MODELO DE RIESGO CON UN PUNTO DE CAMBIO Y COVARIABLES DEPENDIENTES DEL TIEMPO

Oscar Palmeros Rojas[1], Francisco S. Tajonar Sanabria Bulmaro y Juárez Hernández
Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas, BUAP. Avenida San Claudio y 18 Sur, Col. San Manuel, Puebla, Puebla. C.P. 72570. México.

RESUMEN
En análisis de supervivencia, la función de riesgo es el elemento dominante para realizar el estudio de tiempos de vida. En ciertas aplicaciones, se observan cambios en la función de riesgo, debido a algunos factores externos tales como; tratamientos, operaciones especiales, grado de enfermedad, etc. Por tal motivo, en supervivencia, es de interés mostrar la existencia y proporcionar la ubicación donde tal cambio ocurre. En este trabajo, considerando el caso particular en el que los datos presentan censura y covariables dependientes del tiempo, se realiza la extensión de un modelo de riesgo con un punto de cambio, se determinan estimadores para los parámetros del modelo y, para estimar el punto de cambio, se emplean estadísticos score maximal.

ABSTRACT
In survival analysis the hazard function is the dominant element for the study of lifetimes. In certain applications, changes are observed in the hazard function because some external factors such as, treatments, operations special, disease status, etc. For this reason, in survival analysis is of interest to show the existence and give location where such change occurs. In this paper, considering the particular case in which the data set are censorship and time-dependent covariates, we present the extension of a hazard model with a single change point, estimators for model parameters are proposed and to estimate the single change point, statistics score maximal are used.

KEYWORDS, Censored Data, Score test, Consistency.

MSC 62N01

1. INTRODUCCIÓN

El problema relacionado con la existencia de un punto de cambio, surge en el contexto de confiabilidad, específicamente en control de calidad. Posteriormente, se extendió al análisis de supervivencia. Dentro de esta línea, algunos autores [6, 7, 10 y 13], han considerado estimación y pruebas de hipótesis para los modelos existentes.

El modelo de punto de cambio más simple, es *el tri-paramétrico o modelo de punto de cambio exponencial* (riesgo constante antes y después del cambio).

Este modelo ha sido analizado exhaustivamente por varios autores, entre ellos, [6, 10 y 13]. El modelo, está dado en términos de la función de riesgo, es decir,

$$h(t) = \alpha + \varsigma 1_{\{t>\tau\}}; \qquad (1)$$

[1] opalmeros_rojas@hotmail.com, ftajonar@fcfm.buap.mx, bjuarez@fcfm.buap.mx.

donde, $\alpha>0$, $\alpha+\zeta>0$ y τ, es el punto de cambio desconocido, el cual, se asume en un intervalo conocido $[\tau_0, \tau_1]$, con $\tau_0<\tau_1<\infty$.

Un modelo más general, fue propuesto por Wu en 2003 [1], él incorpora una función de riesgo basal arbitraria. El modelo de riesgo es el siguiente,

$$h(t)=(\alpha+\varsigma 1_{\{t>\tau\}})\lambda_0(t;\gamma); \qquad (2)$$

donde, $\alpha>0$, $\alpha+\zeta>0$, τ, es el punto de cambio desconocido, $\lambda_0(\cdot;\gamma)$, es la función de riesgo basal arbitraria, la cual depende de un parámetro desconocido γ.

La ventaja que presenta éste modelo con respecto de (1), es que en (2), el riesgo puede ser no constante, antes y después del punto de cambio, es decir, (2) considera a otros modelos utilizados en supervivencia, entre ellos, el Exponencial, el Weibull, el de Valor Extremo y el Log-logistic.

En los modelos anteriores, no se consideran los diferentes factores de riesgo que pueden influir en la ocurrencia del evento de falla [3,11 y 15], es decir, no se han tomado en cuenta las covariables.

En 2005, con la finalidad de dar una mejor explicación al fenómeno bajo estudio, Dupuy [2], propone una generalización de (1), diferente a la propuesta por Wu, para esto, asigna una expresión particular a la función basal $\lambda_0(\cdot;\gamma)$, la cual le permite asociar a cada individuo un vector de covariables (tratamiento, sexo, edad, entre otras). Debido a los efectos de estas, la función de riesgo $h(\cdot)$, varia de individuo a individuo. Esta variación se modela agregando un factor de regresión a la función de riesgo. El modelo de Dupuy es,

$$h(t)=(\alpha+\varsigma 1_{\{t>\tau\}})\exp[(\beta+\gamma 1_{\{t>\tau\}})^{'}Z]; \qquad (3)$$

donde, $\alpha>0$, $\alpha+\zeta>0$, τ, es el punto de cambio desconocido, β y γ, son los coeficientes de regresión.

