 1], If[Random[] < 0.5, 0, 1],
If[Random[] < 0.5, 0, 1], If[Random[] < 0.5, 0, 1]},
Do [s3i = {si[[28]], si[[29]], si[[30]], si[[31]], si[[32]], si[[33]],
si[[34]], si[[35]], si[[36]], si[[37]], si[[38]], si[[39]], si[[40]]},
{i, 1, 44}]
Do [r1i = α1 + FromDigits [s1i, 2] * (β1 - α1) / (2μ1 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [r2i = α2 + FromDigits [s2i, 2] * (β2 - α2) / (2μ2 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [r3i = α3 + FromDigits [s3i, 2] * (β3 - α3) / (2μ3 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [ri = {r1i, r2i, r3i}, {i, 1, 44}]
Do [ai = RandomInteger[{1, 44}], {i, 1, 44}]
Do [bi = RandomInteger[{1, 44}], {i, 1, 44}]
Do [If[f[rai] <= f[rbi], si = sbi, si = sai], {i, 1, 44}]
Do [s1i = {si[[1]], si[[2]], si[[3]], si[[4]], si[[5]], si[[6]],
si[[7]], si[[8]], si[[9]], si[[10]], si[[11]], si[[12]], si[[13]],
si[[14]]}, {i, 1, 44}]
Do [s2i = {si[[15]], si[[16]], si[[17]], si[[18]], si[[19]], si[[20]],
si[[21]], si[[22]], si[[23]], si[[24]], si[[25]], si[[26]], si[[27]]},
{i, 1, 44}]
Do [s3i = {si[[28]], si[[29]], si[[30]], si[[31]], si[[32]], si[[33]],
si[[34]], si[[35]], si[[36]], si[[37]], si[[38]], si[[39]], si[[40]]},
{i, 1, 44}]
Do [r1i = α1 + FromDigits [s1i, 2] * (β1 - α1) / (2μ1 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [r2i = α2 + FromDigits [s2i, 2] * (β2 - α2) / (2μ2 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [r3i = α3 + FromDigits [s3i, 2] * (β3 - α3) / (2μ3 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [ri = {r1i, r2i, r3i}, {i, 1, 44}]
Table [{si, ri}, {i, 1, 44}] // MatrixForm

```

Figura 2.3: Código del algoritmo de genético para obtener estimaciones de máxima verosimilitud de la GG.

### 2.2.5. Ejemplo del uso del algoritmo Genético

En la Figura 2.3 se presenta parte del código que se hizo en Mathematica para obtener los estimadores de máxima verosimilitud de la gama generalizada y en el apéndice A se muestra el programa hecho en Mathematica (ver [15]) para obtener los estimadores de máxima verosimilitud usando los algoritmos genéticos de los pacientes con Diabetes tipo II hasta el 2014, en la comunidad de Zacapoaxtla, de lo cual observamos que los valores obtenidos son:  $\alpha = 15.78$  y  $\beta = 1.6588$ , en el apéndice D.2 se explican dos medidas para comparar el ajuste entre dos modelos seleccionados, usando estas medidas se comparan los resultados obtenidos de los pacientes con Diabetes, usando una distribución weibull cuyas estimaciones fueron obtenidas por el método de Newton- Raphson y por los algoritmos genéticos, los resultados se muestran en la Tabla 2.1:

De la tabla anterior podemos observar que a pesar de que las estimaciones por el método de Newton-Raphson son mejores, ya que los valores de AIC y BIC son menores, las estimaciones obtenidas por el algoritmo genético son buenas pues los valores de AIC y BIC de ambas son

**CAPÍTULO 2. ALGORITMOS DE BÚSQUEDA DIRECTA**  
**2.2. ALGORITMOS GENÉTICOS**

---

	$\hat{\alpha}$	$\hat{k}$	$\hat{\beta}$	AIC	BIC
Estimaciones obtenidas por el método de Newton-Raphason	14.8667	1	1.6905	386.355	392.431
Estimaciones obtenidas por el algoritmo genético	15.78	1	1.6588	387.6	393.676

Tabla 2.1: Valores de AIC y BIC para pacientes con Diabetes hasta el 2015.

muy cercanos, por lo que confirmamos que el algoritmo genético es un buen método para obtener estimadores de máxima verosimilitud.



## Capítulo 3

# Extensión a un modelo de regresión

En los capítulos anteriores se presentaron algunos conceptos del análisis de supervivencia y un análisis de tiempos de vida de pacientes con Diabetes tipo II, sin tomar en cuenta algunos aspectos que podrían influir en los tiempos de vida como son: peso, edad, sexo, entre otros. A este tipo de información que puede influir, se le conoce como covariables o variables explicativas.

Ahora suponga que cada individuo tiene un vector  $\mathbf{Z}$  de variables explicativas de orden  $q \times 1$ , las cuales dependiendo de lo que representen pueden ser, variables dicótomas, continuas o discretas, estas pueden ser examinadas para ver los efectos que tienen sobre los individuos de manera semejante al análisis de regresión, además si  $z = 0$  se tiene el caso estándar del conjunto de condiciones.

A su vez, estas covariables se pueden clasificar en constantes y dependientes del tiempo, es decir, variables fijas que valen lo mismo durante todo el estudio y variables que van a depender del tiempo, a continuación se describen un modelos particular para este análisis (ver [1]).

En este capítulo el parámetro utilizado para la distribución weibull y gama generalizada  $\beta$  será sustituido por  $\lambda$ .

### 3.1. Modelo de Riesgo proporcional

Para este caso, suponga que se tiene un vector de covariables  $Z$  constantes tales que la función de riesgo está dada por:

$$h(t; z) = \psi(z)h_0(t), \quad (3.1)$$

en donde  $h_0(t)$  es una función de riesgo base arbitraria y  $\psi(z)$  es la función de riesgo relativo, que especifica la relación que hay entre el vector de covariables y la tasa de falla, esta función debe de cumplir que  $\psi(0) = 1$  y  $\psi(z) > 0$ , por lo que puede utilizarse la función  $\exp[\beta'z]$ , en donde

**CAPÍTULO 3. EXTENSIÓN A UN MODELO DE REGRESIÓN**  
**3.1. MODELO DE RIESGO PROPORCIONAL**

---

$\beta$  es el vector de parámetros a estimar y utilizando las relaciones que existen entre la función de supervivencia, de densidad y riesgo se tiene que:

$$\begin{aligned} S(t; z) &= \exp[-H(t; z)] = \exp\left[-\int_0^t h(u; z)du\right] \\ &= \exp\left[-\int_0^t \psi(z)h_0(u)du\right] = \exp[-\psi(z)H_0(t)] = \exp[-H_0(t)]^{\psi(z)} \\ &= S_0(t)^{\psi(z)}, \end{aligned} \tag{3.2}$$

para la función de densidad se tiene que:

$$\begin{aligned} f(t; z) &= S(t; z)h(t; z) = \frac{\psi(z)f_0(t)}{S_0(t)}[S_0(t)]^{\psi(z)}, \\ &= \psi(z)f_0(t)[S_0(t)]^{\psi(z)-1}. \end{aligned} \tag{3.3}$$

A este tipo de modelos se les conoce como semiparamétricos, debido a que la función base es desconocida, ahora suponga que se toma como función base a la distribución exponencial, es decir que suponiendo que el vector de covariables es  $Z = 0$ , la muestra proviene de una distribución cuya función de riesgo está dada por (3.4) y a  $\psi(z) = \exp[\beta'z]$ , es decir se tiene que la función de riesgo base está dada por:

$$h_0(t) = \lambda; \quad \lambda > 0, \tag{3.4}$$

por lo que de (3.1) se tiene que el modelo de riesgo proporcional de una distribución exponencial dado un vector de covariables fijas es:

$$h(t; z) = \lambda \exp[\beta'z],$$

y usando las expresiones (3.2) y (3.3), las funciones de densidad y de supervivencia dado el vector de covariables son:

$$\begin{aligned} S(t; z) &= (\exp[-\lambda t])^{\exp[\beta'z]}, \\ f(t; z) &= \lambda \exp[\beta'z] \exp[-\lambda \exp[\beta'z]t]. \end{aligned}$$

Ahora suponga nuevamente que se tiene un vector de covariables fija  $Z$  pero que ahora se toma una función de riesgo base dada por (3.5), es decir que suponiendo que el vector de covariables es  $Z = 0$ , la muestra proviene de una distribución cuya función de riesgo está dada por:

**CAPÍTULO 3. EXTENSIÓN A UN MODELO DE REGRESIÓN**  
**3.1. MODELO DE RIESGO PROPORCIONAL**

---

$$h_0(t) = \frac{\alpha}{\lambda^\alpha} t^{\alpha-1}; \quad \lambda > 0 \text{ y } \alpha > 0. \quad (3.5)$$

Así se tiene que:

$$h(t; z) = \exp[\beta' z] \frac{\alpha}{\lambda^\alpha} t^{\alpha-1}.$$

Por lo que la función de supervivencia y de densidad del modelo de regresión weibull son:

$$S(t; z) = \exp \left[ - \left( \frac{t}{\lambda} \right)^{\alpha} \right]^{\exp[\beta' z]},$$

y

$$f(t; z) = \frac{\alpha}{\lambda} \left( \frac{t}{\lambda} \right)^{\alpha-1} \exp[\beta' z] \exp \left[ - \left( \frac{t}{\lambda} \right)^{\alpha} \exp[\beta' z] \right].$$

Si suponemos que la función de riesgo base, ahora está dada por (3.6), es decir la muestra con condiciones estándar proviene de una distribución gama generalizada,

$$h_0(t) = \frac{\frac{\lambda}{\alpha \Gamma(k)} \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda k-1} \exp \left[ - \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda} \right]}{1 - I \left( k, \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda} \right)}; \quad \lambda > 0, \alpha > 0 \text{ y } k > 0, \quad (3.6)$$

se tiene que:

$$h(t; z) = \exp[\beta' z] \frac{\frac{\lambda}{\alpha \Gamma(k)} \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda k-1} \exp \left[ - \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda} \right]}{1 - I \left( k, \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda} \right)}. \quad (3.7)$$

Así usando (3.2), (3.3) y (3.7) se tiene que la función de densidad y de supervivencia del modelo de regresión gama generalizado está dado por:

$$S(t; z) = \left[ 1 - I \left( k, \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda} \right) \right]^{\exp[\beta' z]},$$

y

$$f(t; z) = \exp[\beta' z] \frac{\lambda}{\alpha \Gamma(k)} \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda k-1} \exp \left[ - \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda} \right] \left[ 1 - I \left( k, \left( \frac{t}{\alpha} \right)^{\lambda} \right) \right]^{\exp[\beta' z]-1}.$$

A este tipo de modelos se les conoce como paramétricos debido a que la función de base es conocida, aun cuando hay parámetros desconocidos.

Suponga ahora que se tiene una muestra aleatoria la cual contiene datos que presentan censura por la derecha, la función de máxima verosimilitud para este caso es de la forma:

$$\prod_{i \in D} f(t_i; z) \prod_{i \in C} S(t_i; z),$$

**CAPÍTULO 3. EXTENSIÓN A UN MODELO DE REGRESIÓN**  
**3.1. MODELO DE RIESGO PROPORCIONAL**

---

en donde  $D$  es el conjunto de datos sin censura y  $C$  el conjunto de datos con censura. Si se tiene como distribución base a la GG entonces la función de verosimilitud está dada por:

$$\prod_{i \in D} \left[ \exp[\beta' z] \frac{\lambda}{\alpha \Gamma(k)} \left( \frac{t_i}{\alpha} \right)^{\lambda k - 1} \exp \left[ - \left( \frac{t_i}{\alpha} \right)^{\lambda} \right] \left[ 1 - I \left( k, \left( \frac{t_i}{\alpha} \right)^{\lambda} \right) \right]^{\exp[\beta' z] - 1} \right] \prod_{i \in C} \left[ \left[ 1 - I \left( k, \left( \frac{t_i}{\alpha} \right)^{\lambda} \right) \right]^{\exp[\beta' z]} \right].$$

Por lo que ahora se tienen que encontrar los valores del vector  $\beta$  que maximizan la función de verosimilitud.

La ventaja de los algoritmos de búsqueda directa es que funcionan para encontrar los valores de  $\beta$  que se buscan en esta sección, una aplicación se realiza con la base de datos de pacientes con Diabetes tipo II en el capítulo siguiente.

## Capítulo 4

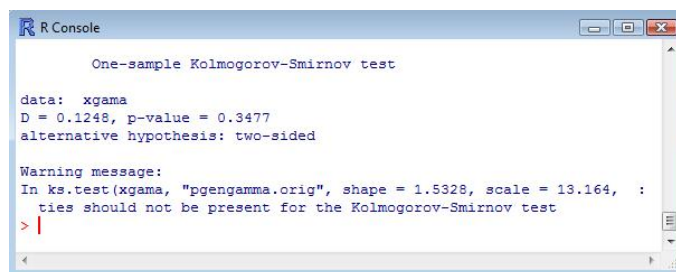
### Caso de Estudio.

En este capítulo se presenta la aplicación a los datos de pacientes con Diabetes tipo II de la comunidad de Zacapoaxtla observados hasta el 2015, en la Tabla 2 se presentan los tiempos de vida de 56 pacientes, de los cuales se han observado 25 eventos y 31 eventos censurados, esta censura se caracteriza por ser una censura aleatoria, en el capítulo de introducción se ajustaron los datos a una distribución weibull obteniendo las estimaciones por el método de máxima verosimilitud, las cuales son:  $\hat{\alpha} = 14.8667$  y  $\hat{\beta} = 1.69205$  (ver[13]).

Bajo las suposiciones antes mencionadas, ahora se ajustan los datos a una distribución gama generalizada, con el objetivo de mejorar el ajuste obtenido anteriormente, para ésto se utilizan los dos algoritmos de búsqueda mencionados en el capítulo 3 para maximizar la función de verosimilitud cuando existe censura aleatoria.

El programa del algoritmo de Nelder-Mead se presenta en el Apéndice A, por este método se obtuvieron las siguientes estimaciones:  $\hat{\alpha} = 13.164$ ,  $\hat{k} = 1.070$  y  $\hat{\beta} = 1.532$ .

En R se obtiene la prueba de Kolmogorv-Smirnov que se muestra en la Figura 5.1:



