ITEA (2000), Vol. 96A N.° 3, 235-253

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA, UNA HERRAMIENTA ESTADÍSTICA PARA DATOS DE LONGEVIDAD

V. Ducrocq*, E.A. Gómez**

* Station de Génétique Quantitative et Appliquée Institut National de la Recherche Agronomique, 78352- Jouy-en-Josas, Francia

** Departamento Producción Animal y Ciencia de los Alimentos, Universidad Cardenal Herrera CEU, 46113 Moncada, Valencia, España

RESUMEN

Los registros de longevidad tienen dos características particulares por las que requieren herramientas estadísticas especiales. Primera, parte de los datos suelen estar censurados: sólo se conoce un límite inferior de la verdadera longevidad, e.g. cuando los animales están aún vivos. Bajo ciertas asunciones es posible definir la correcta contribución a la verosimilitud de tales registros. Por consiguiente, la metodología de verosimilitud puede ser aplicada de manera estándar. En segundo lugar, las variables explicativas son a menudo dependientes del tiempo. El concepto de función de riesgo, definida como el límite de la tasa de mortalidad en el tiempo t condicionada a la supervivencia en el tiempo t, permite la modelización de las relaciones entre la longevidad y estas covariables. En modelos de riesgos proporcionales, se describe la función de riesgo de un animal como el producto de una función de referencia y una función exponencial de las covariables. Esta formulación permite una interpretación intuitiva del efecto de cada covariable en términos de riesgo relativo de muerte. Se han propuesto extensiones del método a modelos mixtos, incluyendo efectos genéticos, así como métodos para la estimación de los componentes de varianza correspondientes. Tras una extensa presentación de las bases teóricas, se presentan dos ejemplos para ilustrar las características y los usos potenciales del análisis de supervivencia: la evaluación genética de toros basada en la longevidad de las hijas y un análisis del efecto de aparición de enfermedades sobre el desecho.

Palabra clave: Análisis de supervivencia, Longevidad, Modelo de riesgos profesionales, Modelo de Cox.

SUMMARY

Longevity records have two unique features requiring special statistical tools: first, part of the data is often censored: only a lower bound of the true longevity is known, e.g., when the animals are still alive. Under certain assumptions, it is possible to define the correct likelihood contribution of such records. Then, standard likelihood methodology can be applied. Second, explanatory variables are often time-dependent (their value changes with time). The concept of hazard function, defined as the limiting rate of death at time t, conditional upon survival to time t, allows a natural modeling of the relationship between longevity and these covariates. In proportional hazards models, the hazard function of an animal is described as the product of a baseline function and

an exponential function of the covariates. This formulation allows an intuitive interpretation of the effect of each covariate in terms of relative risk of dying. Extensions to mixed models, e.g., with inclusion of genetic effects have been proposed, as well as methods for the estimation of the corresponding variance components. After a long presentation of the background, two examples are presented to illustrate the features and potential uses of survival analysis: a genetic evaluation of bulls based on the longevity of their daughters and an analysis of the effect of disease occurrence on culling.

Key words: Survival analysis, Longevity, Proportional hazard models, Cox model.

Introducción

El objetivo de los análisis de supervivencia es analizar las medidas positivas que describen la "amplitud" del intervalo entre un punto origen y un punto final. A menudo, el punto final (normalmente llamado "fallo") corresponde a la muerte o al desecho y la longitud desde el origen hasta el fin se mide en días, meses, años. Pero el punto final puede también corresponder a la aparición de cualquier tipo de suceso, v.gr., recuperación después de una enfermedad o éxito tras una inseminación, etc.

La motivación para un tratamiento estadístico especial de los datos de supervivencia se ilustra mucho mejor con un ejemplo. En la figura 1 se representa la tasa de gallinas ponedoras todavía vivas a t días del nacimiento en cuatro grupos con unas 6.000 aves cada uno.

La particularidad de este ejemplo es que el punto final (muerte) no fue observado en

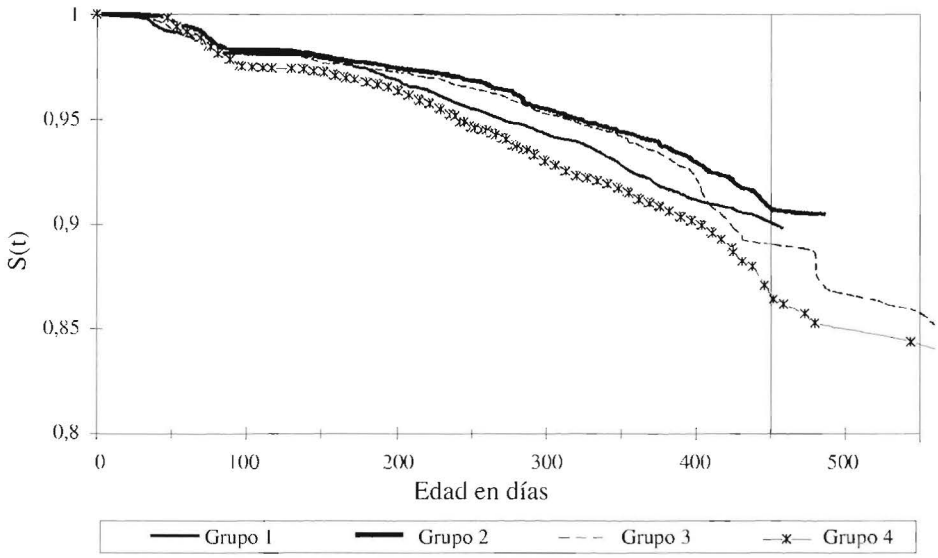


Figura 1. Curvas de supervivencia de 4 grupos de gallinas ponedoras

el 85-90% de las gallinas: están todavía vivas al final del período en estudio. Sus registros (en los que la fecha de baja se reemplaza por la fecha final del estudio) todavía proporcionan una inestimable información: da una idea del límite inferior de su "verdadera longevidad". Este fenómeno se denomina censura y el análisis de supervivencia puede ser descrito grosso modo como el arte de combinar observaciones censuradas y no censuradas en un único análisis (KALBFLEISCH y PRENTICE, 1980).

Para subrayar las ventajas de un tratamiento estadístico apropiado, consideremos la alternativa más común para analizar dichos datos: con objeto de evitar la censura, podemos colocarnos en un valor particular t de la escala temporal transformando cada registro de datos en un carácter 0-1, según la gallina esté o no viva en el tiempo t. Además, la elección de t no es trivial: con t = 100 días las diferencias entre grupos en porcentaje de supervivientes son pequeñas y poco claras, con t = 500 no disponemos de datos en dos de los grupos a los que no se les permitió alcanzar este punto final, con t = 450 la ordenación de los grupos es clara, pero no es la misma que con t = 400. Los grupos 1 y 3 tenían supervivencias similares hasta t = 400 pero por alguna razón la tasa de supervivencia fue mayor en el grupo 1 desde entonces. Los análisis de supervivencia utilizan de la manera más eficiente toda la información disponible a lo largo de las curvas de supervivencia y no se restringen a observaciones puntuales arbitrariamente definidas.

Se presentan a continuación los conceptos básicos sobre los cuales se construye el análisis de supervivencia, y cómo estos conceptos pueden adaptarse y extenderse a situaciones con modelos cada vez más complejos. Los principales objetivos serán: 1) describir cómo se combina realmente la información de los registros censurados y no censurados y 2) de donde provienen las mejoras sustanciales frente a métodos alternativos de análisis de longevidad.

Métodos

Los análisis de supervivencia usan los mismos conceptos fundamentales que otros campos de la estadística. En particular, se asientan sobre el principio de verosimilitud para la estimación de parámetros que describen los datos de modo paramétrico o no paramétrico. Se utilizarán técnicas de máxima verosimilitud siguiendo los mismos procedimientos y conduciendo a las mismas propiedades que en los problemas de la estadística clásica.