Para el modelo (2), Wu propuso un estimador del punto de cambio τ, basado en el estimador de Nelson-Aalen para $\int h(s)ds$. Además, Wu demostró la consistencia del estimador de τ y de los otros parámetros.

Dupuy, realizo la estimación de los parámetros del modelo (3), empleando el enfoque de máxima verosimilitud. La consistencia de los estimador la obtuvo empleando teoría moderna de procesos empíricos.

En supervivencia, un caso particular de covariables, son las dependientes del tiempo (presión arterial, frecuencia cardíaca, grado de la enfermedad, etc.), esto es, en cada instante de tiempo toman un valor diferente. Estas covariables, se dividen en dos tipos, ***externas*** (fijas, definidas y auxiliares) e ***internas***. Las *externas*, son aquellas covariables que no están directamente involucradas con el tiempo de falla, pueden ser no constantes y se les asigna su valor al inicio del estudio (por ejemplo, la edad de un paciente en una prueba clínica de larga duración). Una covariable *interna*, es generada por el individuo bajo estudio, esta se observa mientras el individuo sobrevive y no es censurado, en consecuencia, sus valores observados producen información acerca de la supervivencia del individuo.

Considerando este tipo de covariables, Dupuy [2], sugiere, sin dar los estimadores respectivos para éste, una extensión del modelo (3), considerando covariables dependientes del tiempo.

En este trabajo, se continua con el trabajo de Dupuy, analizando en detalle el siguiente modelo,

$$h(t|Z(t))=(\alpha+\varsigma 1_{\{t>\tau\}})\exp[(\beta+\rho 1_{\{t>\tau\}})^{'}Z(t)]; \qquad (4)$$

donde, $\alpha>0$, $\alpha+\zeta>0$, τ, es el punto de cambio desconocido, β y γ, son los coeficientes de regresión $Z(t)$, es el vector de covariables dependientes del tiempo.

Aunque el modelo es válido para covariables *externas* e *internas*, se debe tener cuidado para no tratar las *internas* de la misma forma que a las *auxiliares* o *definidas*, puesto que, la supervivencia de los individuo bajo estudio, depende de la información de estas.

Existen otros trabajos acerca de punto de cambio, unos enfocado en modelos de regresión [4], otros en regresión logística [5], Liu, Lu [12], proponen un método alterno para detectar puntos de cambio en el modelo de Cox.

La construcción de los estimadores para el modelo (4), se realiza empleando la técnica de máxima verosimilitud y la demostración de consistencia de éstos, se obtiene usando teoría moderna de procesos empíricos.

2. ESTIMACIÓN

Suponga que n individuos participan en una prueba clínica. Sea T^*, el tiempo de falla del i-ésimo individuo, sin pérdida de generalidad, vamos a suponer que la falla ocurre en el intervalo de tiempo $[0,1]$. Suponga que el vector de covariables asociado al i-ésimo individuo $Z_i(t)$, es un proceso q-dimensional, continuo a la derecha con límite a la izquierda casi donde quiera y de variación uniformemente acotada (es decir, $Z_i(t)$, es ***un proceso Cadlag***). Además, suponga que T_*, puede ser censurado a la derecha, en un tiempo de censura no informativa C_i, de tal forma que T^* y C_i son condicionalmente independientes de $Z_i(t)$. $T_i=T_i^* \wedge C^i$, representa el tiempo de observación para el *i-ésimo* individuo. Sea $\Delta_i=1\{T_i \le C_i\}$, el indicador censura, que toma el valor 1, si el evento de falla es observado y 0, en cualquier otro caso. De lo anterior, los datos consisten de n-tripletas independientes $X_i=(T_i,\Delta_i,Z_i(t))$, *[8] y [9]*.

La función de densidad de probabilidad definida por el modelo (4) es,

$$f_\phi(X)=\{\alpha e^{\beta' Z(t)}\}^{\Delta}\exp\left\{-\int_0^T \alpha e^{\beta' Z(t)}du\right\}1_{\{T\le\tau\}}+\{(\alpha+\varsigma)e^{(\beta+\rho)' Z(t)}\}^{\Delta}$$
$$\text{x}\exp\left[-\int_0^\tau \alpha e^{\beta' Z(u)}du-\int_\tau^T(\alpha+\varsigma)e^{(\beta+\rho)' Z(u)}du\right]1_{\{T>\tau\}.}; \qquad (5)$$

donde, $\phi=(\tau,\sigma')'$, $\sigma=(\alpha,\zeta,\beta',\rho')'$, $\tau\in(0,1)$.

Las siguientes consideraciones van a permitir demostrar la consistencia de los estimadores.