```
R Console

One-sample Kolmogorov-Smirnov test

data: xgama
D = 0.1248, p-value = 0.3477
alternative hypothesis: two-sided

Warning message:
In ks.test(xgama, "pgengamma.orig", shape = 1.5328, scale = 13.164, :
ties should not be present for the Kolmogorov-Smirnov test
> |
```

Figura 4.1: Prueba de Kolmogorv-Smirnov para las estimaciones obtenidas por el método de Nelder-Mead.

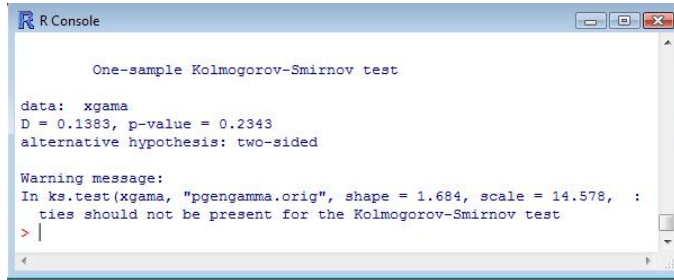
Se observa que el valor del estadístico  $D_n = 0.1248$  por lo que tomando un nivel de significancia

## CAPÍTULO 4. CASO DE ESTUDIO.

$\alpha = 0.05$  se tiene que  $D_\alpha = 0.1817$  por lo que  $D_\alpha > D_n$ , así que no se rechaza  $H_0$ , es decir, no se rechaza que los datos provengan de una distribución gama generalizada con parámetros:  $\hat{\alpha} = 13.164$ ,  $\hat{k} = 1.070$  y  $\hat{\beta} = 1.532$ .

El programa del algoritmo genético se presenta en el apéndice B, por este método se obtuvieron las siguientes estimaciones:  $\hat{\alpha} = 14.578$ ,  $\hat{k} = 0.900$  y  $\hat{\beta} = 1.684$ .

En R se obtiene la prueba de Kolmogorov-Smirnov que se muestra en la figura 5.2:



```

R Console

One-sample Kolmogorov-Smirnov test

data: xgama
D = 0.1383, p-value = 0.2343
alternative hypothesis: two-sided

Warning message:
In ks.test(xgama, "pgamma.orig", shape = 1.684, scale = 14.578, :
ties should not be present for the Kolmogorov-Smirnov test
> |
    