Función de riesgo y construcción de la verosimilitud

Una dificultad conceptual es la definición de la contribución a la función de verosimilitud de una observación censurada. Con objeto de derivar esta contribución, es útil la definición de las funciones específicas, que están directamente relacionadas con las funciones de distribución más usuales, como la función de distribución acumulada

$$F(t) = \text{Prob}\,[\,T < t] \qquad [1]$$

en que T representa el tiempo de fallo real, y la función de densidad f(t):

$$f(t) = \lim_{\partial t \to 0} \frac{\text{Prob}\left[t \le T < t + \partial t\right]}{\partial t} = \frac{d\,F(t)}{dt} \qquad [2]$$

Las funciones específicas más importantes utilizadas en análisis de supervivencia son las funciones de supervivencia S(t)

$$S(t) = \text{Prob}\,[\,T \ge t] = 1 - F(t) \qquad [3]$$

y la función de riesgo $\lambda(t)$ que indica la tasa instantánea de fallos (muerte) en el tiempo t condicionada a la supervivencia hasta t

$$\lambda(t) = \lim_{\partial t \to 0} \frac{\text{Prob}\left[t \le T < t + \partial t \mid T \ge t\right]}{\partial t} \quad [4]$$

$\lambda(t)$ mide el riesgo de muerte en el tiempo t, entre los animales vivos en ese instante.

Todas estas funciones están relacionadas. En particular:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d \log S(t)}{dt}$$

$$\text{y} \quad S(t) = \exp\left\{-\int_0^t \lambda(u)\, du\right\} \quad [5]$$

Es esencial recordar las relaciones expresadas en [5]: la modelización de la función de riesgo no es fundamentalmente diferente de la de una función de densidad, siendo posible pasar de una a otra. Además, la primera es más conveniente: por ejemplo, si la función de riesgo permanece constante en el tiempo ($\lambda(t) = \lambda$ = constante), la segunda expresión de [5] indica que $S(t) = \exp\{-\lambda t\}$, que es la función de supervivencia de una distribución exponencial. Contrastar la asunción de que $\lambda(t)$ es constante en el tiempo parece más fácil que contrastar si la función de densidad es de la forma $f(t) = \lambda \exp\{\lambda t\}$.

Otra importante definición necesaria es la de censura aleatoria: podemos imaginar que para cada animal i hay un tiempo de fallo T_i y un tiempo de censura C_i aunque sólo uno de los dos es observable: T_i para una observación no censurada (en este caso sabemos que el tiempo de censura hubiera ocurrido después de $t = T_i$), C_i para una observación censurada (en este caso, sabemos que la muerte hubiera ocurrido después de $t = C_i$). La variable aleatoria a analizar es $Y_i = \min(T_i, C_i)$, i.e., el momento en que de los dos sucesos (fallo o censura) uno ocurre.

En el caso de censura aleatoria se asume que T_i y C_i son independientes. Una situación típica en que no es válida esta asunción es cuando los animales son excluidos del experimento de supervivencia cuando presentan señales de que morirán pronto. Si asumimos censura aleatoria, subestimaremos el riesgo en estos animales.

En el caso de censura aleatoria (¡y sólo entonces!), la distribución de los tiempos de censura C_i no proporciona ninguna información sobre la distribución de T_i y puede demostrarse que la contribución a la verosimilitud será:

- Para una observación no censurada $f(y_i)$ = valor de la función de densidad en el instante del fallo y [6]
- Para una observación censurada $S(y_i)$ = valor de la función de supervivencia en el instante de censura.

Las contribuciones condicionalmente independientes de todos los registros se multiplican para obtener la función de verosimilitud completa. Si se elige una forma paramétrica para f(.) o de manera equivalente para $\lambda(.)$, es posible la estima de los parámetros relevantes de la función maximizando la función de verosimilitud o su logaritmo. En muestras de gran tamaño, las propiedades de las estimas máximo verosímiles se mantienen.

Las funciones de distribución clásicas utilizadas para analizar poblaciones homogéneas se detallan en KALBFLEISCH y PRENTICE (1980), COX y OAKES (1984), KLEIN y MOESCHBERGER (1997). Se incluyen la función exponencial (con función de riesgo constante), la distribución gamma, la distribución de Weibull (una generalización de la distribución exponencial con dos parámetros: $S(t) = \exp\{-(\lambda t)^p\}$) y la distribución log-normal.

Estimación no paramétrica

Un método típico para una elección adecuada de la forma de la función de densidad f(.) de una variable aleatoria es estimar su función de distribución acumulada de manera empírica (o de manera equivalente su función de supervivencia empírica), utilizando [3] y comparando su forma con las distribuciones paramétricas conocidas. Estas distribuciones paramétricas deben ser adaptadas para considerar la censura. Sea $T_{[k]}$ los tiempos de fallos ordenados en el tiempo. Para cada $T_{[k]}$ podríamos contar cuántos animales estaban "en riesgo" (podían haber muerto en $T_{[k]}$) y cuántos murieron realmente. Sean estos números n_k y d_k. La relación entre n_k y n_{k+1} depende de la censura: por ejemplo, si en un tiempo de fallo $T_{[k]}$, n_k=100 animales en riesgo, 5 mueren y 10 se censuran entre $T_{[k]}$ y $T_{[k+1]}$, el número de animales en riesgo en $T_{[k+1]}$ será n_{k+1}=85. La función de supervivencia empírica puede calcularse utilizando la fórmula de KAPLAN-MEIER (KAPLAN y MEIER, 1958):

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{k \mid T_{[k]} < t} \left(\frac{n_k - d_k}{n_k} \right) \qquad [7]$$

La estima de la función de supervivencia de Kaplan-Meier juega un papel clave cuando queremos contrastar si la densidad de una variable tiempo de fallo pertenece a una familia en particular de las funciones paramétricas. Por ejemplo, si una gráfica del log $\hat{S}_{KM}(t)$ frente a t presenta una línea recta con pendiente λ desde el origen, podremos concluir que puede utilizarse una distribución exponencial con parámetro λ para ajustar los datos. De manera similar, un test gráfico para la adecuación a una función de distribución de Weibull consiste en contrastar una gráfica

$$\log \left[-\log \hat{S}_{KM}(t) \right] \text{ frente a } \log t$$

si da una línea recta (la pendiente y el punto de corte en ordenadas coincide con funciones de los parámetros λ y ρ de Weibull). Estos tests se han realizado para los datos de la Figura 1. En el caso estudiado, no se recomendaba la función de Weibull si se tomaba el nacimiento como punto de origen, pero sí que era asumible una función de Weibull cuando el punto de origen era el momento en que la gallina era alojada (figura 2 y DUCROCQ *et al.*, 2000).

Modelos de regresión

Sea $x = ((x_1 .. x_n)'$ un vector de variables explicativas de las que podría depender el tiempo de fallo. Las x_j pueden ser covariables continuas o discretas. Se han propuesto diferentes vías para asociar la función de riesgo $\lambda(t)$ y x. La más popular se basa en el concepto de modelo de riesgos proporcionales (PHM; COX, 1972), en los que:

$$\lambda(t ; x) = \lambda_0(t) \exp\{x'\beta\} \qquad [8]$$

siendo β un vector de coeficientes de regresión, $\lambda_0(t)$ es la función de riesgo base y representa el proceso de envejecimiento de la población total (de manera conceptual, actúa como una media). La segunda parte, $\exp\{x'\beta\}$ representa un término dependiente de las características propias de los animales con covariables x. Es siempre positiva y actúa de manera multiplicativa sobre la función de riesgo base.

