



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Bandas de confianza para un modelo de regresión con datos de supervivencia con censura arbitraria

Mario César Jaramillo Elorza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Escuela de Estadística
Medellín, Colombia
2013

Bandas de confianza para un modelo de regresión con datos de supervivencia con censura arbitraria

Mario César Jaramillo Elorza

Tesis de grado presentada como requisito parcial para optar al título de:
Ph.D. en Estadística

Director:

Juan Carlos Salazar Uribe, Ph.D. en Estadística

Líneas de Investigación:

Bioestadística

Estadística industrial

Grupos de Investigación:

Grupo de investigación en Estadística

Estadística industrial

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Escuela de Estadística
Medellín, Colombia
2013

Dedico esta tesis a Dios Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, a mi esposa e hijos porque ellos son el pilar fundamental de mi vida y por haberme brindado todo su apoyo incondicional para seguir adelante, y por último a mis padres que aunque ya no están con migo siempre serán parte fundamental de mi vida.

Agradecimientos

Agradezco a mis jurados de tesis, profesor Javier Olaya, profesor Luis Pericchi, y muy especialmente al profesor Luis Alberto Escobar por sus valiosas correcciones y sugerencias que fueron fundamentales en la realización de este trabajo, a mi asesor de tesis y gran amigo Juan Carlos Salazar, a mi amigo y colega Carlos Mario Lopera, en fin a todos mis colegas de la escuela de Estadística que de una u otra forma me ayudaron a llevar a feliz término mi tesis de doctorado.

Además doy un agradecimiento muy grande a mi familia, que estuvo a mi lado todo este tiempo apoyándome y animándome a seguir adelante.

Resumen

Usualmente, el tiempo exacto en el que ocurre un evento no se puede observar por diversas razones; por ejemplo, no es posible un monitoreo constante de las características de interés. Esto genera un fenómeno conocido como censura que puede ser de tres tipos: a izquierda, a derecha, o de intervalo. En datos de tiempo de vida con censura arbitraria, el tiempo de supervivencia de interés es definido como el lapso de tiempo entre un evento inicial y el evento siguiente, donde éste tiempo generalmente es desconocido. Este problema ha sido ampliamente estudiado en la literatura estadística, y se evidencian avances importantes. Sin embargo, el desarrollo de bandas de confianza simultáneas para el caso de censura arbitraria, ofrece oportunidades de desarrollo de metodologías. En este trabajo se adaptan unas bandas de confianza simultáneas paramétricas, para evaluar el ajuste de un modelo de regresión Weibull usando una verosimilitud bivariada, para datos con censura arbitraria. La metodología se ilustra con datos reales de pacientes colombianos con Artritis Reumatoide

Palabras clave: Análisis de supervivencia; Bioestadística; Bandas de confianza; Modelos de Regresión; Simulación.

Abstract

Usually, the exact time at which an event occurs can not be observed for several reasons; for instance, it is not possible to monitor constantly a characteristic of interest. This generates a phenomenon known as censoring that can be classified as left censored, right censored or interval censored. When one is working with survival data in presence of arbitrary censoring, the survival time of interest is defined as the elapsed time between an initial event and the following event that is generally unknown. This problem has been widely studied in the statistic literature and some progress has been made, however, not to much progress has been made to develop simultaneous confidence bands in presence of arbitrary censoring. In this thesis parametric simultaneous confidence bands are adapted for a parametric, to assess the fit of a Weibull regression model using a bivariate likelihood in presence of arbitrary censoring. The methodology is illustrated using real data from Colombian patients suffering Rheumatoid Arthritis

Keywords: Survival analysis; Biostatistics; Confidence bands; Regression models; Simulation.

Contenido

Agradecimientos	vii
Resumen	ix
1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	3
2.1. Marco teórico y estado del arte	5
3. Modelos de supervivencia paramétricos con censura a la derecha	11
3.1. Aspectos generales del modelo de tiempos de falla acelerados (AFT)	11
3.2. Modelo de regresión Weibull	13
3.2.1. Distribución Weibull	13
3.2.2. Relación con el modelo loglineal	14
3.2.3. Métodos de diagnóstico para modelos paramétricos	16
3.3. Bandas y regiones de confianza simultáneas para logaritmos de distribuciones de localización y escala con datos censurados a derecha.	17
3.3.1. Modelo y estimación	18
3.3.2. Estimación máximo verosímil y matrices de información.	19
3.3.3. Regiones y bandas de confianza simultáneas basadas en la información observada	20
3.3.4. Calibración de las regiones simultáneas	21
4. Modelos de supervivencia paramétricos con censura de intervalo	23
4.1. Introducción	23
4.2. Modelos de regresión semi-paramétricos con una variable respuesta con censura de intervalo	26
4.3. Modelos de regresión paramétricos con una variable respuesta con censura de intervalo	26
4.4. Bandas de confianza del modelo de regresión paramétrico con censura arbitraria	31
5. Modelos de supervivencia paramétricos con censura de intervalo bivariada	33
5.1. Cópulas	33

5.1.1.	Descripción del Modelo Cópula bivariado	34
5.1.2.	Cópulas Arquimedianas	34
5.2.	Medidas de asociación	36
5.2.1.	Introducción.	36
5.2.2.	El Tau de Kendall.	36
5.3.	Simulación de datos con censura de intervalo	37
5.4.	Verosimilitud de la función de distribución para datos bivariados con censura de intervalo	39
5.5.	Bandas y regiones de confianza simultáneas para el modelo de regresión Weibull con datos con censura de intervalo	43
5.5.1.	Estimación máximo verosimil y matriz de información	43
5.5.2.	Bandas y regiones de confianza simultáneas para datos con censura de intervalo	44
6.	Estudio de simulación	47
6.1.	Resultados del estudio de simulación	48
6.2.	Conclusiones del estudio de simulación	56
7.	Aplicación con datos de Artritis Reumatoide	57
8.	Conclusiones y recomendaciones	65
8.1.	Conclusiones	65
8.2.	Recomendaciones	66
A.	Resultados del estudio de simulación para el caso Normal	67
B.	Resultados del estudio de simulación para el caso Binomial	81

Lista de Tablas

2-1. Esquema de recolección de datos con censura arbitraria.	7
5-1. Cópulas Arquimedianas bivariadas.	35
5-2. Generadores y transformada de Laplace de las Cópulas Arquimedianas. . .	35
6-1. Errores cuadráticos medios con $Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.7, \beta = -0.5$	49
6-2. Errores cuadráticos medios con $Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, n = 200, \beta = -0.5$	49
6-3. Errores cuadráticos medios con $Z \sim \text{NOR}(0, 1), n = 200, p = 0.7, \beta = -0.5$	50
6-4. Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.7$.	50
A-1. Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 2, p = 0.5$. .	67
A-2. Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.5$. .	68
A-3. Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.5$. .	68
A-4. Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 2, p = 0.5$. .	69
A-5. Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.5$. .	69
A-6. Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.5$.	70
A-7. Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 2, p = 0.5$. .	70
A-8. Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.5$. .	71
A-9. Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.5$.	71
A-10 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 2, p = 0.7$. .	72
A-11 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.7$. .	72
A-12 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.7$. .	73
A-13 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 2, p = 0.7$. .	73
A-14 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.7$. .	74
A-15 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.7$.	74
A-16 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 2, p = 0.7$. .	75
A-17 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.7$. .	75
A-18 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.7$.	76
A-19 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 2, p = 0.9$. .	76
A-20 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.9$. .	77
A-21 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.9$. .	77
A-22 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 2, p = 0.9$. .	78
A-23 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.9$. .	78

A-24 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.9$.	79
A-25 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 2, p = 0.9$. .	79
A-26 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.9$. .	80
A-27 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.9$.	80
B-1. Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.5$. .	81
B-2. Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.5$. .	82
B-3. Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.5$.	82
B-4. Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.5$.	83
B-5. Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.5$.	83
B-6. Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.5$.	84
B-7. Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.5$.	84
B-8. Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.5$.	85
B-9. Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.5$.	85
B-10 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.7$. .	86
B-11 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.7$. .	86
B-12 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.7$.	87
B-13 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.7$.	87
B-14 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.7$.	88
B-15 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.7$.	88
B-16 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.7$.	89
B-17 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.7$.	89
B-18 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.7$.	90
B-19 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.9$. .	90
B-20 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.9$. .	91
B-21 Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.9$.	91
B-22 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.9$.	92
B-23 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.9$.	92
B-24 Errores cuadráticos medios con $n = 100, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.9$.	93
B-25 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.9$.	93
B-26 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.9$.	94
B-27 Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.9$.	94

Lista de Figuras

3-1. Función de densidad Weibull con $\alpha = 0.5, 1, 3$	14
3-2. Función de riesgo Weibull con $\alpha = 0.5, 1, 3$	14
3-3. Función de supervivencia Weibull con $\alpha = 0.5, 1, 3$	14
4-1. Funciones de intensidad dependientes del tiempo para el modelo de tres estados	28
4-2. El sujeto i se observó solo una vez al tiempo L_i^0 y estaba en el estado 0	29
4-3. El sujeto i ha pasado del estado 0 al 1 en el intervalo $[L_i^0, R_i^0]$	29
4-4. El sujeto i ha pasado del estado 0 al 1 en el intervalo $[L_i^0, R_i^0]$ y se sabe que murió en T_d	30
4-5. El sujeto i estaba en el estado 0 en L_i^0 y se sabe que murió en T_d	30
5-1. Gráfico de posibles intervalos de censura bivariada	40
6-1. Comportamiento del error cuadrático medio variando el tamaño muestral, usando los tres métodos de estimación	51
6-2. Comportamiento del error cuadrático medio variando la proporción de censura en intervalo, usando los tres métodos de estimación	52
6-3. Comportamiento del error cuadrático medio variando la varianza de T , usando los tres métodos de estimación	53
6-4. Comportamiento del error cuadrático medio variando el coeficiente de la variable explicatoria β_0 , usando los tres métodos de estimación	54
6-5. Extensión de las bandas de confianza simultáneas de Escobar et al. para $F(t)$ al caso de censura de intervalo, usando las dos verosimilitudes	55
7-1. Gráfico de probabilidad Weibull para los datos de AR	59
7-2. Bondad de ajuste del modelo Weibull con censura de intervalo	60
7-3. Comparación de las bandas de confianza con censura de intervalo	62
7-4. Comparación de las bandas de confianza con censura de intervalo para los dos modelos significativos	63

1 Introducción

Los test de vida a menudo usan datos censurados, ya sea a la izquierda, a la derecha o en intervalos, este fenómeno se conoce como censura arbitraria. La censura también se puede clasificar en 3 tipos, que se llaman, tipo I, tipo II, y aleatoria. Los datos con censura tipo I (tiempo) resultan cuando las unidades que no han fallado son removidas de la prueba en un tiempo pre-especificado, debido a limitaciones de tiempo. Los datos con censura tipo II (falla) resultan cuando una prueba es terminada después de un número especificado r de fallas, $2 \leq r \leq n$. En el caso especial $r = n$, todas las unidades fallan, y los datos se llaman *completos*. En esta tesis se tratará el caso de la censura tipo I.

La metodología sobre bandas de confianza simultáneas, estudiada y propuesta en esta tesis está motivada principalmente por un estudio sobre Artritis Reumatoide con pacientes colombianos (Rojas et al. 2009). El objetivo de este estudio era examinar que factores influían en el tiempo en el cual, un paciente con Artritis Reumatoide pasaba por un estado crítico de la enfermedad (la severidad de los estados fue determinada de acuerdo al método de Sharp van der Heijde (1999), el cual es utilizado para evaluar y medir la progresión del daño articular y establecer los efectos del tratamiento usando radiografías de manos y pies de pacientes con Artritis Reumatoide). El problema radica en que estos datos presentan censura de intervalo y se usan para evaluar el ajuste de un modelo con métodos diseñados solo para censura a derecha, y en la literatura sobre el tema se trata de evaluar el ajuste de un modelo paramétrico con métodos diseñados solo para censura a derecha, los cuales pueden no ser apropiados. Teniendo en cuenta estas apreciaciones, se decidió estudiar y proponer métodos alternos que incorporaran censura de intervalo y la información extra de una variable auxiliar, a fin de construir elementos de evaluación gráficos, más ajustados a la dinámica de los datos. El no tener en cuenta la censura presente en un conjunto de datos hace que los modelos ajustados no sean realísticos y se pierda información. Si bien los modelos paramétricos permiten incorporar los tres tipos de censura, el no tener en cuenta la censura de intervalo y la información de la variable auxiliar, hace necesario desarrollar metodologías que permitan hacer esta evaluación de una manera más completa. Para estudiar las metodologías se decidió usar un modelo de regresión Weibull, ya que este fue el usado en el artículo de Rojas et al. (2009).

Con los métodos propuestos se espera que el analista de datos relacionados con tiempos de supervivencia en presencia de censura arbitraria, tenga elementos de juicio más adecuados a la hora de evaluar la precisión de un modelo de regresión paramétrico.

Las preguntas que motivaron el presente estudio fueron ¿Cómo usar la información de una

variable auxiliar para mejorar las estimaciones de los parámetros de un modelo de regresión Weibull, cuando se está en presencia de datos con censura arbitraria? y ¿Cómo construir unas bandas de confianza simultáneas, para un modelo de regresión Weibull en presencia de censura arbitraria? los distintos capítulos que componen esta tesis están enfocados a responder estas preguntas.

Esta tesis está organizada de la siguiente manera:

En el capítulo 2 se plantea por qué es importante proponer unas bandas de confianza simultáneas para el modelo de regresión paramétrico con censura de intervalo.

En el capítulo 3 se examinan los modelos de supervivencia paramétricos más comunes con censura a derecha.

En el capítulo 4 se describen los modelos paramétricos con censura de intervalo.

En el capítulo 5 se muestra la manera como se combina la censura arbitraria con una variable auxiliar, para construir una verosimilitud bivariada, a partir de la cual se construyen unas bandas de confianza simultáneas. Esto representa uno de los aportes más originales e importantes de esta tesis.

En el capítulo 6 se realiza un estudio de simulación, para ver como se afectan las estimaciones de los parámetros del modelo de regresión Weibull con y sin tener en cuenta la variable auxiliar, cuando se varia el tamaño muestral, el porcentaje de censura de intervalo y la varianza del tiempo de interés.

En el capítulo 7 se hace una aplicación con datos de Artritis Reumatoide recopilados en pacientes Colombianos.

Finalmente, en el capítulo ocho se dan algunas conclusiones y recomendaciones.

2 Planteamiento del problema

Muchos autores han discutido el problema del análisis de datos de supervivencia con censura arbitraria y el diagnóstico del modelo de regresión con datos censurados; por ejemplo, para estimar las distribuciones del tiempo de infección y el tiempo de inducción, en pacientes hemofílicos, De Gruttola & Lagakos (1989), propusieron una estimación no paramétrica de la función de máxima verosimilitud, usando una generalización del algoritmo propuesto por Turnbull (1974), y lo aplicaron a una base de datos de pacientes hemofílicos contaminados con HIV (SIDA), pero no tuvieron en cuenta el efecto de las covariables; con los mismos datos, Kim et al. (1993) estudiaron el método de máxima verosimilitud para el análisis de regresión de datos doblemente censurados bajo el modelo de riesgos proporcionales, teniendo en cuenta el efecto de las covariables, suponiendo que el tiempo de supervivencia de interés es independiente del tiempo de ocurrencia del evento inicial; Chen & Wang (1991) presentan dos gráficos de diagnóstico para validar el ajuste del modelo de hazards proporcionales de Cox; estos dos gráficos sirven para evaluar el efecto de adicionar una covariable al modelo, detectar no linealidad de un ajuste por covariables e identificar observaciones influyentes sobre las distribuciones de interés; Meeker & Escobar (1992) proponen evaluar el efecto de las perturbaciones del modelo, o el peso que tienen sobre las estimaciones máximo verosímiles para datos de supervivencia censurados; Waller & Turnbull (1992) analizan varios métodos gráficos usados para chequear bondad de ajuste, en el caso en que los datos de tiempo de supervivencia se encuentren censurados a derecha, y proponen realizar un reescalamiento empírico de los ejes, para evitar que los datos se agrupen en áreas particulares de los gráficos; Chang & Weissfeld (1999) proponen dos métodos de diagnóstico, para evaluar la precisión de la región de confianza basada en la verosimilitud por medio de la región de confianza aproximada normal, para el modelo de hazards proporcionales de Cox con datos censurados; Joly & Commenges (1999) estudian la función de intensidad y supervivencia para un modelo progresivo de tres estados de movimiento estrictamente a derecha con una aplicación a datos longitudinales sobre el SIDA; Rosales & Salazar (2006) generalizan el modelo propuesto por Joly & Commenges (1999) y formulan una función de verosimilitud que tiene en cuenta la presencia de censura arbitraria. Sin embargo, el problema de construir bandas de confianza simultáneas con censura arbitraria todavía presenta oportunidades de desarrollo. En los enfoques mencionados se observa que no se ha desarrollado una metodología para construir bandas de confianza simultáneas para el modelo de regresión Weibull con censura arbitraria, y por lo tanto el material aquí presentado constituye un aporte en este campo.

En el caso de bandas de confianza simultáneas (SCB, siglas en inglés) para la función de distribución acumulada, Cheng & Iles (1983) utilizaron el estadístico de Wald para la construcción de las SCB para cuantiles de la función de distribución acumulada y las probabilidades de falla; Cheng & Iles (1988) extendieron sus resultados a bandas de confianza de una cola para funciones de distribución acumulada de la familia de localización y escala con datos completos; Jeng & Meeker (2001) generalizan el trabajo de Cheng & Iles (1988) usando el estadístico de Wald con la matriz de información de Fisher observada, estadístico de Wald con la información de Fisher local, y estadístico de razón de verosimilitud. Finalmente Escobar et al. (2009), extienden el trabajo de Cheng & Iles (1983) en las siguientes formas:

1. Muestran cómo hallar SCB basadas en la información local, la información esperada y la información esperada estimada, para el método de la función de distribución acumulada (cdf) y el método cuantil, (métodos explicados en Escobar et al. 2009); Cheng & Iles (1983) consideraron sólo el caso de la información esperada.
2. Describen la calibración de los intervalos para proveer cobertura exacta para la censura tipo II y mejorar la cobertura aproximada para otras clases de censura.
3. Discuten cómo extender estos métodos para el análisis de regresión.

El presente trabajo es motivado por un estudio sobre Artritis Reumatoide (AR) llevado a cabo con información de progresión radiográfica de pacientes colombianos (Rojas et al. 2009). Suponga que un paciente se observa a intervalos de tiempo irregulares y que en cada visita se registra su estado de salud que se clasifica, por ejemplo, en tres categorías: leve, moderado y severo. Puesto que no es posible monitorear al paciente de una manera continua se pueden presentar las siguientes situaciones:

1. Que en la primera visita el paciente se encuentre en un estado moderado o severo de la enfermedad. En este caso se desconoce el momento en que el paciente pasó de leve a moderado o a severo. Esto genera censura a izquierda.
2. Que el paciente se observó al menos una vez en el estado leve o moderado y después abandonó el estudio por alguna razón. Esto genera una censura a derecha.
3. Que en dos visitas sucesivas el paciente cambió de estado (digamos de leve a severo) pero no se conoce el momento exacto en que esto ocurrió. Esto genera una censura de intervalo.

Estos datos sobre AR presentaban estos tres tipos de censura, y por lo tanto no parecía conveniente analizarlos con modelos convencionales que tenían en cuenta solo censura a derecha, tales como el modelo de Cox. A pesar de que se ajusta un modelo paramétrico que tiene en cuenta la dinámica de censura de los datos, la manera en que se evalúa

la bondad de ajuste no es del todo correcta, ya que se utilizan las bandas de confianza de Nair (1984), que son no paramétricas y solo funcionan para censura a derecha; parece más razonable construir bandas de confianza que tengan en cuenta la censura arbitraria.

El PROC LIFEREG del SAS[®], permite modelar datos con censura arbitraria, siempre y cuando se especifique un modelo de regresión paramétrica del tipo especificado en Allison (1995), por ejemplo un modelo Weibull, pero no permite obtener una prueba de bondad de ajuste para el caso de censura de intervalo, ya que utiliza las bandas de confianza de Nair.

El objetivo de este trabajo es proponer unas bandas de confianza simultáneas, para el modelo de regresión paramétrico Weibull con datos de supervivencia en presencia de censura de arbitraria. Para lograrlo se adaptan las bandas de confianza simultáneas paramétricas propuestas por Escobar et al. (2009) en conjunto con la función de verosimilitud de una distribución bivariada, en vez de utilizar la verosimilitud para datos con censura de intervalo, la cual es una estrategia diferente a la de imputación de las censuras de intervalo. Esta estrategia de análisis representa el aporte más importante de éste trabajo y produce bandas de confianza simultáneas paramétricas, mientras que las disponibles en SAS son bandas de confianza no paramétricas.

Adicionalmente, se comparan por medio de un estudio de simulación y del Deviance, dos modelos, el primero estimando los parámetros usando la verosimilitud con censura arbitraria, y el otro estimando los parámetros usando la verosimilitud bivariada (Gentleman & Vandal 2001) para ver cuál de las dos verosimilitudes produce mejores estimaciones.

Se propone además una prueba gráfica basada en SCB, ya que un gráfico ayuda a simplificar lo complejo, es concordante con los ojos y permite entender mejor el comportamiento de los datos estudiados (Costigan-Eaves & Macdonald-Ross 1990), además si se trazan unas bandas de confianza simultáneas para $F(t)$, éste gráfico es “fuertemente bueno”, (la noción de grafico “fuertemente bueno” se puede ver en Wainer 1981), ya que muestra todo lo que queremos conocer con solo mirarlo.

2.1. Marco teórico y estado del arte

El análisis de supervivencia trata de la evaluación estadística de variables que miden el tiempo hasta un evento de interés. En el área de estudios clínicos y epidemiológicos, este evento es muchas veces el inicio de una enfermedad o la desaparición de los síntomas de una enfermedad o la muerte. Una particularidad, la cual ha de considerar el análisis de supervivencia, son datos censurados. Estos aparecen cuando el tiempo de interés no puede ser observado exactamente y la información al respecto es solamente parcial. Se distinguen diferentes tipos de censura: un tiempo censurado a derecha está presente si el tiempo de supervivencia desconocido se sabe que es mayor a un tiempo observado; la censura a

izquierda está dada si la supervivencia desconocida es menor que un tiempo observado; en el caso de censura de intervalo, el tiempo hasta el evento, se encuentra en un intervalo de tiempo observado, si los datos presentan los tres tipos de censura (a izquierda, a derecha, y de intervalo) diremos que los datos presentan censura arbitraria; y el caso de doble censura aparece cuando, también, el origen del tiempo de supervivencia está censurado.

El análisis de datos de tiempo de vida con censura arbitraria ha recibido una gran atención en los últimos años por parte de la comunidad científica, ya que estos se utilizan en diferentes campos tales como epidemiología, ingeniería, medicina, psicología, entre otras, (Rojas et al. 2009, Zhao & Steffey 2009, Jonker & Boomsma 2010). Estos datos requieren métodos específicos, ya que procedimientos para datos censurados por la derecha, como por ejemplo el estimador de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier 1958), no son aplicables directamente a datos censurados en un intervalo. Además, sustituir el tiempo de supervivencia no observado por el punto medio del intervalo suele proporcionar resultados sesgados, especialmente, si los intervalos son muy anchos, Lindsey (1998).

Para este tipo de escenarios, Turnbull (1974) propuso una estimación no paramétrica de la función de distribución empírica F , de una variable aleatoria X de valor real, cuando las observaciones tienen censura arbitraria, la cual es una extensión de la función de supervivencia estimada de Kaplan - Meier (Kaplan & Meier 1958). Específicamente, Turnbull (1974, 1976) asume que los tiempos de supervivencia, T_i , no pueden ser observados exactamente, en vez de estos, lo que se tiene son unos límites de observación L_i y U_i , con $L_i \leq U_i$, los cuales son fijos, o son variables aleatorias independientes de las T_i . Así (L_i, U_i) , es una ventana de observación y la información recolectada es de la forma, $X_i = \max\{\min[T_i, U_i], L_i\}$, se pueden presentar éstos casos:

Si $X_i = L_i, T_i \leq L_i$, el ítem es censurado a izquierda y es considerado una entrada tardía; si $X_i = U_i, T_i > U_i$, el ítem es censurado a derecha y es considerado una pérdida o abandono; si $X_i = T_i, L_i < T_i \leq U_i$, el ítem es censurado en el intervalo y es considerado una muerte, o que está en un estado absorbente.

Se asume además, que existe una escala de tiempo discreta natural $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_m$. Esto ocurre, por ejemplo, si las unidades son examinadas sólo en tiempos discretos (mensualmente, semanalmente, trimestralmente, etc.), además se asume que los datos son agrupados, y los tiempos de vida son recolectados en uno de los m intervalos $(0, t_1], (t_1, t_2], \dots, (t_{m-1}, t_m]$. Sea ν_i el número de ítems observados que mueren en el periodo $(t_{i-1}, t_i]$, μ_i es el número de entradas tardías (censuras a izquierda) al tiempo t_i , y λ_i es el número de pérdidas en t_i (censuras a derecha) $1 \leq i \leq m$. Este esquema de recolección de datos se ilustra en la **Tabla 2-1**.

Bajo este esquema de recolección, el algoritmo para estimar la función de supervivencia propuesto por Turnbull (1974) es el siguiente:

1. Obtenga estimaciones iniciales de $\{p_i\}$, $\{p_i^0 : 1 \leq i \leq m\}$. $\{p_i^0\}$ puede ser una sucesión

Tipo de observación	Tiempo			
	t_1	t_2	\dots	t_m
Censura de intervalo	ν_1	ν_2	\dots	ν_m
Censura a derecha	λ_1	λ_2	\dots	λ_m
Censura a izquierda	μ_1	μ_2	\dots	μ_m

Tabla 2-1: Esquema de recolección de datos con censura arbitraria.

decreciente de m números entre 0 y 1, ó las estimaciones de Kaplan-Meier asumiendo que todos los $\mu_i = 0$.