```

Figura 4.2: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para las estimaciones obtenidas por el algoritmo genético.

Se observa que el valor del estadístico  $D_n = 0.1384$  por lo que tomando un nivel de significancia  $\alpha = 0.05$  se tiene que  $D_\alpha = 0.1817$  por lo que  $D_\alpha > D_n$ , así que no se rechaza  $H_0$ , es decir, no se rechaza que los datos provengan de una distribución gama generalizada con parámetros:  $\hat{\alpha} = 14.578$ ,  $\hat{k} = 0.900$  y  $\hat{\beta} = 1.684$ .

En la Figura 4 se muestran las gráficas de las funciones de densidad de los pacientes con Diabetes, con las estimaciones obtenidas por el método de Newton Raphson en la distribución weibull, de la distribución gama generalizada con las estimaciones obtenidas por el método de Nelder-Mead y algoritmo genético, de donde se puede observar que las funciones son semejantes, por lo que para escoger el mejor modelo se utilizan los valores de información de Akaike y Bayesiano los cuales se explican en el apéndice D.2 .

En la Tabla 4.1 se presentan los valores de AIC y BIC para las estimaciones obtenidos por, el método de Newton-Raphson para una distribución weibull, algoritmo genético y algoritmo de Nelder-Mead de la distribución gama generalizada.

	$\hat{\alpha}$	$\hat{k}$	$\hat{\beta}$	AIC	BIC
Estimaciones obtenidas por el método de Newton-Raphson (weibull)	14.8667	1	1.6905	386.355	392.431
Estimaciones obtenidas por el algoritmo genético (gama generalizada)	14.578	0.900	1.684	385.869	391.945
Estimaciones obtenidas por el algoritmo Nelder-Mead (gama generalizada)	13.164	1.0704	1.53281	385.8	391.876

Tabla 4.1: Valores de AIC y BIC para pacientes con Diabetes hasta el 2015.

De los valores de AIC y BIC se puede concluir que los 3 modelos son muy semejantes, es decir los algoritmos de búsqueda directa para este caso son buenos para obtener las estimaciones

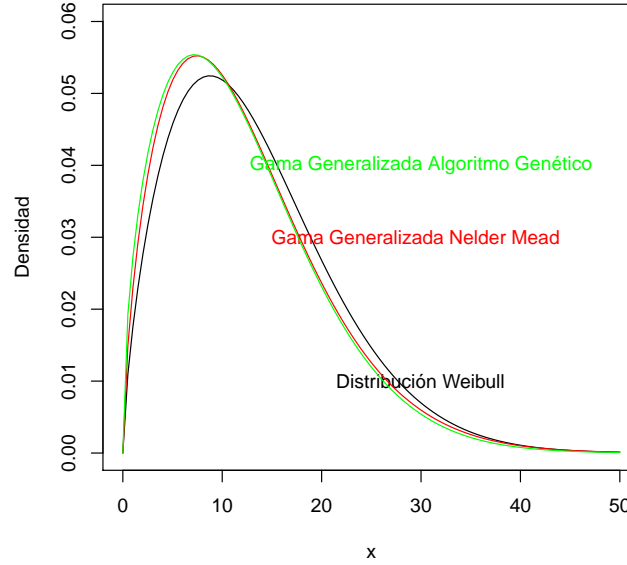


Figura 4.3: Función de densidad de Datos para pacientes con Diabetes tipo II

de máxima verosimilitud, el mejor modelo para los pacientes con Diabetes tipo II, resulta ser la distribución gama generalizada, con las estimaciones obtenidas por el algoritmo de Nelder-Mead ya que los valores de AIC y BIC son los más pequeños.

Ahora supongamos que se tiene un vector de covariables constantes  $Z_i = (Z_{1i}, Z_{2i}) \forall i \in \{1, 2, \dots, 56\}$ , donde  $Z_{1i} = \text{Sexo del } i\text{-ésimo individuo}$ , es decir una variable dicotómica, tal que si  $Z_{1i} = 0$  el  $i$ -ésimo individuo es mujer y viceversa,  $Z_{2i} = \text{La edad que tenía el } i\text{-ésimo individuo cuando se le diagnosticó la enfermedad}$ , por lo que  $Z_{2i}$  es una variable continua que toma valores en  $(0, \infty)$ .

Lo que se quiere obtener es la función de densidad dado un vector de covariables fijas, utilizando el modelo de riesgo proporcional, el cual se explicó en el capítulo 4, la función de densidad tendrá la forma dada por la ecuación (4.1):

$$f(t; z) = \psi(z)f_0(t)[S_0(t)]^{\psi(z)-1}, \quad (4.1)$$

en donde  $\psi(z) = \exp[\beta'z]$ ,  $f_0(t)$  y  $S_0(t)$  son la función de densidad y supervivencia basales respectivamente, es decir, la función de densidad y supervivencia bajo la suposición que  $Z = 0$ , esto significa que se debe obtener la distribución de los pacientes con Diabetes que son mujeres.

Los datos de los individuos y sus covariables se muestran en la Tabla 4.2.

CAPÍTULO 4. CASO DE ESTUDIO.

Individuo	Sexo	Edad cuando se detecto Diabetes	Tiempo promedio con Diabetes	Fecha de defunción.	Individuo	Sexo	Edad cuando se detecto Diabetes	Tiempo promedio con Diabetes	Fecha de defunción.
1	F	51	30 años	06/09/2011	29	F	66	16 años	
2	M	57	1 año	01/08/2011	30	F	58	16 años	
3	F	42	15 años	05/05/2011	31	F	45	24 años	
4	F	63	4 años	20/07/2014	32	F	55	22 años	
5	F	66	15 años	09/01/2014	33	M	49	8 años	
6	F	50	18 años	02/05/2014	34	F	28	14 años	
7	M	49	10 años	04/05/2014	35	F	40	12 años	
8	F	52	4 años	24/02/2014	36	F	34	6 años	
9	F	52	20 años	26/12/2009	37	F	68	10 años	
10	F	47	30 años	18/11/2009	38	F	42	18 años	
11	F	55	20 años	18/09/2009	39	F	36	5 años	
12	F	42	3 años	11/07/2009	40	F	35	17 años	
13	F	48	35 años	01/05/2009	41	F	47	11 años	
14	F	26	17 años	12/03/2009	42	F	38	29 años	
15	F	42	15 años	05/05/2011	43	M	36	16 años	
16	F	39	19 años	20/01/2015	44	F	39	6 años	
17	F	64	18 años	25/01/2015	45	F	49	7 años	
18	F	57	8 años	23/03/2015	46	F	34	6 años	
19	F	57	21 años	15/04/2015	47	F	44	18 años	
20	M	67	7 años	05/06/2015	48	F	24	2 años	
21	M	51	16 años	22/08/2015	49	F	46	4 años	
22	M	71	5 años	04/08/2015	50	F	24	6 años	
23	F	62	5 años	07/11/2015	51	F	70	9 años	
24	M	51	20 años	15/11/2015	52	M	31	13 años	
25	M	72	1 año	26/11/2015	53	F	60	5 años	
26	F	39	8 años		54	F	66	4 años	
27	F	45	17 años		55	M	61	5 años	
28	F	33	8 años		56	F	59	4 años	

Tabla 4.2: Datos de pacientes con covariables diagnosticados con Diabetes hasta el 2015.

Sean  $T$  una variable aleatoria que representa los tiempos de vida de pacientes con Diabetes tipo II y el vector de covariables fijas  $Z$  tal que tiene una función de riesgo dada por:

$$h(t; z) = \psi(z)h_0(t), \quad (4.2)$$

en donde  $h_0$  es la función de riesgo base. Sea  $T_0$  la variable aleatoria que representa el tiempo de vida de las mujeres que tienen Diabetes tipo II en la comunidad de Zacapoaxtla, suponiendo que ésta se distribuye como una gama generalizada y por el algoritmo de Nelder Mead (apéndice E) se obtienen las estimaciones por máxima verosimilitud las cuales son:  $\hat{\alpha} = 13.1054$ ,  $\hat{k} = 1.184$  y  $\hat{\lambda} = 1.52108$ , es decir,  $T_0 \sim GG(\hat{\alpha} = 13.1054, \hat{k} = 1.184, \hat{\lambda} = 1.52108)$ , entonces sustituyendo en (4.2) se tiene que la función de riesgo de la variable aleatoria  $T$  dado un vector de covariables  $Z$  está dada por:

$$h(t; z) = \exp[\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2] \frac{\frac{1.52108}{13.1054 \Gamma(1.184)} \left(\frac{t}{13.1054}\right)^{(1.52108 * 1.184) - 1} \exp\left[-\left(\frac{t}{13.1054}\right)^{1.52108}\right]}{1 - I\left(1.184, \left(\frac{t}{13.1054}\right)^{1.52108}\right)}, \quad (4.3)$$

y usando las relaciones entre las funciones de densidad, supervivencia y riesgo se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$f(t; z) = \exp[\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2] \frac{1.52108}{12.1054\Gamma(1.184)} \left(\frac{t_0}{12.1054}\right)^{(1.52108*1.184)-1} \exp\left[-\left(\frac{t_0}{13.1054}\right)^{1.52108}\right] \left[1 - I\left(1.184, \left(\frac{t_0}{12.1054}\right)^{1.52108}\right)\right]^{\exp[\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2] - 1},$$

y

$$S(t; z) = \left[1 - I\left(1.184, \left(\frac{t_0}{13.1054}\right)^{1.52108}\right)\right]^{\exp[\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2] - 1}.$$