Dada la relación entre $\lambda(t)$ y f(t) obtenida en [5], la expresión [8] es otra manera de definir el modelo como si se tratara de un análisis de regresión regular (mediante la caracterización de la distribución f(.) del vector residual $e = y - E[y] = y - x'\beta$). El nombre de modelos de riesgo proporcionales proviene de la siguiente propiedad: sean $\lambda_A(t)$ y $\lambda_B(t)$ las funciones de riesgo de dos

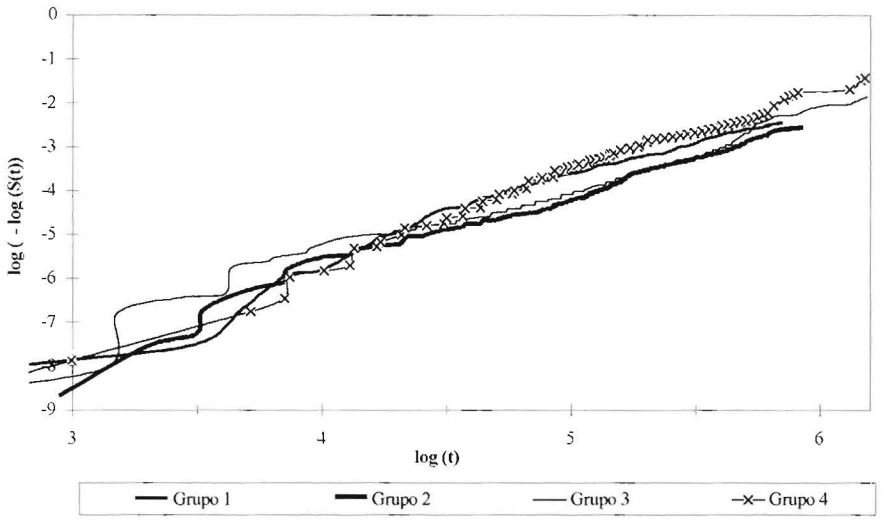


Figura 2. Test gráfico para la asunción de la función Weibull
(los mismos grupos de ponedores que en figura 1, t = días desde que se alojan,
S(t)= estima de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia para cada grupo)

animales con vectores asociados de covariables x_A y x_B respectivamente. El cociente de estos dos riesgos

$$\frac{\lambda_A(t)}{\lambda_B(t)} = \frac{\lambda(t\,;\,x_A)}{\lambda(t\,;\,x_B)} = \frac{\lambda_0(t)\exp\{x_A'\beta\}}{\lambda_0(t)\exp\{x_B'\beta\}} = \quad [9]$$

$$= \exp\{(x_A - x_B)'\beta\} = \text{constante}$$

no depende del tiempo. Las funciones de riesgo de estos animales son proporcionales. Si la constante es igual a 2, en cualquier momento, el animal A tiene el doble de probabilidad de fallo que el animal B. Esta simple interpretación intuitiva de los coeficientes de regresión en los modelos de riesgos proporcionales explica su gran popularidad.

Para la función de riesgo base $\lambda_0(.)$ en [8] podemos elegir cualquier forma paramétrica (exponencial, Weibull, lognormal, etc.). Además, es relativamente fácil derivar, computar y maximizar la función de verosimilitud completa, usando las contribuciones definidas en [6] para registros censurados y no censurados. Esto proporciona estimas máximo verosímiles de los parámetros de la densidad base y de β. También es posible dejar a $\lambda_0(.)$ totalmente arbitraria. La expresión [8] define entonces un modelo de regresión semiparamétrico conocido como modelo de Cox (Cox, 1972). La característica más atractiva de este modelo es que permite la estimación de los coeficientes de regresión en β sin hacer asunciones sobre la forma de $\lambda_0(.)$. El procedimiento desarrollado por Cox se basa en la definición de la función de verosimilitud parcial que es la parte de la función de verosimilitud completa que no depende de $\lambda_0(t)$. La verosimilitud parcial también admite otras justificaciones formales. En particular, puede ser obtenida como la verosimilitud marginal de los rangos de los tiempos de fallo y contiene toda la información sobre el orden en que los animales mueren. Una vez se ha estimado β maximizando la verosimilitud parcial, se puede computar una estima de la función de

riesgo de referencia $\lambda_0(.)$ o de la función de supervivencia base $S_0(.)$ (asumiendo que $\beta = \hat{\beta}$ y usando un método similar al que conduce a la estima de Kaplan-Meier $S_{KM}(.)$). Permite así el uso de contrastes gráficos (como se presentó previamente) para contrastar la validez de una forma paramétrica particular para la función base.

En algunos casos, podría ser inadecuado asumir una función de riesgo base común para todos los animales, en los modelos de riesgo proporcionales. En el ejemplo de las gallinas ponedoras, si aparece una enfermedad o se produce un súbito cambio de temperatura en un grupo, la asunción de una función base común para todos los grupos no es válida. En esta situación, es posible estratificar los datos en S estratos y asumir una función base diferente $\lambda_{0,s}(.)$ para cada estrato s (s=1,...S)

$$\lambda(t\,;\,x,\,s) = \lambda_{0,s}(t)\exp\{x'\beta\} \qquad [10]$$

De nuevo, la función base para cada estrato puede tener una forma paramétrica conocida o ser arbitraria. En la construcción de la verosimilitud (posiblemente parcial), las contribuciones de cada estrato se combinan. El uso de la estratificación conduce a un contraste gráfico de las asunciones de riesgos proporcionales: si la asunción es verificada, las $\lambda_{0,s}(.)$ son proporcionales. En las gallinas ponedoras, un modelo estratificado indica que las asunciones de riesgos proporcionales se mantienen entre grupos (DUCROCQ *et al.*, 2000).

Covariables dependientes del tiempo

Se ha venido asumiendo que las variables x no cambian con el tiempo. Es por ejemplo el caso para covariables independientes como el sexo (en muchas situaciones), raza, grupo o rebaño, peso inicial, edad al primer parto. Pero otras covariables de interés varían con el tiempo. Por ejemplo, una variable como "año" o "estación" influyen sobre la variable tiempo de fallo porque recogen todos los cambios climáticos, económicos y epidemiológicos ocurridos desde un período hasta el siguiente. De forma similar, si queremos estudiar el efecto de una enfermedad sobre el tiempo de muerte, será casi siempre incorrecto asumir que el animal está enfermo desde el día 1 hasta la muerte. El modelo de riesgos proporcionales puede extenderse a situaciones en que las covariables se modifican en el tiempo (KALBFLEISCH y PRENTICE, 1980; COX y OAKES, 1984; KLEIN y MOESCHBERGER, 1997).

$$\lambda(t\,;\,x(t)) = \lambda_0(t)\exp\{x(t)'\beta\} \qquad [11]$$

donde x(t) es el vector de covariables siendo algunas de ellas función del tiempo. Para facilidad computacional, nos autorrestringiremos al caso particular de covariables dependientes del tiempo que cambien a nuevos valores en momentos específicos y que permanezcan constantes por tramos. Por ejemplo, un variable x_j podría representar la variable que indica si un animal está enfermo (GRÖHN *et al.*, 1997):

- $x_j(t) = 0$ si el animal está sano en el instante t, v.gr., entre el punto de origen de los datos de aparición de la enfermedad y también desde la fecha de recuperación hasta la nueva aparición de la enfermedad o la muerte o la censura.

- $x_j(t) = 1$ si el animal está enfermo en el instante t.

La expresión [11] implica que la asunción de riesgo proporcional [9] se mantiene dentro de cada intervalo en el que los $x_j(t)$ permanecen constantes; pero el cociente entre riesgos puede cambiar de un intervalo al siguiente. Esta extensión es muy importante. En mi opinión, representa el mayor

avance en el arte de modelizar datos de supervivencia porque permite una descripción precisa y detallada de las variaciones a lo largo del tiempo del ambiente que conduce al fallo.

Presentaremos otro ejemplo para ilustrar esta característica. Es de todos conocido que las políticas de desecho en rebaños de vacuno lechero están cambiando continuamente: en cada rebaño dependen de consideraciones económicas (precio de la leche y de las vacas de desecho), de cambios en el tamaño del rebaño (en rebaños en expansión las vacas son eliminadas con menos celeridad) que puede depender de la cuota de referencia, disponibilidad de novillas para reemplazo, disponibilidad de forraje, etc. En los análisis de los caracteres más clásicos como producción de leche o tipo los cambios en las condiciones ambientales en un rebaño a lo largo del tiempo son tenidos en cuenta por el efecto de año-rebaño (-estación) o grupo de contemporáneas en que se registró el dato. Esto no es posible con un carácter como longitud de la vida productiva: asumir un solo grupo de contemporáneas no tiene sentido porque animales con muy diferentes longitudes de vida son contemporáneos solamente durante un corto período de tiempo. Pero si definimos año-rebaño como dependiente del tiempo, entonces parece posible asociar tantos efectos año-rebaño como sea preciso a cada registro: 2 si el animal vive 2 años, 10 si falla cuando tiene 10 años. Todo ello conduce a una modelización precisa de los cambios en la política de desecho a lo largo del tiempo, como aparece en la figura 3.