2. Haga $\nu'_i = \nu_i + \sum_{i=1}^m \mu_i \alpha_{ij}$, $1 \leq i \leq m$, donde $\alpha_{ij} = (p_{j-1}^0 - p_j^0)/(1 - p_j^0)$, $j \leq i$
3. Obtenga estimaciones de p así: $p_1^1 = 1 - \nu_1^1/n_1^1$, $p_j^1 = q_j p_{j-1}^1$, donde $q_j = (n_j^1 - \nu_j^1)/n_j$ y $n_j^1 = \sum_{i=j}^m (\lambda_i - \nu_j^1)$
4. Retorne al paso 2. reemplazando los p_j^0 , con los p_j^1 .
5. Detenga el proceso en el paso ℓ , cuando $\max_{1 \leq i \leq m} |p_i^\ell - p_i^{\ell-1}| < 0.001$

De Gruttola & Lagakos (1989), aplicaron el algoritmo de Turnbull a datos sobre HIV, para estimar la función de supervivencia. Esta metodología fue aplicada a los datos correspondientes a una cohorte de hemofílicos que fueron infectados con HIV debido a infusiones de un factor de coagulación presente en la sangre. Desde 1978, 262 personas con hemofilia tipo A o B se trataron en los hospitales Kremlin Bicetrê y Coeur des Yvelines en Francia. De los hemofílicos tratados, 25 fueron hallados con la infección del HIV en su primera prueba; para agosto de 1980, 197 habían desarrollado los síntomas clínicos relacionados con la infección por HIV. Se definió a X como el tiempo cronológico de la infección (tiempo físico o calendario, por ejemplo, al comparar un individuo de 40 años en 1900 con otro de la misma edad en 1995, ambos tienen el mismo tiempo cronológico) y a Z como el tiempo en que se desarrolla la enfermedad, por lo que el tiempo de inducción es $T = Z - X$. Las observaciones para cada sujeto fueron de la forma (X_I, X_S, Z_I, Z_S) , donde se considera que X y Z son conocidas si $X_I \leq X \leq X_S$ y $Z_I \leq Z \leq Z_S$. Los autores desarrollan un algoritmo para maximizar la verosimilitud que está basada en el algoritmo EM (Dempster et al. 1977), pero no tuvieron en cuenta el efecto de las variables exploratorias, lo cual hace que su uso sea limitado.

Por otro lado, Kim et al. (1993), analizaron los mismos datos sobre SIDA, pero teniendo en cuenta el efecto de las variables exploratorias. Ellos dedujeron una función de verosimilitud, que tiene la forma: $L(\Theta|X) = \prod_{i=1}^N \sum_{j=1}^k \sum_{k=1}^s \alpha_{jk}^i w_j f_k(X_i)$, donde $f_k(X_i)$ es una función

del vector de parametros $\Theta = (w, \gamma, \beta)$. Este vector Θ se estimó usando el algoritmo de Turnbull (1974), combinado con el algoritmo de Newton-Raphson. Específicamente, ellos proponen el siguiente algoritmo:

1. Elija estimaciones iniciales para (w, γ, β) : (w^0, γ^0, β^0) .
2. Maximice $L(w, \gamma^0, \beta^0)$ con respecto a w , usando el algoritmo de Turnbull, y denote por \hat{w}^* la estimación.
3. Maximice $L(\hat{w}^*, \gamma, \beta)$ con respecto a γ y a β , usando el algoritmo de Newton-Raphson, y obtenga valores críticos denotados por $\hat{\gamma}^*$ y $\hat{\beta}^*$.
4. Repita los pasos 2. y 3. con los estimadores refinados \hat{w}^* , $\hat{\gamma}^*$ y $\hat{\beta}^*$, hasta que se cumpla algún criterio de convergencia.

Chen & Wang (1991) presentan dos gráficos de diagnóstico para validar el ajuste del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Estos dos gráficos sirven para evaluar el efecto de adicionar una variable exploratoria al modelo, detectar no linealidad de este ajuste e identificar observaciones influenciales sobre las distribuciones de interés. Específicamente, ellos consideran el modelo con una variable adicionada,

$$\lambda(t; \mathbf{X}, z) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{X}^T \boldsymbol{\beta} + z\gamma),$$

y grafican los residuales del modelo de Cox, contra los residuales del modelo con una variable adicionada. Además consideran el modelo con una variable transformada, en la que aplican una transformación de Box-Cox, la cual tiene la siguiente forma:

$$x_1^{(\lambda)} = \begin{cases} (x_1^\lambda - 1)/\lambda & \text{si } \lambda \neq 0, \\ \log x_1 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$$\lambda(t; \mathbf{X}) = \lambda_0(t) \exp \left(\beta_1 x_1^{(\lambda)} + \sum_{i=2}^p \beta_i x_i \right).$$

Chen & Wang (1991) grafican los residuales del modelo de Cox, contra los residuales del modelo con la variable transformada.

Meeker & Escobar (1992) proponen evaluar el efecto de las perturbaciones del modelo, de los datos o el peso que tienen sobre las estimaciones máximo verosímiles para datos de supervivencia censurados. Ellos utilizan el desplazamiento del logaritmo de la función de verosimilitud como una medida de influencia, la cual se define como: $LD(\omega) = 2[L(\hat{\boldsymbol{\theta}}) - L(\hat{\boldsymbol{\theta}}_\omega)]$, donde $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\beta}^T, \sigma)^T$, $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ es el estimador máximo verosímil de $\boldsymbol{\theta}$ sin perturbación y $\hat{\boldsymbol{\theta}}_\omega$ es el estimador máximo verosímil de $\boldsymbol{\theta}$ cuando los datos del modelo tienen una perturbación ω , $\omega > 0$.

Chang & Weissfeld (1999) proponen dos métodos de diagnóstico para evaluar la precisión de la región de confianza basada en la verosimilitud por medio de la región de confianza aproximadamente normal para el modelo de hazards proporcionales de Cox con datos censurados. Los métodos de diagnóstico propuestos son extensiones de las medidas de contornos propuestos por (Hodges 1987, Cook & Tsai 1990) y las medidas de curvatura propuestas por (Cook & Goldberg 1986, Jennings 1986, Cook & Tsai 1990). Estos métodos se ilustraron con pacientes que padecían cáncer de pulmón y pacientes con cirrosis biliar primaria.

Waller & Turnbull (1992) analizan varios métodos gráficos usados para chequear bondad de ajuste, en el caso en que los datos de tiempo de supervivencia se encuentren censurados a derecha, y proponen realizar un reescalamiento empírico de los ejes, para evitar que los datos se agrupen en áreas particulares de los gráficos, dando unos resultados muy favorables. El reescalamiento empírico (ERP) consiste en reescalar los ejes con respecto a la distribución empírica de las observaciones no censuradas. Específicamente, el método gráfico basado en el reescalamiento empírico consiste en graficar $\hat{F}_u(y)$ contra $\hat{F}_u(\hat{F}_0^{-1}[\hat{F}(y)])$, donde \hat{F}_u es la función de distribución empírica acumulada calculada con los puntos correspondientes a datos no censurados; \hat{F}_0 es la función de distribución acumulada estimada correspondiente a la hipótesis $H_0 : F = F_0$; y \hat{F} es la estimación de Kaplan-Meier de la función de distribución acumulada teniendo en cuenta la censura a derecha (Kaplan & Meier 1958).

Como el objetivo de ésta tesis es proponer unas bandas de confianza simultáneas, para el modelo de regresión paramétrico Weibull con datos de supervivencia en presencia de censura de intervalo, en el siguiente capítulo se examina algo de teoría relacionada con este modelo.

3 Modelos de supervivencia paramétricos con censura a la derecha

Para modelar datos de supervivencia algunos autores recomiendan el uso de modelos paramétricos en vez de los semi-paramétricos (por ejemplo, ver Mood et al. 1973), cuando se tiene la certeza de que la distribución de los tiempos de falla se pueden modelar paramétricamente. Los modelos paramétricos son la elección frecuente en ingeniería donde se tiene mayor control de la variabilidad. Como el propósito de ésta tesis es proponer unas bandas de confianza simultáneas para el modelo de regresión paramétrico Weibull con datos de supervivencia en presencia de censura arbitraria, se considera pertinente examinar algo de teoría relacionada con este modelo.

3.1. Aspectos generales del modelo de tiempos de falla acelerados (AFT)

Meeker & Escobar (1998), anticipan que los modelos AFT se pueden usar para describir el efecto que un vector de variables explicatorias \mathbf{Z} tiene sobre el tiempo de falla. Ellos postulan un factor de aceleración que es función del vector \mathbf{Z} , el cual satisface la relación,

$$T(\mathbf{Z}) = \frac{T(\mathbf{Z}_0)}{AF(\mathbf{Z})},$$

donde $T(\mathbf{Z})$ es el tiempo a las condiciones gobernadas por \mathbf{Z} y $T(\mathbf{Z}_0)$ es el tiempo base bajo algunas condiciones gobernadas por \mathbf{Z}_0 . Ellos sugieren el uso de un factor de aceleración dado por $AF = \exp(-\beta'\mathbf{Z})$.

Muchos modelos han sido desarrollados para detectar posibles predicciones de los tiempos de supervivencia. Probablemente el más conocido es el modelo semi-paramétrico de riesgos proporcionales de Cox (Cox 1972), el cual no especifica la distribución del tiempo de supervivencia. En contraste con este modelo se encuentra el modelo de tiempos de falla acelerados, (Klein & Moeschberger 1997), que requiere una distribución específica de los tiempos de supervivencia, pero no se asume, entre algunos otros supuestos generales, que las hazards sean proporcionales, aunque el modelo Weibull satisface éste supuesto. Este modelo puede ser expresado en la siguiente forma, donde se modela la función de

supervivencia al tiempo T de un sujeto con vector de variables explicatorias \mathbf{Z} ,

$$S(t|\mathbf{Z}) = S_0[t \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z})] \quad (3-1)$$

donde S_0 es la función de supervivencia base y $\boldsymbol{\beta}$ es el vector de parámetros desconocidos que cuantifica la influencia de las variables explicatorias sobre T . El término $AF = \exp(-\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z})$, es llamado el *factor de aceleración*, el cual relaciona los percentiles de un individuo con un vector de variables explicatorias Z , $y_p(\mathbf{Z})$, y los percentiles base $t_p(\mathbf{0})$ como sigue,

$$t_p(\mathbf{Z}) = t_p(\mathbf{0}) \exp(-\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z}) \quad (3-2)$$

Esta ecuación se obtiene de la siguiente relación:

$$p = 1 - S(t_p(\mathbf{Z})|\mathbf{Z}) = 1 - S_0(t_p(\mathbf{Z}) \exp(\mathbf{v}'\mathbf{Z})) = 1 - S_0(t_p(\mathbf{0})).$$

Note que la definición de arriba del factor de aceleración difiere de la expresión que se encuentra en Klein & Moeschberger (1997), en que ellos usan el término $\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z})$, en vez de $\exp(-\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z})$.

De acuerdo a la ecuación (3-2), si la componente i , β_i , del vector de parámetros $\boldsymbol{\beta}$ es positivo, el correspondiente percentil $t_p(\mathbf{Z}_i)$ es más pequeño que el percentil base. Por otra parte, si $\beta_i < 0$, \mathbf{Z} es un factor protector del tiempo de supervivencia. Como un ejemplo, considere una variable dicotómica Z con $\beta = 0.7$. Entonces, el tiempo de supervivencia mediano en el grupo 1 es $\exp(-0.7) \approx 0.5$ veces la mediana en el grupo 0, por otra parte si $\beta = -0.7$, la mediana del grupo 1 es dos veces la mediana del grupo 0.

Como se muestra en Klein & Moeschberger (1997), el modelo de tiempos de falla acelerados también puede ser expresado en términos de un modelo log lineal, así:

$$\log(T) = \beta_0 + \boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z} + \sigma W \quad (3-3)$$

donde $\boldsymbol{\beta}$ es un vector de parámetros desconocidos, σ es el parámetro de escala, y W es la distribución del término de error. Por ejemplo, si T sigue una distribución Weibull, W es la distribución de valor extremo pequeño o Gumbel; Si T sigue una distribución logística, W es la distribución logística estándar, Meeker & Escobar (1998).

Contrario al modelo (3-1), con la expresión log lineal, un parámetro positivo implica que la correspondiente variable exploratoria es un factor protector del tiempo de supervivencia. Ambos modelos (3-1) y (3-3), son equivalentes si S_0 es la función de supervivencia de la variable aleatoria $\exp(\beta_0 + \sigma W)$ y $\boldsymbol{\beta} = -\mathbf{v}$. Por lo tanto, el término $AF = \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z})$ es el factor de aceleración comparando un individuo con vector de variables explicatorias Z con un individuo base.

La interpretación de la expresión $\exp(-\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z}/\sigma)$ depende de la distribución de Y . En el caso de una distribución Weibull, este término es el riesgo relativo (RR) de morir (siendo

la muerte el evento de interés) de un individuo con vector de variables explicatorias \mathbf{Z} comparado con un individuo con $\mathbf{Z} = \mathbf{0}$. La distribución Weibull es la única escogencia paramétrica para la cual el modelo de tiempos de falla acelerados y el modelo de hazards proporcionales son equivalentes.

Muchos autores han discutido las propiedades del modelo de riesgos proporcionales y del modelo de tiempos de falla acelerados. Lindsey (1998) señala que la desventaja eventual del modelo formulado (la necesidad de especificar la distribución) es compensada por la disponibilidad de la función de riesgo. Esta función refleja el riesgo instantáneo de T mientras que $S(t)$ es una medida acumulada. Además, según Lindsey (1998), el proceso de estimación no se afecta seriamente aún si se usan distribuciones fuertemente censuradas (robustez). Nardi & Schemper (2003) mencionan desventajas del modelo paramétrico sobre el modelo de Cox bajo ciertas circunstancias tales como tendencias del tiempo en variables explicatorias o valores de parámetros lejos de cero. En otra instancia Hougaard (1999) mostró que el modelo de Cox es más adecuado para incorporar variables explicatorias de tiempo variable, mientras que el modelo log lineal es menos sensitivo cuando las variables explicatorias significativas no son tenidas en cuenta en el modelo. Conclusiones similares son discutidas en Hutton & Monaghan (2002), Frankel & Longmate (2002).

3.2. Modelo de regresión Weibull

3.2.1. Distribución Weibull

Las funciones de densidad y de supervivencia de una variable aleatoria T que tiene una distribución Weibull con parámetro de escala $\lambda > 0$ y parámetro de forma $\alpha > 0$, están dadas por:

$$f_T(t) = \frac{\alpha}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\alpha-1} \exp\left[-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\alpha\right]$$

$$S_T(t) = \exp\left[-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\alpha\right]$$

y la función de riesgo está dada por:

$$h_T(t) = \frac{\alpha}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\alpha-1}$$

Otra parametrización de la distribución Weibull es aquella que tiene como parámetros (μ, σ) donde μ es un parámetro de localización y σ es un parámetro de escala, lo cual se denota $X \sim \text{Weibull}(\mu, \sigma)$. La relación con la anterior parametrización es $\sigma = 1/\alpha$ y $\mu = \log(\lambda)$. La distribución Weibull es una distribución flexible, porque tiene una función

hazard decreciente si $\alpha < 1$, una función hazard creciente si $\alpha > 1$, y una función hazard constante si $\alpha = 1$. Cuando $\alpha = 1$ la distribución Weibull se llama distribución Exponencial con parámetro $\lambda > 0$.

Estos modelos AFT, como el modelo Weibull, se usan con más frecuencia en confiabilidad que en Bioestadística. Sin embargo, el trabajo de Rojas et al. (2009), ilustra un caso, donde un modelo paramétrico ajusta bien a datos reales sobre proyección radiográfica, tomados a pacientes con Artritis Reumatoide.

Las formas de la función de densidad de probabilidad, función de supervivencia y función Hazard, para la Weibull, se muestran en las siguientes gráficas.

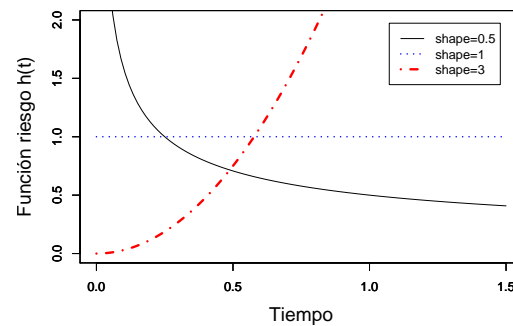
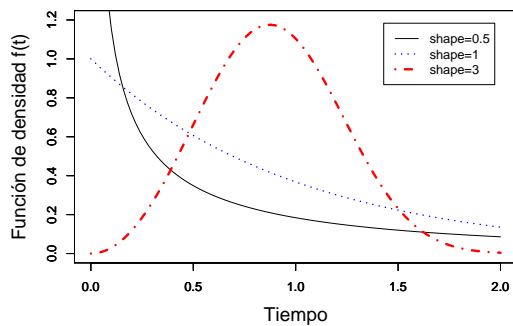


Figura 3-1: Función de densidad Weibull con $\alpha = 0.5, 1, 3$ **Figura 3-2:** Función de riesgo Weibull con $\alpha = 0.5, 1, 3$

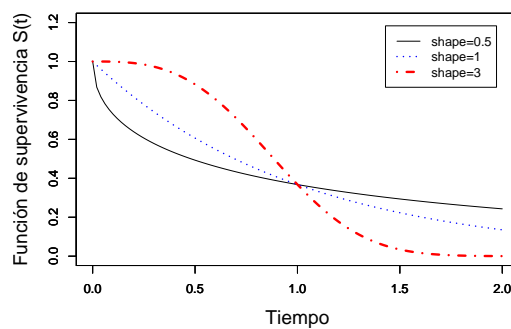


Figura 3-3: Función de supervivencia Weibull con $\alpha = 0.5, 1, 3$

3.2.2. Relación con el modelo loglineal

Considere el siguiente modelo de supervivencia,

$$\log(T) = \beta_0 + \beta'Z + \sigma W$$

donde $\boldsymbol{\beta}$ es un vector de parámetros desconocidos, σ es el parámetro de escala, y W es la distribución del término de error que tiene una distribución de valor extremo pequeño o Gumbel.

La expresión como un modelo log lineal tiene la ventaja de que las variables explicatorias pueden incorporarse al modelo. De una forma más intuitiva, los parámetros de la distribución Weibull dependen de los valores del vector de variables explicatorias \mathbf{Z} . Mientras que el parámetro de forma $\alpha = 1/\sigma$ es el mismo para todos los tiempos de supervivencia condicionales (X dado \mathbf{Z}), el parámetro de localización cambia con \mathbf{Z} , $\lambda(\mathbf{Z}) = \exp[(\beta_0 + \boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z})/\sigma]$. Debido a la propiedad de invarianza Shao (2003), dados los estimadores máximo verosímiles $(\hat{\beta}_0, \hat{\boldsymbol{\beta}}, \hat{\sigma})$, los estimadores máximo verosímiles $\hat{\alpha}$ y $\hat{\lambda}(\mathbf{Z})$ son fáciles de obtener aplicando las transformaciones correspondientes.

Usando el modelo de regresión Weibull, el término $\exp(-\boldsymbol{\beta}/\sigma)$ corresponde al riesgo relativo y $\exp(\boldsymbol{\beta})$ corresponde al factor de aceleración al comparar a dos individuos, para los cuales, en el caso continuo, los valores de las variables explicatorias difieren en una unidad. En el caso continuo, la interpretación de estos términos implica que al aumentar la variable exploratoria en una unidad, el riesgo de morir o fallar aumenta ($\boldsymbol{\beta} < 0$) o disminuye ($\boldsymbol{\beta} > 0$) según el factor $\exp(-\boldsymbol{\beta}/\sigma)$, mientras el tiempo mediano hasta el evento de interés disminuye ($\boldsymbol{\beta} < 0$) o aumenta ($\boldsymbol{\beta} > 0$) según el factor $\exp(\boldsymbol{\beta})$.

Así, la función de densidad de probabilidad subyacente y la función de supervivencia, para T , son:

$$f_T(t) = \frac{1}{\sigma} \exp \left[\left(\frac{\log(t) - \beta_0 - \boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z}}{\sigma} \right) - \exp \left(\frac{\log(t) - \beta_0 - \boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z}}{\sigma} \right) \right]$$

$$S_T(t) = \exp \left[- \exp \left(\frac{\log(t) - \beta_0 - \boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z}}{\sigma} \right) \right]$$

En general, la función de verosimilitud para datos con censura a derecha, está dada por:

$$L = \prod_{j=1}^n [f_T(t_j)]^{\delta_j} [S_T(t_j)]^{1-\delta_j}$$

$$L = \prod_{j=1}^n \left[\frac{1}{\sigma} f_W \left(\frac{\log(t_j) - \beta_0 - \boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z}}{\sigma} \right) \right]^{\delta_j} \left[S_W \left(\frac{\log(t_j) - \beta_0 - \boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z}}{\sigma} \right) \right]^{1-\delta_j}$$

donde $\delta_j = 1$ si y_j es un tiempo de observación exacto y $\delta_j = 0$ si y_j es un tiempo de observación censurado a la derecha.

Una vez se calculan los estimadores máximo verosímiles de los parámetros β_0 , $\boldsymbol{\beta}$ y σ , ó equivalentemente, de λ y α , se encuentran disponibles las estimaciones de la función de supervivencia y la hazard acumulada para cualquiera de las dos parametrizaciones.

3.2.3. Métodos de diagnóstico para modelos paramétricos

Se enfocará la atención en chequeos gráficos de las propiedades de estos modelos. Se prefirieron chequeos gráficos de las propiedades en vez de pruebas estadísticas formales de falta de ajuste, porque estas pruebas tienden a ser poco potentes para tamaños muestrales pequeños o ellas siempre rechazan un modelo dado para tamaños grandes (Klein & Moeschberger 1997). Los chequeos gráficos, basados en bandas de confianza, discutidos aquí, sirven de cierta manera para rechazar modelos claramente inapropiados, o para probar que un modelo particular paramétrico es correcto; de hecho, en muchas aplicaciones, varios modelos paramétricos pueden dar ajustes razonables a los datos y pueden proveer estimaciones similares de cantidades de interés.

Primero se examinará el problema de chequear el ajuste de un modelo dado en el caso univariado. Un punto clave, es encontrar una función de riesgos acumulados que es lineal en alguna función del tiempo. El gráfico básico se construye estimando la tasa de riesgos acumulados usando el estimador de Nelson-Aalen. Para ilustrar esta técnica, considere un chequeo del ajuste de la distribución log-logística. Aquí, la tasa de riesgos acumulada es $H(t) = \log(1 + \lambda t^\alpha)$. Esto implica que para el modelo log-logístico,

$$\log \{ \exp [H(t)] - 1 \} = \log \lambda + \alpha \log t$$

Así, un gráfico de $\log \{ \exp [H(t)] - 1 \}$ versus $\log t$ debería ser aproximadamente lineal. Aquí, \hat{H} es el estimador de Nelson-Aalen. Note que, para la distribución log-logística, la cantidad $\log \{ \exp [H(t)] - 1 \}$ es precisamente la supervivencia que favorece al logaritmo de los odds. Para el modelo Weibull $H(t) = \lambda t^\alpha$, luego $\log H(t) = \log \lambda + \alpha \log t$. Así un gráfico de $\ln \hat{H}$ contra $\log t$ debe ser aproximadamente una línea recta.

Note que la pendiente de la línea recta, para el gráfico de riesgos, da una estimación cruda de α , y si la pendiente de la línea es 1, entonces, la exponencial es un modelo razonable.

Cuando se comparan 2 grupos, una alternativa al modelo de riesgos proporcionales, es el modelo de tiempos de falla acelerados. Para chequear si este provee un ajuste adecuado a los datos, se construye un q-q plot, el cual se basa en el hecho de que para el modelo de falla acelerado,

$$S_1(t) = S_0(\theta t) \tag{3-4}$$

donde S_0 y S_1 , son las funciones de supervivencia en los 2 grupos y θ , es el factor de aceleración. Sean t_{0p} y t_{1p} los p-ésimos cuantiles de los grupos 0 y 1, respectivamente, esto es,

$$t_{kp} = S_k^{-1}(1 - p), \quad k = 0, 1$$

Usando la ecuación (3-4), se tiene $1 - p = S_0(t_{0p}) = S_1(t_{1p}) = S_0(\theta t_{1p})$, $\forall t$. Si el modelo de tiempos de falla acelerado se mantiene, entonces $t_{0p} = \theta t_{1p}$. Para chequear este supuesto,

primero se decide si σ puede considerarse común para ambos grupos y luego se calculan los estimadores de Kaplan-Meier de los dos grupos y se estiman los cuantiles t_{0p} y t_{1p} , para varios valores de p . Se grafican los cuantiles estimados del grupo cero contra los cuantiles estimados del grupo 1, si el modelo de tiempos acelerados se mantiene, la gráfica debería ser aproximadamente una recta que pasa por el origen. Si la curva es lineal una estimación cruda del factor de aceleración q , está dada por la pendiente de la recta.

Para el problema de regresión paramétrica, se pueden hacer gráficos análogos a los gráficos de residuales usando una redefinición de los residuales generalizados para incorporar la forma paramétrica de las tasas hazard base. El primero es el de residuales de Cox-Snell que provee el ajuste de varios modelos. Los residuales de Cox-Snell, r_j , están definidos por $r_j = \hat{H} [T_j|Z_j]$, donde \hat{H} es el modelo ajustado. Si el modelo ajusta los datos, entonces los r_j 's tienen una distribución $\exp(\lambda = 1)$, así que el gráfico hazard de r_j contra el estimador de Nelson-Aalen de la hazard acumulada de los r_j 's debería ser una línea recta, con pendiente 1. Para el modelo Weibull los residuales de Cox-Snell son:

$$r_i = \hat{\lambda} \exp(\hat{\beta}' Z_i) t_i^{\hat{\alpha}}$$

Examinar el modelo ajustado con los residuales de Cox - Snell, es equivalente a que se haga usando los residuales estandarizados basados en la representación del modelo loglineal. Aquí se definen los residuales estandarizados por analogía con los usados en la teoría de regresión normal como:

$$S_j = \frac{\ln T_j - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}' Z_j}{\hat{\sigma}}$$

Si se puede aplicar el modelo Weibull, entonces estos residuales podrían pensarse como una muestra censurada de una distribución de valor extremo. La técnica del gráfico hazard, puede ser usada para chequear si los residuales estandarizados tienen la distribución deseada, sin embargo, los gráficos hazard son exactamente los obtenidos por el gráfico hazard exponencial para los residuales de Cox-Snell.

3.3. Bandas y regiones de confianza simultáneas para logaritmos de distribuciones de localización y escala con datos censurados a derecha.