Los parámetros de riesgo, α *y* ζ, y los de regresión β *y* ρ, están, respectivamente, en subconjuntos acotados, $A\subset R^+\backslash\{0\}$, $B\subset R\backslash\{0\}$, $C\subset R^q$, $D\subset R^q\backslash\{0\}$. Suponga que, $\phi_0=(\tau_0,\sigma_0')$, es el valor verdadero de los parámetros y se encuentra en el espacio producto $\Phi=(0,1)xAxBxCxD$. Para garantizar que el punto de cambio ocurre tanto en la función de riesgo como en el vector de covariables, se requiere que $\zeta_0,\neq 0$ *y* $\rho_0,\neq 0$. Suponga que $\tau\in(0,1)$, que $(\alpha_0+\zeta_0)>0$ y que el vector de covariables $Z(t)$, es acotado, con $Var(Z(t))>0$. Sea $F_0\equiv F_{\phi 0}$, que denota la función de distribución acumulada bajo el valor verdadero del parámetros y E_0, es la esperanza de las variables $(T_i^*,C_i,Z_i(t))$.

Sea $X_1,\ldots,X_n$, una muestra aleatoria de tamaño n, la función logaritmo de verosimilitud es,

$$l_n(\phi)=\sum_{i=1}^n\left\{N_i(t)[\ln\alpha+\beta' Z_i(t)]-1_{\{T\le\tau\}}-\int_0^{T_i}\alpha e^{\beta' Z_i(t)}du+[N_i(\infty)-N_i(\tau)]\right\}$$
$$\text{x}[\ln(\alpha+\varsigma)+(\beta+\gamma)Z_i(T_i)]-\left[\int_0^\tau \alpha e^{\beta' Z_i(t)}du+\int_\tau^{T_i}(\alpha+\varsigma)e^{(\beta+\rho)' Z_i(u)}du\right]; \quad (6)$$

donde, $N_i(t)=\Delta_i 1_{\{Ti\le t\}}$, es un proceso contador para la muerte del *i-ésimo* individuo.

Para obtener el estimador ϕ_n de ϕ, se fija $\tau\in (0,1)$, entonces, se estima σ_0, el cual se toma como el valor que maximiza a $l_n(\phi)$, en $AxBxCxD$. Posteriormente, el estimador τ_n de τ_0, es aquel que satisface la siguiente relación,

$$\hat{\tau} = \inf\left\{\tau \in (0,1) \middle| \max(l_n(\tau,\sigma_n(\tau)), l_n(\tau\pm,\sigma_n(\tau\pm))) = \sup_{\tau\in(0,1)} l_n(\tau,\sigma_n(\tau))\right\};$$

donde, $l_n(\tau\pm,\sigma(\tau\pm))$, es el límite izquierdo o derecho de $l_n(\phi)$ en τ. Finalmente, el estimador τ_n se obtiene al tomar $\sigma_n(\tau_n)$.

Sea τ, fijo, los estimadores de los parámetros α,ζ, β y ρ, se obtienen al resolver las funciones score,

$$\frac{\partial l_n(\phi)}{\partial\alpha} = \sum_{i=1}^{n}\left\{\frac{N_i(t)}{\alpha} - 1_{\{T_i\le\tau\}}\int_0^{T_i}\alpha e^{\beta' Z_i(u)}du + \frac{N_i(\infty)-N_i(\tau)}{\alpha+\varsigma} - 1_{\{T_i>\tau\}}\left[\int_0^{\tau}\alpha e^{\beta' Z_i(u)}du + \int_{\tau}^{T_i} e^{(\beta+\rho)' Z_i(u)}du\right]\right\};$$

$$\frac{\partial l_n(\phi)}{\partial\varsigma} = \sum_{i=1}^{n}\left\{\frac{N_i(\infty)-N_i(\tau)}{\alpha+\varsigma} - 1_{\{T_i>\tau\}}\int_{\tau}^{T_i} e^{(\beta+\rho)' Z_i(u)}du\right\};$$

$$\frac{\partial l_n(\phi)}{\partial\beta} = \sum_{i=1}^{n}\left\{N_i(\infty)Z_i(t) - 1_{\{T_i\le\tau\}}\int_0^{T_i}\alpha Z_i(u)e^{\beta' Z_i(u)}du - 1_{\{T_i>\tau\}}\left[\int_0^{\tau}\alpha Z_i(u)e^{\beta' Z_i(u)}du + \int_{\tau}^{T_i}(\alpha+\varsigma)Z_i(u)e^{(\beta+\rho)' Z_i(u)}du\right]\right\};$$

$$\frac{\partial l_n(\phi)}{\partial\rho} = \sum_{i=1}^{n}\left\{[N_i(\infty)-N_i(\tau)]Z_i(T_i) - 1_{\{T_i>\tau\}}\int_{\tau}^{T_i}(\alpha+\varsigma)Z_i(u)e^{(\beta+\rho)' Z_i(u)}du\right\};$$

Para resolver las funciones score, se necesita emplear un algoritmo numérico. Por ejemplo, puede particionarse el intervalo $(0,1)$, entonces, para cada valor de la partición, se resuelven las ecuaciones score empleando un algoritmo numérico, por ejemplo, Newton-Raphson.