La inclusión de covariables dependientes del tiempo en modelos de riesgos proporcionales es una herramienta muy poderosa para la modelización aunque tiene dos inconvenientes:

• Hace que la interpretación sea muy difícil en algunas ocasiones (KALBFLEISH y PRENTICE, 1980); en particular cuando el cambio de la variable dependiente del tiempo está relacionado con el proceso que con-

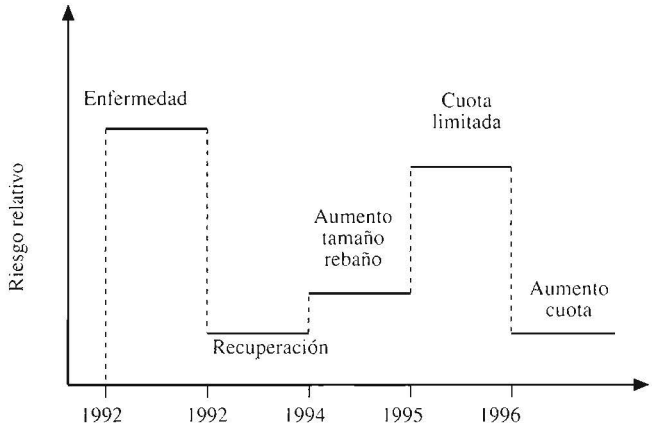


Figura 3. Ilustración sobre la modelización de los cambios en la política de desecho a lo largo del tiempo (v.gr., debido a los sucesos indicados en el gráfico) usando un efecto año-rebaño dependiente del tiempo

duce al desecho. Por ejemplo, si estudiamos el efecto de una enfermedad sobre el desecho de vacas lecheras, parece razonable corregir por producción de leche: es menos probable eliminar las mejores vacas que las peores. Si la incidencia de la enfermedad es mayor en las mejores, la no corrección por producción de leche puede conducir al siguiente resultado absurdo: la aparición de la enfermedad "protege" a la vaca frente al desecho... Por otro lado, si la consecuencia de la enfermedad es solamente una reducción brusca de la producción de leche y se elimina a las vacas enfermas por baja producción, la inclusión de la producción de leche como factor de corrección en el modelo puede conducir igualmente a la estúpida conclusión de que la enfermedad no tiene efecto sobre el desecho. Por tanto, un análisis apropiado debería incluir ambos tipos de modelos, una comparación de los resultados y un estudio de las pautas de cambio en el tiempo de la variable dependiente del tiempo. Entonces, conclusiones muy relevantes pueden ser indicadas: v.gr., el efecto de la enfermedad sobre la eliminación es importante, pero es completamente (o parcialmente, o en absoluto) debido a sus efectos sobre la producción de leche (GRÖHN *et al.*, 1998; BEAUDEAU *et al.*, 2000).

• Hace que la computación sea más dificultosa. Los programas comerciales como SAS o BMDP pueden ser extremadamente ineficientes cuando tratamos con covariables dependientes del tiempo, en particular porque son muy generales. Esto ha limitado su uso durante mucho tiempo, incluso para problemas de tamaño moderado y ha sido la principal motivación para el desarrollo de un software específico, el "Survival Kit" (DUCROCQ y SÖLKNER, 1994, 1998b) para su aplicación a gran escala en la mejora genética animal.

Modelos de fragilidad

Los modelos de riesgos proporcionales, paramétricos o no, pueden ser extendidos para la inclusión de efectos aleatorios (v.gr., genéticos) como en los modelos mixtos habituales. Los estadísticos suelen referir los modelos mixtos de supervivencia como modelos de fragilidad (VAUPEL *et al.*, 1979; CLAYTON y CUZIK, 1985).

El término de fragilidad v_m se define como una variable aleatoria no observada que cambia de forma multiplicativa el riesgo de los individuos o grupos de individuos. Cuando se define un v_m para cada individuo m:

$$\lambda(t\,;\,x,\,m) = \lambda_0(t)\, v_m \exp\{x'\beta\} \quad [12]$$

el componente de fragilidad extrae parte de la variación no observada entre individuos y por tanto permite la corrección de la posible discrepancia (sobredispersión) entre la verdadera varianza de las observaciones y la especificada por el modelo. Cuando v_m se define para un grupo de individuos, v.gr., todas las hijas de un macho m, describe las características compartidas no observables (genéticas, en este caso) que actúan sobre el riesgo de cada miembro del grupo. En todos los casos, una sencilla transformación $s_m = \log v_m$ permite la inclusión del término de fragilidad en la parte exponencial de los modelos de riesgos proporcionales. Si z representa el vector de incidencia para los efectos aleatorios $s=\{s_m\}$, el modelo mixto de supervivencia puede escribirse como:

$$\lambda(t\,;\,x,\,z) = \lambda_0(t) \exp\{x'\beta + z's\} \quad [13]$$

$\lambda_0(.)$ puede tener forma paramétrica o ser arbitraria. La expresión [13] puede extenderse para incluir funciones de riesgo base estratificadas o covariables dependientes del tiempo y/o aleatorias.

De manera tradicional, se ha supuesto una función gamma para el término de fragilidad v_m (o de manera equivalente una distribución log-gamma para el efecto aleatorio s_m) debido a su flexibilidad y conveniencia matemática. También se han propuesto otras distribuciones, v.gr., distribuciones estables positivas o distribuciones gausianas invertidas (HOUGAARD, 1986). Desgraciadamente estas distribuciones carecen del atractivo teórico de la distribución normal comúnmente utilizada en mejora animal cuando se asume un modelo poligénico infinitesimal. Sin embargo, se ha demostrado que las estimas obtenidas para los parámetros de la función gamma de v_m eran muy grandes, al menos en vacuno lechero (DUCROCQ *et al.*, 1988b). La distribución gamma tiende a una distribución log-normal a medida que los parámetros aumentan de valor (KALBFLEISH y PRENTICE, 1980) y s_m puede considerarse (al menos aproximadamente) normalmente distribuido. Por tanto, se ha sugerido una distribución normal multivariante de $s=\{s_m\}$ para tener en cuenta las relaciones genéticas entre animales (DUCROCQ, 1987).

Distintos enfoques han sido propuestos para la estima de los parámetros de la función de fragilidad: KLEIN (1992) sugería el uso del algoritmo EM, con estimación iterativa de $v=\{v_m\}$, los coeficientes de regresión β y la distribución base de riesgo acumulado con un modelo Cox, seguido por la estimación de los parámetros de la distribución de fragilidad dado $\hat{v}$. Cuando se combina un modelo Weibull con un término de fragilidad gamma, FOLLMANN y GOLDBERG (1988) mostraron que el término de fragilidad puede ser integrado algebraicamente fuera de la función de verosimilitud. La misma propiedad ha sido utilizada en un contexto bayesiano por DUCROCQ *et al.* (1988a), DUCROCQ (1994), RICARD Y FOURNET-HANOCQ (1997). También se han sugerido técnicas de Monte-Carlo (CLAYTON, 1991; KORSGAARD *et al.*, 1998); pero su uso para grandes masas de datos con modelo complejos (v.gr., con covariables dependientes del tiempo) podría ser computacionalmente costoso. De nuevo en un contexto bayesiano, se ha propuesto una aproximación laplaciana para la densidad marginal posterior de los hiperparámetros de la distribución de v o s (DUCROCQ y CASELLA, 1996). La validez de esta técnica se ha mostrado vía simulación. La característica atractiva es su amplia aplicabilidad a grandes masas de datos, en situaciones en las que la función de riesgo base es arbitraria (modelos de COX) o paramétrica (v.gr., modelos de WEIBULL), en que los términos de fragilidad están correlacionados según una matriz de relaciones conocida, o en modelos más generales con covariables estratificadas y/o dependientes del tiempo.