En investigación, es de interés estimar una distribución acumulada (cdf) desconocida $F(t)$. Las áreas particulares de aplicación incluyen test de vida y confiabilidad. Usualmente, es importante evaluar la precisión de la cdf estimada. Por ejemplo, Jeng & Meeker (2001) presentan dos aplicaciones para los modelos de distribuciones simples de localización y

escala: un caso se relaciona con datos de tiempo de vida y otro con la probabilidad de detección en la evaluación no destructiva donde el modelo usual de regresión simple es reemplazado por un modelo computacional basado en la física donde hay sólo un parámetro de localización desconocido y un parámetro de escala desconocido. Un acercamiento para describir la incertidumbre de la cdf estimada consiste en construir unas bandas simultáneas de confianza (SCB) que contienen la cdf desconocida entera con un cierto nivel de confianza pre-especificado.

Cheng & Iles (1983) describieron un método para construir unas SCB para la cdf de una variable aleatoria continua. Su método se satisface para las distribuciones de localización y escala y sus logaritmos, las cuales incluyen las familias de distribuciones más populares usadas en el modelamiento de tiempos de vida.

Esta aproximación consta de dos pasos. Primero, identifica una región de confianza simultánea del $(1 - \alpha)100\%$ (SCR), denotada por $CR(\boldsymbol{\theta})$, para el vector de parámetros desconocidos $\boldsymbol{\theta}$. El segundo paso consiste en obtener la gráfica de la cdf $F(y; \boldsymbol{\theta})$, para todo $\boldsymbol{\theta} \in CR(\boldsymbol{\theta})$, la región conformada en el plano define unas SCB. Debido a que la $CR(\boldsymbol{\theta})$ capta el valor verdadero de $\boldsymbol{\theta}$ con probabilidad $1 - \alpha$, la probabilidad de que la región conformada pueda captar la verdadera cdf $F(y; \boldsymbol{\theta})$ es por lo menos $1 - \alpha$. Para el logaritmo de la familia de localización y escala, Cheng & Iles (1983), proveen expresiones de forma cerrada para los límites superiores e inferiores de las SCB usando la información esperada. Con algunas condiciones suaves, muestran que la probabilidad de cobertura para las SCB es exactamente $1 - \alpha$.

Escobar et al. (2009), extienden el trabajo de Cheng & Iles (1983) en las siguientes formas:

1. Muestran cómo hallar SCB basadas en la información local, la información esperada y la información esperada estimada, para el método cdf y el método cuantil. Cheng & Iles (1983) consideraron sólo el caso de la información esperada.
2. Describen la calibración de los intervalos para proveer cobertura exacta para la censura tipo II y mejorar la cobertura aproximada para otras clases de censura.
3. Discuten cómo extender estos métodos para el análisis de regresión.

Por estas razones las SBC de Escobar et al. (2009), se consideran un buen punto de partida para desarrollar la metodología propuesta en ésta tesis.

3.3.1. Modelo y estimación

Una variable aleatoria Y pertenece a la familia de distribuciones de localización y escala, con localización μ y escala σ , si $F_Y(y; \mu, \sigma) = \Phi[(y - \mu)/\sigma]$, $-\infty < y < \infty$, $-\infty < \mu < \infty$, $\sigma > 0$ y $\Phi(z)$ es una cdf que no depende de parámetros desconocidos. Puede demostrarse que $\Phi(z)$ es la función de distribución acumulada de $(y - \mu)/\sigma$. Las distribuciones Normal,

la de valores extremos pequeños y la logística, son distribuciones de localización y escala. Una variable aleatoria positiva T pertenece a la familia de log localización y escala, si $Y = \log(T)$ es un miembro de la familia de localización y escala. La log-normal, la Weibull, y la log-logística están entre las distribuciones más importantes de esta familia (Meeker & Escobar 1992).

Suponga que T es un tiempo de vida de una distribución de localización y escala. Frecuentemente, el interés está en cantidades como la probabilidad de falla $F_T(t_e; \mu, \sigma)$ a t_e o el cuantil p , t_p , de la distribución. Defina $y_p = \log(t_p)$, entonces $F_T(t_e; \mu, \sigma) = F_Y(y_e; \mu, \sigma) = \Phi \{[\log(t_e) - \mu]/\sigma\}$ y el cuantil p , de $F_T(t)$, es $t_p = \exp(y_p)$ donde $y_p = \mu + z_p\sigma$, y $z_p = \Phi^{-1}(p)$ es el cuantil p de $\Phi(z)$.

3.3.2. Estimación máximo verosímil y matrices de información.

Sean t_1, t_2, \dots, t_n , n observaciones donde algunas están censuradas a derecha, considere un miembro de la familia de log localización y escala. La verosimilitud de los datos con $\theta = (\mu, \sigma)'$ es,

$$L(\theta) = c \prod \left\{ \frac{\phi \left[\frac{\log(t_i) - \mu}{\sigma} \right]}{\sigma t_i} \right\}^{\delta_i} \left\{ 1 - \Phi \left[\frac{\log(t_i) - \mu}{\sigma} \right] \right\}^{1 - \delta_i}$$

donde $\delta_i = 1$ si t_i es una observación exacta, $\delta_i = 0$ si t_i es una observación censurada a la derecha, y c es una constante que no depende de los parámetros desconocidos.

El estimador máximo verosímil de θ se denota por $\hat{\theta} = (\hat{\mu}, \hat{\sigma})'$ y el estimador de la probabilidad acumulada de Y , en y_e , es $\Phi \{[\log(t_e) - \hat{\mu}]/\hat{\sigma}\}$ (ver, por ejemplo, Capítulo 8 de Meeker & Escobar (1998) para más detalles).

Tres tipos de matrices de información comúnmente usados en la inferencia estadística clásica son:

1. La matriz de información esperada (también conocida como la matriz de información de Fisher) la cual usualmente depende de parámetros desconocidos.
2. La matriz de información esperada estimada, es el estimador ML de la matriz de información de Fisher, obtenida evaluando la matriz de información esperada en el estimador máximo verosímil $\hat{\theta}$, de θ .
3. La matriz de información observada, es otro estimador de la matriz de información de Fisher, es el negativo de la matriz Hessiana, del logaritmo de la función de verosimilitud, evaluada en el estimador máximo verosímil $\hat{\theta}$.

La matriz de información esperada para θ es:

$$I_{\boldsymbol{\theta}} = E \left[-\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta} \partial \boldsymbol{\theta}'} \right] = \frac{n}{\sigma^2} \begin{bmatrix} f_{11} & f_{12} \\ f_{12} & f_{22} \end{bmatrix} = \frac{n}{\sigma^2} M \quad (3-5)$$

donde $l(\boldsymbol{\theta}) = \log[L(\boldsymbol{\theta})]$

La matriz de información observada está dada por:

$$\check{I}_{\boldsymbol{\theta}} = -\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta} \partial \boldsymbol{\theta}'} \Big|_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} = \frac{n}{\hat{\sigma}^2} \begin{bmatrix} \check{i}_{11} & \check{i}_{12} \\ \check{i}_{12} & \check{i}_{22} \end{bmatrix} = \frac{n}{\hat{\sigma}^2} \check{I} \quad (3-6)$$

donde \check{I} es la matriz de información local con elementos \check{i}_{ij} , $i, j = 1, 2$. Se usa la notación $\check{\Lambda}$ para la estimación local de la matriz de covarianza, donde

$$\check{\Lambda} = \begin{bmatrix} \check{\lambda}_{11} & \check{\lambda}_{12} \\ \check{\lambda}_{12} & \check{\lambda}_{22} \end{bmatrix} = \check{I}^{-1} \quad (3-7)$$

En este trabajo solo se usará la matriz de información observada descrita en la ecuación (3-6).

3.3.3. Regiones y bandas de confianza simultáneas basadas en la información observada

Una SCR aproximada de Wald del $100(1-\alpha)\%$, para $\boldsymbol{\theta} = (\mu, \sigma)'$ basada en la matriz de información observada $\check{I}_{\boldsymbol{\theta}}$ está dada por $(\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta})' \check{I}_{\boldsymbol{\theta}} (\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}) \leq \gamma_O$ y puede ser re-expresada como

$$(\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta})' \check{I} (\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}) \leq \gamma_O^S \hat{\sigma}^2 \quad (3-8)$$

donde $\check{I}_{\boldsymbol{\theta}}$ es la matriz de información observada, \check{I} está definida en (3-6), y $\gamma_O^S = \gamma_O/n$. Para asegurar que la región de confianza de Wald no incluya valores negativos de γ se debe escoger γ_O lo bastante pequeño para que $D = \check{i}_{11}(\check{i}_{22} - \gamma_O^S) - \check{i}_{12}^2 > 0$. Cuando se satisface esta condición, los valores mínimos y máximos de σ en la región de confianza son:

$$\sigma_O^{\min} = \hat{\sigma} \left(1 - \sqrt{\gamma_O^S \check{\lambda}_{22}} \right) \text{ y } \sigma_O^{\max} = \hat{\sigma} \left(1 + \sqrt{\gamma_O^S \check{\lambda}_{22}} \right)$$

Cuando la SCR está basada en la matriz de información observada, las bandas de confianza simultáneas SCB para las probabilidades acumuladas están dadas como sigue.

Teorema 3.1. *Unas SCB aproximadas del $(1-\alpha)100\%$ para las probabilidades acumuladas $p = F(y_e; \mu, \sigma)$, $-\infty < y_e < \infty$, basadas en la información observada, están dadas por: $[p, \bar{p}] = [\Phi(\underline{a}_O), \Phi(\bar{a}_O)]$, donde $\underline{a}_O = z_{\hat{p}} + h_1(\check{\Lambda}, \hat{p}) - h_2(\check{\Lambda}, \hat{p})$, y $\bar{a}_O = z_{\hat{p}} + h_1(\check{\Lambda}, \hat{p}) + h_2(\check{\Lambda}, \hat{p})$ $\hat{p} = \phi[(y_e - \hat{\mu})/\hat{\sigma}]$ y $z_{\hat{p}} = \Phi^{-1}(\hat{p}) = (y_e - \hat{\mu})/\hat{\sigma}$, donde*

$$h_1(\check{\Lambda}, p) = \frac{\gamma_0^s(\check{\lambda}_{12} + z_p\check{\lambda}_{22})}{1 - \gamma_0^s\check{\lambda}_{22}}$$

$$h_2(\check{\Lambda}, p) = \frac{\sqrt{\gamma_0^s(\check{\lambda}_{11} + 2z_p\check{\lambda}_{12} + z_p^2\check{\lambda}_{22}) - (\gamma_0^s)^2(\check{\lambda}_{11}\check{\lambda}_{22} - \check{\lambda}_{12}^2)}}{1 - \gamma_0^s\check{\lambda}_{22}}$$

Para la prueba ver Escobar et al. (2009).

3.3.4. Calibración de las regiones simultáneas

Para la familia de log localización y escala, se puede mostrar que las SCB tienen la misma probabilidad de cobertura que las correspondientes SCR, si las SCR son regiones convexas y allí existe un $P_0 \in (0, 1)$ tal que al menos uno de los límites de las SCB $\min_{(\mu, \sigma)' \in SCR}(\mu + z_{P_0}\sigma)$ o $\max_{(\mu, \sigma)' \in SCR}(\mu + z_{P_0}\sigma)$, es finito. Todas las SCR consideradas aquí satisfacen estas dos condiciones. Esto es suficiente para calibrar las SCR. Se puede usar simulación para obtener el valor de γ_0 , necesario en (3-7), para obtener unas SRC del $100(1 - \alpha)\%$. La probabilidad de cobertura de las SCR es exacta para datos completos o con censura tipo II y aproximada para datos con censura tipo I.

Para datos con censura tipo II (falla), las SCR en (3-7) basadas en la información observada, están dadas por:

$$CR_O = \{(\mu, \sigma)' : \check{i}_{11}L_O^2 + 2\check{i}_{12}L_O S_O + \check{i}_{22}S_O^2 \leq \gamma_0\} \quad (3-9)$$

donde $L_O = \sqrt{n}(\hat{\mu} - \mu)/\hat{\sigma}$ y $S_O = \sqrt{n}(\hat{\sigma} - \sigma)/\hat{\sigma}$. Las estimaciones \check{i}_{ij} se definieron en (3-6) y sus distribuciones dependen del número de fallas, r , el tamaño de muestra, n , y la distribución $\Phi(z)$, pero no dependen de los parámetros desconocidos $\theta = (\mu, \sigma)'$. Para (n, r) y $\Phi(z)$ dados, se puede usar simulación para aproximar la distribución de CR_O . Así con γ_E igual al cuantil $(1 - \alpha)100\%$ de la distribución de CR_O , (3-9) proporciona una SCR exacta del $(1 - \alpha)100\%$, para $\theta = (\mu, \sigma)'$.

En este capítulo se han discutido aspectos teóricos relacionados con modelos paramétricos con censura a derecha. Si bien la censura a derecha es un caso particular de la censura arbitraria, no es el objetivo principal de ésta tesis, la relación más estrecha entre éste material y el que se propone en ésta tesis la compone la distribución Weibull, que como ya se anticipó, fue lo que motivó la técnica que se va a desarrollar en esta tesis. En el siguiente capítulo se extienden estos modelos paramétricos a fin de que incorporen la censura arbitraria.

4 Modelos de supervivencia paramétricos con censura de intervalo

En este capítulo se exponen algunas técnicas estadísticas para enfrentar el problema de la estimación de la función de distribución acumulada en presencia de censura de intervalo, y se describe el proceso de estimación tal y como se ha presentado en la literatura especializada relacionada con el tema.

4.1. Introducción

Situaciones donde la respuesta observada para cada individuo bajo estudio, es ya sea un tiempo exacto de supervivencia o un tiempo de censura, son comunes en la práctica. Sin embargo pueden ocurrir otras situaciones, como en los estudios longitudinales, donde los individuos son monitoreados durante un lapso de tiempo prefijado, o visitados periódicamente varias veces durante un lapso de tiempo. En este contexto, el tiempo T_i , $i = 1, \dots, n$, hasta que ocurre el evento de interés para cada individuo es desconocido, sólo se sabe que está dentro de un intervalo entre visitas, es decir, entre la visita en el tiempo L_i y la visita en el tiempo U_i . Note que en tales estudios, los tiempos de supervivencia T_i no se conocen exactamente, se sabe solo que el evento de interés ocurrió dentro del intervalo $(L_i, U_i]$ con $L_i < T_i \leq U_i$. Además, note que si el evento ocurre exactamente en el momento de una visita, lo cual es muy poco probable pero puede ocurrir, se tiene un tiempo de supervivencia exacto. En este caso se asume que $L_i = T_i = U_i$.

Por otra parte, se sabe que para los individuos cuyos tiempos están censurados a la derecha, el evento de interés no ha ocurrido hasta la última visita, pero puede ocurrir en cualquier instante desde ese momento en adelante. Por consiguiente se supone en este caso que T_i puede ocurrir dentro del intervalo (L_i, ∞) , con L_i igual al período de tiempo desde el comienzo del estudio hasta la última visita y $U_i = \infty$.

De modo semejante, se sabe que para los individuos cuyos tiempos están censurados a izquierda, que el evento de interés ha ocurrido antes de la primera visita y, por lo tanto, se supone que T_i ha ocurrido en el intervalo $(0, U_i]$ con $L_i = 0$ representando el comienzo del estudio y U_i es el período de tiempo desde el principio del estudio hasta la primera visita. Note que lo que se ha presentado hasta ahora como tiempos de supervivencia exacta, así como también datos de censura a izquierda y derecha, son todos casos especiales de datos de supervivencia con censura de intervalo, con $L_i = U_i$ para tiempos exactos, $U_i = \infty$ para las

censuras a derecha y $L_i = 0$ para censuras a izquierda. Por consiguiente, se puede afirmar que los datos de supervivencia de intervalo generalizan cualquier situación con combinaciones de tiempos de supervivencia (exacto o intervalo) y censuras a izquierda y derecha que pueden ocurrir en estudios de supervivencia ó en estudios con datos recurrentes.

Como es usual en el análisis de datos de supervivencia, es de interés estimar la función de supervivencia $S(t)$ y evaluar la importancia de factores potenciales de pronóstico o características individuales, sobre este tiempo de supervivencia.

Una práctica común entre los analistas de datos es asumir que el evento que ha ocurrido dentro del intervalo $(L_i, U_i]$, ha ocurrido ya sea en el límite inferior, superior ó en el punto medio de cada intervalo. Algunos autores, entre ellos Rucker & Messerer (1988), Odell et al. (1992), Dorey et al. (1993), manifiestan que asumir el tiempo de supervivencia de intervalo como si fuera exacto puede conducir a estimadores sesgados así como también a conclusiones y estimaciones parciales que no son completamente fidedignas.

Estas afirmaciones motivan de alguna manera, propuestas distintas relacionadas con el tratamiento que se le debe dar a estas censuras a fin de que se eviten estos sesgos y se extraiga más información de los datos, nuestra propuesta cubre en parte este objetivo.

Como uno de los objetivos principales, en análisis de supervivencia, es estimar la función de supervivencia e investigar la importancia de factores potenciales de pronóstico bajo tiempos de supervivencia de intervalo, el número de factores bajo estudio debería depender del propósito del estudio. Como lo sugiere Hougaard (1999), la estimación no paramétrica de $F(t)$, o en su defecto de $S(t)$, es preferible a su estimación paramétrica, por varias razones. Por ejemplo, una elección equivocada de la distribución paramétrica de T podría conducir a conclusiones erróneas de $F(t)$. Además, podría ser difícil encontrar una distribución paramétrica apropiada para ajustar los datos. Hougaard da el ejemplo de tiempos de vida de una población cuya función hazard muestra la llamada forma de bañera, la cual en un principio decrece pocos años, luego permanece constante durante muchos años y por último empieza a aumentar. En este caso, el mejor ajuste probablemente se obtendría de una mezcla de distribuciones.

En el caso de censura a derecha, se podría usar el estimador de Kaplan-Meier para obtener a $F(t)$ (Kaplan & Meier 1958). Sin embargo, con datos censurados en intervalo, el método de Kaplan-Meier, no puede ser aplicado, y han sido Peto (1973) y Turnbull (1974, 1976) quienes han desarrollado el estimador no paramétrico de máxima verosimilitud (NPMLE según siglas en inglés) para estos datos.

El estimador de Turnbull, se basa en una muestra de intervalos observados $[L_i, R_i]$ $i = 1, 2, \dots, n$, los cuales contienen las variables aleatorias independientes T_1, T_2, \dots, T_n . Como se mencionó antes, una observación exacta de T_i se da sólo si $L_i = R_i$.

Dado este ejemplo, la función de verosimilitud a ser maximizada es la siguiente:

$$L(F) = \prod_{i=1}^n [F(R_i+) - F(L_i-)] \quad (4-1)$$

Para resolver este problema de maximización (Peto 1973) define dos conjuntos:

$$\gamma = \{L_i, i = 1, 2, \dots, n\} \text{ y } \kappa = \{R_i, i = 1, 2, \dots, n\}$$

que contienen los extremos izquierdos y derechos de los intervalos, respectivamente.

De estos conjuntos se forman nuevos intervalos $[q_1, p_1], [q_2, p_2], \dots, [q_m, p_m]$, tales que $q_j \in \gamma, p_j \in \kappa$ y $q_j \leq p_j$. Se puede probar que una función que maximice (4-1) es constante entre los intervalos $[q_j, p_j]$ e indefinido dentro de ellos. Note que esto implica que $\hat{P}(T \in (p_{j-1}, q_j)) = 0$ para cualquier j . Denote los incrementos de F dentro de los intervalos $[q_j, p_j]$ por $s_j, j = 1, \dots, m, L(F)$ debe ser maximizada como una función de s_1, s_2, \dots, s_m sujeto a $s_j \geq 0$ y $s_m = 1 - \sum_{j=1}^{m-1} s_j$. Peto aborda este problema de maximización usando el algoritmo de Newton-Raphson.

En contraste con Peto, Turnbull (1976), propone el uso del algoritmo de autoconsistencia para el mismo problema de maximización. La idea del algoritmo de autoconsistencia fue presentada primero por Efron (1967) y su aplicación para la maximización en (4-1) es como sigue: sean $\alpha_{ij} = I_{\{[q_j, p_j] \in [L_i, R_i]\}}, i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, m$, las variables indicadoras que confirman si el intervalo $[q_j, p_j]$ está contenido o no dentro del intervalo $[L_i, R_i]$, entonces la probabilidad de que T_i se encuentre dentro del intervalo $[q_j, p_j]$, dado un vector $\mathbf{s} = (s_1, s_2, \dots, s_m)'$ esta dada por:

$$\mu_{ij}(\mathbf{s}) = \frac{\alpha_{ij} s_j}{\sum_{k=1}^m \alpha_{ik} s_k} \quad (4-2)$$

puesto que \hat{F} es constante fuera de los intervalos $[q_j, p_j]$, la proporción de observaciones en el intervalo $[q_j, p_j]$ es igual a:

$$\pi_j(\mathbf{s}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mu_{ij}(\mathbf{s}) \quad (4-3)$$

y un vector $\mathbf{s} = (s_1, s_2, \dots, s_m)'$ es llamado autoconsistente, si

$$s_j = \pi_j(\mathbf{s}), \quad j = 1, 2, \dots, m$$

Siguiendo esta definición, el algoritmo de autoconsistencia de Turnbull para el cálculo del estimador no paramétrico de $F(t)$ se puede implementar siguiendo estos pasos:

1. Obtenga estimaciones iniciales de \mathbf{s} ; por ejemplo, $s_j^{(0)} = \frac{1}{m}, j = 1, 2, \dots, m$.
2. Para $i = 1, 2, \dots, n, j = 1, 2, \dots, m$, calcule $\mu_{ij}(\mathbf{s}^{(0)})$ acorde a (4-2), y luego $\pi_j(\mathbf{s}^{(0)})$ de acuerdo a (4-3).
3. Obtenga estimaciones mejoradas para \mathbf{s} hallando $s_j^{(1)} = \pi_j(\mathbf{s}^{(0)})$.
4. Retorne al paso 2., reemplazando $\mathbf{s}^{(0)}$ por $\mathbf{s}^{(1)}$ y continúe hasta que se logre la convergencia de acuerdo a algún criterio.

4.2. Modelos de regresión semi-paramétricos con una variable respuesta con censura de intervalo

En investigación, a menudo se desea evaluar el efecto de un conjunto de variables explicatorias sobre un tiempo de supervivencia T . Para hacer esta evaluación se usan principalmente modelos de análisis de supervivencia paramétricos y no paramétricos. Muchos artículos de investigación se ocupan de datos con respuesta con censura de intervalo usando el modelo de hazards proporcionales de Cox (Cox 1972), el cual modela la función hazard de T en términos de una función positiva subyacente no especificada, denominada función hazard base, $\lambda_0(t)$, y un término que incluye el vector de variables explicatorias \mathbf{Z} , llamada componente sistemática:

$$\lambda(t; \mathbf{Z}) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z}) \quad (4-4)$$

Para estimar el vector de parámetros desconocidos $\boldsymbol{\beta}$, asumiendo que $F(t)$ es continua, Finkelstein (1986) propuso maximizar la función de verosimilitud (4-1) después de sustituir $F(t)$ acorde a (4-4) lo cual implica:

$$F(t; \mathbf{Z}) = 1 - S(t; \mathbf{Z}) = 1 - S_0(t)^{\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z})}$$

donde $S_0(t)$ es la función de supervivencia base. Para implementar el proceso de optimización con respecto a $\boldsymbol{\beta}$, Finkelstein (1986) usa el algoritmo de Newton-Raphson.

Dos acercamientos diferentes son presentados por Pan (2000), Goetghebeur & Ryan (2000). Pan, en un primer paso, usa imputación multiple para obtener tiempos de falla estimados para los tiempos de observación que presentan censura de intervalo. En el segundo paso, él aplica procedimientos estadísticos estándar para datos con censura a derecha, para estimar $\boldsymbol{\beta}$. Goetghebeur & Ryan (2000), por otra parte proponen el uso de una verosimilitud aproximada y aplican el algoritmo de maximización de la esperanza (EM), propuesto por Dempster et al. (1977), para estimar los parámetros. Los pasos M, de maximización, consisten en ajustar el modelo (4-4) a los datos para obtener estimaciones para $\boldsymbol{\beta}$ y $\lambda_0(t)$, mientras que los pasos E, de esperanza, involucran el cálculo de individuos a riesgo y el número esperado de eventos en puntos de masa identificados por el estimador de Turnbull. Otro método para determinar $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ y $\hat{\lambda}_0$, es usando una metodología de verosimilitud local propuesta por Betensky et al. (2002).

4.3. Modelos de regresión paramétricos con una variable respuesta con censura de intervalo

Una alternativa para modelar datos de supervivencia son los modelos de supervivencia paramétricos, tales como los modelos de tiempo de falla acelerados, en el caso particular

de que el modelo sea de log localización y escala, dicho modelo es equivalente al modelo de supervivencia log-lineal. Estos modelos requieren la especificación de la función de supervivencia subyacente, pero a diferencia del modelo de Cox, ellos no están basados en el supuesto de hazards proporcionales (solo el modelo Weibull satisface este supuesto). Lindsey (1998) compara varias escogencias paramétricas cuando se usa una aproximación de la función de verosimilitud exacta, lo cual es equivalente a la imputación con los puntos medios de los intervalos. Si se denota la versión paramétrica de la función de distribución de T por $F(t; \boldsymbol{\theta})$ y la densidad por $f(t; \boldsymbol{\theta})$, la función de verosimilitud (4-1) se puede escribir como:

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n [F(R_i; \boldsymbol{\theta}) - F(L_i, \boldsymbol{\theta})] = \prod_{i=1}^n \int_{L_i}^{R_i} f(t; \boldsymbol{\theta}) dt$$

una aproximación para esta integral, está dada por el teorema de valor medio para integrales que produce:

$$L_{approx.}(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n f(t_i; \boldsymbol{\theta}) \Delta_i$$

donde t_i es el punto medio de $[L_i, R_i]$ y $\Delta_i = R_i - L_i$. Según Lindsey (1998), quien compara nueve escogencias diferentes para $f(t; \boldsymbol{\theta})$, esta aproximación da buenos resultados en el sentido de poco sesgo. Igualmente, las conclusiones de los modelos son notablemente robustas con diferentes distribuciones para T . Sin embargo, Lindsey (1998) concluye que la imputación ya sea con el punto medio, el extremo izquierdo o el extremo derecho de los intervalos de censura tiende a subestimar los errores estándar de los parámetros estimados y podría dejar sin valor la inferencia. Estos argumentos, refuerzan nuestra idea de que es necesario proponer estrategias diferentes a la de imputación reportadas en la literatura, tal y como se propone en ésta tesis.