3 .CONVERGENCIA DEL ESTIMADOR

Para demostrar que los estimadores propuestos, convergen en probabilidad a los valores verdaderos de los parámetros del modelo, se emplea algunos conceptos de procesos empíricos. Enseguida se menciona de manera breve dos definiciones, que se emplean más adelante.

Dada una sucesión $X_1,...,X_n$, de variables aleatoria independientes idénticamente distribuidas con ley $\boldsymbol{P}$, sobre un espacio medible (Ω , F). Se escribe $\boldsymbol{P_n}$, para denotar la esperanza de f, bajo la medida empírica $\boldsymbol{P_n}$, y $\boldsymbol{Pf}$, denota la esperanza de f bajo $\boldsymbol{P}$, esto es,

$$P_n f = \frac{1}{n}\sum_{1}^{n} f(X_i); \qquad Pf = \int f dP.$$

Por la ley de los grandes números, se tiene que $\boldsymbol{P_n f}$ converge casi seguramente a $\boldsymbol{Pf}$, para cada f, si $\boldsymbol{Pf}$, está definida.

Definición 3.1. Se dice que una clase F, de funciones medibles $f: \Omega\to R$, es **P-Glivenko-Cantelli** si,

$$\|P_n f - Pf\|_{\boldsymbol{F}} = \sup_{f\in\boldsymbol{F}}|P_n f - Pf| \xrightarrow{as*} 0. \qquad (7)$$

Sea $f_1,...,f_k$, un conjunto finito de funciones medibles, con $P\,f^{\,2}<\infty$; $i=1,...,k$. Defínase el proceso empírico evaluado en f, como,

$$G_n = \sqrt{n}(P_n f - Pf),$$

el teorema central del límite multivariado, garantiza que,

$$(Gf_1,...,Gf_k) \xrightarrow{L} = (G_p f_1,...,G_p f_k),$$

donde el vector de procesos del lado derecho es una distribución normal multivariada con media cero y covarianzas,

$$EG_p fG_p g = Pfg - PfPg.$$

Definición 3.2. Una clase F, de funciones medibles $f\colon \Omega \rightarrow R$, es **P-Donsker**, si la sucesión $\{\, G_n f\colon f \in F \,\}$, converge en distribución a un proceso límite denso en el espacio , $l^{\infty}(\,F\,)$, es decir, si,

$$G_n = \sqrt{n}(P_n - P) \xrightarrow{L} G; \quad \text{en } l^{\infty}(F) \qquad (8)$$

donde, G, es un elemento denso Borel medible en $l^{\infty}(\,F\,)$.

El lector interesado en las definiciones y propiedades de los conceptos anteriores, puede consultar [16] y [17].

Sea $\phi \in (\,0\,,\,1\,)\; x\; A\; x\; B\; x\; C\; x\; D$, se define el proceso $X_n(\phi)=n^{-1}(L_n(\phi)-L_n(\phi_0))$, donde $L_n(\phi)$, es la función logaritmo de verosimilitud. También, definamos la siguiente función, $X_\infty(\phi)= E\,(X_n(\phi))$.
Haciendo algunas operaciones $X_n(\phi)$, se reescribe de la siguiente forma, $X_n(\phi)=X_{1,n}(\phi)+X_{2,n}(\phi)+X_{3,n}(\phi)+X_{4,n}(\phi)$, de acuerdo al signo de $\tau-\tau_0$, donde,

$$X_{1,n}(\phi) = n^{-1}\sum_{i=1}^{n}\Delta_i 1_{\{T_i\le\tau\wedge\tau_0\}}\left\{\ln\frac{\alpha}{\alpha_0} + (\beta-\beta_0)'\,Z_i(T_i)\right\};$$

$$X_{2,n}(\phi) = n^{-1}\sum_{i=1}^{n}\Delta_i 1_{\{T_i>\tau\vee\tau_0\}}\left\{\ln\frac{\alpha+\varsigma}{\alpha_0+\varsigma_0} + (\beta+\rho-\beta_0-\rho_0)'\,Z_i(T_i)\right\};$$

$$X_{3,n}(\phi) = n^{-1}\sum_{i=1}^{n}\Delta_i 1_{\{\tau<T_i\le\tau_0\}}\left\{\ln\frac{\alpha+\varsigma}{\alpha_0} + (\beta+\rho-\beta_0)'\,Z_i(T_i) + \Delta_i 1_{\{\tau_0<T_i\le\tau\}}\left[\ln\frac{\alpha}{\alpha_0+\varsigma_0} + (\beta-\beta_0-\rho_0)'\,Z_i(T_i)\right]\right\};$$