El Survival Kit

Como se ha indicado previamente, la intención primera del Survival Kit (DUCROCQ y SÖLKNER, 1984, 1998b) era llenar el vacío de software disponible para los mejoradores animales que tienden a usar masas de datos extremadamente grandes y quieren estimar efectos aleatorios. Los datos pueden ser analizados asumiendo modelos de COX, modelos Weibull o modelos con datos agrupados (en caso de datos discretos, PRENTICE y GLOECKLER, 1978). Estos modelos pueden incluir covariables continuas o discretas (posiblemente dependientes del tiempo) y funciones base separadas. Los efectos aleatorios pueden distribuirse de forma normal, normal multivariante (con matriz de parentesco) o como una función log-gamma. Se calcula el test del cociente de verosimilitudes y las curvas de supervivencia esperadas. Se incluye la estimación de los hiperparáme-

tros (v.gr., varianza genética) de los efectos aleatorios. Para aplicaciones de gran tamaño, v.gr., las evaluaciones genéticas nacionales de rutina, se ha escrito una versión del programa Weibull utilizando subrutinas C de dominio público, con objeto de limitar las operaciones de I/O comprimiendo los ficheros de datos. Se ha demostrado la factibilidad en aplicaciones a gran escala utilizando el Survival Kit por el éxito en las estimaciones de los parámetros genéticos para duración de vida productiva de vacas lecheras con más de 600.000 registros (DUCROCQ y SÖLKNER, 1998a) y la evaluación genética rutinaria para el mismo carácter en la raza Holstein en Francia que incluye unos 7,5 millones de vacas.

El Survival Kit es de libre disposición para su uso no comercial. Puede obtenerse a través de los autores (email: ducrocq@dga.jouy.inra.fr y soelkner@mail.boku.ac.at) o recuperándolo junto con el manual del usuario y algunos ejemplos en http://www.boku.ac.at/nuwi/popgen. Ha sido testado en PC (con compilador Fortran de Lahey) y sobre máquinas UNIX.

Ejemplos

Para ilustrar el uso potencial de los análisis de supervivencia, apuntamos brevemente dos aplicaciones: la implementación de una evaluación genética rutinaria de toros lecheros basada en la duración de la vida productiva de sus hijas y un análisis del efecto de la aparición de una enfermedad sobre el desecho.

Evaluación de padres

El primer intento para evaluar toros por longevidad de sus hijas utilizando técnicas de análisis de supervivencia se debe a SMITH (SMITH, 1993; SMITH y QUAAS, 1984). Se empleó un modelo de Cox estratificado por año de nacimiento de la vaca y con un efecto de grupo genético y un efecto de rebaño como únicos efectos fijos. La varianza de padre se obtuvo por un procedimiento ad hoc. Una extensión de este modelo ha sido utilizada en Austria (EGGER-DANNER, 1993), Alemania y Suiza. Los pasos para la actual evaluación genética fueron:

- El uso de un modelo de COX con covariables dependientes del tiempo como rebaño-año, estado de lactación y número de lactación para el análisis de duración de la vida productiva, en lugar de edad al desecho (DUCROCQ, 1987; DUCROCQ *et al.*, 1988a). La duración de la vida productiva se definía como el número de días entre el primer parto y la última fecha registrada.

- La demostración de que la función de riesgo base no paramétrica resultante podría ser aproximada precisamente por una función de riesgo de Weibull. Esta observación simplificaba los cálculos de manera considerable.

- La ilustración de la posibilidad de un enfoque de la longevidad funcional incluyendo en el modelo de Weibull una corrección dependiente del tiempo para desviación de producción de leche dentro de rebaño (DUCROCQ *et al.*, 1988a).

- La estimación de la varianza padre asumiendo una distribución log-gamma e integrando el efecto del padre fuera de la densidad posterior conjunta de todos los parámetros (DUCROCQ *et al.*, 1988b).

- Una mejor modelización de la parte ambiental, mostrando la influencia de la variación del tamaño del rebaño sobre el desecho, e incluyendo un efecto aleatorio rebaño-año-estación (DUCROCQ, 1994).

• La implementación de una evaluación genética de rutina de los toros lecheros en Francia, considerando solamente la longevidad funcional (corregida por producción). Los primeros resultados se obtuvieron en junio de 1997, y en la actualidad se realizan dos evaluaciones por año. El modelo es muy similar al resultante de un estudio preliminar realizado en vacas del Noreste de los Estados Unidos (datos sin publicar). Incluye los siguientes efectos fijos dependientes del tiempo: número de lactación x estado de lactación, año-estación, tamaño del rebaño x variación de este tamaño, desviación dentro de rebaño de la producción de leche y de los porcentajes de grasa y proteína. Además se incluyen dos efectos aleatorios: un efecto rebaño-año-estación distribuido como log-gamma y un efecto padre y abuelo materno distribuido como una normal multivariante (DUCROCQ y SÖLKNER, 1998a; DUCROCQ, 1999b). Modelos de evaluación similares han sido (o están siendo) implementados en Alemania, Suiza (VUKASINOVIC *et al.*, 1999), Austria, Holanda e Italia y están en estudio en Dinamarca, Suecia, Noruega, Canadá y Nueva Zelanda (no siempre para aplicaciones de rutina).

La complejidad del modelo se justifica por la necesidad de describir con precisión los cambios en las políticas de eliminación a lo largo del tiempo. Por ejemplo, aparece claramente que las vacas de rebaños en contracción o acabando su lactación al final del período de cuota (primer trimestre del calendario) tienen un mayor riesgo que las vacas en rebaños en expansión o que acaban su lactación en verano u otoño (DUCROCQ, 1994). La no consideración de estos efectos descuidaría una parte ambiental importante, reduciría nuestra capacidad para detectar diferencias genéticas entre machos y sesgaría su evaluación genética.

No es posible describir aquí en detalle todos los resultados obtenidos, aunque el cuadro 1 y las figuras 4 y 5 pueden dar una ilustración somera. El cuadro 1 muestra las principales características de los ficheros utilizados para la estimación de los parámetros genéticos y para la evaluación genética de rutina de las tres principales razas de Francia. Estos ficheros incluyen el número de vacas lecheras entre el primero de diciembre de 1984 y el 15 de mayo de 1997 y las hijas de los toros para inseminación. Para las vacas con primer parto previo a diciembre de 1984, sólo la parte correspondiente a lactaciones comenzadas después de esta fecha fueron utilizadas (registros truncados por la izquierda). Vacas con su última

Cuadro 1
Características de los ficheros de datos y resultados para las tres principales razas francesas

	Montbéliarde[1,2]	Normande[1,2]	Holstein[1]	Holstein[2]
Registros (total)	668.074	762.910	629.716	6.399.885
Censurados (%)	36,0	31,4	36,2	32,0
Truncados por la izquierda (%)	12,0	11,0	8,9	12,7
Padres	3.354	4.175	2.937	17.777
h^2 (%, escala logarítmica)	9,5	7,9	10,7	
h^2 (%, escala original)	14,1	11,8	15,9	

(1) Para la estimación de parámetros genéticos.
(2) Para la evaluación genética.

fecha de control 5 meses antes del tiempo de evaluación se consideraron aún vivas y sus registros fueron tratados como datos censurados.