Joly & Commenges (1999), estudian la función de intensidad y supervivencia para un modelo progresivo de tres estados de movimiento estrictamente a derecha con una aplicación a datos longitudinales sobre el SIDA. En datos para los que se proponen este tipo de modelos es frecuente encontrar censura arbitraria. Los autores, por medio de una función de máxima verosimilitud penalizada obtuvieron estimaciones continuas suavizadas de las funciones de intensidad basadas en bases de Splines. Joly & Commenges (1999), justifican el uso de la verosimilitud penalizada para encontrar estimaciones suavizadas de la función de intensidad, argumentando que estas son necesarias cuando el esquema de muestreo presenta observaciones complejas involucrando censura y truncamiento. Con base en los trabajos de Joly & Commenges (1999), Rosales & Salazar (2006) generalizan el modelo propuesto por estos y formulan una función de verosimilitud que tiene en cuenta la presencia de censura arbitraria. Esta generalización de Rosales & Salazar (2006), se relaciona con el tema que se desarrollará en esta tesis doctoral en el sentido de que se estudia el tema de censura arbitraria. Se expone en detalle a continuación.

Sea $\{X(t) : t \geq 0\}$ un proceso estocástico con espacio de estados $S = \{0, 1, 2\}$ donde el estado 2 es absorbente. Se admiten las siguientes transiciones: $0 \rightarrow 1$, $1 \rightarrow 2$ y $0 \rightarrow 2$. Cuando hay visitas sucesivas, el tiempo de ocurrencia del evento de interés se sabe que está entre 2 visitas. Estos tiempos pueden presentar censura arbitraria. Este modelo de tres estados se puede caracterizar por medio de las funciones de intensidad $\alpha_{01}(t)$, $\alpha_{02}(t)$, $\alpha_{12}(t)$ donde su dependencia de t se logra a través de funciones definidas constantes por tramos. A continuación se detalla la forma en que Rosales & Salazar (2006) obtienen la función de verosimilitud. Se asume un número de historias clínicas independientes, completas o incompletas provenientes de un proceso estocástico $\{X(t), t \geq 0\}$ con $X(t) = 0, 1, 2$; el cual es monitoreado durante un cierto periodo de tiempo a intervalos de tiempo irregulares. En cada visita se le registra a cada paciente información que es recopilada en un vector de la forma: (Estado de la enfermedad, tiempo entre visitas, variables explicatorias). Esto genera datos longitudinales y censuras. Además, se tienen n observaciones independientes X_i , correspondientes a tiempos de transición entre estados. La observación X_i presenta censura de intervalo si solo la información acerca de ella está contenida en $A_i = [L_i, R_i]$; censura a derecha si se tiene que $A = [L_i, +\infty)$ y censura a izquierda si $A_i = [0, R_i)$. Sea X_i^{01} el tiempo transcurrido en el estado cero por el sujeto i , X_i^{01} puede presentar censura de intervalo. Sea X_i^{12} el tiempo transcurrido en el estado 1 por el sujeto i , X_i^{01} y X_i^{12} se asumen independientes. T_i es el tiempo en el que el sujeto i fue visto por última vez; T_i puede ser el tiempo de censura a derecha para la primera transición del estado cero al uno, el tiempo de censura a derecha para la transición del estado uno al dos o el tiempo para la transición del estado cero al uno. Sea X_i^{02} el tiempo transcurrido en el estado cero antes de pasar al estado absorbente, y T_d el tiempo en el que el sujeto i fue visto en el estado absorbente (en un estudio clínico, por ejemplo, el estado absorbente puede ser la muerte, donde usualmente se conoce exactamente la fecha en que ocurrió). Es decir, $X_i^{02} = T_d - L$, donde L es el comienzo del estudio para un sujeto en particular.

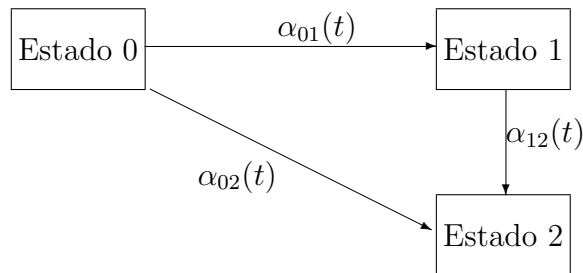


Figura 4-1: Funciones de intensidad dependientes del tiempo para el modelo de tres estados

Con el objetivo de incorporar a la función de verosimilitud los diferentes tipos de censura y

la longitudinalidad de las observaciones en este modelo, Rosales & Salazar (2006) definen las siguientes variables indicadoras:

$$\delta_{01} = \begin{cases} 0 & \text{Si el sujeto } i \text{ es censurado en la primera transición} \\ 1 & \text{Si el sujeto } i \text{ pasa de 0 a 1} \end{cases}$$

$$\delta_{12} = \begin{cases} 0 & \text{Si el sujeto } i \text{ es censurado a derecha para la segunda transición} \\ 1 & \text{Si el sujeto } i \text{ pasa de 1 a 2} \end{cases}$$

$$\delta_{02} = \begin{cases} 0 & \text{Si el sujeto } i \text{ es censurado a derecha o visita el estado 1} \\ 1 & \text{Si el sujeto } i \text{ pasa de 0 a 2 sin visitar el estado 1} \end{cases}$$

Para el modelo considerado, existen cuatro posibles escenarios para un sujeto:

1. Si $\delta_{01}^i = 0, \delta_{12}^i = 0, \delta_{02}^i = 0$, ver **Figura 4-2**, entonces el sujeto ha sido visto solo una vez durante el estudio. No se tiene información adicional acerca de él/ella. Gráficamente,



Figura 4-2: El sujeto i se observó solo una vez al tiempo L_i^0 y estaba en el estado 0

2. Si $\delta_{01}^i = 1, \delta_{12}^i = 0, \delta_{02}^i = 0$, ver **Figura 4-3**, entonces se sabe que el sujeto ha pasado del estado 0 al 1 en algún momento en el intervalo de tiempo $[L_i^0, R_i^0]$. Se observan los tiempos u (tiempo para la primera transición) y $T - u$ (tiempo desde la primera transición). No se conoce información acerca del estado (de si está vivo o muerto). Gráficamente,

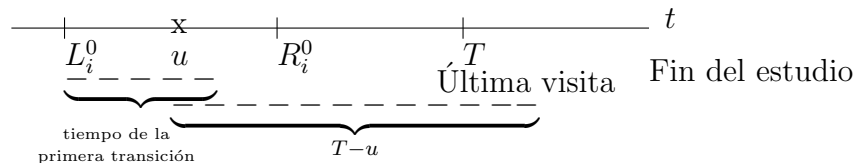


Figura 4-3: El sujeto i ha pasado del estado 0 al 1 en el intervalo $[L_i^0, R_i^0]$

3. Si $\delta_{01}^i = 1, \delta_{12}^i = 1, \delta_{02}^i = 0$, ver **Figura 4-4**, entonces se está en un caso similar al caso anterior, pero en éste, se conoce exactamente cuando murió (T_d). Se observa u : tiempo de la primera transición, $T_d - u$: tiempo desde la primera transición. Gráficamente,

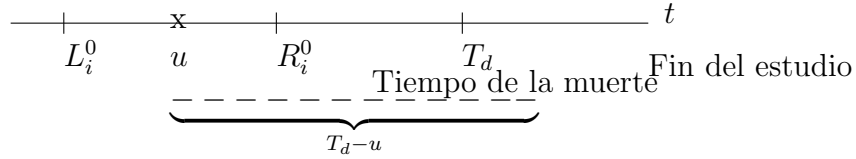


Figura 4-4: El sujeto i ha pasado del estado 0 al 1 en el intervalo $[L_i^0, R_i^0]$ y se sabe que murió en T_d

4. Si $\delta_{01}^i = 0, \delta_{12}^i = 0, \delta_{02}^i = 1$, ver **Figura 4-5**, entonces se registra el tiempo exacto de la muerte, también se sabe que el sujeto no desarrolló ninguna condición durante el periodo de estudio $T_d - L_i^0$. Gráficamente,

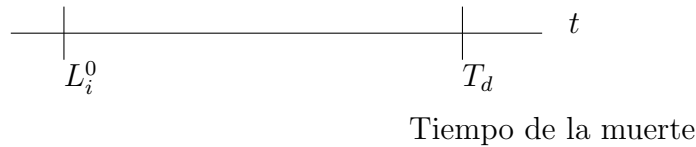


Figura 4-5: El sujeto i estaba en el estado 0 en L_i^0 y se sabe que murió en T_d

La manera en que los autores determinan las contribuciones a la verosimilitud en cada uno de estos casos se expone a continuación.

Caso 1. Se tiene que la contribución de un sujeto a la verosimilitud está dada por:

$$\int_{L_i^0}^{+\infty} \exp[-A_{01}(u)] du$$

Ya que $P(X > u) = S_X(u) = \exp[-A_{01}(u)]$, para la primera transición del estado cero al uno, cuando X es censurado a derecha. Aquí

$$A_{01}(u) = \int_0^u \alpha_{01}(s) ds$$

Caso 2. La contribución de un sujeto a la verosimilitud es como sigue:

$$\int_{L_i^0}^{R_i^0} \alpha_{01}(u) \exp[-A_{01}(u)] \exp[-A_{12}(T_i - u)] du$$

Se sabe que hubo una transición de 0 a 1 que es: $f_X(u) = \alpha_x(u) \exp[-A_x(u)]$ y la segunda transición (del estado 1 a 2) es censurada, entonces $P(X > T - u) = \exp[-A_x(T - u)]$. Aquí

$$A_{12}(u) = \int_0^u \alpha_{12}(s) ds$$

Caso 3. Se tiene que la contribución de un sujeto a la verosimilitud está dada por:

$$\int_{L_i^0}^{R_i^0} \alpha_{01}(u) \exp[-A_{01}(u)] \alpha_{12}(T_i - u) \exp[-A_{12}(T_i - u)] du$$

Ya que $f_X(u) = \alpha_x(u) \exp[-A_x(u)]$ para la primera transición del estado cero al uno y la transición del estado uno al dos es $f_X(T_d - u) = \alpha_x(T_d - u) \exp[-A_x(T_d - u)]$

Caso 4. Se tiene que la contribución de un sujeto a la verosimilitud está dada por:

$$\int_{L_i^0}^{R_i^0} \alpha_{02}(u) \exp[-A_{02}(u)] du$$

Ya que $f_X(u) = \alpha_x(u) \exp[-A_x(u)]$ para la transición del estado cero al dos. Aquí

$$A_{02}(u) = \int_0^u \alpha_{02}(s) ds$$

Por la tanto el logaritmo de la función de verosimilitud está especificado por:

$$\ell = \sum_{i=1}^n \log \left\{ \int_{L_i^0}^{R_i^0} \left(\exp[-A_{01}(u)] \right)^{1-\delta_{02}^i} \left(\alpha_{01}(u) \exp[-A_{12}(T_i - u)] \right)^{\delta_{01}^i} \left(\alpha_{12}(T_i - u) \right)^{\delta_{12}^i} \left(\alpha_{02}(u) \exp[-A_{02}(u)] \right)^{\delta_{02}^i} du \right\}$$

Para optimizar esta verosimilitud los autores usan una cuadratura de Gauss basada en 16 puntos en conjunto con el algoritmo de Newton-Raphson. Es de notar que este método no incluye variables explicatorias aunque estas se pueden incluir de manera paramétrica o no paramétrica a través de las funciones de intensidad α (por ejemplo, vía un modelo Weibull o un modelo de Cox).

4.4. Bandas de confianza del modelo de regresión paramétrico con censura arbitraria

Sea T_1, \dots, T_n , n tiempos de vida, los cuales pueden presentar censura a derecha, o censura de intervalo, luego el logaritmo de la función de verosimilitud en este caso es:

$$\ell(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^{n_1} \log[f(\boldsymbol{\theta}; t_i)] + \sum_{i=n_1+1}^{n_2} \log[S(\boldsymbol{\theta}; t_i)] + \sum_{i=n_2+1}^n \log[F(\boldsymbol{\theta}; t_{u,i}) - F(\boldsymbol{\theta}; t_{l,i})]$$

donde, se tienen n_1 unidades que fallan, $n_2 - n_1$ unidades censuradas a derecha y $n - n_1 - n_2$ unidades censuradas en el intervalo $(t_{l,i}, t_{u,i})$.

El algoritmo de Turnbull calcula primero los intervalos en los que la estimación máximo verosimil no paramétrica de la función de distribución acumulada puede aumentar, y luego el algoritmo iterativo estima la probabilidad asociada a cada intervalo, la estimación inicial del algoritmo, asigna la misma probabilidad a cada intervalo.

Algunos paquetes estadísticos, como el SAS, que ajustan modelos paramétricos con datos que presentan censura de intervalo, utilizan los extremos derechos de los intervalos de censura, como si fueran fallas exactas, para poder crear las bandas de confianza simultáneas, ya que haciendo esto solo quedarían censuras a derecha y fallas exactas, y por lo tanto se pueden trazar las bandas de confianza simultáneas no paramétricas de Nair (1984).

Unas bandas de confianza simultáneas aproximadas no paramétricas del $(1 - \alpha)100\%$ para $F(t)$ de Nair, (ver Nair 1984, Meeker & Escobar 1998), se obtienen como:

$$[F_L, F_U] = \left[\frac{\hat{F}}{\hat{F} + (1 - \hat{F})w}, \frac{\hat{F}}{\hat{F} + (1 - \hat{F})/w} \right]$$

donde \hat{F} es el estimador de Turnbull de F y

$$w = \exp \left[\frac{e_{a,b,1-\alpha/2} se_{\hat{F}}}{\hat{F}(1 - \hat{F})} \right]$$

el factor $x = e_{a,b,1-\alpha/2}$ es la solución de

$$\frac{x}{\sqrt{8\pi}} \exp \left(\frac{-x^2}{2} \right) \log \left[\frac{(1-a)b}{(1-b)a} \right] = \frac{\alpha}{2}$$

Las constantes a y b , están definidas por Nair (1984).

En el siguiente capítulo se muestra la manera en que se combina la censura arbitraria con una variable auxiliar, para construir una verosimilitud bivariada, y luego se utiliza esta verosimilitud para construir unas SCB, que es el aporte principal de ésta tesis.

5 Modelos de supervivencia paramétricos con censura de intervalo bivariada

Como el objetivo de éste capítulo es trabajar la verosimilitud bivariada con dependencia, para datos con censura de intervalo, se considera pertinente estudiar cópulas, y algunos algoritmos de generación de datos con censura de intervalo.

5.1. Cópulas

Las cópulas se han convertido en una herramienta popular de modelado multivariado, en muchos campos donde es de gran interés y la normalidad multivariante es cuestionada. En la ciencia actuarial, las cópulas se utilizan en el modelamiento de la dependencia de mortalidad y pérdidas (Frees et al. 1996, Frees & Valdez 1998, Frees & Wang 2005).

Una cópula es una distribución multivariante cuyas marginales son uniformes en $(0, 1)$. Para un vector p -dimensional sobre el cubo unitario, una cópula está definida como:

$$C(u_1, \dots, u_p) = \Pr(U_1 \leq u_1, \dots, U_p \leq u_p)$$

Combinado con el hecho de que cualquier variable aleatoria continua se puede transformar en una uniforme en $(0, 1)$, las cópulas se pueden utilizar para proporcionar la estructura de dependencia multivariable por separado de las distribuciones marginales. Las cópulas aparecieron por primera vez en la literatura de métricas de probabilidad, ver Nelsen (2006). Sea F una función de distribución p -dimensional con marginales F_1, F_2, \dots, F_p de X_1, X_2, \dots, X_p . El teorema de Sklar, Nelsen (2006), dice que existe una cópula p -dimensional tal que para todo x en el dominio de F ,

$$F(x_1, \dots, x_p) = C[F_1(x_1), \dots, F_p(x_p)]$$

En los últimos años, se extendió el uso de las cópulas en modelos estadísticos (Joe 1997). El paquete cópula (Yan 2006) se ha diseñado con las características orientadas a objetos del lenguaje S y se ha implementado en el software R.

5.1.1. Descripción del Modelo Cópula bivariado

Suponga que C_α es una función de distribución con densidad c_α sobre $[0, 1]^2$ para $\alpha \in \mathfrak{R}$. Denote (T_1, T_2) los tiempos de falla, y denote (F_1, F_2) , (S_1, S_2) , (f_1, f_2) las respectivas funciones de distribución, de supervivencia y de densidad marginales, respectivamente. Si (T_1, T_2) proviene de una cópula C_α para algún α , entonces las funciones de distribución, de supervivencia y de densidad conjuntas de (T_1, T_2) están dadas por

$$F(t_1, t_2) = C_\alpha[F_1(t_1), F_2(t_2)], \quad t_1, t_2 \geq 0,$$

$$S(t_1, t_2) = C_\alpha[S_1(t_1), S_2(t_2)], \quad t_1, t_2 \geq 0,$$

$$f(t_1, t_2) = c_\alpha[S_1(t_1), S_2(t_2)] f_1(t_1) f_2(t_2), \quad t_1, t_2 \geq 0,$$

donde α representa el parámetro de dependencia entre los tiempos de falla T_1 y T_2 .

Dos de las familias cópula más usadas son las cópulas elípticas y las Arquimedianas. A continuación se introduce la familia de cópulas Arquimedianas, ya que para la función de supervivencia Weibull bivariada se tiene una representación cópula a través de esta familia.

5.1.2. Cópulas Arquimedianas

Una distribución bivariada perteneciente a la familia de modelos cópula Arquimedianos tiene la representación

$$C_\alpha(u, v) = \phi_\alpha^{-1}[\phi_\alpha(u) + \phi_\alpha(v)], \quad 0 \leq u, v \leq 1,$$

donde ϕ_α es una función convexa y decreciente tal que $\phi_\alpha \geq 0$, $\phi_\alpha(1) = 0$. A la función ϕ_α se le denomina *generador* de la cópula C_α y la inversa del generador ϕ_α^{-1} es la *transformada de Laplace* de una variable latente denotada γ , la cual induce la dependencia α . Así la selección de un generador resulta en varias familias cópulas. En la **Tabla 5-1**, se muestran las formas para funciones de supervivencia bivariadas en tres familias cópula Arquimedianas. Adicionalmente, en la **Tabla 5-2** se muestran los generadores y las transformadas de Laplace para las familias consideradas.

A continuación se dan detalles de las tres familias cópulas Arquimedianas.

Familia Clayton.

La función de supervivencia bivariada perteneciente a la familia Clayton, Clayton (1978), tiene la forma,

$$C_\alpha(u, v) = (u^{1-\alpha} + v^{1-\alpha} - 1)^{1/(1-\alpha)}, \quad \alpha > 1.$$

Familia Cópula	Espacio Parametral	Cópula Bivariada $C_\alpha(\mathbf{u}, \mathbf{v})$
Clayton	$\alpha > 1$	$\{u^{1-\alpha} + v^{1-\alpha} - 1\}^{1/(1-\alpha)}$
Gumbel	$0 < \alpha < 1$	$\exp\left\{-\left[(-\log u)^{1/\alpha} + (-\log v)^{1/\alpha}\right]^\alpha\right\}$
Frank	$\alpha > 0$	$\log_\alpha\{1 + (\alpha^u - 1)(\alpha^v - 1)/(\alpha - 1)\}$

Tabla 5-1: Cópulas Arquimedianas bivariadas.

Familia Cópula	Espacio Parametral	Generador $\phi_\alpha(\mathbf{t})$	Transformada de Laplace, $\tau(\mathbf{s}) = \phi_\alpha^{-1}(\mathbf{s})$
Clayton	$\alpha > 1$	$t^{1-\alpha} - 1$	$(1 + s)^{1/(1-\alpha)}$
Gumbel	$0 < \alpha < 1$	$[-\log(t)]^{1/\alpha}$	$\exp(-s^\alpha)$
Frank	$\alpha > 0$	$\log\left(\frac{\alpha^t - 1}{\alpha - 1}\right)$	$\log_\alpha\{1 - (1 - \alpha)e^s\}$

Tabla 5-2: Generadores y transformada de Laplace de las Cópulas Arquimedianas.

Aquí $\phi_\alpha^{-1}(s) = (1 + s)^{1/(1-\alpha)}$ es la transformada de Laplace de una distribución Gama. T_1 y T_2 están positivamente asociados cuando $\alpha > 1$ y son independientes cuando $\alpha \rightarrow 1$. Denote λ la función de riesgo. Clayton (1978) mostró que $\lambda(t_2|T_1 = t_1) / \lambda(t_2|T_1 \geq t_1) = \alpha$, si y sólo si, la función de supervivencia bivariada pertenece a la familia Clayton.

Familia Gumbel.

La función de supervivencia bivariada perteneciente a la familia Gumbel, Gumbel (1960), tiene la forma,

$$C_\alpha(u, v) = \exp\left\{-\left[(-\log u)^{1/\alpha} + (-\log v)^{1/\alpha}\right]^\alpha\right\},$$

donde $0 < \alpha < 1$. Aquí $\phi_\alpha^{-1}(s) = \exp(-s^\alpha)$ es la transformada de Laplace de una distribución estable positiva. Pequeños valores de α producen alta correlación y T_1, T_2 son independientes cuando $\alpha \rightarrow 1$.

Familia Frank.

La función de supervivencia bivariada introducida por Frank, Frank (1979), tiene la representación,

$$C_\alpha(u, v) = \log_\alpha\left[1 + \frac{(\alpha^u - 1)(\alpha^v - 1)}{\alpha - 1}\right]$$

donde $\alpha > 0$, y \log_α denota el logaritmo en base α . T_1, T_2 están asociados positivamente cuando $\alpha < 1$, negativamente cuando $\alpha > 1$, y son independientes cuando $\alpha \rightarrow 1$. Aquí $\phi_\alpha^{-1}(s) = \log_\alpha [1 - (1 - \alpha) \exp(s)]$ y se convierte en una transformada de Laplace cuando $0 < \alpha < 1$.

5.2. Medidas de asociación

5.2.1. Introducción.

¿Qué se entiende por el grado de asociación o dependencia entre dos variables aleatorias con una distribución conjunta?, ¿qué se entiende por el grado de asociación entre las puntuaciones en dos pruebas de inteligencia con respecto a la población de estudiantes de la universidad Nacional?, ó, ¿qué se entiende por el grado de asociación entre los ingresos de los salarios y la edad entre los asalariados de Colombia?

Obviamente éstas preguntas no tienen respuestas únicas, ya que hay muchas medidas posibles de asociación. Por otra parte, se ha argumentado que, salvo en casos especiales, es presuntuoso el intento de representar el grado de asociación de una población bivariada por un solo número (Kruskal 1958).

Las medidas de asociación no paramétricas, por lo general, son más apropiadas que las paramétricas, debido a que no hacen supuestos estructurales fuertes, como el supuesto de continuidad de las marginales de las poblaciones de las dos variables de interés.

Es importante reconocer que la pregunta, "¿Qué medida de asociación se debe usar?", Es a menudo importante. Es posible que no haya ninguna razón para que dos o más medidas no deban ser utilizadas, el punto para destacar es que, las que se utilizan, deben tener interpretaciones claras de la población.

5.2.2. El Tau de Kendall.

Sean (X_1, Y_1) y (X_2, Y_2) dos variables aleatorias bivariadas independientes, cada una con la distribución bivariada bajo consideración y se define además,

$$p_c = \Pr[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_2) > 0] = \Pr[X_1 > X_2, Y_1 > Y_2] + \Pr[X_1 < X_2, Y_1 < Y_2]$$

y su complemento

$$p_d = \Pr[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_2) < 0] = \Pr[X_1 > X_2, Y_1 < Y_2] + \Pr[X_1 < X_2, Y_1 > Y_2].$$

p_c es la probabilidad de que dos observaciones de dos variables hipotéticas sobre la distribución de interés son concordantes en el sentido de que las dos coordenadas difieren con

el mismo signo de las dos coordenadas en Y . p_d tiene un significado similar pero para la discordancia: signos diferentes para las dos diferencias.

Para evitar posibles confusiones, tenga en cuenta que las dos observaciones antes mencionadas no son dos observaciones de una muestra de las que se quiere estimar una medida de asociación, sino que son observaciones hipotéticas sobre la que se tiene derecho a pensar al margen de cualquier situación de toma de muestras reales.

Una medida conveniente de asociación basada en p_c y p_d es la diferencia entre las probabilidades de concordancia y discordancia de dos observaciones sobre la distribución de interés,

$$\tau = p_c - p_d = 2p_c - 1 = 1 - 2p_d$$

τ tiene, por tanto, un significado operacional directo y simple. También se ve que τ es el coeficiente de correlación entre los signos de (X_1, Y_1) , (X_2, Y_2) .

Varios autores han propuesto de manera independiente a τ , o su análogo muestral, como una medida de asociación. La propuesta independiente más conocida de τ es la de Kendall (1938), en la cual, Kendall hizo una discusión muy completa de τ y su teoría de muestreo asociada; la medida es a veces llamada el τ de Kendall.

Si la distribución es normal bivariada, τ está relacionado con el coeficiente de correlación de Pearson ρ , mediante la fórmula: $\rho = \sin[(\pi/2)\tau]$.

Desde su definición, τ es ordinalmente invariante, se encuentra entre -1 y 1, inclusive toma los valores 1 y -1 como su valor si y sólo si toda la masa de probabilidad se encuentra en el gráfico de una recta con pendiente positiva o negativa, respectivamente. Si X e Y son independientes, $\tau = 0$, pero el recíproco por lo general no es cierto.

Teorema 5.1. Sean (X_1, Y_1) y (X_2, Y_2) dos variables aleatorias bivariadas independientes, cada una con la distribución bivariada común de (X, Y) , y sean g y h dos funciones reales crecientes, entonces $\tau[g(X), h(Y)] = \tau(X, Y)$.

Prueba

La prueba se puede ver en (Joe 1997)

5.3. Simulación de datos con censura de intervalo

Simular datos es una parte importante en la investigación, y a menudo, una parte pertinente para explorar el comportamiento de estimadores con muestras pequeñas y moderadas, que

permite comparar métodos estadísticos bajo diferentes escenarios. Nuestra dirección es generar datos censurados en el intervalo (l, r) , a fin de que los datos simulados sean no informativos con respecto a la variable de interés, en el sentido de que,

$$f_{T|L,R}(t|l, r) = \frac{f_T(t)}{P_r(T \in (l, r])} I_{\{t \in (l, r]\}}(t) \quad (5-1)$$

En el artículo de Lawless & Babineau (2006), se halla una discusión muy completa de como generar datos con censura de intervalo.