$$X_{4,n}(\phi) = n^{-1}\sum_{i=1}^{n}\left\{1_{\{T_i\le\tau_0\}}\left[\int_0^1 \alpha_0 e^{\beta'_0 Z_i(u)}Y_i(u)du - 1_{\{T_i\le\tau\}}\int_0^1 \alpha e^{\beta' Z_i(u)}Y_i(u)du\right] + 1_{\{T_i>\tau_0\}}\left[\int_{\tau_0}^1 (\alpha_0+\varsigma_0)e^{(\beta_0+\rho_0)' Z_i(u)}Y_i(u)du + \int_0^{\tau_0}\alpha_0 e^{\beta_0' Z_i(u)}Y_i(u)du\right]\right.$$
$$\left. -1_{\{T_i>\tau\}}\left[\int_\tau^1 (\alpha+\varsigma)e^{(\beta+\rho)' Z_i(u)}Y_i(u)du + \int_0^\tau \alpha e^{\beta' Z_i(u)}Y_i(u)du\right]\right\};$$

De lo anterior, la función, $X_\infty(\phi)$ se puede expresar como, $X_\infty(\phi)=X_{1,\infty}(\phi)+X_{2,\infty}(\phi)+X_{3,\infty}(\phi)+X_{4,\infty}(\phi)$, donde,

$$X_{1,\infty}(\phi) = E_0\left\{\Delta_i 1_{\{T_i\le\tau\wedge\tau_0\}}\left\{\ln\frac{\alpha}{\alpha_0} + (\beta-\beta_0)'\,Z_i(T_i)\right\}\right\};$$

$$X_{2,\infty}(\phi) = E_0\left\{\Delta_i 1_{\{T_i>\tau\vee\tau_0\}}\left\{\ln\frac{\alpha+\varsigma}{\alpha_0+\varsigma_0} + (\beta+\rho-\beta_0-\rho_0)'\,Z_i(T_i)\right\}\right\};$$

$$X_{3,\infty}(\phi) = E_0\left\{\Delta_i 1_{\{\tau<T_i\le\tau_0\}}\left\{\ln\frac{\alpha+\varsigma}{\alpha_0} + (\beta+\rho-\beta_0)'\,Z_i(T_i) + \Delta_i 1_{\{\tau_0<T_i\le\tau\}}\left[\ln\frac{\alpha}{\alpha_0+\varsigma_0} + (\beta-\beta_0-\rho_0)'\,Z_i(T_i)\right]\right\}\right\};$$

$$X_{4,\infty}(\phi) = E_0\left\{1_{\{T_i\le\tau_0\}}\left[\int_0^1 \alpha_0 e^{\beta'_0 Z_i(u)}Y_i(u)du - 1_{\{T_i\le\tau\}}\int_0^1 \alpha e^{\beta' Z_i(u)}Y_i(u)du\right] + 1_{\{T_i>\tau_0\}}\left[\int_{\tau_0}^1 (\alpha_0+\varsigma_0)e^{(\beta_0+\rho_0)' Z_i(u)}Y_i(u)du + \int_0^{\tau_0}\alpha_0 e^{\beta_0' Z_i(u)}Y_i(u)du\right]\right.$$

$$\left. -1_{\{T_i>\tau\}}\left[\int_\tau^1(\alpha+\varsigma)e^{(\beta+\rho)' Z_i(u)}Y_i(u)du + \int_0^\tau \alpha e^{\beta' Z_i(u)}Y_i(u)du\right]\right\};$$

Los siguientes lemas, se emplean en la demostración de la convergencia de los estimadores.

Lema 3.1. *Sean $X_n(\phi)$ y $X_\infty(\phi)$, definidas como antes, entonces, $\sup_{\phi\in\Phi} /X_n(\phi) - X_\infty(\phi)/ \to 0$, cuando $\mathbf{n}\to\infty$.*

La convergencia enunciada por este lema, es en el conjunto de funciones de variable real acotadas, definidas en Φ, esto es, en el espacio $l^\infty(\Phi)$.

Demostración. Después de algunas operaciones, se tiene que, $X_n(\phi) = \Sigma^n_{i=1} f_\phi(X_i)$, entonces, la convergencia enunciada en este lema, es equivalente a demostrar que la familia de funciones $F = \{ \int y(u,\phi)\,du : \phi \in \Phi \}$, es Glivenko-Cantelli. Usando el hecho de que toda clase Donsker es Glivenko-Cantelli, entonces, se demuestra que la clase $F = \{ \int y(u,\phi)\,du : \phi\in\Phi \}$, es Donsker, donde, $y(u,\phi) = 1_{\{T\le\tau\}}\alpha e^{\beta' Z(u)} Y(u)$, $Y(\cdot)$ es un *proceso Cadlag* que toma valores en *(0,1)*, e indica si el individuo aún está en riesgo, esto es, $Y(u) = 1_{\{u\le\tau\}}$.