Utilizando los datos de pacientes con Diabetes mostrados en la Tabla 4.2, los cuales presentan censura por la derecha caracterizada por ser aleatoria, y dado el vector de covariables fijas  $Z = (Z_1, Z_2)$ , la función de verosimilitud queda de la forma:

$$L = \prod_{i \in D} \left[ \exp[\beta_1 z_{1i} + \beta_2 z_{2i}] \frac{1.52108}{13.1054\Gamma(1.184)} \left(\frac{t_i}{13.1054}\right)^{1.52108*1.184-1} \exp\left[-\left(\frac{t_i}{13.1054}\right)^{1.52108}\right] \right] \left[1 - I\left(1.184, \left(\frac{t_i}{13.1054}\right)^{1.52108}\right)\right]^{\exp[\beta_1 z_i] - 1} \prod_{i \in C} \left[ \left[1 - I\left(1.184, \left(\frac{t_i}{13.1054}\right)^{1.52108}\right)\right]^{\exp[\beta_1 z_{1i} + \beta_2 z_{2i}]}\right].$$

El problema se resuelve encontrando los valores de  $\beta = (\beta_1, \beta_2)$  tales que maximicen a la función de verosimilitud, por lo que utilizando el algoritmo de Nelder-Mead se obtuvieron las siguientes estimaciones:  $\hat{\beta}_1 = 0.5497$  y  $\hat{\beta}_2 = 0.00058$ , lo que nos dice que la covariable  $Z_2$ , que es la edad en la que se detectó la enfermedad, no es una variable significativa, sin embargo la covariable  $Z_1$ , que es el sexo, resultó ser significativa.

Ahora partiendo del modelo proporcional dado en (4.2) se tiene:

$$h(t; z) = \exp[\beta_1 z_1] \exp[\beta_2 z_2] h_0(t) = \exp[0.5497 z_1] \exp[0.00058 z_2] h_0(t),$$

la expresión  $\exp[0.00058 z_2] \approx 1 \forall z_2$  y  $\exp[0.5497 z_1] > 1$  cuando el individuo es hombre, es decir, la función de riesgo toma valores más grandes cuando los individuos son hombres.

En la Figura 4.4 se observa la función de riesgo acumulado para los pacientes con Diabetes tipo II, haciendo diferencia entre hombres y mujeres, de lo cual podemos observar que el valor de  $\beta_1$  sí es significativo y que el riesgo para los hombres es mayor.

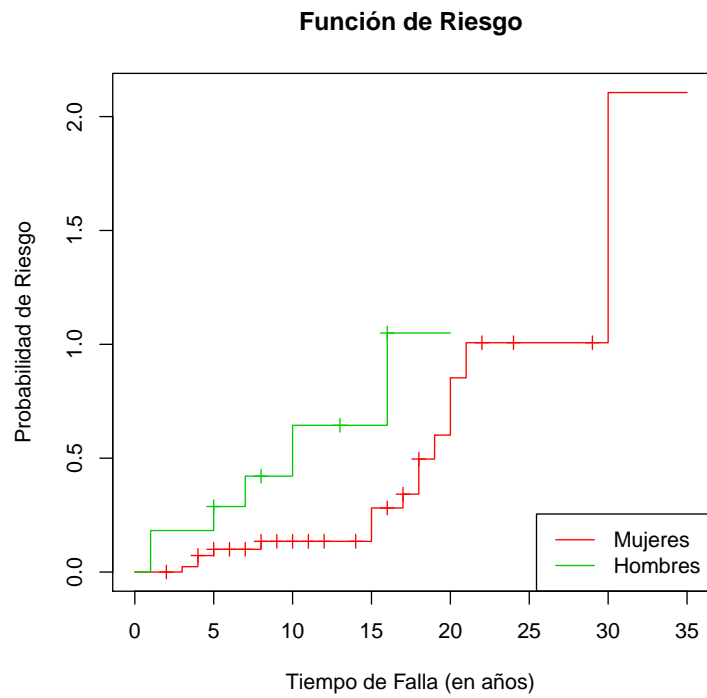


Figura 4.4: Función de Riesgo para hombres y mujeres.

## Capítulo 5

# Análisis y conclusiones

En el análisis de supervivencia existen diferentes tipos de distribuciones que pueden ser utilizadas para modelar los tiempos de vida, ésto debido a las diferentes formas de la función de riesgo que tales distribuciones pueden tomar, como ejemplos, tenemos a las distribuciones: weibull, gama, log-gama, exponencial, entre otras, sin embargo algunas de éstas distribuciones son casos particulares de la distribución gama generalizada, es decir, si  $X \sim W(\alpha, \beta)$  entonces  $X \sim GG(\alpha, \beta, k = 1)$ , si  $Y \sim G(\alpha, k)$  entonces  $Y \sim GG(\alpha, \beta = 1, k)$  y así para otras distribuciones.

Estas relaciones denotan la importancia de estudiar la distribución gama generalizada, la cual fue objeto de estudio en este trabajo, desarrollando dos algoritmos de búsqueda directa conocidos como el algoritmo de Nelder-Mead y algoritmos genéticos, cuyos programas fueron hechos en Mathematica para obtener las estimaciones de máxima verosimilitud de los parámetros de la distribución gama generalizada cuando se tiene una muestra completa y cuando existe censura por la derecha.

Se concluye que ambos algoritmos son buenos métodos para obtener las estimaciones de máxima verosimilitud, debido a que no es necesario utilizar información de la derivada, lo cual es una ventaja ya que la GG es una distribución de tres parámetros, y resolver las ecuaciones de verosimilitud por el método de la segunda derivada, implica resolver tres ecuaciones no lineales con tres incógnitas. Cuando la muestra es completa, se puede resolver por perfiles, sin embargo cuando se presenta censura esto ya no es posible, por lo que, el uso de métodos de búsqueda directa son recomendables para obtener las estimaciones.

De los resultados obtenidos, en el cálculo de las estimaciones de los parámetros, al considerar como modelo del fenómeno a la distribución gama generalizada, se puede decir que el algoritmo de Nelder-Mead funciona bien cuando se tiene un buen simplex inicial, por lo que una propuesta para determinar tal simplex se da en el apéndice C. En este trabajo se observó que éste algoritmo converge más rápido que el algoritmo genético.

La ventaja de utilizar el algoritmo genético, es que no se necesita un simplex inicial, ni siquiera un punto inicial como en el método de Newton-Raphson, la selección de los que serán los "padres" es completamente aleatoria, además de que este algoritmo realiza la búsqueda del máximo evaluando en un conjunto de datos y no lo hace de punto en punto, esta es una ventaja ya que la búsqueda dentro del conjunto de posibles soluciones es más rápida.

Otra ventaja de ambos métodos es que pueden encontrar el máximo de funciones  $n - dimensional$ , por lo que éstos se pueden utilizar para obtener los parámetros de regresión en el modelo de vida acelerada paramétrico, suponiendo un vector  $n - dimensional$   $Z$  de covariables fijas.

Con respecto al caso, en la aplicación a los pacientes con Diabetes, se logró mejorar el ajuste que se había presentado al modelar los datos con una distribución weibull, por lo que ahora concluimos que los datos de pacientes, con Diabetes tipo II siguen una distribución gama generalizada con parámetros  $\hat{\alpha} = 13.164$ ,  $\hat{k} = 1.0704$  y  $\hat{\beta} = 1.53281$ . Además del análisis que se hizo sobre estos datos incluyendo las covariables sexo y edad en la que se detectó la Diabetes, se concluye que la edad en la que se detecto no aumenta o disminuye el riesgo de fallecer a causa de esta enfermedad, sin embargo, ser hombre sí aumenta el riesgo de fallecer a causa de la Diabetes tipo II.

Por último concluimos que a pesar de que la Diabetes es una enfermedad de larga duración existen factores que pueden influir en esta enfermedad como es el peso del paciente cuando se le detecta la enfermedad, es por eso que en trabajos futuros será de interés incluir covariables cuyos valores cambien a lo largo del estudio, manteniendo como modelo del tiempo de vida a la distribución gama generalizada

## Apéndice A

# Programa para obtener las estimaciones de máxima verosimilitud por el método de Nelder-Mead.

En este apéndice se muestra el programa hecho en mathematica, el cual se utilizó para obtener las estimaciones de máxima verosimilitud de la distribución gama generalizada de los pacientes con Diabetes tipo II en la comunidad de Zacapoaxtla, en este programa se obtienen las estimaciones de los 3 parámetros de la GG y se utilizo el simplex inicial dado por los vértices:

$$x_1 = (13, 0.5, 1.5)$$

$$x_2 = (13.5, 0.7, 1.6)$$

$$x_3 = (14, 0.8, 1.7)$$

$$x_4 = (14.5, 0.5, 1.8)$$

El cual fue obtenido por el método que se explica en el apéndice C