La noción de heredabilidad en modelos mixtos de supervivencia merece un comentario. Como el modelo de Weibull es un caso particular de un modelo log-lineal (con una distribución de valores extremos para los residuos), la definición usual de heredabilidad (fracción de la varianza total de origen genético) puede ser aplicada en la escala log-lineal. Sin embargo, la heredabilidad en la escala log-lineal es de poca utilidad para el cálculo aproximado de los coeficientes de fiabilidad usando las fórmulas clásicas de los índices de selección, por ejemplo con una prueba de descendencia (DUCROCQ, 1999b). En cambio, se ha propuesto la definición de una heredabilidad aproximada en la escala observada y utilizarla en la fórmula del índice de selección junto con el número de descendientes no censurados (no con el número total de la progenie). De esta manera, se observó una coincidencia entre la fiabilidad realizada y predicha (DUCROCQ, 1999b). Pero la validez de este enfoque ha sido cuestionada por KORSGAARD *et al.* (1999). Un desarrollo más cuidadoso ha sido recientemente desarrollado y validado por YADZI *et al.* (2000b). Las nuevas fórmulas para la fiabilidad de la evaluación con un test de progenie y para la heredabilidad en la escala observada son

$$\text{Rel} = \frac{n_u}{n_u + (4 - h_0^2)/h_0^2} \quad \text{y} \quad h_0^2 = \frac{4\sigma_s^2}{\sigma_s^2 + 1}$$

donde n_u es el número de descendientes no censurados y σ_s^2 es la varianza de padre obtenida con el análisis de supervivencia. Se puede utilizar la heredabilidad equivalente

$$h_e^2 = \frac{4\sigma_s^2}{\sigma_s^2 + 1/p}$$

en la formula habitual

$$\text{Rel} = \frac{n}{n + (4 - h_e^2)/h_e^2}$$

donde n es el número total de descendientes del macho q y p es la proporción de la progenie que falló.

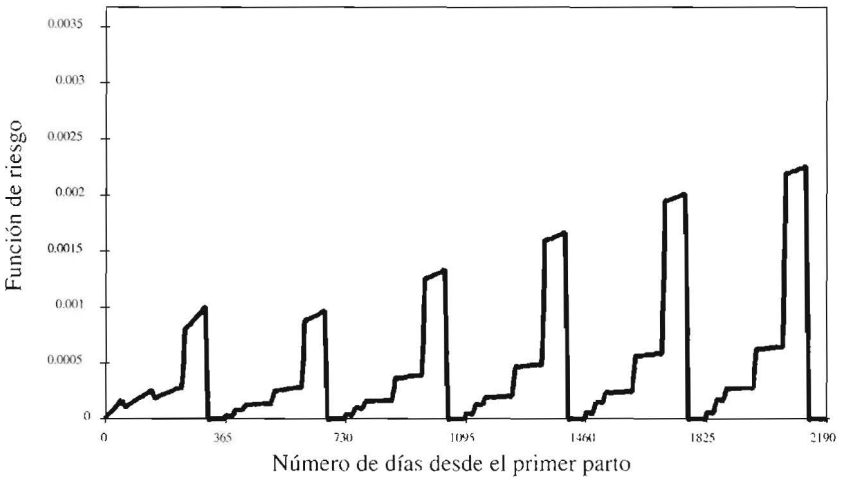


Figura 4. Cambios en el riesgo asociados con el número y el estado de lactación (en la raza Normanda, asumiendo un intervalo entre partos constante de 365 días)

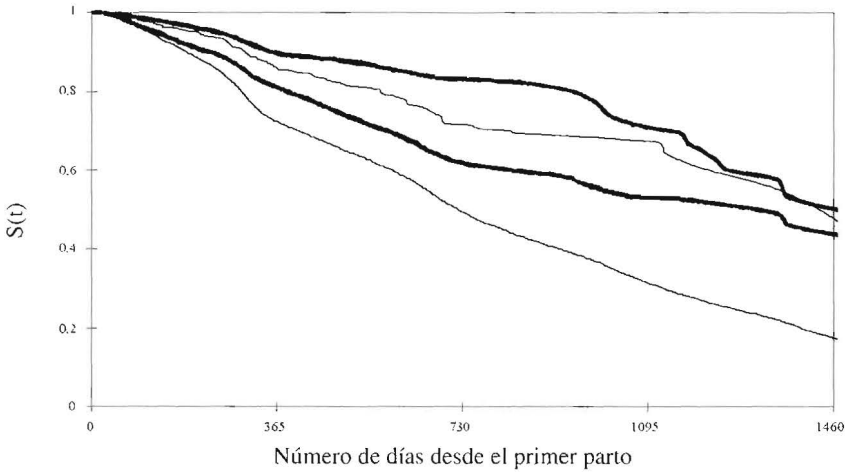


Figure 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de las hijas de 4 toros probados de la raza normanda

En la figura 4 aparece la función de riesgo estimada para una hipotética vaca con un intervalo regular entre partos de 365 días y una lactación de 305 días. Se muestra la importancia de considerar el estado de lactación: las vacas tienen muy bajo riesgo de eliminación al comienzo de la lactación (en parte porque la última fecha de control que se gasta para calcular la duración de la vida productiva suele provenir de la lactación previa cuando la vaca es eliminada en una fase temprana después del parto). El riesgo de desecho aumenta ligeramente, y sufre un fuerte aumento al final de la lactación cuando la producción de leche es menor, cuando es mayor el valor de la canal y cuando se sabe que está preñada. La función de riesgo es similar durante las primeras dos lactaciones, aunque se incrementa en los partos posteriores (en la raza Normanda, y tras corrección por producción).

En la figura 5 aparecen las curvas brutas de supervivencia (Kaplan-Meier) de las hijas de 4 toros normandos probados. Todos tenían altos valores genéticos estimados para caracteres de producción tras las pruebas de descendencia. Sus valores de cría estimados para duración de la vida productiva corregidos por caracteres de producción fueron +2,6, +1,3, 0,3, -2,2 desviaciones estándar genéticas (entre 890 y 15.082 datos por animal). El tercer toro tenía un valor genético estimado muy bajo para conformación de ubres y para velocidad de ordeño. El cuarto tenía un EBV muy bajo para número de células somáticas. Pero el segundo también tenía bajos EBV para tipo y velocidad de ordeño, lo que condujo a que no se utilizara como padre de sementales. Las enormes diferencias observadas en supervivencia entre las hijas de estos toros (entre el 49% y el 89% de hijas vivas dos años tras su primer parto) subrayan la gran variabilidad genética existente para duración de la vida productiva y el hecho de que los EBV de la longevidad funcional proporcionan una información extra a los mejoradores, complementaria a los EBV de otros caracteres funcionales.

A pesar de sus atractivas características, hemos de aceptar que las evaluaciones de la longevidad funcional tienen todavía un impacto limitado en los esquemas existentes de mejora genética de vacuno lechero: se dispone de EBV con fiabilidades aceptables demasiado tarde, a menudo un año más tarde de que se hayan publicado los EBV de otros caracteres económicamente importantes y de que los mejores machos hayan sido ampliamente utilizados sobre la población. Para solventar este problema, la información directa sobre la longevidad tiene que ser enriquecida con información indirecta a través de predictores tempranos, v.gr., caracteres de tipo y/o número de células somáticas. Esto se está realizando en algunos países (v.gr., EEUU, Canadá, Holanda) y en otros está en estudio. El reto es decidir cuáles de los caracteres de tipo son realmente buenos predictores de la longevidad y cómo estimar de forma apropiada la correlación genética entre caracteres de tipo y longevidad. LARROQUE y DUCROCQ (2000) indican que estas cuestiones no tienen respuesta trivial, especialmente cuando en algunas subpoblaciones el desecho voluntario no está aparentemente relacionada con la funcionalidad (v.gr., para animales registrados).

Efecto de la enfermedad en la longevidad

El segundo ejemplo pertenece al campo de la epidemiología veterinaria. Las enfermedades tienen efecto sobre el desecho de las vacas lecheras. Obviamente, el momento y la severidad de una enfermedad podrían influenciar la decisión de eliminar o no una vaca y cuando eliminarla. Habitualmente, la aparición de una enfermedad ha sido tratada como una variable 0/1 (sana /enferma). Por tanto, se ha asumido de forma implícita que el riesgo de ser eliminado es el mismo durante toda la lactación, v.gr., el día en que la vaca manifiesta una enfermedad, un mes después o incluso un mes antes. Esta última característica es absurda. La figura 6a (tomada de GRÖHN *et al.* 1997) muestra las curvas de supervivencia utilizando las estimas obtenidas tras el análisis de 7.523 vacas Holstein del estado de Nueva York. La variable tiempo de fallo analizada es el número de días desde el último parto hasta el desecho y la enfermedad de interés era mastitis. Si tratamos la aparición de mastitis como una variable independiente del tiempo, nos conduce a la misma curva de supervivencia ya presente mastitis el día 1 o el día 300.