Sea T una variable aleatoria de tiempo de falla que sigue una distribución específica $W(t)$. Se quiere generar intervalos de censura de la forma $(l, r]$ de la función de distribución F , tal que la censura ocurre no informativamente, esto es, la distribución condicional de L y R dado T satisface (5-1). Para un tamaño muestral n dado, de tiempos potenciales (T_i, L_i, R_i) , con $i = 1, 2, \dots, n$, se comienza generando T_1, \dots, T_n de $W(t)$ siguiendo procedimientos estándar. A continuación se describen tres métodos diferentes para generar $(L_1, R_1], \dots, (L_n, R_n]$.

1. El mecanismo de censura de T podría imitar un estudio longitudinal en el cual hay un seguimiento periódico de las visitas programadas, teniendo en cuenta que los pacientes podrían perder algunas de sus citas. Se supone que hay M tiempos de inspección potenciales a_j , $j = 0, 1, \dots, M$, por ejemplo $a_j = j$. La probabilidad de que los pacientes asistan a cada una de estas visitas programadas es p . Para un individuo i , el intervalo de censura observado $(L_i, R_i]$, se construye definiendo R_i como la primer visita a la cual el evento de interés es observado, y L_i como la visita previa, esto es, $L_i = \max a_j : a_j < T_i, \delta_j^i = 1$ y $R_i = \min a_j : a_j \geq T_i, \delta_j^i = 1$, donde $\delta_j^i = 1$, indica que la visita ocurrió al tiempo a_j . Valores diferentes de p , conducen a diferentes longitudes de los intervalos, por ejemplo, $p = 0.3$ implica que 70% de las visitas podrían hacer falta, lo cual conduciría a intervalos de observación anchos para T . En Calle & Gómez (2005) se toma $M = 0$ y la distribución de T es una exponencial discreta con valores $1, 2, \dots, 10$ definida de la siguiente manera $T = \|T^*\| + 1$, para $T^* < 10$, y $T = 10$ para $T^* > 10$, en la cual T^* tenía una distribución exponencial con media igual a 8.
2. Otra forma de simular un estudio longitudinal, con visitas periódicas y programadas de seguimiento, es siguiendo el modelo de Schick & Yu (2000). En este caso para todo individuo i considere el conjunto de tiempos de examen $\{Y_{a_i}, a = 1, 2, \dots, \tau_i\}$, que son la suma de tiempos de seguimiento independientes e idénticamente distribuidos, $Y_{a_i} = \sum_{b=1}^{a-1} \epsilon_{b_i}$. Para cada individuo, el número de tiempos de examen satisface que $\kappa_i = \sup_{a \geq 1}, \sum_{b=1}^{a-1} \epsilon(b_i \leq \kappa)$ donde κ representa la longitud del estudio.
3. Puede demostrarse que la forma ingenua (naive) de simular intervalos definiendo $L_i = T_i - U_i^{(1)}$ y $R_i = T_i + U_i^{(2)}$, donde $U^{(1)}$ y $U^{(2)}$ son variables aleatorias continuas independientes con distribución uniforme en el intervalo $(0, c)$, no satisface la condición

de no informatividad (condición (5-1)). Una forma de mejorar este método consiste en construir $L_i^* = \max\{T_i - U_i^{(1)}, T_i + U_i^{(2)} - c\}$ y $R_i^* = \min\{T_i - U_i^{(1)} + c, T_i + U_i^{(2)}\}$, lo cual satisface la condición de no informatividad. Zhang (2009) lo usa con $c = 1$.

Para el estudio de simulación se usó el método de simulación 1., ya que se disponía de datos longitudinales.

5.4. Verosimilitud de la función de distribución para datos bivariados con censura de intervalo

En esta sección se explora de manera formal la construcción de la verosimilitud bivariada con censura de intervalo. Es importante resaltar que éste es uno de los aportes teóricos importantes de este trabajo.

Sean T y V dos variables aleatorias con función de distribución acumulada $F(t, v)$, las cuales tienen censura de intervalo Tipo I. Así en lugar de observar el par (T, V) se observa $\Psi = (T_1, T_2, V_1, V_2, \Delta)$, donde $0 < T_1 < T_2 < \infty$ como tiempos de observación de T y $0 < V_1 < V_2 < \infty$ como tiempos de observación de V y Δ es el vector $\Delta = (\Delta_{11}, \Delta_{12}, \Delta_{13}, \Delta_{21}, \Delta_{22}, \Delta_{23}, \Delta_{31}, \Delta_{32}, \Delta_{33})$, donde los Δ_{jk} se definen como:

$$\begin{aligned} \Delta_{11} &= I_{\{T \leq T_1, V \leq V_1\}} \\ \Delta_{12} &= I_{\{T_1 \leq T \leq T_2, V \leq V_1\}} \\ \Delta_{13} &= I_{\{T > T_2, V \leq V_1\}} \\ \Delta_{21} &= I_{\{T \leq T_1, V_1 < V \leq V_2\}} \\ \Delta_{22} &= I_{\{T_1 < T \leq T_2, V_1 < V \leq V_2\}} \\ \Delta_{23} &= I_{\{T > T_2, V_1 < V \leq V_2\}} \\ \Delta_{31} &= I_{\{T \leq T_1, V > V_2\}} \\ \Delta_{32} &= I_{\{T_1 < T \leq T_2, V > V_2\}} \\ \Delta_{33} &= I_{\{T > T_2, V > V_2\}} \end{aligned}$$

Se definen $R_{ij}(\mathbf{t}, \mathbf{v})$ como una función de \mathbb{R}_+^4 a \mathbb{R}_+^2 , donde $\mathbf{t} = (t_1, t_2)$ y $\mathbf{v} = (v_1, v_2)$, de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} R_{11}(\mathbf{t}, \mathbf{v}) &= [0, t_1] \times [0, v_1] \\ R_{12}(\mathbf{t}, \mathbf{v}) &= (t_1, t_2] \times [0, v_1] \\ R_{13}(\mathbf{t}, \mathbf{v}) &= (t_2, \infty) \times [0, v_1] \\ R_{21}(\mathbf{t}, \mathbf{v}) &= [0, t_1] \times (v_1, v_2] \\ R_{22}(\mathbf{t}, \mathbf{v}) &= (t_1, t_2] \times (v_1, v_2] \\ R_{23}(\mathbf{t}, \mathbf{v}) &= (t_2, \infty) \times (v_1, v_2] \\ R_{31}(\mathbf{t}, \mathbf{v}) &= [0, t_1] \times (v_2, \infty) \\ R_{32}(\mathbf{t}, \mathbf{v}) &= (t_1, t_2] \times (v_2, \infty) \end{aligned}$$

$$R_{33}(\mathbf{t}, \mathbf{v}) = (t_2, \infty) \times (v_2, \infty)$$

Se asume que (\mathbf{T}, \mathbf{V}) y (T, V) son independientes, y que $\Pr(T_1 < T_2) = \Pr(V_1 < V_2) = 1$

Se supone que se observan n repeticiones, independientes e idénticamente distribuidas, de Ψ : $\Pr(U_1 < U_2) = \Pr(V_1 < V_2) = 1$. Las repeticiones subyacentes de (T, V) son $(t_1, v_1), \dots, (t_n, v_n)$. Para cada observación i los puntos $(\mathbf{T}_i, \mathbf{V}_i)$, definen 9 rectángulos R_{jki} , para $j, k = 1, 2, 3$ como se muestra en la **Figura 5-1**, donde los valores de $\Delta_i = (\Delta_{11i}, \Delta_{12i}, \Delta_{13i}, \Delta_{21i}, \Delta_{22i}, \Delta_{23i}, \Delta_{31i}, \Delta_{32i}, \Delta_{33i})$ indican cuál de estos rectángulos contiene el par (t_i, v_i) .

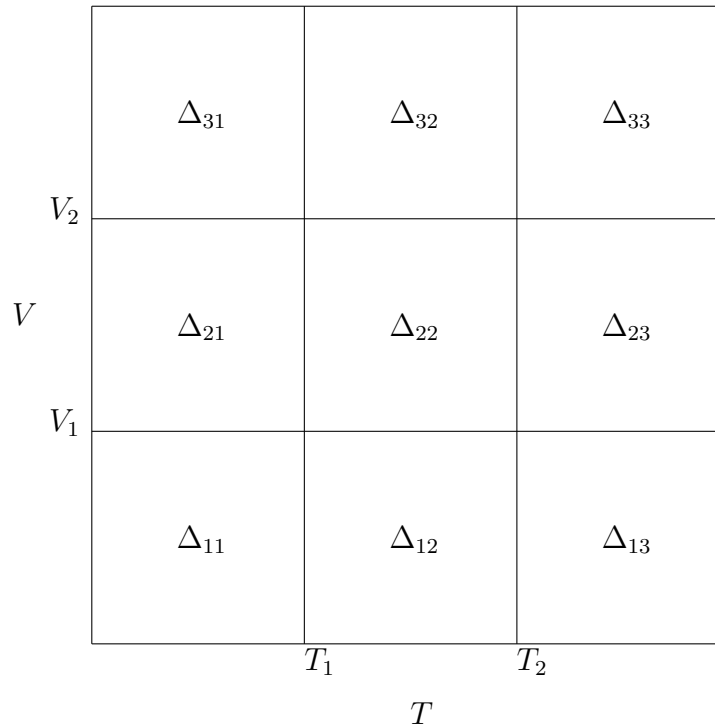


Figura 5-1: Gráfico de posibles intervalos de censura bivariada

Sea $g(\mathbf{t}, \mathbf{v})$ que denota la densidad conjunta de (\mathbf{T}, \mathbf{V}) , donde $\mathbf{t} = (t_1, t_2)$ y $\mathbf{v} = (v_1, v_2)$. Sea $f(t, v)$ la densidad conjunta de (T, V) . Como (\mathbf{T}, \mathbf{V}) y (T, V) son independientes, entonces la densidad conjunta de $(\mathbf{T}, \mathbf{V}, T, V)$ es $h(\mathbf{t}, \mathbf{v}, t, v) = g(\mathbf{t}, \mathbf{v})f(t, v)$. Así usando la notación $R(\mathbf{t}, \mathbf{v}) = R(t_1, t_2, v_1, v_2)$, y el hecho de que $\Delta_{11} = 1$, la distribución de Ψ es:

$$\begin{aligned}
 F_{\Psi}(\boldsymbol{\psi}) &= \Pr(T_1 \leq t_1, T_2 \leq t_2, V_1 \leq v_1, V_2 \leq v_2, \Delta_{11} = 1) \\
 &= \Pr(T_1 \leq t_1, T_2 \leq t_2, V_1 \leq v_1, V_2 \leq v_2, T \leq T_1, V \leq V_1) \\
 &= \int_0^{v_2} \int_0^{v_1} \int_0^{t_2} \int_0^{t_1} \left[\iint_{R(\mathbf{t}', \mathbf{v}')} h(t'_1, t'_2, v'_1, v'_2, t, v) dt dv \right] dt'_1 dt'_2 dv'_1 dv'_2 \\
 &= \int_0^{v_2} \int_0^{v_1} \int_0^{t_2} \int_0^{t_1} g(\mathbf{t}', \mathbf{v}') \left[\iint_{R(\mathbf{t}', \mathbf{v}')} f(t, v) dt dv \right] dt'_1 dt'_2 dv'_1 dv'_2 \\
 &= \int_0^{v_2} \int_0^{v_1} \int_0^{t_2} \int_0^{t_1} g(\mathbf{t}', \mathbf{v}') \Pr[(T, V) \in R(\mathbf{t}', \mathbf{v}')] dt'_1 dt'_2 dv'_1 dv'_2 \\
 &= \int_0^{v_2} \int_0^{v_1} \int_0^{t_2} \int_0^{t_1} g(\mathbf{t}', \mathbf{v}') \Pr_F[R(\mathbf{t}', \mathbf{v}')] dt'_1 dt'_2 dv'_1 dv'_2 \\
 &= \int_0^{v_2} \int_0^{v_1} \int_0^{t_2} \int_0^{t_1} g(\mathbf{t}', \mathbf{v}') \Pr_F[R(\mathbf{t}', \mathbf{v}')] dt' dv'
 \end{aligned}$$

donde por conveniencia se usa la notación $d\mathbf{t}' = dt'_1 dt'_2$ y $d\mathbf{v}' = dv'_1 dv'_2$.

Se puede concluir que la densidad de Ψ es: $g(\mathbf{t}, \mathbf{v}) \Pr_F[R(\mathbf{t}, \mathbf{v})]$, donde $g(\mathbf{t}, \mathbf{v})$ no depende de F .

En general, si $\Delta_{jk} = 1, (j, k) \in \{1, 2, 3\}^2$, la densidad de Ψ es: $g(\mathbf{t}, \mathbf{v}) \Pr_F[R(\mathbf{t}, \mathbf{v})]$, donde $g(\mathbf{t}, \mathbf{v})$ no depende de F , entonces la verosimilitud de F es:

$$L_n(F) = \prod_{i=1}^n \prod_{j,k=1}^3 \{ \Pr_F[R_{jk}(\mathbf{t}, \mathbf{v})] \}^{\delta_{jki}}$$

El logaritmo de la verosimilitud está dada por:

$$\ell_n(F) = \sum_{i=1}^n \sum_{j,k=1}^3 \delta_{jki} \log\{\Pr_F[R_{jk}(\mathbf{t}, \mathbf{v})]\}$$

Si se supone que F_T es la función de distribución marginal para T y F_V es la función de distribución marginal para V , el logaritmo de la función de distribución para F está dado por:

$$\begin{aligned}
 \ell_n(F) &= \sum_{i=1}^n \{ \delta_{11i} \log[F(t_{1i}, v_{1i})] + \delta_{12i} \log[F(t_{2i}, v_{1i}) - F(t_{1i}, v_{1i})] + \delta_{13i} \log[F_2(v_{1i}) \\
 &\quad - F(t_{2i}, v_{1i})] + \delta_{21i} \log[F(t_{1i}, v_{2i}) - F(t_{1i}, v_{1i})] + \delta_{22i} \log[F(t_{2i}, v_{2i}) - F(t_{1i}, v_{2i}) \\
 &\quad - F(t_{2i}, v_{1i}) + F(t_{1i}, v_{1i})] + \delta_{23i} \log[F_2(v_{2i}) - F(t_{2i}, v_{2i}) - F_2(v_{1i}) + F(t_{2i}, v_{1i})] \\
 &\quad + \delta_{31i} \log[F_1(t_{1i}) - F(t_{1i}, v_{2i})] + \delta_{32i} \log[F_1(t_{2i}) - F_1(t_{1i}) - F(t_{2i}, v_{2i}) \\
 &\quad + F(t_{1i}, v_{2i})] + \delta_{33i} \log[1 - F_1(t_{2i}) - F_2(v_{2i}) + F(t_{2i}, v_{2i})] \}
 \end{aligned}$$

Cuando solo se tienen censuras de intervalo y censuras a derecha, $\delta_{11i} = 0, \delta_{12i} = 0$ y

$\delta_{13i} = 0$, por lo tanto $\ell_n(F)$ se reduce a:

$$\ell_n(F) = \sum_{i=1}^n \{ \delta_{22i} \log[F(t_{2i}, v_{2i}) - F(t_{1i}, v_{2i}) - F(t_{2i}, v_{1i}) + F(t_{1i}, v_{1i})] + \delta_{33i} \log[1 - F_1(t_{2i}) - F_2(v_{2i}) + F(t_{2i}, v_{2i})] \}$$

En términos de la función de supervivencia es:

$$\ell_n(S) = \sum_{i=1}^n \{ \delta_{22i} \log[S(t_{1i}, v_{1i}) - S(t_{1i}, v_{2i}) - S(t_{2i}, v_{1i}) + S(t_{2i}, v_{2i})] + \delta_{33i} \log[S(t_{2i}, v_{2i})] \}$$

ya que, $F(t, v) = 1 - S_1(t) - S_2(v) + S(t, v)$

Considere el modelo de regresión Weibull,

$$\log(T) = \beta_0 + \beta' \mathbf{Z} + \sigma W$$

donde la variable respuesta T presenta los tres tipos de censura (censura a izquierda, a derecha y de intervalo), β es un vector de parámetros desconocidos, σ es el parámetro de escala,

$T \sim \text{Weibull}(\mu, \sigma)$, $W \sim \text{SEV}(0, 1)$, con $\mu = \beta_0 + \beta' \mathbf{Z}$

Para chequear los supuestos del modelo de regresión Weibull, se definen los residuales estandarizados por analogía con los usados en la teoría de regresión normal como:

$$W_j = \frac{\log T_j - \hat{\beta}_0 - \hat{\beta}' \mathbf{Z}_j}{\hat{\sigma}}$$

Si se puede aplicar el modelo Weibull, entonces estos residuales podrían pensarse como una muestra censurada de una distribución de valor extremo pequeño, $W \sim \text{SEV}(0, 1)$.

Sea V una variable auxiliar tal que T y V son altamente dependientes, sea $\tau_{T,V}$, el τ de Kendall entre T y V , como $W = (\log T - \beta_0 - \beta' \mathbf{Z})/\sigma$, es una función creciente de T , por el **Teorema 5.1** se puede afirmar que $\tau_{T,V} = \tau_{W,V}$.

Luego para estimar los parámetros del modelo de regresión Weibull se utiliza el logaritmo de la verosimilitud bivariada para S , el cual es:

$$\ell_n(S) = \sum_{i=1}^n \{ \delta_{22i} \log[S(w_{1i}, v_{1i}) - S(w_{1i}, v_{2i}) - S(w_{2i}, v_{1i}) + S(w_{2i}, v_{2i})] + \delta_{33i} \log[S(w_{2i}, v_{2i})] \}$$

Si se considera que $V \sim \text{UNIF}(a, b)$

$$S_1(w) = \exp \{-\exp(w)\}, S_2(v) = \frac{b-v}{b-a}$$

Si además se considera la cópula de Gumbel, para construir la distribución bivariada con parámetro de dependencia τ , se tiene que,

$$S(w, v) = \exp \left\{ - \left[(\exp w)^{1/\alpha} + \left[-\log \left(\frac{b-v}{b-a} \right) \right]^{1/\alpha} \right]^\alpha \right\}$$

Si bien la distribución Uniforme tiene bordes ásperos, funciona bien en el proceso de simulación; sin embargo se pueden usar otras distribuciones, por ejemplo la distribución Beta.

5.5. Bandas y regiones de confianza simultáneas para el modelo de regresión Weibull con datos con censura de intervalo

En ésta sección se extienden las bandas de confianza simultáneas de Escobar (Escobar et al. (2009)) para la función de distribución acumulada desconocida $F(t)$, con datos en presencia de censura a derecha, al caso en que los datos presentan los tres tipos de censura, censura a derecha, censura a izquierda y censura de intervalo.

5.5.1. Estimación máximo verosimil y matriz de información

Considere el modelo de regresión Weibull,

$$\log(T) = \beta_0 + \beta'Z + \sigma W$$

donde β es un vector de parámetros desconocidos, σ es el parámetro de escala, y W es la distribución del término de error que tiene una distribución de valor extremo pequeño o Gumbel.

Según se vió en la sección (5.4), el logaritmo de la función de verosimilitud para $F(t, v)$, en el caso del modelo de regresión Weibull es:

$$\ell_n(S) = \sum_{i=1}^n \{ \delta_{22i} \log[S(w_{1i}, v_{1i}) - S(w_{1i}, v_{2i}) - S(w_{2i}, v_{1i}) + S(w_{2i}, v_{2i})] + \delta_{33i} \log[S(w_{2i}, v_{2i})] \}$$

donde $W \sim \text{SEV}(0, 1)$, y si se considera $V \sim \text{UNIF}(a, b)$

$$S_1(w) = \exp\{-\exp(w)\}, S_2(v) = \frac{b-v}{b-a}$$

Si además se considera la cópula de Gumbel, para construir la distribución bivariada con parámetro de dependencia τ , se tiene que,

$$S(w, v) = \exp\left\{-\left[(\exp w)^{1/\alpha} + \left[-\log\left(\frac{b-v}{b-a}\right)\right]^{1/\alpha}\right]^\alpha\right\}$$

En este trabajo solo se usará la matriz de información observada descrita en la ecuación (3-6), la cual está dada por:

$$\check{I}_\theta = -\frac{\partial^2 \ell(\theta)}{\partial \theta \partial \theta'} \Big|_{\theta=\hat{\theta}} = \frac{n}{\widehat{\sigma}^2} \begin{bmatrix} \check{i}_{11} & \check{i}_{12} \\ \check{i}_{12} & \check{i}_{22} \end{bmatrix} = \frac{n}{\widehat{\sigma}^2} \check{I} \quad (5-2)$$

donde \check{I} es la matriz de información local con elementos \check{i}_{ij} , $i, j = 1, 2$. Se usa la notación $\check{\Lambda} = \check{I}^{-1}$ para la estimación local de la matriz de covarianza.

5.5.2. Bandas y regiones de confianza simultáneas para datos con censura de intervalo

Una SCR aproximada de Wald del $(1 - \alpha)100\%$, para $\theta = (\mu, \sigma)'$ basada en la matriz de información observada \check{I}_θ está dada por $(\hat{\theta} - \theta)' \check{I}_\theta (\hat{\theta} - \theta) \leq \gamma_O$ y puede ser re-expresada como

$$(\hat{\theta} - \theta)' \check{I} (\hat{\theta} - \theta) \leq \gamma_O^S \widehat{\sigma}^2 \quad (5-3)$$

donde \check{I}_θ es la matriz de información observada, \check{I} está definida en (3-6), y $\gamma_O^S = \gamma_O/n$.

Teorema 5.2. *La SCR para $\theta = (\mu, \sigma)'$, dada en la ecuación 5-3 basada en la matriz de información observada, es convexa.*

La prueba se puede ver en Escobar et al. (2009)

Usando la verosimilitud bivariada y la matriz de información observada, unas SCB aproximadas del $(1 - \alpha)100\%$ para las probabilidades acumuladas $p = F(y_e; \mu, \sigma)$, $-\infty < y_e < \infty$, basadas en la información observada según el **Teorema 3.1**, están dadas por: $[\underline{p}, \bar{p}] = [\Phi(\underline{a}_O), \Phi(\bar{a}_O)]$, donde $\underline{a}_O = z_{\hat{p}} + h_1(\check{\Lambda}, \hat{p}) - h_2(\check{\Lambda}, \hat{p})$, y $\bar{a}_O = z_{\hat{p}} + h_1(\check{\Lambda}, \hat{p}) + h_2(\check{\Lambda}, \hat{p})$ $\hat{p} = \phi[(y_e - \hat{\mu})/\hat{\sigma}]$ y $z_{\hat{p}} = \Phi^{-1}(\hat{p}) = (y_e - \hat{\mu})/\hat{\sigma}$, donde

$$h_1(\check{\Lambda}, p) = \frac{\gamma_0^s(\check{\lambda}_{12} + z_p \check{\lambda}_{22})}{1 - \gamma_0^s \check{\lambda}_{22}}$$

$$h_2(\check{\Lambda}, p) = \frac{\sqrt{\gamma_0^s(\check{\lambda}_{11} + 2z_p\check{\lambda}_{12} + z_p^2\check{\lambda}_{22}) - (\gamma_0^s)^2(\check{\lambda}_{11}\check{\lambda}_{22} - \check{\lambda}_{12}^2)}}{1 - \gamma_0^s\check{\lambda}_{22}}$$

En el siguiente capítulo se realiza un estudio de simulación para ver como se afectan las estimaciones de los parámetros del modelo de regresión Weibull, con y sin tener en cuenta la variable auxiliar, cuando se varia el tamaño muestral, el porcentaje de censura de intervalo y la varianza del tiempo de interés.

6 Estudio de simulación

Para establecer si la verosimilitud bivariada, con censura arbitraria, mejora las estimaciones de los parámetros del modelo de regresión Weibull respecto a los obtenidos con el método de Turnbull (1976), se llevó a cabo el siguiente estudio de simulación.

Como en los datos de Artritis Reumatoide (AR) (Rojas et al. 2009) la edad de inicio promedio de la enfermedad era 42 años, se fijó el parámetro $\mu_T = 42$.

En el modelo Weibull el tiempo que se va a modelar es el tiempo T que transcurre hasta que ocurre el evento de interés, que en este caso es pasar por un estado crítico de la enfermedad de Artritis, que se obtiene cuando el índice V , que es calculado con el método de Sharp-van der Heijde (van der Heijde 1999), alcanza un valor de cinco, y como la enfermedad de Artritis es una enfermedad progresiva, se supondrá que T y V tienen alta dependencia, y que su dependencia se puede medir con un coeficiente de dependencia τ , que se fijó en $\tau = 0.99$.

Recuerde que el modelo de regresión Weibull está especificado como:

$$\log(T) = \beta_0 + \beta Z + \sigma W$$

por lo tanto, para generar tiempos de un modelo Weibull, se deben generar Z y W , con β, β_0, σ fijos. Pero como T debe satisfacer que $\tau(T, V) = 0.99$, entonces, de acuerdo al **Teorema 5.1**, se debe generar Z que satisfaga que $\tau(Z, V) = 0.99$.

Para ser consistentes con Rojas et al. (2009), los factores de simulación que se van a variar son:

1. Tamaño muestral n : este factor tiene como objetivo establecer el efecto del número de individuos en el estudio, en el proceso de estimación. Se tomarán valores de $n = 50, 100, 200$, que son valores que fácilmente pueden surgir en la práctica, cuando la enfermedad no es muy común, como es el caso de la AR.
2. Porcentaje de censuras de intervalo p : este factor tiene como objetivo establecer el efecto del porcentaje de censura de intervalo en el proceso de estimación. Se tomarán valores de $p = 0.5, 0.7, 0.9$, para emular situaciones con altos porcentajes de censura de intervalo, los demás datos son censuras a derecha.
3. Varianza del tiempo de interés σ_T^2 : este factor tiene como objetivo establecer el efecto de la varianza del tiempo de interés, en el proceso de estimación. Se tomarán valores de $\sigma_T^2 = 4, 25, 100$, para considerar valores de varianza pequeños y grandes.