Sean $p_{1,u}(X)$ y $p_{2,u}(X)$, las funciones proyección definidas por, $p_{1,u}(X) = Z(u)$ y $p_{2,u}(X) = Y(u)$, de donde, $y(u;\phi) = 1_{(-\infty,\tau]}(T)\,\alpha e^{\beta' p_{1,u}(X)} p_{2,u}(X)$.

Usando el hecho de que, la clase $H = \{\pi_\theta : \theta\in[0,1]\}$ de proyecciones $\pi : G \to \pi_\theta(G) = G(\theta)$, es Donsker, donde G, es un proceso Cadlag de variación uniformemente acotada, definido en *[0,1]*, ver [14]. Se tiene que las clases $\{ p_{1,u} / u\in[0,1]\}$ y $\{ p_{2,u} / u\in[0,1]\}$, son Donsker. Como $p_{1,u}$, es acotada, y dado que el producto de dos clases Donsker es Donsker, se sigue que $\{ 1_{\{(-\infty,\tau)\}}\ \alpha\ p_{1,u} \}$, es Donsker. Usando argumentos similares, se tiene que $\{ \beta' p_{2,u} / \beta\in C\}$, es Donsker. Dado que la función exponencial es Lipschitz sobre compactos de R, entonces, la clase $\{ e^{\beta' Z(T)} / \beta\in C\}$, es Donsker [16], es decir, la clase $\{y(u,\phi) : u\in[0,1]\}$ es Donsker.

Finalmente, sea μ: $l^\infty((0,1]\,\mathbf{x}\Phi) \to l^\infty(\Phi)$, definida por, $\mu(f)(\phi) = \int f(u,\phi)\,du$. La función μ, es continua, y por el teorema del mapeo continuo, se tiene que $\mu(n^{-1}\Sigma\,[y_i(\cdot,\cdot) - E_0[y_i(\cdot,\cdot)]])$, *converge débilmente en* l^∞. *Es decir,*

$$\mu\left(n^{-1}\sum_{i=1}^n[y_i(\bullet,\bullet) - E_0\{y_i(\bullet,\bullet)\}]\right) = \int_0^1 n^{1/2}\sum_{i=1}^n y_i(u,\bullet) - E_0\{y_i(\bullet,\bullet)\}du = n^{1/2}\sum_{i=1}^n\left\{\int_0^1 y_i(u,\bullet)du - E_0\left[\int_0^1 y_i(u,\bullet)du\right]\right\},$$

converge débilmente en l^∞. De donde, la clase $F = \{ \int y(u,\phi)\,du : \phi\in\Phi \}$, es Donsker. Entonces, F es Glivenko-Cantelli. □

Lema 3.2. Si $f_\phi(X) = f_{\phi 0}(X)$, casi dondequiera, bajo la función $f_\phi(X)$, definida en (5), entonces, $\phi = \phi_0$.

Demostración Como Si $f_\phi(X) = f_{\phi 0}(X)$, casi dondequiera, en particular si $\Delta=0$, se tiene que

$$\begin{aligned}&1_{\{T\le\tau\}}\exp\left[-\int_0^T \alpha e^{\beta' Z(u)}du\right] + 1_{\{T>\tau\}}\exp\left[-\int_0^\tau \alpha e^{\beta' Z(u)}du - \int_\tau^T(\alpha+\varsigma)e^{(\beta+\rho)' Z(u)}du\right] = \\ &1_{\{T\le\tau_0\}}\exp\left[-\int_0^T \alpha_0 e^{\beta_0' Z(u)}du\right] + 1_{\{T>\tau_0\}}\exp\left[-\int_0^{\tau_0}\alpha_0 e^{\beta_0' Z(u)}du - \int_{\tau_0}^T(\alpha_0+\varsigma_0)e^{(\beta_0+\rho_0)' Z(u)}du\right]\end{aligned} \tag{9}$$

El lema se demuestra por contradicción. Para esto, se exhiben valores de T y $Z(t)$, que satisfagan la expresión (9), con $\tau \neq \tau_0$. Esto lleva a contradecir alguna de las condiciones hechas en la sección 2.

Suponga que $\tau < \tau_0$, el otro caso ($\tau > \tau_0$), se realiza de manera análoga. Sea $z(u)$, una realización de $Z(\cdot)$. Sea también, $\Lambda_{z(u)}$, el conjunto de todos los $t \in (\tau, \tau_0]$, tales que, $(t, Z(t))$, no satisfacen la expresión (9), entonces, para casi todas las observaciones $z(t)$ (excepto un conjunto C, de medida cero), se tiene que $F_0\ (\Lambda_{z(t)})=0$, con $t \in (\ \tau, \tau_0\ ]$. Sean $z_1(u)$ y $z_2\ (u)$, realizaciones de $Z(\cdot)$, con $z_1(u) \neq z_2\ (u)$, de manera tal que, ni $z_1(u)$, *ni* $z_2\ (u)$, estén en C, (estos valores existen, dado que $Z(\cdot)$, es no degenerado), sean t_1, $t_2 \in (\tau, \tau_0]$, con $t_1 \neq t_2$, de tal manera que los pares $(t_1, z_1(t_1))$, $(t_1, z_2(t_1))$, $(t_2, z_1(t_2))$ *y* $(t_2, z_2(t_2))$, satisfacen $F_0\ (\Lambda_{zi(ti)})=0$, para $i=1,2$.