```

datos1 = Import["Diabetes2015.txt", "Table"];
Do [mi = datos1[[i, 1]], {i, 1, 56}]
Table [mi, {i, 1, 56}];
n = 56;
r = 25;
ρ = 1;
δ = 2;
γ = 0.5;
σ = 0.5;
y1 = {13, 0.5, 1.5};
y2 = {13.5, 0.7, 1.6};
y3 = {14, 0.8, 1.7};
y4 = {14.5, 0.5, 1.8};
56
f[x-] = - (∏i=1r (  $\frac{x[[3]]}{x[[1]]\text{Gamma}[x[[2]]]}$  (  $\frac{m_i}{x[[1]]}$  )x[[3]]*x[[2]]-1 Exp [ - (  $\frac{m_i}{x[[1]]}$  )x[[3]] ] )
( ∏i=r+1n ( ( 1 -  $\frac{1}{\text{Gamma}[x[[2]]]}$  Gamma [ x[[2]], 0, (  $\frac{m_i}{x[[1]]}$  )x[[3]] ] ) ) ) )
Part::partd : Part specification x[[3]] is longer than depth of object. >>
Part::partd : Part specification x[[1]] is longer than depth of object. >>
Part::partd : Part specification x[[2]] is longer than depth of object. >>
General::stop : Further output of Part::partd will be suppressed during this calculation. >>
-  $\frac{1}{\text{Gamma}[x[[2]]]^{56}}$  2-64+64x[[2]]x[[3]] 3-23+23x[[2]]x[[3]] 5-16+16x[[2]]x[[3]] 7-5+5x[[2]]x[[3]] 17-3+3x[[2]]x[[3]] 866723-1+x[[2]]x[[3]]
b = {f [y4], f [y3], f [y2], f [y1]} ;
c = Sort[b];
If [f [y1] == c[[1]], x1 = y1, If [f [y1] == c[[2]], x2 = y1, If [f [y1] == c[[3]], x3 = y1, x4 = y1]]];
If [f [y2] == c[[1]], x1 = y2, If [f [y2] == c[[2]], x2 = y2, If [f [y2] == c[[3]], x3 = y2, x4 = y2]]];
If [f [y3] == c[[1]], x1 = y3, If [f [y3] == c[[2]], x2 = y3, If [f [y3] == c[[3]], x3 = y3, x4 = y3]]];
If [f [y4] == c[[1]], x1 = y4, If [f [y4] == c[[2]], x2 = y4, If [f [y4] == c[[3]], x3 = y4, x4 = y4]]];
While [f [x4] - f [x1] > (f [x4] - f [x1]) * 10-1,
xc = {1/3 (x1[[1]] + x2[[1]] + x3[[1]]), 1/3 (x1[[2]] + x2[[2]] + x3[[2]]), 1/3 (x1[[3]] + x2[[3]] + x3[[3]])};
xr = (1 + ρ)xc - ρ x4;
If [f [x1] ≤ f [xr] < f [x3], If [f [xr] > f [x2], x4 = x3; x3 = xr, x4 = x3; x3 = x2;
x2 = xr, If [f [xr] < f [x1], xe = (1 + ρδ)xc - ρδx4;
If [f [xe] < f [xr], x4 = x3;
x3 = x2; x2 = x1;
x1 = xe, x4 = x3;
x3 = x2; x2 = x1; x1 = xr], If [f [x3] ≤ f [xr] < f [x4], xce = (1 + ργ)xc - ργx4;
If [f [xce] ≤ f [xr], If [f [xce] > f [x3], x4 = xce, If [f [x2] < f [xce] < f [x3], x4 = x3; x3 = xce,
If [f [x1] < f [xce] < f [x2], x4 = x3; x3 = x2;
x2 = xce, x4 = x3; x3 = x2;
x2 = x1, x1 = xce]], y2 = x1 + σ (x2 - x1); y3 = x1 + σ (x3 - x1);
y4 = x1 + σ (x4 - x1); b = {f [y4], f [y3], f [y2], f [x1]} ; c = Sort[b];
If [f [x1] == c[[1]], x1 = x1, If [f [x1] == c[[2]], x2 = x1, If [f [x1] == c[[3]], x3 = x1, x4 = x1]]];
If [f [y2] == c[[1]], x1 = y2, If [f [y2] == c[[2]], x2 = y2, If [f [y2] == c[[3]], x3 = y2, x4 = y2]]];
If [f [y3] == c[[1]], x1 = y3, If [f [y3] == c[[2]], x2 = y3, If [f [y3] == c[[3]], x3 = y3, x4 = y3]]];

```

```

If[f[y4]==c[[1]],x1=y4,If[f[y4]==c[[2]],x2=y4,If[f[y4]==c[[3]],x3=y4,x4=y4]]],
xci=(1-gamma)xc+gamma*x4;
If[f[xci]<f[x4],If[f[xci]>f[x3],x4=xci,If[f[x2]<f[xci]<f[x3],x4=x3;x3=xci,
If[f[x1]<f[xci]<f[x2],x4=x3;x3=x2;
x2=xci,x4=x3;x3=x2;
x2=x1;x1=xci]],y2=x1+sigma(x2-x1);y3=x1+sigma(x3-x1);
y4=x1+sigma(x4-x1);b={f[y4],f[y3],f[y2],f[x1]};c=Sort[b];
If[f[x1]==c[[1]],x1=x1,If[f[x1]==c[[2]],x2=x1,If[f[x1]==c[[3]],x3=x1,x4=x1]];
If[f[y2]==c[[1]],x1=y2,If[f[y2]==c[[2]],x2=y2,If[f[y2]==c[[3]],x3=y2,x4=y2]];
If[f[y3]==c[[1]],x1=y3,If[f[y3]==c[[2]],x2=y3,If[f[y3]==c[[3]],x3=y3,x4=y3]];
If[f[y4]==c[[1]],x1=y4,If[f[y4]==c[[2]],x2=y4,If[f[y4]==c[[3]],x3=y4,x4=y4]]];
]Print[x1," ",x2," ",x3]
{13.164,1.07049,1.53281}{13.164,1.07049,1.53281}

```



## Apéndice B

# Programa para obtener las estimaciones de máxima verosimilitud por el método de algoritmos genéticos.

En este apéndice se muestra el programa hecho para obtener las estimaciones de máxima verosimilitud para la distribución gama generalizada para pacientes con Diabetes tipo II.



```

Do [s3i = {si[[28]], si[[29]], si[[30]], si[[31]], si[[32]], si[[33]],
si[[34]], si[[35]], si[[36]], si[[37]], si[[38]], si[[39]], si[[40]]} ,
{i, 1, 44}]
Do [r1i = α1 + FromDigits [s1i, 2] * (β1 - α1) / (2μ1 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [r2i = α2 + FromDigits [s2i, 2] * (β2 - α2) / (2μ2 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [r3i = α3 + FromDigits [s3i, 2] * (β3 - α3) / (2μ3 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [ri = {r1i, r2i, r3i} , {i, 1, 44}]
Do [ai = RandomInteger[{1, 44}], {i, 1, 44}]
Do [bi = RandomInteger[{1, 44}], {i, 1, 44}]
Do [If [f [rai] <= f [rbi] , si = sbi , si = sai] , {i, 1, 44}]
Do [s1i = {si[[1]], si[[2]], si[[3]], si[[4]], si[[5]], si[[6]],
si[[7]], si[[8]], si[[9]], si[[10]], si[[11]], si[[12]], si[[13]],
si[[14]]} , {i, 1, 44}]
Do [s2i = {si[[15]], si[[16]], si[[17]], si[[18]], si[[19]], si[[20]],
si[[21]], si[[22]], si[[23]], si[[24]], si[[25]], si[[26]], si[[27]]} ,
{i, 1, 44}]
Do [s3i = {si[[28]], si[[29]], si[[30]], si[[31]], si[[32]], si[[33]],
si[[34]], si[[35]], si[[36]], si[[37]], si[[38]], si[[39]], si[[40]]} ,
{i, 1, 44}]
Do [r1i = α1 + FromDigits [s1i, 2] * (β1 - α1) / (2μ1 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [r2i = α2 + FromDigits [s2i, 2] * (β2 - α2) / (2μ2 - 1) // N, {i, 1, 44}]
Do [r3i = α3 + FromDigits [s3i, 2] * (β3 - α3) / (2μ3 - 1) // N, {i, 1, 44}]
z = Table[0, {i, 1, 44}];
i = 0;
d = 0;
While[i ≤ 44,
d = RandomInteger[{1, 44}];
If[z[[d]] == 0, z[[d]] = i; i++, ]
]
n2 = Table[Random[Integer, {1, 40}], {44}];
Do [qi = n2[[i]], {i, 1, 44}]
Table[{i, si, ri, " ", z[[i]], " ", qi} , {i, 1, 44}] // MatrixForm
Cruce
i = 2;
j = 1;
While[i ≤ 44,
pci = {If [1 <= qj, sz[[j]][[1]], sz[[j+1]][[1]]] ,
If [2 <= qj, sz[[j]][[2]], sz[[j+1]][[2]]] ,
If [3 <= qj, sz[[j]][[3]], sz[[j+1]][[3]]] ,
If [4 <= qj, sz[[j]][[4]], sz[[j+1]][[4]]] ,
If [5 <= qj, sz[[j]][[5]], sz[[j+1]][[5]]] ,
If [6 <= qj, sz[[j]][[6]], sz[[j+1]][[6]]] ,
If [7 <= qj, sz[[j]][[7]], sz[[j+1]][[7]]] ,
If [8 <= qj, sz[[j]][[8]], sz[[j+1]][[8]]] ,
If [9 <= qj, sz[[j]][[9]], sz[[j+1]][[9]]] ,

```