4. Coeficiente de la variable explicatoria Z β : este factor tiene como objetivo establecer el efecto del coeficiente de la variable explicatoria Z , en el proceso de estimación. Se tomarán valores de $\beta = -0.9, -0.7, -0.5, -0.3$, se realizaron algunas simulaciones con valores de β positivos y se obtuvieron resultados muy similares.
5. Distribución de la variable explicatoria Z : este factor tiene como objetivo establecer el efecto de la distribución de la variable explicatoria Z , en el proceso de estimación. Por simplicidad se tomarán dos distribuciones, una distribución continua, normal estándar $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, y una distribución discreta ordinal, Binomial con parámetros $n = 6$ y $p = 0.5$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, aunque se pudieron haber considerado otras distribuciones mas complejas

Finalmente, con los datos exactos simulados, se estimarán β_0, β, σ (se denotarán $\widehat{\beta}_0, \widehat{\beta}, \widehat{\sigma}$) y se calcularán las raíces de los errores cuadráticos medios, con el fin de observar la precisión en el proceso de estimación.

Con los datos censurados, se estimarán β_0, β, σ , usando la verosimilitud con censura de intervalo, (se denotarán $\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \widehat{\beta}_{\text{int}}, \widehat{\sigma}_{\text{int}}$) luego se calcularán las raíces de los errores cuadráticos medios, con el fin de observar la precisión en el proceso de estimación.

Con los datos censurados, se estimarán β_0, β, σ , considerando la verosimilitud como una verosimilitud bivariada, (se denotarán $\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \widehat{\beta}_{\text{biv}}, \widehat{\sigma}_{\text{biv}}$) y se calcularán las raíces de los errores cuadráticos medios, con el fin de observar la precisión en el proceso de estimación. Este proceso de optimización se llevará a cabo usando el algoritmo simplex de Nelder-Mead (Nelder & Mead 1965), el cual esta como opción dentro del paquete `maxLik` del software R. Se optó por usar este algoritmo, en vez de usar el método de Newton-Raphson, ya que fue el que mostró más estabilidad en las pruebas preliminares.

Adicionalmente, en cada una de las simulaciones se calculará el deviance usando las dos verosimilitudes, una con censura en intervalo en el que se estiman tres parámetros, β_0, β, σ , y otra, la verosimilitud bivariada en la que además de estimar μ, β, σ , se estimarán a y b de la distribución de la variable auxiliar V que se supone que tiene una distribución $\text{UNIF}(a, b)$, luego $D = -2 \times [l(\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \widehat{\beta}_{\text{int}}, \widehat{\sigma}_{\text{int}}) - l(\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \widehat{\beta}_{\text{biv}}, \widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \widehat{a}, \widehat{b})]$, en este caso la distribución aproximada de D es, $D \sim \chi^2_{(2)}$, y se calculará el número de veces que se rechaza H_0 a un nivel $\alpha = 0.05$, es decir el número de veces en que la verosimilitud bivariada es mejor que la verosimilitud de intervalo, y se llamará "aceptación".

6.1. Resultados del estudio de simulación

Los resultados del estudio de simulación variando todos los factores descritos en la sección anterior, para el caso de la variable explicatoria $\text{NOR}(0, 1)$, se encuentran en el apéndice

A; y para el caso de la variable explicatoria $\text{BIN}(6, 0.5)$, se encuentran en el Apéndice B.

A continuación aparecen las raíces de los errores cuadráticos medios de las estimaciones, usando los métodos basados en las verosimilitudes, de β_0 , β y σ , para algunas combinaciones de los parámetros de interés, usando como variable explicatoria la distribución normal $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$.

	n		
	50	100	200
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7501	0.6522	0.5840
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6215	0.6006	0.4100
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2734	0.2021	0.1203
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.6495	2.9158	2.9741
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6596	0.4370	0.3494
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.6327	0.3378	0.3213
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9812	0.9816	0.9876
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2715	0.2548	0.1764
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0452	0.0175	0.0030
Aceptación	0.9889	1.0000	1.0000

Tabla 6-1: Errores cuadráticos medios con $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.7$, $\beta = -0.5$

	p		
	0.5	0.7	0.9
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7810	0.5840	0.5407
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.7423	0.4100	0.4616
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2204	0.1203	0.2445
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.3222	2.9741	2.8367
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.9810	0.3494	0.4382
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1185	0.3213	0.3658
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9917	0.9876	0.9706
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.1914	0.1764	0.2712
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0638	0.0030	0.0036
Aceptación	1.0000	1.0000	1.0000

Tabla 6-2: Errores cuadráticos medios con $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $n = 200$, $\beta = -0.5$

	σ_T		
	2	5	10
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.4735	0.4724	0.5840
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.1380	0.3456	0.4100
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0242	0.0599	0.1203
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.2262	3.1482	2.9741
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.4535	0.3752	0.3494
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.0729	0.1801	0.3213
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9029	0.9634	0.9876
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.1265	0.3215	0.1764
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0002	0.0017	0.0030
Aceptación	0.9995	1.0000	1.0000

Tabla 6-3: Errores cuadráticos medios con $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $n = 200$, $p = 0.7$, $\beta = -0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7717	0.5731	0.5840	0.6325
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6016	0.5366	0.4100	0.4112
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1238	0.1325	0.1203	0.2221
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9750	2.9725	2.9741	2.5948
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5367	0.4071	0.3494	0.4292
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3637	0.3727	0.3213	0.3199
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9829	0.9808	0.9876	0.9840
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2856	0.2930	0.1764	0.1718
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0112	0.0151	0.0030	0.0110
Aceptación	1.00	1.00	1.00	0.9995

Tabla 6-4: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.7$

En las **Tablas 6-1 - 6-4**, se observa que si se considera la verosimilitud como una verosimilitud bivariada para datos con censura arbitraria, teniendo en cuenta la variable auxiliar V , y se estiman β_0 , β y σ , la raíz de los errores cuadráticos medios de β_0 , β y σ , es mucho menor que si se estiman estos parámetros del modelo Weibull, usando la verosimilitud tradicional con censura arbitraria, sin considerar la variable auxiliar V , además se puede visualizar que las raíces de los errores cuadráticos medios no cambian significativamente alterando el tamaño muestral n , el porcentaje de censura p , la varianza del tiempo de interés σ_T^2 , ni el coeficiente de la variable explicatoria Z (β). Además al comparar las verosimilitudes usando el test de razón de verosimilitud, se observa que el porcentaje de veces que la verosimi-

litud bivariada es mayor a la verosimilitud con censura arbitraria es muy alta, casi el 100 %.

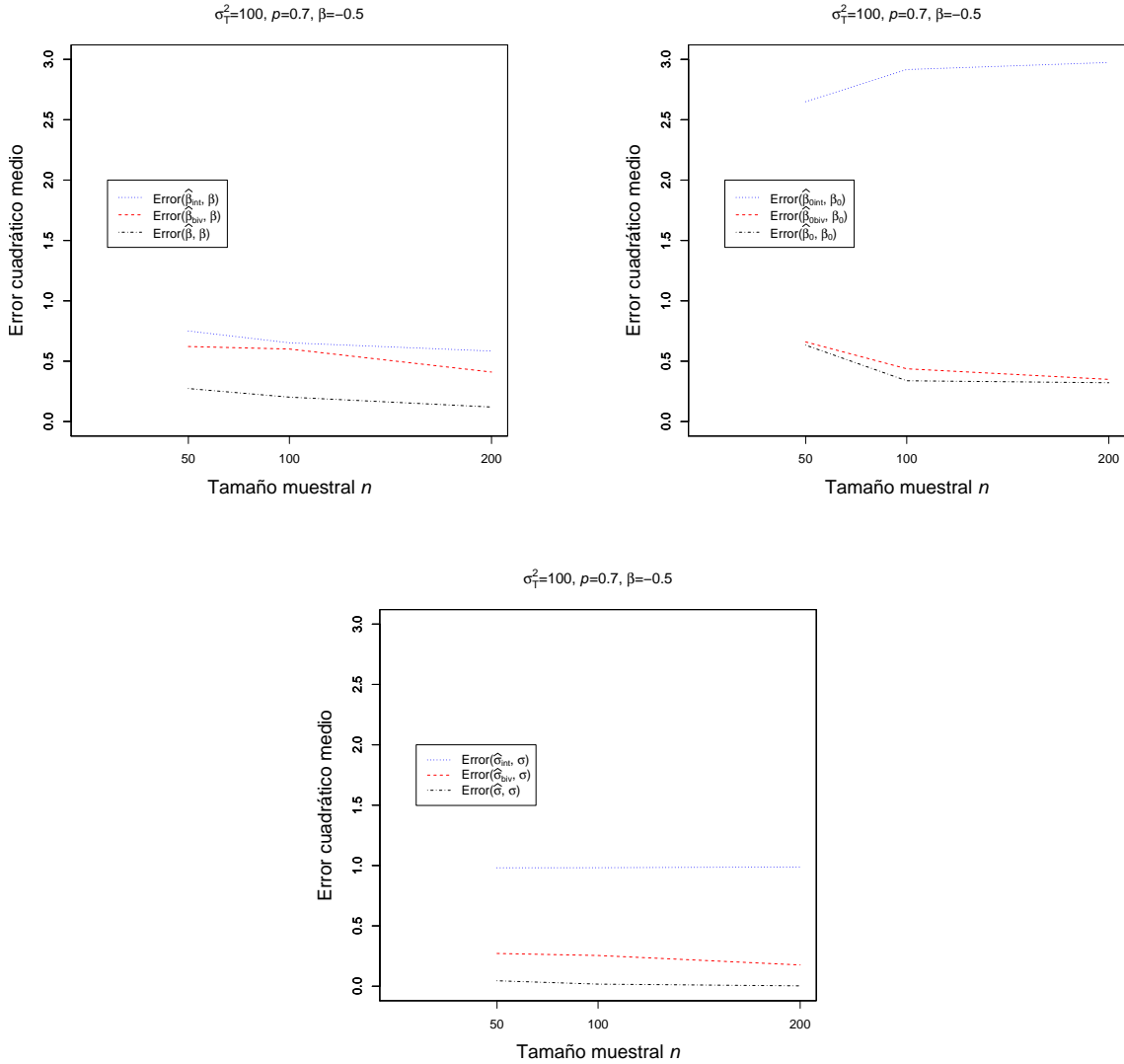


Figura 6-1: Comportamiento del error cuadrático medio variando el tamaño muestral, usando los tres métodos de estimación

En la **Figura 6-1** se aprecia que las raíces de los errores cuadráticos medios no cambian significativamente al variar el tamaño muestral y que si se considera la verosimilitud como una verosimilitud bivariada para datos con censura arbitraria, teniendo en cuenta la variable auxiliar V , y se estiman β_0 , β y σ , la raíz de los errores cuadráticos medios de β_0 , β y σ , dan mucho menor que si se estiman estos parámetros del modelo Weibull, usando la verosimilitud tradicional con censura arbitraria, sin considerar la variable auxiliar V .

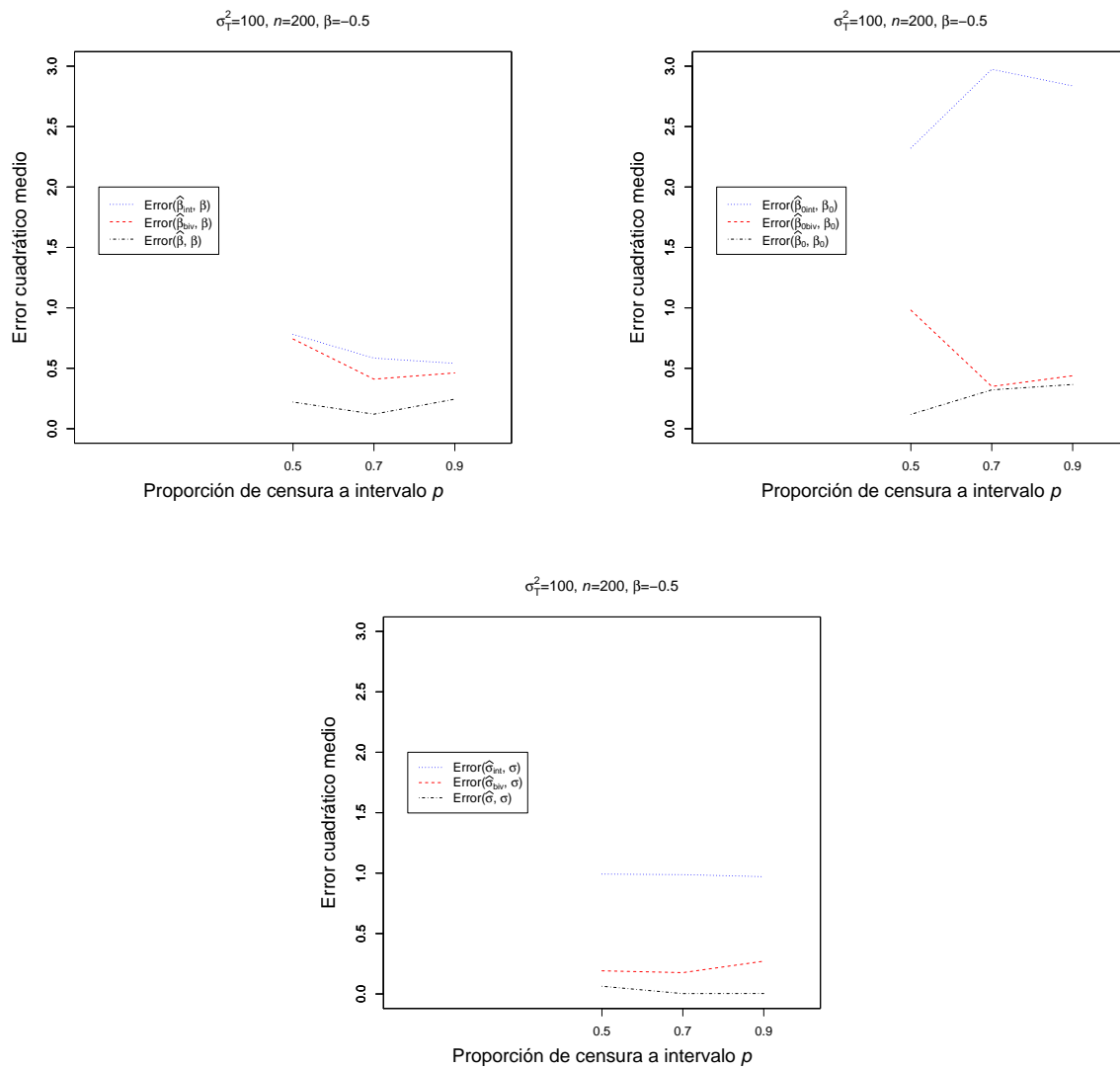


Figura 6-2: Comportamiento del error cuadrático medio variando la proporción de censura en intervalo, usando los tres métodos de estimación

En la **Figura 6-2** se aprecia que las raíces de los errores cuadráticos medios no cambian significativamente al variar el porcentaje de censura a derecha, y que si se considera la verosimilitud como una verosimilitud bivariada para datos con censura arbitraria, teniendo en cuenta la variable auxiliar V , y se estima β_0 , β y σ , la raíz de los errores cuadráticos medios de β_0 , β y σ , dan mucho menor que si se estiman estos parámetros del modelo Weibull, usando la verosimilitud tradicional con censura arbitraria, sin considerar la variable auxiliar V .

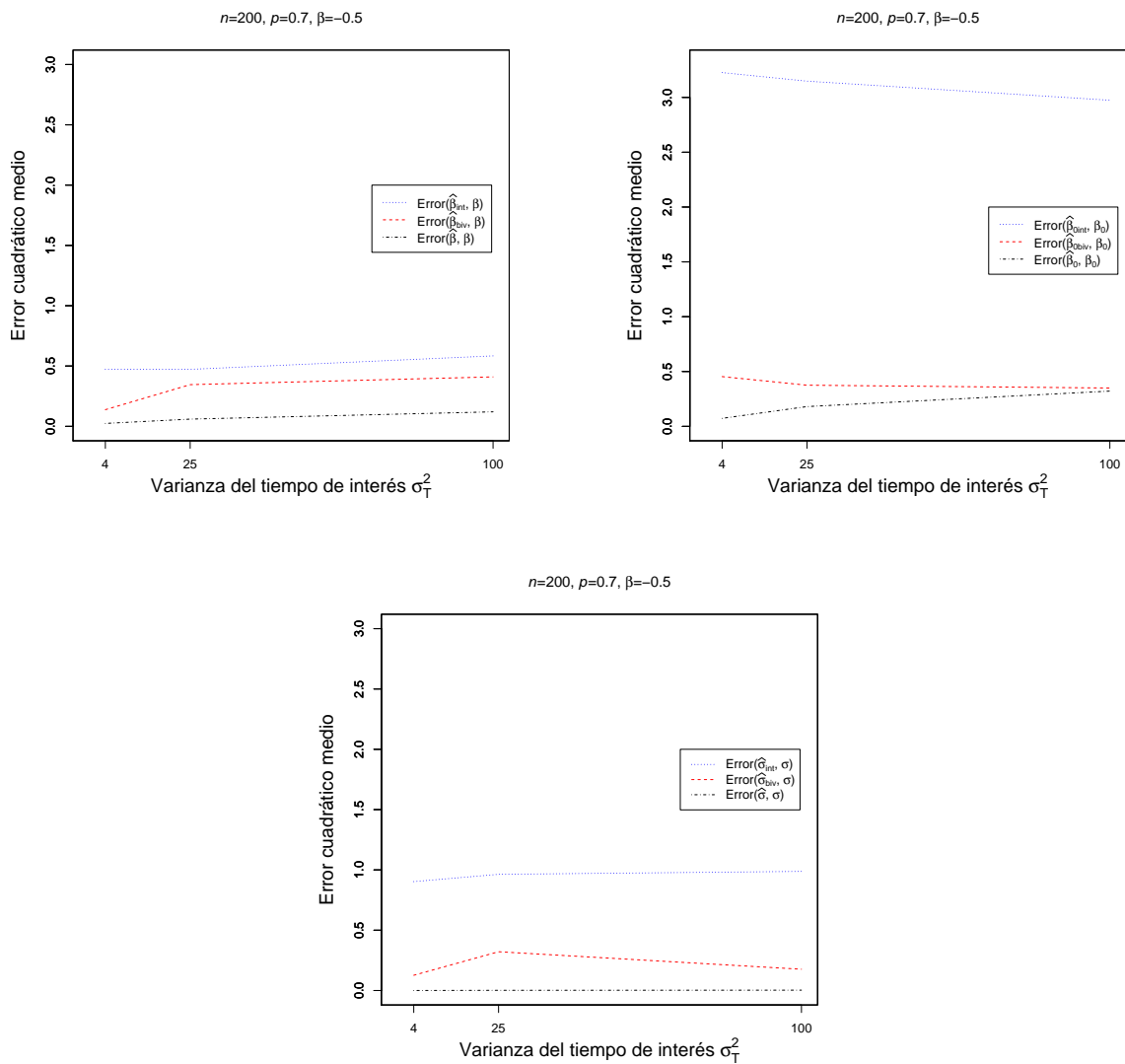


Figura 6-3: Comportamiento del error cuadrático medio variando la varianza de T , usando los tres métodos de estimación

En la **Figura 6-3** se aprecia que las raíces de los errores cuadráticos medios no cambian significativamente al variar la varianza del tiempo de interés T , y que si se considera la verosimilitud como una verosimilitud bivariada para datos con censura arbitraria, teniendo en cuenta la variable auxiliar V , y se estiman β_0 , β y σ , la raíz de los errores cuadráticos medios de β_0 , β y σ , dan mucho menor que si se estiman estos parámetros del modelo Weibull, usando la verosimilitud tradicional con censura arbitraria, sin considerar la variable auxiliar V .

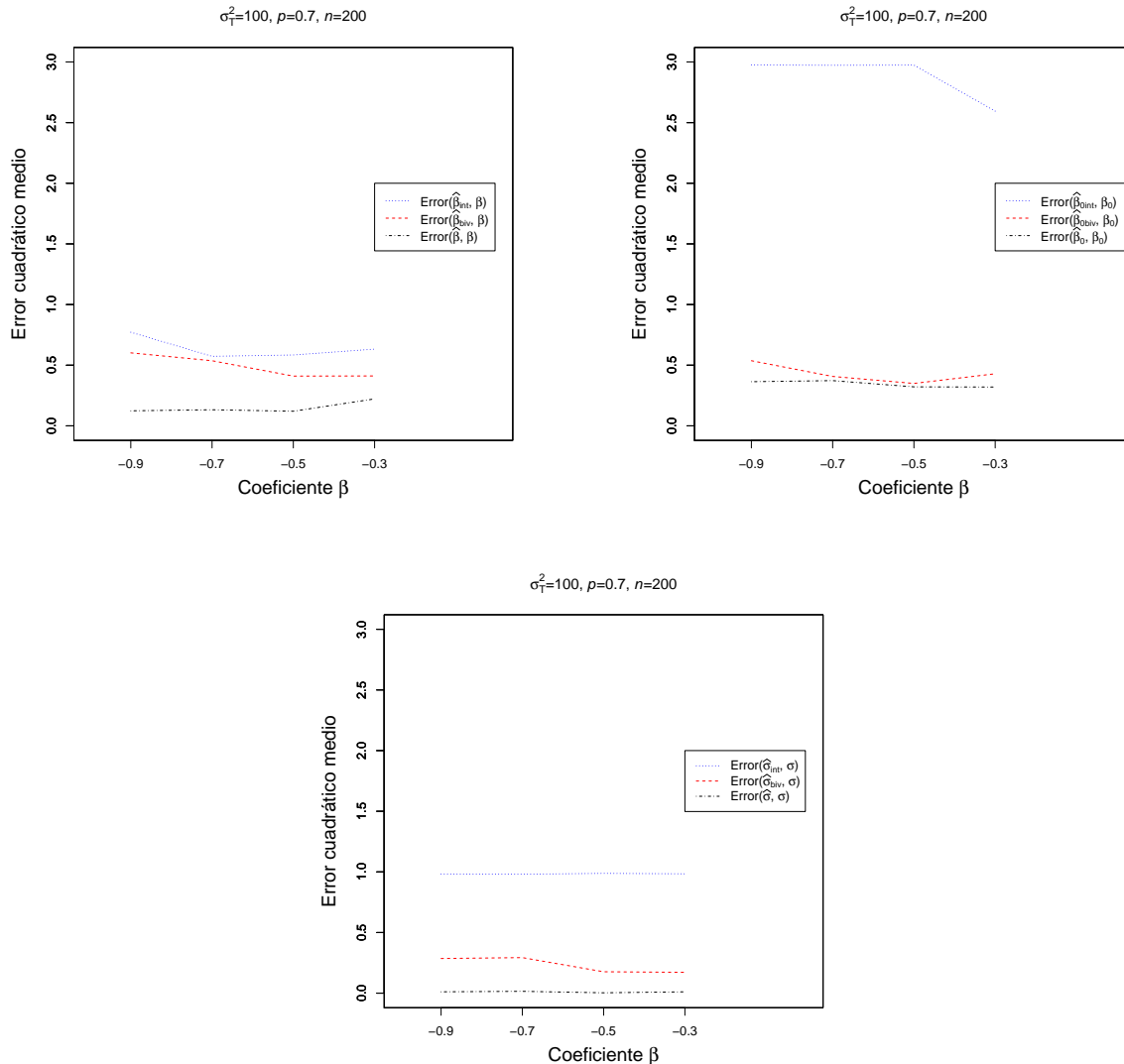


Figura 6-4: Comportamiento del error cuadrático medio variando el coeficiente de la variable explicatoria β_0 , usando los tres métodos de estimación

En la **Figura 6-4** se aprecia que las raíces de los errores cuadráticos medios no cambian significativamente al variar el coeficiente de la variable explicatoria β , y que si se considera la verosimilitud como una verosimilitud bivariada para datos con censura arbitraria,

teniendo en cuenta la variable auxiliar V , y se estiman β_0 , β y σ , la raíz de los errores cuadráticos medios de β_0 , β y σ , dan mucho menor que si se estiman estos parámetros del modelo Weibull, usando la verosimilitud tradicional con censura arbitraria, sin considerar la variable auxiliar V .

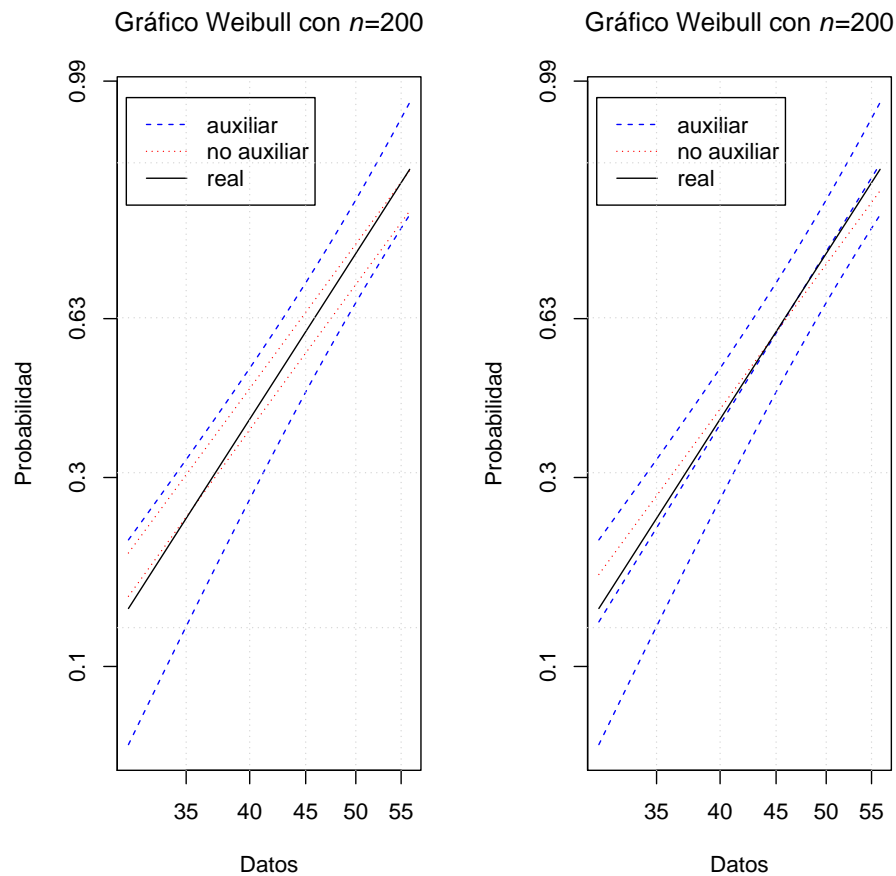


Figura 6-5: Extensión de las bandas de confianza simultáneas de Escobar et al. para $F(t)$ al caso de censura de intervalo, usando las dos verosimilitudes

En la **Figura 6-5** aparecen las bandas de confianza simultáneas paramétricas de Escobar et al. (2009), usando para su construcción los datos con censura arbitraria, y la verosimilitud bivariada con censura arbitraria considerando una variable auxiliar V que está muy correlacionada con la variable respuesta. En el gráfico de la parte derecha se puede apreciar que cuando se estima la función de distribución acumulada con la verosimilitud bivariada, teniendo en cuenta la variable auxiliar V , esta distribución acumulada está muy cercana a la distribución acumulada real, mientras que si no se tiene en cuenta la variable auxiliar, la distribución acumulada estimada está más lejana de la distribución acumulada real. En el gráfico de la parte izquierda, se puede apreciar que las bandas de confianza paramétricas de Escobar, en el caso de la variable auxiliar, contienen toda la línea recta, que representa

la función de distribución acumulada real, mientras que cuando no se tiene en cuenta la variable auxiliar, dicha línea recta, se sale de las bandas de confianza, por lo que se recomienda el uso de la verosimilitud bivariada, cuya construcción se hace considerando la variable auxiliar.