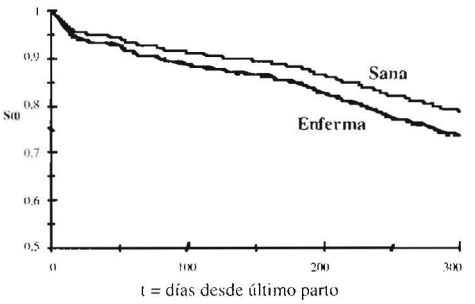


Figura 6a. Curvas de supervivencia esperada para vacas sanas y enfermas cuando la mastitis se considera como variable no dependiente del tiempo

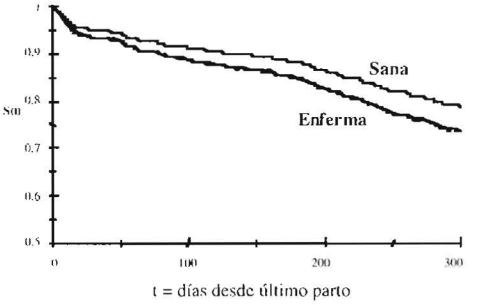


Figura 6b. Curvas de supervivencia esperada cuando la mastitis se considera como variable dependiente del tiempo

El uso de una variable enfermedad cuyos valores varían con el tiempo (0 hasta que la vaca enferma y 1 después) da como resultado una modelización más razonable del efecto de la enfermedad, como queda ilustrado en la figura 6b. La mejor adecuación del modelo también puede comprobarse con un test de cociente de verosimilitudes (véase GRÖHN *et al.*, 1997).

Es posible considerar (y validar) modelos mucho más complejos, v.gr., incluyendo la interacción entre cuando aparece la enfermedad y cuando es realmente observado el efecto sobre el desecho. Implementaciones prácticas de análisis de supervivencia en epidemiología utilizando efectos dependientes del tiempo pueden encontrarse en BEAUDEAU *et al.* (1995), GRÖHN *et al.* (1998) o NEERHOF *et al.* (2000) y una discusión sobre el tema en BEAUDEAU *et al.* (2000). Otras aplicaciones epidemiológicas incluyen estudios del efecto del conteo de células somáticas sobre aparición de mastitis en vacuno lechero (RUPP y BOICHARD, 2000) o sobre el comienzo del scrapie en ovino (ELSEN *et al.*, 1999).

Conclusión y perspectivas

Ojalá que estos ejemplos ilustren claramente algunas de las atractivas características de los análisis de supervivencia, en particular: a) toda la información se utiliza eficientemente, ya se trate de un registro observado, censurado o truncado; b) algunos de los efectos que inciden sobre la tasa de fallo varían con el tiempo. La inclusión de covariables dependientes del tiempo en un modelo de análisis de la supervivencia ofrece una formulación conveniente para tener en cuenta estas variaciones.

Debido a la importancia de la salud y el bienestar animal, la cría sostenible y unos objetivos de selección más equilibrados van a jugar progresivamente un papel central en la mejora animal. Se precisan herramientas estadísticas para estimar los componentes genéticos de la aptitud y la funcionalidad en los animales domésticos. Por tanto, no hay duda de que el análisis de supervivencia tendrá un lugar prominente entre los mejoradores animales, no sólo en la mejora del vacuno de leche donde ya se ha comenzado, sino también en otras especies. Se han publicado aplicaciones en porcino (BRANDT *et al.*, 1998; YADZI *et al.*, 2000a), en caballo (RICARD y FOURNET, 1997; WALLIN *et al.*, 2000), en avicultura (DUCROCQ *et al.*, 2000), en peces (HENRYON y BERG, 1999) y hay investigaciones en curso en vacuno de carne, en ovino y en cunicultura.

Además, una estrategia general para el análisis de datos de supervivencia en mejora animal y epidemiología puede proponerse: primero, un análisis preliminar realizado en base a un modelo de COX. Si la asunción de riesgos proporcionales no es satisfactoria, pueden utilizarse la estratificación y/o el uso de covariables dependientes del tiempo para obtener un mejor ajuste. La computación no paramétrica de la distribución de riesgo base conduce a un test gráfico indicando si es adecuado un modelo de Weibull, lo que permite reducciones en el tiempo de computación. Puede realizar el test del cociente de verosimilitudes como ayuda para la determinación de los modelos más relevantes. Si se precisa un modelo mixto, los parámetros de varianza de los efectos aleatorios son estimados a partir de su densidad marginal posterior. Asumiendo que estos componentes son conocidos, se procede a la estimación de los efectos fijos y aleatorios (y los parámetros de Weibull en el caso de un modelo de Weibull) y se estiman

las curvas de supervivencia para los animales de referencia. Estas últimas ayudan a detectar la influencia de cada variable sobre el tiempo de fallo, especialmente cuando son dependientes del tiempo (GRÖHN *et al.*, 1997). El Survival Kit se ha escrito específicamente considerando esta estrategia de análisis. Su aplicación en el ejemplo de las gallinas ponedoras es una simple pero completa ilustración.

Entre los temas importantes de investigación para el futuro estarán el desarrollo del análisis conjunto (multivariante) de algunas medidas de longevidad (tales como tiempo de fallo antes y después de que la gallina sea alojada, como en la figura 1) o de una medida de la longevidad y otros caracteres de importancia económica (v.gr., producción de leche) o predictores tempranos de la longevidad (caracteres de tipo en vacuno lechero). Este análisis multivariante es un requisito para estimar apropiadamente las relaciones genéticas y ambientales entre caracteres y su óptima incorporación a los programas de mejora existentes o futuros. Las estrategias para abordar estos análisis multivariantes han sido implementadas en un contexto gausiano (KORSGAARD *et al.*, 1999) o sugeridas en un enfoque estándar de análisis de la supervivencia (DUCROCQ, 1999c), pero su exactitud debe ser investigada en la práctica. También es necesario poder aplicarlo a grandes bases de datos, lo que implica el desarrollo paralelo de software apropiado.

Como se ha indicado previamente, muchos de los tests de bondad de ajuste son todavía gráficos. Hay una necesidad precisa de más herramientas formales a diferentes niveles, v.gr., el contraste de la asunción de censura aleatoria, la elección de formas paramétricas para la función base, el chequeo de la especificación errónea de las relaciones entre covariables y tiempo de fallo, la necesidad de incluir otras covariables en el modelo, la detección de la sobredispersión, la medida de la discrepancia entre curvas de supervivencia predichas y observadas, la medida de la fracción de variación explicada por el modelo, etc. Algunas ya han sido propuestas (KLEIN y MOESCHBERGER, 1997) pero a menudo carecen de viabilidad computacional para grandes bases de datos o para modelos complejos con covariables dependientes del tiempo. La existencia de varias (>6) definiciones diferentes de los residuos da una idea de que el problema no está resuelto. Los estadísticos están trabajando intensamente en estas direcciones.

Por último, otra futura área de investigación va a ser la extensión de los modelos de supervivencia a otros modelos genéticos, v.gr., incluyendo información de marcadores o de genes mayores.

Bibliografía

BEAUDEAU F., DUCROCQ V., FOURICHON C., SEEGERS H., 1995. Effect of disease on length of productive life of French Holstein cows assed by survival analysis. J. Dairy Sci., 78: 103-117.

BEAUDEAU F., SEEGERS H., DUCROCQ V., FOURICHON C., BAREILLE N., 2000. Effect of health disorders on culling in dairy cows: a review and critical discussion. Ann. Zootechnie, (en prensa).

BRANDT H., VON BREVERN N., GLODEK P., 1998. Factors affecting survival rate of crossbred sows in weaner production. Livest. Prod. Sci., 57: 127-135.

CLAYTON D.G., 1991. A Monte-Carlo method for Bayesian inference in frailty models. Biometrics, 47:467-485.

CLAYTON D.G., CUZICK J., 1985. Multivariate generalizations of the proportional hazards model. J. Royal Stat. Soc., Series A, 148:82-117.

COX D.R., 1972. Regression models and life table. J. Royal Stat. Soc., Series B, 34:187-220.