```

If [10<=qj, sz[j]] [[10]], sz[j+1] [[10]] ,
If [11<=qj, sz[j]] [[11]], sz[j+1] [[11]] ,
If [12 ≤ qj, sz[j]] [[12]], sz[j+1] [[12]] ,
If [13<=qj, sz[j]] [[13]], sz[j+1] [[13]] ,
If [14<=qj, sz[j]] [[14]], sz[j+1] [[14]] ,
If [15<=qj, sz[j]] [[15]], sz[j+1] [[15]] ,
If [16<=qj, sz[j]] [[16]], sz[j+1] [[16]] ,
If [17<=qj, sz[j]] [[17]], sz[j+1] [[17]] ,
If [18<=qj, sz[j]] [[18]], sz[j+1] [[18]] ,
If [19<=qj, sz[j]] [[19]], sz[j+1] [[19]] ,
If [20<=qj, sz[j]] [[20]], sz[j+1] [[20]] ,
If [21<=qj, sz[j]] [[21]], sz[j+1] [[21]] ,
If [22<=qj, sz[j]] [[22]], sz[j+1] [[22]] ,
If [23<=qj, sz[j]] [[23]], sz[j+1] [[23]] ,
If [24<=qj, sz[j]] [[24]], sz[j+1] [[24]] ,
If [25<=qj, sz[j]] [[25]], sz[j+1] [[25]] ,
If [26<=qj, sz[j]] [[26]], sz[j+1] [[26]] ,
If [27<=qj, sz[j]] [[27]], sz[j+1] [[27]] ,
If [28<=qj, sz[j]] [[28]], sz[j+1] [[28]] ,
If [29<=qj, sz[j]] [[29]], sz[j+1] [[29]] ,
If [30<=qj, sz[j]] [[30]], sz[j+1] [[30]] ,
If [31<=qj, sz[j]] [[31]], sz[j+1] [[31]] ,
If [32<=qj, sz[j]] [[32]], sz[j+1] [[32]] ,
If [33<=qj, sz[j]] [[33]], sz[j+1] [[33]] ,
If [34<=qj, sz[j]] [[34]], sz[j+1] [[34]] ,
If [35<=qj, sz[j]] [[35]], sz[j+1] [[35]] ,
If [36<=qj, sz[j]] [[36]], sz[j+1] [[36]] ,
If [37<=qj, sz[j]] [[37]], sz[j+1] [[37]] ,
If [38<=qj, sz[j]] [[38]], sz[j+1] [[38]] ,
If [39<=qj, sz[j]] [[39]], sz[j+1] [[39]] ,
If [40<=qj, sz[j]] [[40]], sz[j+1] [[40]] } ;
j = j + 2;
i = i + 2;
i = 1;
j = 1;
While[i ≤ 44,
pci = { If [1<=qi, sz[j+1]] [[1]], sz[j] [[1]] ,
If [2<=qi, sz[j+1]] [[2]], sz[j] [[2]] ,
If [3<=qi, sz[j+1]] [[3]], sz[j] [[3]] ,
If [4<=qi, sz[j+1]] [[4]], sz[j] [[4]] ,
If [5<=qi, sz[j+1]] [[5]], sz[j] [[5]] ,
If [6<=qi, sz[j+1]] [[6]], sz[j] [[6]] ,

```

```

If [7<=qi, sz[[j+1]][[7]], sz[[j]][[7]] ,
If [8<=qi, sz[[j+1]][[8]], sz[[j]][[8]] ,
If [9<=qi, sz[[j+1]][[9]], sz[[j]][[9]] ,
If [10<=qi, sz[[j+1]][[10]], sz[[j]][[10]] ,
If [11<=qi, sz[[j+1]][[11]], sz[[j]][[11]] ,
If [12<=qi, sz[[j+1]][[12]], sz[[j]][[12]] ,
If [13<=qi, sz[[j+1]][[13]], sz[[j]][[13]] ,
If [14<=qi, sz[[j+1]][[14]], sz[[j]][[14]] ,
If [15<=qi, sz[[j+1]][[15]], sz[[j]][[15]] ,
If [16<=qi, sz[[j+1]][[16]], sz[[j]][[16]] ,
If [17<=qi, sz[[j+1]][[17]], sz[[j]][[17]] ,
If [18<=qi, sz[[j+1]][[18]], sz[[j]][[18]] ,
If [19<=qi, sz[[j+1]][[19]], sz[[j]][[19]] ,
If [20<=qi, sz[[j+1]][[20]], sz[[j]][[20]] ,
If [21<=qi, sz[[j+1]][[21]], sz[[j]][[21]] ,
If [22<=qi, sz[[j+1]][[22]], sz[[j]][[22]] ,
If [23<=qi, sz[[j+1]][[23]], sz[[j]][[23]] ,
If [24<=qi, sz[[j+1]][[24]], sz[[j]][[24]] ,
If [25<=qi, sz[[j+1]][[25]], sz[[j]][[25]] ,
If [26<=qi, sz[[j+1]][[26]], sz[[j]][[26]] ,
If [27<=qi, sz[[j+1]][[27]], sz[[j]][[27]] ,
If [28<=qi, sz[[j+1]][[28]], sz[[j]][[28]] ,
If [29<=qi, sz[[j+1]][[29]], sz[[j]][[29]] ,
If [30<=qi, sz[[j+1]][[30]], sz[[j]][[30]] ,
If [31<=qi, sz[[j+1]][[31]], sz[[j]][[31]] ,
If [32<=qi, sz[[j+1]][[32]], sz[[j]][[32]] ,
If [33<=qi, sz[[j+1]][[33]], sz[[j]][[33]] ,
If [34<=qi, sz[[j+1]][[34]], sz[[j]][[34]] ,
If [35<=qi, sz[[j+1]][[35]], sz[[j]][[35]] ,
If [36<=qi, sz[[j+1]][[36]], sz[[j]][[36]] ,
If [37<=qi, sz[[j+1]][[37]], sz[[j]][[37]] ,
If [38<=qi, sz[[j+1]][[38]], sz[[j]][[38]] ,
If [39<=qi, sz[[j+1]][[39]], sz[[j]][[39]] ,
If [40<=qi, sz[[j+1]][[40]], sz[[j]][[40]] } ;
i = i + 2;
j = j + 2;
Mutación
pm = 0.025;
Do [pmi = {If [Random[] > pm, pci[[1]], If [pci[[1]]==0, 1, 0] ,
If [Random[] > pm, pci[[2]], If [pci[[2]]==0, 1, 0] ,
If [Random[] > pm, pci[[3]], If [pci[[3]]==0, 1, 0] ,
If [Random[] > pm, pci[[4]], If [pci[[4]]==0, 1, 0] ,

```

```

If [Random] > pm, pci[[5]], If [pci[[5]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[6]], If [pci[[6]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[7]], If [pci[[7]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[8]], If [pci[[8]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[9]], If [pci[[9]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[10]], If [pci[[10]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[11]], If [pci[[11]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[12]], If [pci[[12]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[13]], If [pci[[13]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[14]], If [pci[[14]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[15]], If [pci[[15]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[16]], If [pci[[16]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[17]], If [pci[[17]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[18]], If [pci[[18]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[19]], If [pci[[19]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[20]], If [pci[[20]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[21]], If [pci[[21]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[22]], If [pci[[22]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[23]], If [pci[[23]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[24]], If [pci[[24]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[25]], If [pci[[25]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[26]], If [pci[[26]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[27]], If [pci[[27]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[28]], If [pci[[28]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[29]], If [pci[[29]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[30]], If [pci[[30]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[31]], If [pci[[31]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[32]], If [pci[[32]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[33]], If [pci[[33]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[34]], If [pci[[34]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[35]], If [pci[[35]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[36]], If [pci[[36]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[37]], If [pci[[37]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[38]], If [pci[[38]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[39]], If [pci[[39]]==0, 1, 0] ,
If [Random] > pm, pci[[40]], If [pci[[40]]==0, 1, 0] } , {i, 1, 44}
Do [pm1i = {pmi[[1]], pmi[[2]], pmi[[3]], pmi[[4]], pmi[[5]],
pmi[[6]], pmi[[7]], pmi[[8]], pmi[[9]], pmi[[10]], pmi[[11]],
pmi[[12]], pmi[[13]], pmi[[14]]} , {i, 1, 44}
Do [pm2i = {pmi[[15]], pmi[[16]], pmi[[17]], pmi[[18]], pmi[[19]],
pmi[[20]], pmi[[21]], pmi[[22]], pmi[[23]], pmi[[24]], pmi[[25]],
pmi[[26]], pmi[[27]]} , {i, 1, 44}
Do [pm3i = {pmi[[28]], pmi[[29]], pmi[[30]], pmi[[31]], pmi[[32]],
pmi[[33]], pmi[[34]], pmi[[35]], pmi[[36]], pmi[[37]], pmi[[38]],
pmi[[39]], pmi[[40]]} , {i, 1, 44}

```

Do [pr1<sub>i</sub> = α<sub>1</sub> + FromDigits [pm1<sub>i</sub>, 2] \* (β<sub>1</sub> - α<sub>1</sub>) / (2<sup>μ<sub>1</sub></sup> - 1) // N, {i, 1, 44}]  
 Do [pr2<sub>i</sub> = α<sub>2</sub> + FromDigits [pm2<sub>i</sub>, 2] \* (β<sub>2</sub> - α<sub>2</sub>) / (2<sup>μ<sub>2</sub></sup> - 1) // N, {i, 1, 44}]  
 Do [pr3<sub>i</sub> = α<sub>3</sub> + FromDigits [pm3<sub>i</sub>, 2] \* (β<sub>3</sub> - α<sub>3</sub>) / (2<sup>μ<sub>3</sub></sup> - 1) // N, {i, 1, 44}]

Reducción

h = Join [Table [prm<sub>i</sub>, {i, 1, 44}], Table [r<sub>i</sub>, {i, 1, 44}]] ;  
 h1 = Sort [Join [Table [f [prm<sub>i</sub>], {i, 1, 44}], Table [f [r<sub>i</sub>], {i, 1, 44}]]] ;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[45]], r<sub>1</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[45]], i++; r<sub>1</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[46]], r<sub>2</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[46]], i++; r<sub>2</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[47]], r<sub>3</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[47]], i++; r<sub>3</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[48]], r<sub>4</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[48]], i++; r<sub>4</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[49]], r<sub>5</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[49]], i++; r<sub>5</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[50]], r<sub>6</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[50]], i++; r<sub>6</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[51]], r<sub>7</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[51]], i++; r<sub>7</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[52]], r<sub>8</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[52]], i++; r<sub>8</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[53]], r<sub>9</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[53]], i++; r<sub>9</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[54]], r<sub>10</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[54]], i++; r<sub>10</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[55]], r<sub>11</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[55]], i++; r<sub>11</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[56]], r<sub>12</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[56]], i++; r<sub>12</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[57]], r<sub>13</sub> = h[[i]],  
 While [f[h[[i]]] ≠ h1[[57]], i++; r<sub>13</sub> = h[[i]]]  
 i = 1;  
 If [f[h[[i]]]==h1[[58]], r<sub>14</sub> = h[[i]],