6.2. Conclusiones del estudio de simulación

En el estudio de simulación se observa que ha medida que la tasa de censura a derecha disminuye, es decir p aumenta, el método propuesto tiende a ser similar al método propuesto por Turnbull, lo cual parece lógico ya que se dispone de mayor información, sin embargo se puede observar que aunque se tenga poca o mucha censura a derecha el método propuesto siempre supera al método de Turnbull, por lo que se puede concluir que es mucho mejor.

Según el estudio de simulación, los parámetros estimados del modelo Weibull usando la metodología propuesta en esta tesis, la cual es estimar los parámetros del modelo usando la verosimilitud bivariada, están menos alejados de los verdaderos valores de los parámetros, que cuando se estimaron dichos parámetros teniendo en cuenta solamente los tres tipos de censura, y el método propuesto por Turnbull.

También se observó, que según el estadístico de razón de verosimilitud, es mejor el modelo que se propone, considerando además de los tres tipos de censura la variable auxiliar, que el modelo que solo considera los tres tipos de censura, ya que al usar el test de razón de verosimilitud, se obtuvo un porcentaje más alto de aceptación del modelo propuesto en esta tesis.

En la **Figura 6-5** se observa que cuando se estima la función de distribución acumulada con la verosimilitud bivariada, teniendo en cuenta la variable auxiliar V , se encuentra muy cercana de la distribución acumulada real, mientras que si no se tiene en cuenta la variable auxiliar, la distribución acumulada estimada está más alejada de la distribución acumulada real. Además las bandas de confianza paramétricas de Escobar et al. (2009), en el caso de la variable auxiliar, contienen toda la línea recta, mientras que cuando no se tiene en cuenta la variable auxiliar, la línea recta se sale de las bandas de confianza.

En nuestra opinión y con base en los resultados del estudio de simulación, el método propuesto basado en la verosimilitud bivariada, es más recomendable para la estimación de parámetros del modelo de regresión Weibull, que el método de estimación de Turnbull que usa la verosimilitud para datos con censura de intervalo.

7 Aplicación con datos de Artritis Reumatoide

La regresión logística, la estadística paramétrica, los modelos lineales y los modelos de análisis de supervivencia son de uso frecuente en la investigación médica (Woodward 2005). De estos últimos, el modelo de Cox es tal vez uno de los más usados. Por el contrario los modelos paramétricos de análisis de supervivencia han encontrado más aceptación en el campo de la ingeniería donde se tiene un mayor control sobre las unidades experimentales. Rojas et al. (2009) ilustran cómo un modelo paramétrico de análisis de supervivencia se ajustó con éxito a unos datos sobre Artritis Reumatoide (AR). Estos modelos si bien han sido en parte eclipsados por los modelos de regresión semiparamétricos (por ejemplo, modelo de Cox) han recibido y aún reciben gran atención en la literatura, especialmente la relacionada con confiabilidad (ver Meeker & Escobar 1998, Allison 1995), esto debido a su habilidad para manejar situaciones donde se presentan censuras arbitrarias.

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica autoinmune e inflamatoria que compromete las articulaciones que tienen movimiento (Anaya et al. 2006), con frecuencia compromete otros órganos distintos a las articulaciones. Afecta principalmente a las mujeres entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Dada las características mencionadas, la AR tiene un impacto adverso en la esfera biopsicosocial y su costo es alto (Anaya et al. 2006). La AR es una enfermedad compleja en el sentido de que puede estar producida por múltiples factores genéticos y ambientales (es decir, no sigue un patrón de herencia Mendeliana).

El funcionamiento físico en pacientes con AR se deteriora progresivamente. Empieza con limitaciones funcionales y luego progresa incluso hasta causar serias limitaciones físicas si no se realiza un tratamiento efectivo y oportuno.

El método usual de diagnóstico para detectar y evaluar la progresión de AR se basa en evidencia radiográfica. La progresión radiográfica del daño en las articulaciones causado por AR es de considerable interés, ya que permite visualizar la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo. El daño en las articulaciones usualmente se mide con el método de Sharp van der Heijde (SvdH score) (van der Heijde 1999). Sin embargo, los patrones individuales de evidencia radiográfica de daño en las articulaciones presentan una gran variación de paciente a paciente.

El daño en las articulaciones se evalúa usando métodos estándar basados en erosiones y/o disminución del espacio de las articulaciones. En el estudio de Rojas et al. (2009), tener un

daño sustancial en las articulaciones se definió como tener un puntaje de erosiones mayor o igual a 5 puntos. De esta manera la edad a la que un paciente alcanza un puntaje de erosión mayor o igual a 5 se consideró como la variable dependiente. Para cada paciente se contó con al menos dos registros de radiografías (información retrospectiva). Esta información longitudinal se tuvo en cuenta en la variable TADS (Tiempo hasta daño severo) a través del tiempo pero se ignoró el carácter repetitivo de las observaciones. Si al momento de la primera radiografía, un paciente tenía asignado un puntaje mayor o igual a 5, su tiempo de supervivencia era censurado a izquierda. Si durante todas las radiografías tomadas un paciente presentaba un puntaje menor a 5, su tiempo de supervivencia era censurado a derecha. Si antes de la primera radiografía un paciente tenía un puntaje menor a 5 pero más adelante progresaba a un puntaje de al menos 5, su tiempo de supervivencia se consideró como censura de intervalo.

Rojas et al. (2009) usaron tres definiciones de daño sustancial: una para las erosiones causadas por AR, otra para la disminución del espacio entre las articulaciones a causa del AR y otra que combina erosiones y disminución del espacio y que se basa en el SvdH Score. En las tres situaciones, tener un puntaje de al menos 5 se consideró como daño sustancial en las articulaciones. Para cada una de estas 3 definiciones de daño sustancial en las articulaciones se ajustó un modelo Weibull, donde las variables de interés de dicho modelo fueron: Portar el alelo TNF-308 (HLA, factor de necrosis tumoral), portar el alelo HLA-DRB1 (HLA, Antígenos neucocitarios humanos), SE el número de alelos SE, portar la secuencia HLA-DRB1, anti-CCP3 es una variable dicotómica que se define como 1 si el paciente dio positivo para anti-CCP, 0 en otro caso, Factor reumatoide RF, Historia familiar de AR, fumar y género. La prueba de anti-CCP utiliza péptidos sintéticos que contienen citrulina y detecta la presencia de autoanticuerpos para péptidos citrulinados.

En cada uno de estos modelos, el tiempo de supervivencia de un paciente particular fue el tiempo desde el momento en que un paciente cumplió 17 años hasta la aparición de un daño sustancial en las articulaciones. Puesto que el dominio de una variable aleatoria Weibull es $[0, \infty)$ y la menor edad de aparición observada en la base de datos fue 17 años, a la variable respuesta asociada a cada paciente se le restó 17 de manera que todos los tiempos empezaran de cero. En cada uno de los tres modelos, las variables independientes del modelo Weibull se seleccionaron por medio de un procedimiento Backward, este procedimiento consistió en eliminar gradualmente aquellas variables menos significativas de acuerdo a su valor- p .

Para cuantificar el tamaño del efecto se calcularon razones de hazard (HR) usando el PROC LIFEREG del SAS[®]. SAS utiliza una estrategia de estimación de parámetros basada en la verosimilitud de Turnbull (Turnbull, 1976) que maneja censuras a derecha, izquierda y de intervalo. En el estudio de Rojas et al. (2009), el ajuste de cada modelo Weibull se juzgó a partir de gráficos de probabilidad Weibull. En esta ilustración, el ajuste de cada modelo se evaluará con las bandas de confianza simultáneas estudiadas y propuestas en esta tesis.

Los datos consisten de una cohorte de 157 pacientes colombianos con AR para quienes se

tiene información recolectada durante un promedio de 3.2 ± 3.1 años, de los cuales 84 % eran mujeres y 16 % eran hombres. El número promedio de radiografías por paciente fue 2.8 ± 1.1 .

Las radiografías fueron leídas de manera independiente por dos especialistas en radiología quienes no conocían la identidad del paciente, el tratamiento ni la secuencia cronológica de las radiografías, cada conjunto de radiografías produjo tres scores: erosiones, disminución de espacio y SvdH. El acuerdo o desacuerdo en las lecturas de ambos lectores se midió con el coeficiente de correlación intraclass (ICC). Los ICC observados se rankearon desde 0,89 hasta 0,95 para manos y desde 0,61 hasta 0,80 para pies lo cual sugiere un buen acuerdo en las lecturas.

Como el tiempo hasta la aparición de un daño sustancial en las articulaciones tiene los tres tipos de censuras, para visualizar un comportamiento de estos tiempos, se consideraron como tiempos exactos, los puntos medios de los tiempos censurados en intervalo y se trató de ajustarles una distribución Weibull.

A continuación aparece un histograma de los tiempos imputados y la mejor distribución Weibull ajustada.

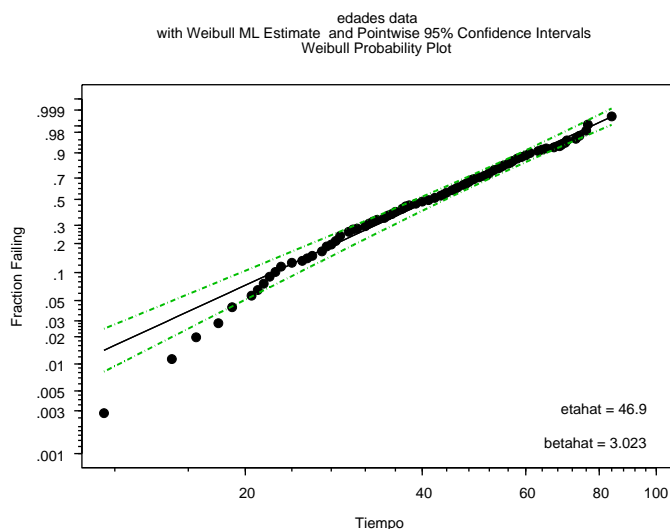


Figura 7-1: Gráfico de probabilidad Weibull para los datos de AR

Como se puede apreciar en el gráfico de probabilidad, hay evidencia de que a estos tiempos, se puede ajustar una distribución Weibull con parámetros $\eta = 46.9$ y $\beta = 3.023$, además se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov y se obtuvo un valor $P = 0.09152$, el cuál apoya la idea de que no se puede descartar dicha distribución Weibull, por tal razón se pensó en ajustar un modelo de regresión Weibull.

Para el caso del score SvdH, Rojas et al. (2009) ajustaron un modelo de regresión Weibull, y los resultados fueron:

Parámetro	Parámetro estimado	Error estándar	χ^2	Valor P	HR
Intercepto	4.126	0.202	416.419	<0.0001	
Antecedentes Familiares	-0.712	0.275	6.328	0.0119	2.78
AntiCCP	-0.387	0.191	3.904	0.0482	1.74
SEc	-0.318	0.131	5.798	0.0160	1.59
Log(Scale)	-0.392	0.133	8.780	0.0305	

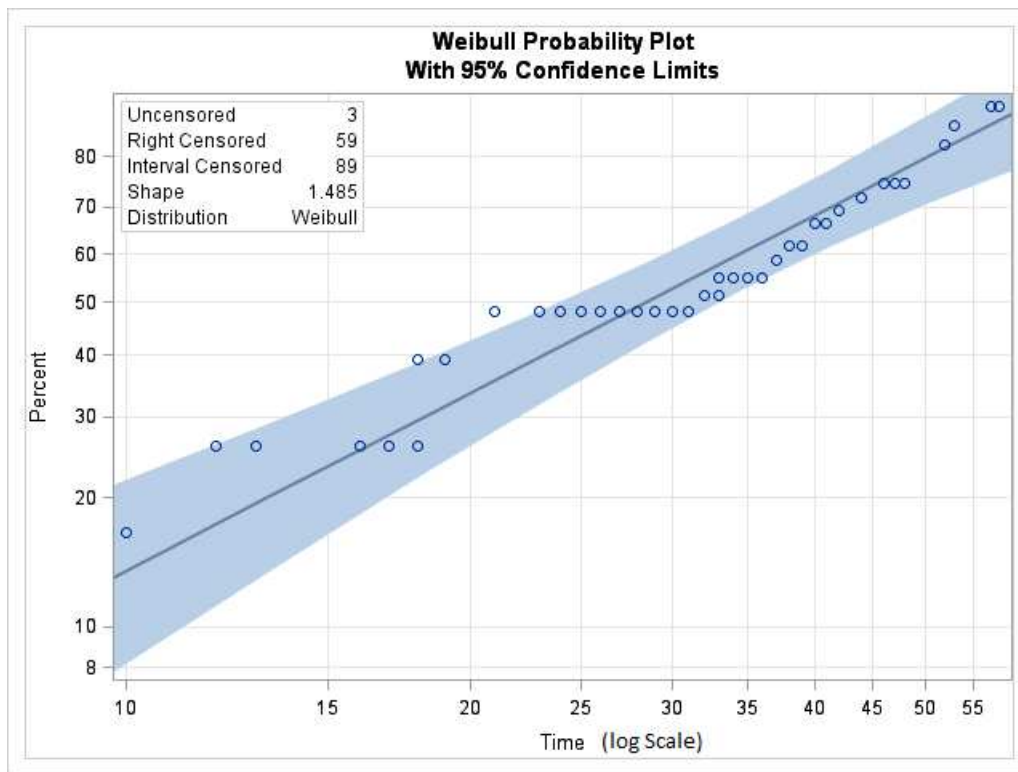


Figura 7-2: Bondad de ajuste del modelo Weibull con censura de intervalo

El modelo de regresión ajustado en este caso fue $\log(T) = 4.126 - 0.712Z_1 - 0.392Z_2 - 0.318Z_3$ donde Z_1 es la variable antecedentes familiares, Z_2 es la variable AntiCCP, y Z_3 es la variable SEc.

Rojas et al. (2009) encontraron que los factores asociados con enfermedad erosiva son: Historia Familiar de AR, número creciente de alelos SE y títulos anti-CCP. El HR de aparición de daño sustancial por erosiones de un paciente anti-CCP positivo fue 74 % mayor que para un paciente anti-CCp negativo. Tener un alelo SE adicional incrementa el hazard de aparición de daño sustancial en un 59 %, tener historia familiar de AR incrementa el hazard de daño sustancial por un factor de 2.8.

El paso final fue evaluar la bondad del ajuste del modelo ajustado con gráficos de probabilidad, el cual mostró un buen ajuste.

Para el caso del score SvdH, se ajustó un modelo de regresión Weibull, usando la metodología propuesta, una verosimilitud bivariada, considerando el índice de Sharp van der Heide como la variable auxiliar, y los resultados fueron:

Parámetro	Parámetro estimado	Error estándar	χ^2	Valor P	HR
Intercepto	4.143	0.308	181.02	<0.0001	
Antecedentes Familiares	-0.715	0.324	4.865	0.0274	2.79
AntiCCP	-0.379	0.258	2.155	0.1421	1.72
SEc	-0.328	0.168	3.820	0.0506	1.60
Log(Scale)	-0.362	0.119	9.148	0.0024	

Observe que en este caso, los factores asociados con enfermedad erosiva son: Historia Familiar de AR y número creciente de alelos SE, en este caso los títulos anti-CCP no es una variable significativa, con un valor P de 0.1421. Tener un alelo SE adicional incrementa el hazard de aparición de daño sustancial en un 60 %, tener historia familiar de AR incrementa el hazard de daño sustancial por un factor de 2.8.

A continuación aparecen las bandas de confianza simultáneas paramétricas para ambos modelos con y sin tener en cuenta la variable auxiliar.

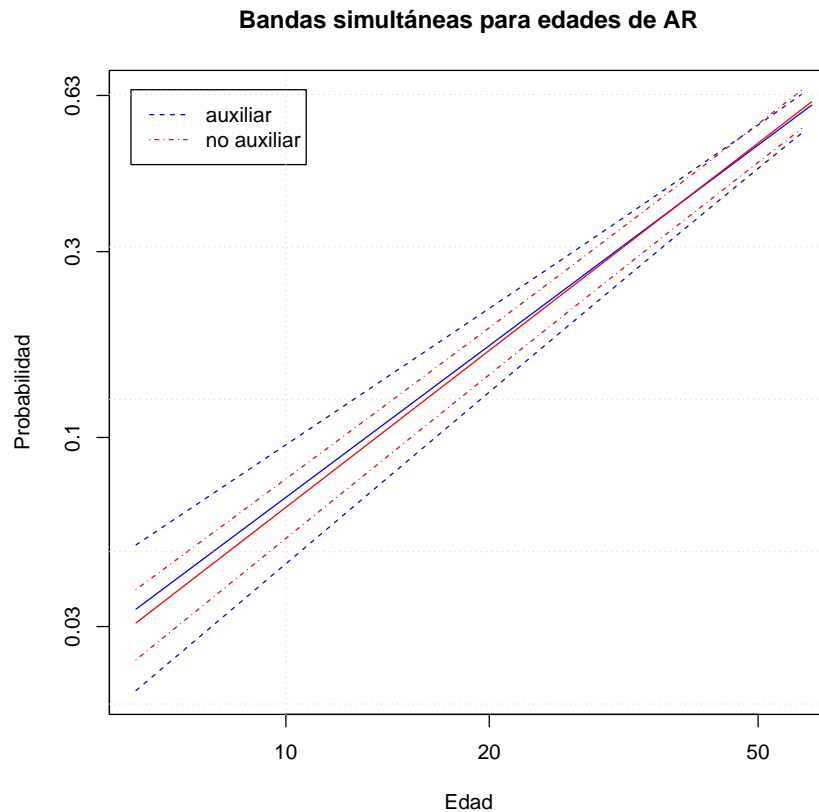


Figura 7-3: Comparación de las bandas de confianza con censura de intervalo

Ya que las estimaciones de la función de distribución acumulada F , usando ambos métodos, se encuentran dentro de ambas bandas de confianza simultáneas, ver **Figura 7-3**, se puede argumentar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Como el factor asociado a la covariable títulos anti-CCP no es significativa, se corrió un modelo Weibull con la verosimilitud bivariada cuya tabla ANOVA aparece a continuación:

Parámetro	Parámetro estimado	Error estándar	χ^2	Valor P	HR
Intercepto	3.848	0.198	376.71	<0.0001	
Antecedentes Familiares	-0.714	0.335	4.334	0.0332	2.68
SEc	-0.319	0.176	3.294	0.069	1.55
Log(Scale)	-0.323	0.133	5.900	0.0151	

Al correr este modelo se observa, que efectivamente los factores asociados con enfermedad erosiva son: Historia Familiar de AR y número creciente de alelos SE. Usando este modelo se puede concluir que tener un alelo SE adicional incrementa el hazard de aparición de

daño sustancial en un 55 %, tener historia familiar de AR incrementa el hazard de daño sustancial por un factor de 2.68.

A pesar que el coeficiente de la covariable títulos anti-CCP, es significativa en el modelo Weibull con la verosimilitud para censura de intervalo, sin tener en cuenta la variable auxiliar V , se corrió éste modelo sin la covariable títulos anti-CCP, y los resultados fueron:

Parámetro	Parámetro estimado	Error estándar	χ^2	Valor P	HR
Intercepto	3.826	0.117	1062.21	<0.0001	
Antecedentes Familiares	-0.687	0.277	6.152	0.013	2.67
SEc	-0.299	0.132	5.141	0.023	1.54
Log(Scale)	-0.358	0.132	7.388	0.006	

A modo de comparación, se presentan a continuación las bandas de confianza simultáneas paramétricas para ambos modelos con y sin tener en cuenta la variable auxiliar.

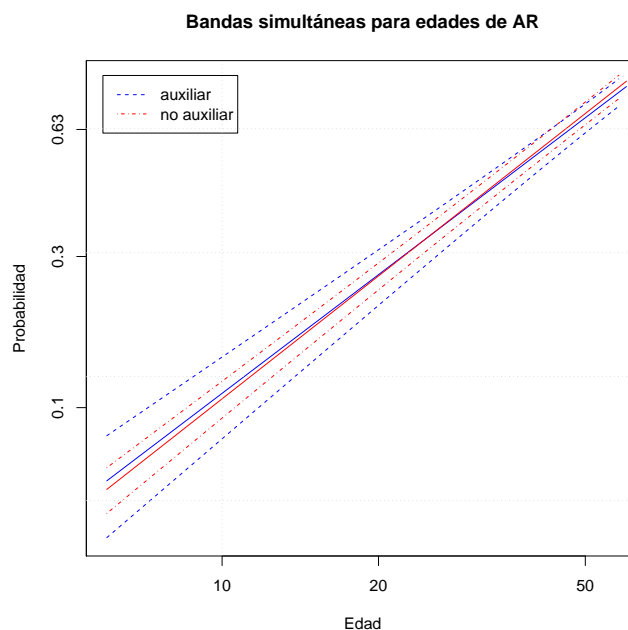


Figura 7-4: Comparación de las bandas de confianza con censura de intervalo para los dos modelos significativos

De la gráfica se puede ver que no hay mucha diferencia en las supervivencias estimadas paramétricamente, y las bandas de confianza en ambos casos confirman que la diferencia no es significativa. A pesar de ello se debe recalcar que según el estudio de simulación, el

método de estimación propuesto, que usa una verosimilitud bivariada, es mejor que el método que usa la verosimilitud con censura de intervalo, además que la no significancia del coeficiente de la covariable títulos anti-CCP, se detectó solo en el ajuste del modelo Weibull considerando la variable auxiliar y estimando con una verosimilitud bivariada.

8 Conclusiones y recomendaciones

8.1. Conclusiones

Si se desea estudiar el tiempo transcurrido hasta que ocurre un evento de interés, y para detectar si ocurrió o no este evento de interés se mide una variable, que puede ser un índice, se puede suponer que esta variable, que se denomina variable auxiliar, está muy correlacionada con el tiempo de ocurrencia del evento, este tiempo de ocurrencia del evento puede presentar censura a izquierda, censura a derecha o censura de intervalo. Si además se dispone de covariables y se quiere ajustar un modelo de regresión paramétrico y determinar que covariables están relacionadas con el tiempo de ocurrencia del evento, para estimar los parámetros del modelo paramétrico se pueden estimar considerando no solo una verosimilitud con los tres tipos de censura, sino también una verosimilitud bivariada. Para calcular los estimadores máximo verosimiles de β_0, β, σ , se utilizó el paquete maxLik del software R, que sirve para maximizar funciones de verosimilitud, y de este se usó el método de Nelder-Mead, ya que fue el que mostró una mejor estabilidad en el proceso de estimación.

Una debilidad del método propuesto es que para poderse aplicar se necesita medir una variable auxiliar, la cual indica si el evento de interés ocurre o no en un intervalo de tiempo dado.

Según el estudio de simulación, se simuló un modelo de regresión Weibull, y se puede concluir que, los parámetros estimados del modelo Weibull usando la metodología propuesta en esta tesis, la cual es estimar los parámetros del modelo usando la verosimilitud bivariada, están menos alejados de los verdaderos valores de los parámetros, que cuando se estimaron dichos parámetros teniendo en cuenta solamente los tres tipos de censura. Sin embargo es de anotar que los errores estándar asociados al método propuesto son consistentemente mayores a los del método convencional en todos los escenarios de simulación.

En el estudio de simulación también se observó, que según el estadístico de razón de verosimilitud, es mejor el modelo que se propone, considerando además de los tres tipos de censura la variable auxiliar, que el modelo que solo considera los tres tipos de censura, ya que al usar el test de razón de verosimilitud, se obtuvo un porcentaje más alto de aceptación del modelo propuesto en esta tesis.

Como se observó en el capítulo 6, **Figura 6-4**, cuando se estima la función de distribución acumulada con la verosimilitud bivariada, teniendo en cuenta la variable auxiliar V , esta distribución acumulada está muy cercana de la distribución acumulada real, mientras que si no se tiene en cuenta la variable auxiliar, la distribución acumulada estimada está más alejada de la distribución acumulada real. Además las bandas de confianza paramétricas de Escobar et al. (2009), en el caso de la variable auxiliar, contienen toda la línea recta, que representa la función de distribución acumulada real, mientras que cuando no se tiene en cuenta la variable auxiliar, dicha línea recta se sale de las bandas de confianza.

En cuanto a la aplicación de la metodología a los datos de Artritis Reumatoide, se pudo observar que aunque los parámetros estimados considerando y sin considerar la variable auxiliar, dieron muy similares, al considerar la variable auxiliar, el coeficiente de la covariable AntiCCP no resultó ser significativa para el modelo Weibull; mientras que en el modelo Weibull, considerando solo los tres tipos de censura, el coeficiente de la covariable antiCCP si resultó significativa, por lo que se puede concluir que existe una diferencia en los dos modelos de regresión Weibull.

8.2. Recomendaciones

De acuerdo a las conclusiones anteriores, cuando se disponga de datos con censura de intervalo, donde la censura de intervalo se determina midiendo una variable que indica si el evento de interés ocurre o no, y se quiera ajustar un modelo de regresión Weibull, se recomienda el uso de la verosimilitud bivariada, propuesta en esta tesis, ya que produce unas estimaciones de los parámetros del modelo de regresión más cercanos a los parámetros reales del modelo, que las estimaciones que se obtienen si se utiliza la verosimilitud para censura de intervalo.

Como trabajo futuro se podría implementar ésta metodología como un paquete de R-project y extender éste trabajo a otros miembros de la familia de localización y escala.