Evaluando $(t_1, z_1(t_1))$ en (9), se tiene que,

$$\exp\left[\int_0^{\tau} \alpha e^{\beta' Z_1(u)} du - \int_{\tau_0}^{t_1} (\alpha+\varsigma) e^{(\beta+\rho)' Z_1(u)}\right] = \exp\left[\int_0^{t_1} \alpha_0 e^{\beta'_0 Z_i(u)} du\right],$$

de esta última expresión se tiene que,

$$\alpha e^{\beta' z_1(\tau)} \tau - (\alpha+\varsigma) e^{(\beta+\rho)' z_1(t_1-\tau)} (t_1-\tau) = \alpha_0 e^{\beta'_0 z_1(t_1)} t_1. \qquad (10)$$

Procediendo de manera similar, para el par $(t_2, z_1(t_2))$

$$\alpha e^{\beta' z_1(\tau)} \tau - (\alpha+\varsigma) e^{(\beta+\rho)' z_1(t_2-\tau)} (t_2-\tau) = \alpha_0 e^{\beta'_0 z_1(t_2)} t_2. \qquad (11)$$

Restando (10) a (11), se obtiene,

$$(\alpha+\varsigma) e^{(\beta+\rho)' z_1(t_2-t_1)} (t_2-t_1) = \alpha_0 e^{\beta'_0 z_1(t_2-t_1)} (t_2-t_1);$$

de donde,

$$(\alpha+\varsigma) e^{(\beta+\rho)' z_1(t_2-t_1)} = \alpha_0 e^{\beta'_0 z_1(t_2-t_1)}; \qquad (12)$$

Realizando un proceso análogo al anterior para los pares $(t_1, z_2(t_1))$ *y* $(t_2, z_2(t_2))$, se tiene que,

$$(\alpha+\varsigma) e^{(\beta+\rho)' z_2(t_2-t_1)} = \alpha_0 e^{\beta'_0 z_2(t_2-t_1)}; \qquad (13)$$

Recuerde que $(\alpha+\zeta) \neq 0$ y $\alpha \neq 0$, entonces, del cociente de las expresiones (13) entre (12), se obtiene,

$$(\alpha+\varsigma) e^{(\beta+\rho)'[z_2(t_2-t_1) - z1(t_2-t_1)]} = \alpha_0 e^{\beta'_0 [z_2(t_2-t_1) - z1(t_2-t_1)]}; \qquad (14)$$

de donde,

$$(\beta+\rho-\beta_0)'[(z_2-z_1)(t_2-t_1)] = 0;$$

Ahora, considerando todos los ***q*** *procesos Cadlag* ortogonales a $(z_2\text{-}z_1)$, se selecciona un par (z_3, z_4) que no esté en el conjunto C, luego, para este par se cumple que, $(\beta+\rho-\beta_0)\ (z_4\text{-}z_3)=0$. Siguiendo con el proceso anterior hasta tener q pares de *procesos cadlag*, de tal manera que ninguno de estos pares pertenezca a C y cuya diferencia sea linealmente independiente. Se tiene que $\beta + \rho - \beta_0 = 0$, es decir, $\beta + \rho = \beta_0$. Sustituyendo la última expresión en la ecuación (12), se tiene que $\alpha + \zeta = \alpha_0$.

Como $\beta + \rho = \beta_0$ y $\alpha + \zeta = \alpha_0$, de la expresión *(9)*, para el par $(t_1, z_1(t_1))$, se tiene,

$$\alpha e^{\beta' z_1(\tau)} \tau = \alpha_0 e^{\beta'_0 z_1(t_1 - \tau)} (t_1 - \tau); \qquad (15)$$

De la misma forma, para el par $(t_1, z_2(t_1))$, se tiene que,

$$\alpha e^{\beta' z_2(\tau)} \tau = \alpha_0 e^{\beta'_0 z_2(t_1 - \tau)} (t_1 - \tau); \qquad (16)$$