```

While [f[h[[i]]] ≠ h1[[58]], i++; r14 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[59]], r15 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[59]], i++; r15 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[60]], r16 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[60]], i++; r16 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[61]], r17 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[61]], i++; r17 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[62]], r18 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[62]], i++; r18 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[63]], r19 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[63]], i++; r19 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[64]], r20 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[64]], i++; r20 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[65]], r21 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[65]], i++; r21 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[66]], r22 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[66]], i++; r22 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[67]], r23 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[67]], i++; r23 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[68]], r24 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[68]], i++; r24 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[69]], r25 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[69]], i++; r25 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[70]], r26 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[70]], i++; r26 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[71]], r27 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[71]], i++; r27 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[72]], r28 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[72]], i++; r28 = h[[i]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[73]], r29 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[73]], i++; r29 = h[[i]]

```

```

i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[74]], r30 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[74]], i++; r30 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[75]], r31 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[75]], i++; r31 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[76]], r32 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[76]], i++; r32 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[77]], r33 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[77]], i++; r33 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[78]], r34 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[78]], i++; r34 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[79]], r35 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[79]], i++; r35 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[80]], r36 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[80]], i++; r36 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[81]], r37 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[81]], i++; r37 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[82]], r38 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[82]], i++; r38 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[83]], r39 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[83]], i++; r39 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[84]], r40 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[84]], i++; r40 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[85]], r41 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[85]], i++; r41 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[86]], r42 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[86]], i++; r42 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[87]], r43 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[87]], i++; r43 = h[[i]]]
i = 1;
If [f[h[[i]]]==h1[[88]], r44 = h[[i]],
While [f[h[[i]]] ≠ h1[[88]], i++; r44 = h[[i]]]
NuevaGeneración

```

```

Do [r1i = ri[[1]], {i, 1, 44}]
Do [r2i = ri[[2]], {i, 1, 44}]
Do [r3i = ri[[3]], {i, 1, 44}]
Do [x1i = Round [(r1i - α1) * ((β1 - α1) / (2μ1 - 1))-1], {i, 1, 44}]
Do [s1i = IntegerDigits [x1i, 2, 14], {i, 1, 44}]
Do [x2i = Round [(r2i - α2) * ((β2 - α2) / (2μ2 - 1))-1], {i, 1, 44}]
Do [s2i = IntegerDigits [x2i, 2, 13], {i, 1, 44}]
Do [x3i = Round [(r3i - α3) * ((β3 - α3) / (2μ3 - 1))-1], {i, 1, 44}]
Do [s3i = IntegerDigits [x3i, 2, 13], {i, 1, 44}]
Do [si = Join [s1i, s2i, s3i], {i, 1, 44}]
Do [ri = {r1i, r2i, r3i}, {i, 1, 44}]
Table [{si, ri}, {i, 1, 44}] // MatrixForm

```

## Apéndice C

# Propuesta del Simplex Inicial

Como se mencionó anteriormente el algoritmo de Nelder-Mead es conocido por ser un algoritmo de búsqueda directa, es decir utiliza sólo la información de la función objetivo para encontrar el mínimo (máximo), lo cual es una ventaja sobre otros métodos numéricos que utilizan las derivadas para encontrar el mínimo (máximo), sin embargo una de las dificultades encontradas en este algoritmo es la elección del simplex inicial ya que una mala elección de éste nos puede llevar a un máximo local y no el máximo global que se necesita.

Para el caso de la distribución gama generalizada, suponiendo que se tiene una muestra completa, se propone un método para obtener los estimadores de máxima verosimilitud utilizando el algoritmo de Nelder-Mead, el cuál es un método que mezcla el programa general del algoritmo de Nelder-Mead para estimar 3 variables de la gama generalizada y un nuevo programa del algoritmo de Nelder-Mead por perfiles.

Para el algoritmo de Nelder-Mead por perfiles, se fija un valor específico del parámetro  $k$  y se usa el algoritmo de Nelder-Mead para dos variables, la razón de fijar a  $k$  es porque facilita la obtención de los otros parámetros ya que la función gama para este caso es “fija”, además de que para este algoritmo el simplex inicial consta de 3 vectores con dos entradas, los cuales el único requisito que se pide es que no sea un simplex grande, la razón es porque la función de verosimilitud al ser evaluada en los vértices se hace muy cercana a cero y produce una indeterminación.

Una vez elegido el simplex inicial para el algoritmo de Nelder-Mead con dos variables se corre el programa, se obtiene los estimadores para  $\alpha$  y  $\beta$ , se incrementa a  $k$  en 0.5 y se repite la iteración utilizando el mismo simplex inicial, así se continua hasta que para un  $k$  específico se produzca una indeterminación, se comparan los estimadores obtenidos para los diferentes valores de  $k$  y se escogen los valores de  $k$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  que maximicen a la función de verosimilitud, una vez obtenido este valor se genera un simplex de 4 vértices con 3 entradas cada uno, de manera que el simplex sea pequeño y esté cercano al punto obtenido por el método anterior, este será utilizado para el

## APÉNDICE C. PROPUESTA DEL SIMPLEX INICIAL

---

algoritmo de Nelder-Mead de 3 variables.

## Apéndice D

# Medidas de Entropía

El concepto de entropía de una variable aleatoria se puede definir en términos de su distribución de probabilidad, la cual puede ser utilizada como una medida de incertidumbre por lo que a menor entropía se considera un mejor ajuste del modelo, se utilizará el criterio de información de Akaike (AIC) y el Criterio de información Bayesiano (BIC) para comparar los estimadores obtenidos por el algoritmo de Nelder-Mead y por el algoritmo genético, para ello se tienen las siguientes definiciones:

**Definición D.1** Sea  $X$  una variable aleatoria discreta con función de densidad dada por  $f_X(x)$ , se define a la entropía de  $f$  como

$$H(f) = - \sum_{a \in A} P[f = a] \log(P[f = a]).$$

Esta definición se puede generalizar al caso continuo como se muestra en la siguiente definición:

**Definición D.2** Sea  $X$  una variable aleatoria continua con función de densidad dada por  $f_X(x)$ , se define a la entropía de  $f$  como

$$H(f) = - \int_{-\infty}^{\infty} f_X(x) \log f_X(x) dx = E[-\log(f_X(x))].$$

bajo la suposición de que la integral existe.

Sea  $X$  una variable aleatoria tal que  $X \sim GG(\alpha, k, \beta)$  la medida de entropía de esta distribución por la definición D.2 es:

$$H(GG) = \int_0^{\infty} \frac{\beta}{\alpha \Gamma(k)} \left(\frac{x}{\alpha}\right)^{\beta k - 1} \exp\left[-\left(\frac{x}{\alpha}\right)^{\beta}\right] \log\left[\frac{\beta}{\alpha \Gamma(k)} \left(\frac{x}{\alpha}\right)^{\beta k - 1} \exp\left[-\left(\frac{x}{\alpha}\right)^{\beta}\right]\right] dx$$

**APÉNDICE D. MEDIDAS DE ENTROPÍA**  
**D.1. CRITERIO DE INFORMACIÓN DE AKAIKE Y CRITERIO DE INFORMACIÓN**  
**BAYESIANO**

---

$$\Rightarrow -\log[\beta] + \log[\Gamma[k]] - k\beta E[\log X] + k\beta \log[\alpha] + E[\log X] + \frac{1}{\alpha^\beta} E[X^\beta], \quad (\text{D.1})$$

y utilizando que:

$$1. E[\log X] = \log[\alpha] + \frac{1}{\beta} \Psi(k)$$

$$2. E[X^\beta] = \frac{\alpha^\beta \Gamma[1+k]}{\Gamma[k]}$$

se tiene que:

$$H(GG) = \log[\alpha] + \log[\Gamma[k]] + k - \log[\beta] + \left(\frac{1}{\beta} - k\right) \Psi(k)$$

Además se puede mostrar que:

$$\overline{\text{Log}(x)} = E[\log(X)],$$

y

$$\bar{x}^\beta = E[X^\beta],$$

donde  $\overline{\text{Log}(x)} = \frac{\sum_{i=1}^n \text{Log}[x_i]}{n}$  y  $\bar{x}^\beta = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^\beta}{n}$ ,

por lo que D.1 se puede escribir como

$$\hat{H}(GG) = - \left( \text{Log}[\hat{\beta}] - \hat{k} \hat{\beta} \text{Log}[\hat{\alpha}] - \text{Log}[\Gamma[\hat{k}]] + (\hat{k} \hat{\beta} - 1) \overline{\text{Log}x} - \frac{\bar{x}^\beta}{\hat{\alpha}^{\hat{\beta}}} \right).$$

Así se tiene que:

$$\hat{H}(GG) = \frac{-l(\hat{\alpha}, \hat{k}, \hat{\beta})}{n}. \quad (\text{D.2})$$

## D.1. Criterio de Información de Akaike y Criterio de Información Bayesiano

El criterio de información de Akaike (AIC) fue propuesto por Hirotugu Akaike como una medida de bondad de ajuste de un modelo estadístico, el cual está basado en el concepto de entropía y puede ser utilizado como una herramienta para escoger un modelo, dado un conjunto de datos, existen muchos modelos que pueden ajustar estos datos, por lo que el mejor modelo será el que tenga el menor valor de AIC, así se tiene la siguiente definición:

**APÉNDICE D. MEDIDAS DE ENTROPIA**  
**D.1. CRITERIO DE INFORMACIÓN DE AKAIKE Y CRITERIO DE INFORMACIÓN**  
**BAYESIANO**

---

**Definición D.3** *El Criterio de Información de Akaike está dado por:*

$$AIC = 2k - 2\text{Log}[L(\hat{\theta})],$$

*donde  $k$  es el número de parámetros del modelo y  $L$  es el valor máximo de la función de verosimilitud del modelo estimado.*

Usando 9 se tiene que para el caso de la gama generalizada el AIC está dado por:

$$AIC = 2n\hat{H}(GG) + 2k.$$

El criterio de Información Bayesiano es otro criterio utilizado para la selección de un modelo, así tenemos la siguiente definición:

**Definición D.4** *El criterio de Información Bayesiano (BIC) está dado por:*

$$BIC = k\text{Log}[n] - 2\text{Log}[L(\hat{\theta})]$$

*donde  $k$  es el número de parámetros del modelo y  $L$  es el valor máximo de la función de verosimilitud del modelo estimado.*

Por lo que para el caso de la gama generalizada se tiene que:

$$BIC = 2n\hat{H}(GG) + k\text{Log}[n]$$



## Apéndice E

Programa para obtener las estimaciones de los coeficientes de regresión en el modelo de riesgo proporcional paramétrico.