COX D.R., OAKES D., 1984. Analysis of survival data. Chapman and Hall, London, UK.

DUCROCQ V., 1987. An analysis of length of productive life in dairy cattle. Tesis Doctoral, Cornell University, Ithaca, NY, USA.

DUCROCQ V., 1994. Statistical analysis of length of productive life for dairy cows of the Normande breed. J. Dairy Sci., 77:855-866.

DUCROCQ V., 1999a. Extension of survival analysis to discrete measures of longevity. Fourth International Workshop on Genetic Improvement of Functional Traits in Cattle : Longevity, Jouy-en-Josas, May 9-11, 1999, Interbull Bulletin N.° 21, 41-47. Uppsala, Sweden.

DUCROCQ V., 1999b. Two years of experience with the French genetic evaluation of dairy bulls on production-adjusted longevity of their daughters. Fourth International Workshop on Genetic Improvement of Functional Traits in Cattle : Longevity, Jouy-en-Josas, May 9-11, 1999, Interbull Bulletin N.° 21, 60-67. Uppsala, Sweden.

DUCROCQ V., 1999c. Topics that may deserve further attention in survival analysis applied to dairy cattle breeding : some suggestions. Fourth International Workshop on Genetic Improvement of Functional Traits in Cattle: Longevity, Jouy-en-Josas, May 9-11, 1999, Interbull Bulletin N.° 21, 181-189. Uppsala, Sweden.

DUCROCQ V., BESBES B., PROTAIS M., 2000. Genetic improvement of laying hens viability using survival analysis. Genet. Sel. Evol., 32, 23-40.

DUCROCQ V., CASELLA G., 1996. A Bayesian analysis of mixed survival models. Genet. Sel. Evol., 28: 505-529.

DUCROCQ V., QUAAS R.L., POLLAK E. J., CASELLA G., 1988a. Length of productive life of dairy cows. I. Justification of a Weibull model. J. Dairy Sci., 71:3061-3070.

DUCROCQ V., QUAAS R.L., POLLAK E. J., CASELLA G., 1988b. Length of productive life of dairy cows. II. variance component estimation and sire evaluation. J. Dairy Sci., 71:3071-3079.

DUCROCQ V., SÖLKNER J., 1994. "The Survival Kit", a FORTRAN package for the analysis of survival data. In: 5th World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod., Volume 22, pages 51-52. Dep. Anim. Poultry Sci., Univ. Of Guelph, Guelph, Ontario, Canada.

DUCROCQ V., SÖLKNER J., 1998a. Implementation of a routine breeding value evaluation for longevity of dairy cows using survival analysis techniques. In : 6th World Cong. on Genet. Appl. Livest. Prod., January 11-16, University of New-England, Armidale, Australia, Vol 23, 359-362.

DUCROCQ V., SÖLKNER J., 1998b. "The Survival Kit - V3.0", a package for large analyses of survival data. In : 6th World Cong. on Genet. Appl. Livest. Prod., January 11-16, University of New-England, Armidale, Australia Vol 27, 447-450.

EGGER-DANNER C., 1993. Zuchtwerschätzung für Merkmale der Langlebigkeit beim Rind mit Methoden des Lebensdaueranalyse. Tesis Doctoral, University of Agriculture, Vienna, Austria.

ELSEN J.M., AMIGUES Y., SCHELCHER F., DUCROCQ V., ANDREOLETTI O., EYCHENNE F., VU TIEN KHANG J., POIVEY J.P., LANTIER F., LAPLANCHE J.L., 1999. Genetic susceptibility and transmission factors in scrapie: detailed analysis of an epidemic in a closed flock of Romanov. Archives of Virology, 144, 431-445.

FOLLMANN D.A., GOLDBERG M.S., 1988. Distinguishing heterogeneity from decreasing hazard rates. Technometrics, 30:38-396.

GRÖHN Y.T., DUCROCQ V., HERTL J.A., 1997. Modeling the effect of a disease on culling : an illustration of the use of time-dependent covariates in survival analysis. J. Dairy Sci., 80: 1755-1766.

GRÖHN Y.T., EICKER S. W., DUCROCQ V., HERTL J.A., 1998. The effect of disease on culling in New-York State Holstein dairy cows. J. Dairy Sci., 81, 966-978.

HENRYON M., BERG P., 1999. Genetic variation for traits of commercial importance exists in Danish rainbow trout. 50th Annual Meeting of the EAAP, August 23-26, Zurich, Switzerland, 5:36 (abstract).

HOUGAARD P., 1986. A class of multivariate failure time distributions. Biometrika, 73:671-678.

KALBFLEISCH J.D., PRENTICE R.L., 1980. The statistical analysis of failure time data. John Wiley and sons, New-York, USA.

KAPLAN E.L., MEIER P., 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Stat. Ass., 53 :457-481.

KLEIN J.P., 1992. Semiparametric estimation of random effects using the Cox model based on the EM algorithm. Biometrics, 48:795 - 806.

KLEIN J.P., MOESCHBERGER M., 1997. Survival analysis. Springer-Verlag, New-York, USA.

KORSGAARD I.R., ANDERSEN A.H., JENSEN J., 1999. Discussion of heritability of survival traits. Fourth International Workshop on Genetic Improvement of Functional Traits in Cattle: Longevity, Jouy-en-Josas, May 9-11, 1999, Interbull Bulletin N.° 21, Uppsala, Sweden.

KORSGAARD I.R., LUND M.S., MADSEN P., JENSEN J., SORENSEN D., GIANOLA D., 1999. Multivariate Bayesian analysis of Gaussian, righ-censored Gaussian, ordered categorical and binary traits using Gibbs sampling. Proc. Computational Cattle Breeding. March 18-20, Tuusula, Finland, Interbull Bulletin N.° 20, 79-92.

KORSGAARD I.R., MADSEN P., JENSEN J., 1998. Bayesian inference in the semiparametric lognormal frailty model using Gibbs sampling. Genet. Sel. Evol., 30:241-256.

LARROQUE H., DUCROCQ V., 2000. Relationship between type and longevity in the Holstein breed. Genet. Sel. Evol., (en prensa).

NEERHOF H.J., MADSEN P., DUCROCQ V., VOLLEMA A. R., JENSEN J., KORSGAARD I.R., 2000. Journal of Dairy Science, 83, 1064-1071.

PRENTICE R.L., GLOECKER L.A., 1978. Regression analysis of grouped survival data with application to breast cancer data. Biometrics, 34 : 57-67.

RICARD A., FOURNEL-HANOCQ F., 1997. Analysis of factors affecting length of competitive life of jumping horses. Genet. Sel. Evol., 29, 251-267.

RUPP R., BOICHARD D., 2000. Relationship of early first lactation somatic cell count with risk of subsequent first clinical mastitis. Livest. Prod. Sci., 62: 169-180.

SMITH S., 1983. The extension of failure time analysis to problems of animal breeding. Tesis Doctoral, Cornell University, Ithaca, NY, USA.

SMITH S.P., QUAAS R.L., 1984. Productive life span of bull progeny groups: failure time analysis. J. Dairy Sci., 67:2999-3007.

VAUPEL J., MANTON K.G., STALLARD E., 1979. The impact of heterogeneity in individual frailty and the dynamics of mortality. Demography, 16:439-454.

VUKASONOVIC N., MOLL J., KÜNZI N., 1999. Genetic evaluation for length of productive life with censored records. J. Dairy Sci., 82: 2178-2185.

YAZDI M.H., RYDHMER L., RINGMAR-CEDERBERG E., LUNDEHEIM N., JOHANSSON K., 2000a. Genetic study of longevity in Swedish Landrace sows. Livest. Prod. Sci. , 63, 255-264.

YAZDI M.H., VISSCHER P.M., V. DUCROCQ, R. THOMPSON, 2000b. Genetic parameters and response to selection in proportional hazard models. J. Dairy Sci. (abstract), Supp. 1

WALLIN L., STRANDBERG E., PHILIPSSON J., DALIN G., 2000. Estimates of longevity and causes of culling and death in Swedish warmblood and coldblood horses. Livest. Prod. Sci., 63, 275-289.