Realizando el cociente de las expresiones (16) entre (15), se tiene,

$$e^{(\beta - \beta_0)'[(z_2(t_1) - z(t_1)]} = 1;$$

es decir,

$$(\beta + \rho - \beta_0)'[z_2(t_1) - z_1(t_1)] = 0;$$

Con argumentos similares a los anteriores, se tiene que $\beta = \beta_0$. Sin embargo, esto último dice que $\rho = 0$, pero esto es una contradicción, pues se ha tomado a $\rho \neq 0$. De donde, no puede ocurrir que $\tau < \tau_0$. De forma análoga, se demuestra que no puede ocurrir que $\tau > \tau_0$. De donde, $\tau = \tau_0$. Ahora, para terminar con la demostración, se realiza el mismo procedimiento para cada componente de σ y se demuestra que $\sigma = \sigma_0$. De esto, se concluye que $\phi = \phi_0$. □

Enseguida, se enuncia el teorema que demuestra que los estimadores $\boldsymbol{\tau_n}$ y $\boldsymbol{\sigma_n}$, son consistentes para el modelo (4).

Teorema 3.3 Bajo las condiciones enunciadas en la sección 2, los estimadores $\boldsymbol{\tau_n}$ y $\boldsymbol{\sigma_n}$ para el modelo (4), convergen en probabilidad a $\boldsymbol{\tau}$ y $\boldsymbol{\sigma}$, respectivamente.

Demostración. Observe que,

$$X_\infty(\phi) = E_0[X_n(\phi)] = \int_\Phi n^{-1}(l(\phi) - l(\phi_0)) f_\phi(X) dx = \int_\Phi \ln\left[\frac{l(\phi)}{l(\phi_0)}\right] f_\phi(X) dx;$$

es menos la divergencia de Kullback-Leibler de f_ϕ *y* $f_{\phi 0}$, donde, $L(\phi)$, es la verosimilitud. Como $X_\infty(\phi_0) = 0$, entonces, ϕ_0 es un máximo de X_∞. Usando el lema 3.2, se tiene que ϕ_0 es el único máximo de X_∞. Luego, como X_n converge uniformemente a X_∞, se tiene que ϕ_n converge en probabilidad a ϕ_0. Es decir, τ_n y σ_n convergen en probabilidad a τ y σ, respectivamente.

RECEIVED, JULY, 2010
REVISED FEBRUARY, 2011

REFERENCES

[1] C.Q. WU, ZHAO, L.C. New York: WU, Y.H. (2003) Estimation in change-point hazard function models. **Statistics and Probability Letters**, 63, 41-48.

[2] DUPUY J.F. (2005): Estimation in a change-point hazard regression model. **Statistics and Probability Letters,**. 30, 1-9.

[3] DUPUY, ION GRAMA, and MOUNIR MESBAH (2006): Asymptotic theory for the Cox model with missing time-dependent covariate. **Ann. Statist**. 34, 903-924.

[4] DUPUY J.F. (2009): Detecting change in a hazard regression model withright-censoring. **Journal of Statistical Planning and Inference,** 139, 1578--1586.

[5] GUREVICH, G. and VEXLER, A. (2005): Change point problems in the model of logistic regression. **Journal of Statistical Planning and Inference,**, 131, 313-331.

[6] H. MÛLLER G. and WANG, J.-L. (1994): Change-point models for hazard functions. **Statistics Lecture Notes-Monograph Series**, 23, 224-241, .

[7] HORVÁTH, L. (1998): Tests for changes under random censorship. **Journal of Statistical Planning and Inference,**, 69, 229-243 .

[8] KLEIN P. JOHN and MOESCHBERGER L. MELVIN, (2003): **Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data**, 2a Edición, Springer-Verlag, New York:.

[9] LAWLESS J. F. (2003): **Statistical Models and Methods for Lifetime Data**. Second Edition Wiley Series. Second Edition, New York

[10] LOADER. C. (1991): Inference for a Hazard Rate Change Point. **Biometrika,** 74, 749-757.

[11] MAI ZHOU (2001): Understanding the Cox Regression Models with Time-Change Covariates. **The American Statistician**. 55, 153-155

[12] MENGLING LIU, WENBIN LU and YONGZHAO SHAO, (2008): A Monte Carlo approach for change-point detection in the Cox proportional hazards model. **Statist. Med**, 27, 3894-3909.

[13] NGUYEN, H.T., ROGERS, G.S. and WALKER, E.A. (1984): Estimation in change-point hazard rate models. **Biometrika**, 71, 299-304.

[14] PARNER, E. (1998): Asymptotic theory for the correlated gamma-frailty model. **Ann. Statist**. 26, 183–214.

[15] RONGHUI XU and SUDESHNA ADAK (2002): Survival Analysis with Time-Varying Regression Effects Using a Tree-Based Approach. **Biometrics,** 58, 305-315.

[16] VAN DER VAART, A.W. (1998): **Asymptotic Statistics**, Cambridge University Press New York.

[17] VAN DER VAART, A.W. and WELLNER, J.A. (1996): **Weak Convergence and Empirical Processes**. Springer, New York.