```

datos = Import["BCC.txt", "Table"];
Do [mi = datos[[i, 3]], {i, 1, 56}];
Do [si = datos[[i, 2]], {i, 1, 56}];
Do [di = datos[[i, 5]], {i, 1, 56}];
n = 56;
r = 25;
α = 13.10;
k = 1.18;
λ = 1.52;
ρ = 1;
δ = 2;
γ = 0.5;
σ = 0.5;
y1 = {-0.5851, 0.0100};
y2 = {-0.5043, 0.008};
y3 = {0.0002128, 0.0002128};
f[x-] = - (∏i=1r (Exp [x[[1]]si + x[[2]]di]  $\frac{\lambda}{\alpha \text{Gamma}[k]}$  ( $\frac{m_i}{\alpha}$ )(λk-1) Exp [- ( $\frac{m_i}{\alpha}$ )λ]
( $\frac{1}{\text{Gamma}[k]}$  Gamma [k, ( $\frac{m_i}{\alpha}$ )λ] Exp[x[[1]]si+x[[2]]di]-1)
∏i=r+1n ( $\frac{1}{\text{Gamma}[k]}$  Gamma [k, ( $\frac{m_i}{\alpha}$ )λ] Exp[x[[1]]si+x[[2]]di]))
b = {f [y3], f [y2], f [y1]} ;
c = Sort[b];
If [f [y1] == c[[1]], x1 = y1, If [f [y1] == c[[2]], x2 = y1, x3 = y1]] ;
If [f [y2] == c[[1]], x1 = y2, If [f [y2] == c[[2]], x2 = y2, x3 = y2]] ;
If [f [y3] == c[[1]], x1 = y3, If [f [y3] == c[[2]], x2 = y3, x3 = y3]] ;
x1
x2
x3
{0.0002128, 0.0002128}
{-0.5043, 0.008}
{-0.5851, 0.01}
While [f [x3] - f [x1] > (f [x3] - f [x1]) * 10-1,
xc = {1/2 (x1[[1]] + x2[[1]]), 1/2 (x1[[2]] + x2[[2]])} ;
xr = 2xc - x3;
If [f [x1] ≤ f [xr] < f [x2], x3 = x2; x2 = xr, If [f [xr] < f [x1], xe = (1 + ρδ)xc - ρδx3
; If [f [xe] < f [xr], x3 = x2; x2 = x1;
x1 = xe, x3 = x2; x2 = x1; x1 = xr], If [f [x2] ≤ f [xr] < f [x3], xce = (1 + ργ)xc - ργx3;
If [f [xce] ≤ f [xr], If [f [xce] > f [x2], x3 = xce, If [f [x1] < f [xce] < f [x2], x3 = x2;
x2 = xce, x3 = x2; x2 = x1; x1 = xce], y2 = x1 + σ (x2 - x1); y3 = x1 + σ (x3 - x1);
If [f [x1] < f [y2]; f [x1] < f [y3], x1 = x1; If [f [y2] < f [y3], x2 = y2; x3 = y3, x3 = y2;
x2 = y3 ], If [f [x2] < f [x1] < f [y3], x3 = y3; x2 = x1; x1 = y2,
If [f [x3] < f [x1] < f [y2], x3 = y2; x2 = x1; x1 = y3, If [f [x1] > f [y2]; f [x1] > f [y3],
x3 = x1; If [f [y2] < f [y3], x1 = y2; x2 = y3, x1 = y3; x2 = y2]]]]], xci = (1 - γ)xc + γx3;
If [f [xci] < f [x3], If [f [xci] > f [x2], x3 = xci, If [f [x1] < f [xci] < f [x2], x3 = x2;
x2 = xci, x3 = x2; x2 = x1; x1 = xci], y2 = x1 + σ (x2 - x1); y3 = x1 + σ (x3 - x1);

```

```

If [ $f[x_1] < f[y_2]; f[x_1] < f[y_3], x_1 = x_1; \text{If}[f[y_2] < f[y_3], x_2 = y_2; x_3 = y_3, x_3 = y_2; x_2 = y_3]$  ],
If [ $f[x_2] < f[x_1] < f[y_3], x_3 = y_3; x_2 = x_1; x_1 = y_2, \text{If}[f[x_3] < f[x_1] < f[y_2], x_3 = y_2; x_2 = x_1; x_1 = y_3,$ 
  If [ $f[x_1] > f[y_2]; f[x_1] > f[y_3], x_3 = x_1; \text{If}[f[y_2] < f[y_3], x_1 = y_2; x_2 = y_3, x_1 = y_3; x_2 = y_2]$ ]]]]]]];
]
Print [ $x_1, " ", x_2, " ", x_3$ ];
{0.549749, 0.000587291} {0.549749, 0.00058729}{0.549749, 0.000587291}

```



# Bibliografía

- [1] Cox, D. R. Oakes, D. (1984). Analysis of Survival Data. London, New York : Chapman and Hall.
- [2] Darwin, C. (1859). On the Origin of Species by Means of Natural Selection, Murray, London.
- [3] Godoy Aguilar, Angel Manuel. (2009), Introducción al análisis de supervivencia con R. Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma de México.
- [4] Goldberg, D.E., "Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning". (1989), Addison- Wesley Publishing Company.
- [5] Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática. *http* :   
*//www.inegi.org.mx/sistemas/mexicocifras/default.aspx?src = 487&e = 21.*
- [6] Kalbfleisch John D., Ross L. Prentice. (2002). The Statistical Analysis of Failure Time Data. Ontario, Canada.: Wiley Interscience.
- [7] Kelley, C. T. (1999), Iterative methods for optimization. SIAM.
- [8] Lawless Jerald F. (2002). Statistical Models and Methods for Lifetime Data. Canada: Wiley Interscience.
- [9] Leon Harter, H. (1967). Maximum-Likelihood Estimation of the Parameters of a Four-Parameter Generalized Gamma Population from Complete and Censored Samples. Technometrics, 9, 159-165.
- [10] Prabhakar Murthy, D. N., Min Xie, Renyan Jiang. (2003). Weibull Models. New Jersey: Wiley series in probability and statistics.
- [11] R Development Core Team.(2000). Introducción a R, Notas sobre R: Un entorno de programación para análisis de datos y gráficos.
- [12] Stacy E. W. and Mihram G. A. (1965). Parameter Estimation for a Generalized Gamma Distribution. Technometrics, 7, 349-358.

**BIBLIOGRAFÍA**  
**BIBLIOGRAFÍA**

---

- [13] Tamayo Pérez, Karen Gabriela, Conceptos del análisis de supervivencia y una aplicación para pacientes con diabetes tipo II. (2015) Tesis de licenciatura , Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- [14] Zapatero Moreno, Ma. José; Alegre Martínez, Jesús y Pacheco Bonrostro, Joaquín. (2013). Análisis de algunas metaheurísticas creadas a partir de "Optimización Gravitatoria". 2013, VII Encuentro Internacional Anales de ASEPUMA Sitio web: <http://www.uv.es/asepuma2011/comunicaciones/0902.pdf>
- [15] Wolfram Mathematica Tutorial collections. (2008). MATHEMATICS AND ALGORITHMS.