A Resultados del estudio de simulación para el caso Normal

A continuación aparecen las raíces de los errores cuadráticos medios de las estimaciones de β_0 , β y σ , usando como variable exploratoria la distribución normal $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$.

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7531	0.5001	0.3766	0.3712
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0486	0.0784	0.1373	0.2067
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0570	0.0530	0.0490	0.0785
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.1651	3.1277	3.1561	2.9611
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1887	0.2741	0.3055	0.3780
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1723	0.1590	0.2635	0.1280
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9312	0.9286	0.9293	0.9352
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2347	0.1670	0.2159	0.2390
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0008	0.0047	0.0043	0.0080
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla A-1: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7374	0.5253	0.2698	0.8514
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.2256	0.5673	0.2448	0.5102
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1052	0.1241	0.1156	0.1793
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.0938	3.0519	3.0393	2.8784
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6525	0.6296	0.4169	0.4629
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3167	0.3219	0.3218	0.3185
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9735	0.9722	0.9724	0.9751
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.9612	0.9684	0.9652	0.9540
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0053	0.0007	0.0093	0.0067
Aceptación	1.00	1.00	0.9947	1.00

Tabla A-2: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7130	0.5506	0.3847	0.8236
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5126	0.3365	0.4236	0.5514
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2279	0.2317	0.2115	0.3712
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9361	2.9335	2.9251	2.4135
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6707	0.3694	0.3345	0.5823
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.5347	0.5616	0.5389	0.2388
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9877	0.9874	0.9875	0.9887
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2960	0.2943	0.2938	0.3021
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0133	0.0370	0.0013	0.0056
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla A-3: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8268	0.7445	0.6275	0.5512
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.1885	0.0894	0.1220	0.2520
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0208	0.0202	0.0211	0.0477
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.2280	3.2242	3.2288	2.9550
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.3033	0.2784	0.4823	0.8230
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.0629	0.0608	0.0779	0.0952
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9010	0.9014	0.9010	0.9046
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.1042	0.1361	0.0885	0.0722
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0058	0.0023	0.0077	0.0035
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla A-4: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8661	0.7257	0.6245	0.5267
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6825	0.6672	0.4448	0.4831
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0547	0.0543	0.0668	0.1212
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.1443	3.1465	3.1407	2.9715
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.4998	0.6634	0.3709	0.3516
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1648	0.1639	0.1663	0.1036
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9634	0.9631	0.9627	0.9646
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.6969	0.5380	0.4982	0.4538
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0040	0.0080	0.0145	0.0011
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla A-5: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8724	0.7310	0.5266	0.5220
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.7015	0.6366	0.4729	0.5091
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1271	0.1484	0.1463	0.2186
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.0089	3.0006	2.9808	2.8194
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6335	0.4119	0.4398	0.9211
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3837	0.3790	0.3844	0.4250
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9891	0.9895	0.9895	0.9902
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2877	0.2957	0.2654	0.1742
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0064	0.0004	0.0222	0.0197
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla A-6: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7919	0.6815	0.5211	0.3958
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.2528	0.0924	0.0428	0.2707
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0162	0.0164	0.0165	0.0338
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.2684	3.2585	3.2473	2.9748
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.2387	0.2621	0.4098	0.4815
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.0490	0.0493	0.0493	0.0036
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9474	0.9493	0.9517	0.9506
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.1222	0.1187	0.0907	0.1436
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0011	0.0005	0.0037	0.0017
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla A-7: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.9328	0.8416	0.7398	0.6125
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.7248	0.5982	0.6041	0.5460
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0973	0.1067	0.1054	0.1031
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.5917	2.5894	2.5916	2.5501
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.7129	0.7416	0.6912	0.6216
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.0089	0.0087	0.0092	0.0086
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9829	0.9819	0.9820	0.9810
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.4216	0.4519	0.5219	0.5400
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0081	0.0077	0.0098	0.0134
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla A-8: Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 5, p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.9016	0.8412	0.7810	0.7900
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.7747	0.8015	0.7423	0.6735
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2337	0.1929	0.2204	0.1826
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.3275	2.3231	2.3222	2.3254
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.9215	0.9514	0.9810	0.9494
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1205	0.1211	0.1185	0.1191
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9916	0.9921	0.9917	0.9912
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.1843	0.1636	0.1914	0.1526
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0189	0.0114	0.0638	0.0305
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla A-9: Errores cuadráticos medios con $n = 200, Z \sim \text{NOR}(0, 1), \sigma_T = 10, p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5629	0.5218	0.5964	0.7314
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0609	0.0568	0.1237	0.3797
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0640	0.0643	0.0616	0.0971
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9003	2.9059	2.8869	2.7332
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1422	0.2472	0.2050	0.4669
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1862	0.1930	0.1577	0.1273
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.8951	0.8956	0.8958	0.9166
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0497	0.0859	0.0105	0.0394
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0047	0.0057	0.0038	0.0035
Aceptación	0.9929	0.9886	0.9833	0.9638

Tabla A-10: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5615	0.5586	0.4248	0.7410
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.4992	0.5046	0.4033	0.5174
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1643	0.1708	0.1692	0.2023
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.8238	2.7677	2.8073	2.7520
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6968	0.6078	0.4933	0.4817
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3029	0.3445	0.3778	0.2149
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9634	0.9655	0.9608	0.9684
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.4517	0.4011	0.2402	0.1914
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0465	0.0288	0.0253	0.0128
Aceptación	0.9868	0.9809	0.9950	0.9347

Tabla A-11: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6969	0.7221	0.7501	0.7196
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6596	0.6371	0.6215	0.6698
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2807	0.2816	0.2734	0.2550
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.6806	2.6531	2.6495	2.4826
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.7226	0.6745	0.6596	0.7232
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.6153	0.6259	0.6327	0.5409
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9818	0.9816	0.9812	0.9855
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.3269	0.2948	0.2715	0.1756
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0402	0.0539	0.0452	0.0316
Aceptación	0.9919	0.9894	0.9889	0.9687

Tabla A-12: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8520	0.7504	0.6512	0.6216
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0944	0.0671	0.1214	0.3178
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0410	0.0433	0.0399	0.0683
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.1856	3.1614	3.1689	2.9486
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1895	0.2538	0.3150	0.4852
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1233	0.1304	0.2091	0.1151
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.8963	0.8973	0.8966	0.9081
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.1543	0.1601	0.1166	0.0911
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0068	0.0021	0.0015	0.0024
Aceptación	1.00	0.9994	1.00	0.9995

Tabla A-13: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8558	0.7518	0.6580	0.6217
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.7274	0.6543	0.4440	0.5134
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1049	0.1134	0.1024	0.1236
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.0893	3.0743	3.0738	2.9636
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5974	0.6406	0.4024	0.5236
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3184	0.3099	0.2790	0.2935
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9636	0.9612	0.9612	0.9654
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.9194	0.6621	0.5614	0.4532
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0529	0.0672	0.1107	0.0945
Aceptación	1.00	1.00	1.00	0.9979

Tabla A-14: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8539	0.7499	0.6522	0.6184
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6218	0.6365	0.6006	0.5968
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2102	0.2066	0.2021	0.3123
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9130	2.9184	2.9158	2.2987
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6789	0.4842	0.4370	0.9014
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.5243	0.3322	0.3378	0.3888
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9818	0.9821	0.9819	0.9837
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2985	0.2938	0.2548	0.1756
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0088	0.0003	0.0175	0.0520
Aceptación	1.00	1.00	1.00	0.9995

Tabla A-15: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8639	0.5771	0.4735	0.5251
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.1667	0.0773	0.1380	0.2497
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0234	0.0262	0.0242	0.0474
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.2292	3.2229	3.2262	3.0554
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.2547	0.2359	0.4535	0.5049
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.0702	0.0733	0.0729	0.0236
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9022	0.9022	0.9029	0.9090
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.1219	0.1356	0.1265	0.0884
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0018	0.0042	0.0002	0.0037
Aceptación	1.00	1.00	0.9995	1.00

Tabla A-16: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7668	0.6395	0.4724	0.5315
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5236	0.4672	0.3456	0.4309
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0608	0.0618	0.0599	0.0962
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.1379	3.1374	3.1482	3.0703
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.4187	0.4612	0.3752	0.4536
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1823	0.1806	0.1801	0.0096
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9633	0.9639	0.9634	0.9657
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.7594	0.4591	0.3215	0.4269
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0010	0.0015	0.0077	0.0168
Aceptación	0.9995	1.00	1.00	0.9990

Tabla A-17: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7717	0.5731	0.5840	0.6325
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6016	0.5366	0.4100	0.4112
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1238	0.1325	0.1203	0.2221
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9750	2.9725	2.9741	2.5948
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5367	0.4071	0.3494	0.4292
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3637	0.3727	0.3213	0.3199
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9829	0.9808	0.9876	0.9840
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2856	0.2930	0.1764	0.1718
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0112	0.0151	0.0030	0.0110
Aceptación	1.00	1.00	1.00	0.9995

Tabla A-18: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5862	0.6107	0.7266	0.7572
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0430	0.0903	0.1201	0.2197
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0919	0.0876	0.0846	0.1097
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.4964	2.4944	2.4951	2.4862
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1865	0.1707	0.1042	0.2026
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1516	0.1215	0.0879	0.0974
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9140	0.9083	0.9116	0.9323
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0042	0.0298	0.0031	0.0195
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0089	0.0044	0.0007	0.0034
Aceptación	0.7895	0.7963	0.8126	0.6759

Tabla A-19: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5714	0.5136	0.5628	0.5474
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5289	0.5347	0.4315	0.5073
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2097	0.1986	0.1983	0.2891
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.3835	2.3954	2.3925	2.4028
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5416	0.5620	0.4695	0.5193
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3074	0.3043	0.2161	0.0991
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9665	0.9657	0.9665	0.9787
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.6053	0.5760	0.2160	0.3768
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0040	0.0125	0.0225	0.0001
Aceptación	0.7970	0.8028	0.7985	0.6923

Tabla A-20: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6113	0.6206	0.5860	0.5561
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5672	0.5219	0.3437	0.5263
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2514	0.2476	0.3356	0.2077
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.2544	2.2420	2.2513	2.2292
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.7615	0.5539	0.6994	0.8067
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.5142	0.5940	0.5489	0.4399
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9855	0.9835	0.9841	0.9920
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.4541	0.2954	0.2961	0.1950
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0054	0.0252	0.0095	0.0044
Aceptación	0.7942	0.7932	0.7960	0.6254

Tabla A-21: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8816	0.7612	0.6534	0.6350
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0853	0.0996	0.1234	0.2344
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0532	0.0512	0.0741	0.0985
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.7022	2.7347	2.7363	2.7121
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1162	0.2484	0.1559	0.3311
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2098	0.2114	0.1429	0.1852
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.8929	0.8918	0.8951	0.9227
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0068	0.1328	0.0067	0.0299
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0039	0.0023	0.0010	0.0081
Aceptación	0.9624	0.9671	0.9600	0.8912

Tabla A-22: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8482	0.62521	0.5690	0.4893
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5086	0.5393	0.4383	0.4911
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1820	0.1869	0.1778	0.1961
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.6387	2.6350	2.6417	2.5273
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6367	0.5861	0.5498	0.3916
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3046	0.2188	0.2397	0.2134
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9607	0.9598	0.9605	0.9732
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.8364	0.7390	0.3402	0.3800
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0117	0.0121	0.0007	0.0089
Aceptación	0.9574	0.9637	0.9626	0.8761

Tabla A-23: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8168	0.7586	0.6470	0.5878
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6731	0.6339	0.6028	0.4522
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.3103	0.3137	0.2915	0.3274
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.4991	2.4584	2.4994	2.2634
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6730	0.5623	0.5741	0.6348
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3579	0.3784	0.3488	0.3078
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9813	0.9821	0.9810	0.9872
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.3372	0.2962	0.2784	0.3329
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0287	0.0073	0.0190	0.0035
Aceptación	0.9595	0.9615	0.9657	0.8722

Tabla A-24: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6408	0.5801	0.5536	0.5098
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0488	0.0607	0.1159	0.2282
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0552	0.0553	0.0511	0.0647
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.0696	3.0209	3.1097	2.9364
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1456	0.2802	0.2611	0.4030
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1657	0.1661	0.1735	0.0038
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.8902	0.8818	0.8886	0.9097
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0118	0.1850	0.0132	0.0368
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0002	0.0013	0.0035	0.0001
Aceptación	0.9964	0.9980	0.9990	0.9863

Tabla A-25: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6742	0.5637	0.5713	0.5218
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6013	0.4283	0.3408	0.4126
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1508	0.1320	0.1378	0.1549
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.0006	2.9792	3.0098	2.9535
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6316	0.6262	0.4105	0.5936
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3821	0.3571	0.3748	0.1996
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9590	0.9588	0.9589	0.9663
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.8100	0.6966	0.3667	0.3801
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0020	0.0003	0.0031	0.0027
Aceptación	0.9944	0.9985	0.9980	0.9914

Tabla A-26: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6401	0.5912	0.5407	0.4217
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6344	0.5367	0.4616	0.4279
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2602	0.2562	0.2445	0.2598
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.8199	2.8242	2.8367	2.7588
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6732	0.4694	0.4382	0.6641
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.4500	0.3950	0.3658	0.4198
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9807	0.9770	0.9706	0.9841
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.3092	0.2931	0.2712	0.1947
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0096	0.0083	0.0036	0.0128
Aceptación	0.9985	0.9980	1.00	0.9919

Tabla A-27: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{NOR}(0, 1)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.9$

B Resultados del estudio de simulación para el caso Binomial

A continuación aparecen las raíces de los errores cuadráticos medios de las estimaciones de β_0 , β y σ , pero ya cambiando la distribución de la variable exploratoria por una variable discreta ordinal $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$. En los resultados presentados en cada una de las tablas se aprecia un comportamiento muy similar al observado con la distribución normal.

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7415	0.5983	0.4739	0.4174
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0841	0.0650	0.0953	0.1245
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0515	0.0479	0.0491	0.0351
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.1470	3.1366	3.1246	3.1487
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1358	0.3239	0.3109	0.3312
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1541	0.1429	0.2854	0.1571
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9320	0.9296	0.9290	0.9339
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0115	0.2107	0.0135	0.0542
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0073	0.0015	0.0047	0.0095
Aceptación	0.9895	1.00	1.00	1.00

Tabla B-1: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7179	0.5923	0.4226	0.4110
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.4107	0.4672	0.3442	0.3126
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1310	0.1276	0.1141	0.1074
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.0484	3.0294	3.0929	3.0886
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5744	0.6314	0.4105	0.3949
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3591	0.3824	0.3888	0.3534
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9721	0.9740	0.9736	0.9738
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.9125	0.9018	0.8957	0.8912
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0131	0.0094	0.0064	0.0082
Aceptación	1.00	0.99	1.00	1.00

Tabla B-2: Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7742	0.5680	0.4058	0.5286
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.4687	0.5365	0.3812	0.4125
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2256	0.2193	0.2162	0.2038
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9064	2.9259	2.9377	2.8877
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.7622	0.3802	0.3294	0.5208
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3595	0.2530	0.3768	0.3016
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9881	0.9837	0.9880	0.9873
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.3387	0.2988	0.2140	0.3725
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0144	0.0099	0.0408	0.0026
Aceptación	0.9928	1.00	1.00	1.00

Tabla B-3: Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 10, p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.9812	0.6514	0.5781	0.6210
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.1294	0.0892	0.1936	0.1526
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0246	0.0277	0.0249	0.0274
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.2452	3.2396	3.2263	3.2110
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.2315	0.4399	0.4390	0.2955
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.0741	0.0831	0.0757	0.1146
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9444	0.9359	0.9403	0.9453
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0351	0.1721	0.0227	0.1265
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0005	0.0021	0.0029	0.0075
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla B-4: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7542	0.6644	0.5042	0.4966
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5515	0.5672	0.4448	0.3620
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0738	0.0625	0.0746	0.0665
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.1618	3.1503	3.1270	3.1555
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5526	0.6538	0.3859	0.3967
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1901	0.1876	0.1738	0.2002
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9787	0.9794	0.9789	0.9794
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.8099	0.5428	0.4215	0.3815
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0055	0.0029	0.0009	0.0057
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla B-5: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8516	0.7612	0.6367	0.5686
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6215	0.5365	0.2014	0.1504
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1362	0.1255	0.1448	0.1036
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9928	2.9577	2.9575	3.0258
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6568	0.3784	0.4426	0.4543
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1898	0.1525	0.2373	0.2024
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9896	0.9897	0.9902	0.9897
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2902	0.2872	0.2514	0.1910
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0448	0.0167	0.0193	0.0268
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla B-6: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7514	0.6248	0.5116	0.5156
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.2456	0.1021	0.0925	0.1914
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0179	0.0165	0.0173	0.0175
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.2363	3.2448	3.2398	3.2607
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.3138	0.2412	0.4317	0.2848
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.0540	0.0497	0.0526	0.0523
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9517	0.9504	0.9483	0.9508
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0242	0.0331	0.0369	0.0508
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0009	0.0028	0.0023	0.0025
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla B-7: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8216	0.7412	0.5619	0.4859
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.7016	0.6552	0.5623	0.4510
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0574	0.0651	0.0554	0.0643
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.1088	3.1004	3.0865	3.0872
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5583	0.5128	0.3785	0.3931
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1742	0.1954	0.1667	0.1939
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9877	0.9874	0.9882	0.9865
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2973	0.2387	0.3217	0.3480
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0053	0.0009	0.0084	0.0030
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla B-8: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.9216	0.8513	0.8010	0.7101
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.8032	0.7611	0.7050	0.6712
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0982	0.0984	0.0932	0.0876
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.0144	2.9848	2.9926	2.9911
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6189	0.4214	0.4433	0.4060
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2236	0.2068	0.2190	0.2746
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9914	0.9913	0.9914	0.9907
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2866	0.2933	0.2310	0.3106
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0008	0.0192	0.0087	0.0073
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla B-9: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.5$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5916	0.5811	0.4569	0.4082
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0600	0.0885	0.1191	0.2012
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0682	0.0581	0.0640	0.0644
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9147	2.8374	2.8587	2.9018
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1388	0.2168	0.2114	0.3468
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2000	0.1743	0.2354	0.2539
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.8956	0.8941	0.8959	0.8969
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0123	0.0994	0.0102	0.0720
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0045	0.0012	0.0095	0.0009
Aceptación	0.9889	0.9973	0.9894	0.9836

Tabla B-10: Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 2, p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5669	0.4263	0.4234	0.5390
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.4383	0.4439	0.4387	0.4512
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1626	0.1563	0.1625	0.1399
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.8347	2.8349	2.8027	2.8091
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5993	0.5202	0.4977	0.3949
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2146	0.2242	0.2571	0.2951
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9609	0.9609	0.9609	0.9608
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.5257	0.5011	0.3426	0.2256
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0004	0.0096	0.0020	0.0100
Aceptación	0.9899	0.9941	0.9888	0.9898

Tabla B-11: Errores cuadráticos medios con $n = 50, Z \sim \text{BIN}(6, 0.5), \sigma_T = 5, p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6538	0.5012	0.4153	0.5116
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6050	0.5366	0.4029	0.4462
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1866	0.1660	0.1765	0.2011
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.6705	2.6582	2.6812	2.7378
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.7059	0.3638	0.3506	0.5330
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3215	0.3091	0.3214	0.2370
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9815	0.9822	0.9823	0.9815
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.3332	0.2952	0.2930	0.2519
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0096	0.0048	0.0963	0.0285
Aceptación	0.9914	0.9872	0.9880	0.9961

Tabla B-12: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6396	0.5794	0.5266	0.4944
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0976	0.0598	0.1210	0.1326
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0463	0.0412	0.0448	0.0435
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.1640	3.1614	3.1643	3.1615
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1850	0.3065	0.3306	0.3191
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1392	0.1238	0.1259	0.1149
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.8968	0.8963	0.8977	0.8968
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0275	0.1975	0.0174	0.0246
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0066	0.0013	0.0017	0.0001
Aceptación	0.9990	1.00	1.00	1.00

Tabla B-13: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7025	0.6105	0.5897	0.4915
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5851	0.5509	0.4448	0.3510
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1085	0.1052	0.1125	0.0946
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.0834	3.0817	3.0726	3.0768
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.4896	0.5384	0.4047	0.3952
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3021	0.2922	0.3061	0.3144
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9615	0.9618	0.9614	0.9613
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.7532	0.6873	0.5011	0.4219
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0079	0.0049	0.0027	0.0027
Aceptación	0.9995	0.9995	1.00	1.00

Tabla B-14: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7682	0.6085	0.6337	0.5764
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5621	0.5366	0.4012	0.2512
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2041	0.2059	0.1954	0.1875
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9320	2.9277	2.9207	2.9263
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5775	0.3761	0.4391	0.5078
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2148	0.3157	0.3518	0.3349
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9820	0.9820	0.9819	0.9818
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.3018	0.2945	0.3098	0.2817
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0071	0.0035	0.0070	0.0455
Aceptación	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla B-15: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.7371	0.6230	0.6338	0.5407
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.1618	0.0746	0.1733	0.2010
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0233	0.0240	0.0243	0.0240
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.2269	3.2257	3.2217	3.2280
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.2504	0.2077	0.3592	0.2617
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.0699	0.0721	0.0731	0.0723
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9018	0.9022	0.9015	0.9024
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0209	0.1742	0.0273	0.0519
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0013	0.0005	0.0012	0.0035
Aceptación	1.00	0.9995	1.00	0.9984

Tabla B-16: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8128	0.7649	0.5514	0.5318
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.7010	0.5672	0.4448	0.2712
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0618	0.0641	0.0623	0.0605
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.1428	3.1353	3.1340	3.1364
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5195	0.5618	0.3732	0.3957
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1857	0.1895	0.1841	0.1841
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9643	0.9633	0.9635	0.9633
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.7569	0.5674	0.6412	0.5917
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0052	0.0005	0.0088	0.0017
Aceptación	0.9995	1.00	0.9995	0.9985

Tabla B-17: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.8299	0.7266	0.6307	0.5265
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.7017	0.6365	0.3516	0.3645
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1312	0.1251	0.1253	0.1169
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9777	2.9739	2.9809	2.9727
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6439	0.4151	0.3432	0.4535
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2841	0.2764	0.2687	0.2673
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9829	0.9829	0.9829	0.9829
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2893	0.2907	0.4369	0.3478
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0073	0.0401	0.0171	0.0092
Aceptación	0.9989	1.00	1.00	1.00

Tabla B-18: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.7$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6060	0.5091	0.4688	0.4432
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0354	0.0964	0.1217	0.1275
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0870	0.0851	0.0831	0.0815
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.4575	2.4644	2.4626	2.4641
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.0898	0.1324	0.1087	0.3658
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2495	0.2207	0.1958	0.1476
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9117	0.9344	0.9278	0.9391
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0038	0.0450	0.0033	0.0025
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0029	0.0011	0.0002	0.0014
Aceptación	0.7827	0.7992	0.7916	0.7894

Tabla B-19: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5847	0.5361	0.4674	0.5229
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5252	0.5330	0.4312	0.4956
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2060	0.2122	0.2032	0.1715
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.4079	2.3875	2.4417	2.3940
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.5316	0.5576	0.4634	0.3957
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3006	0.3147	0.2924	0.2256
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9686	0.9693	0.9672	0.9687
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.8006	0.7032	0.2402	0.2159
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0082	0.0018	0.0084	0.0129
Aceptación	0.7881	0.7898	0.8010	0.7840

Tabla B-20: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.4795	0.4118	0.4668	0.5094
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.4736	0.4252	0.3948	0.4292
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2382	0.2370	0.2407	0.2455
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.2766	2.2688	2.2599	2.2533
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.7511	0.5543	0.6052	0.8317
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3931	0.3870	0.3675	0.4104
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9862	0.9832	0.9833	0.9852
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.4427	0.2966	0.3000	0.1551
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0099	0.0025	0.0269	0.0052
Aceptación	0.7927	0.7898	0.7977	0.8042

Tabla B-21: Errores cuadráticos medios con $n = 50$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5531	0.5165	0.4729	0.4281
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0481	0.0818	0.1217	0.1456
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0347	0.0733	0.0736	0.0762
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.7480	2.7244	2.7649	2.7289
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1259	0.2086	0.1944	0.3562
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2150	0.2157	0.2021	0.1710
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.8916	0.8942	0.8945	0.8931
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0177	0.1017	0.0166	0.0716
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0050	0.0022	0.0015	0.0008
Aceptación	0.9656	0.9550	0.9560	0.9650

Tabla B-22: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5513	0.5205	0.4517	0.4402
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.4801	0.4776	0.4385	0.4293
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1768	0.1848	0.1746	0.1649
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.6914	2.6767	2.6212	2.6560
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6715	0.5860	0.4519	0.3951
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.3671	0.3421	0.3434	0.3889
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9619	0.9607	0.9599	0.9596
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.8564	0.8454	0.3003	0.2614
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0102	0.0083	0.0072	0.0095
Aceptación	0.9696	0.9549	0.9601	0.9662

Tabla B-23: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.5348	0.5800	0.4441	0.3865
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5666	0.5339	0.4512	0.4016
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2876	0.3173	0.3041	0.3067
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.4838	2.4952	2.5295	2.4856
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.7112	0.4652	0.4720	0.5395
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2813	0.2346	0.3289	0.2725
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9814	0.9807	0.9814	0.9822
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.2797	0.2943	0.2892	0.2915
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0177	0.0150	0.0202	0.0342
Aceptación	0.9596	0.9682	0.9602	0.9596

Tabla B-24: Errores cuadráticos medios con $n = 100$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6484	0.5706	0.4670	0.4257
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.0639	0.0667	0.1284	0.1529
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.0528	0.0565	0.0560	0.0559
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	3.0878	3.0858	3.0690	3.0733
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.1622	0.3301	0.2597	0.3377
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.1286	0.1123	0.1896	0.1501
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.8904	0.8896	0.8905	0.8896
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.0251	0.1642	0.0145	0.2010
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0029	0.0020	0.0044	0.0026
Aceptación	0.9974	0.9959	0.9969	0.9979

Tabla B-25: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 2$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6501	0.5751	0.5304	0.4920
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.5695	0.4344	0.3426	0.2710
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.1406	0.1327	0.1369	0.1273
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.9631	3.0085	3.0016	3.0047
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6565	0.6177	0.4125	0.3952
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2562	0.2621	0.2950	0.2186
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9587	0.9589	0.9592	0.9587
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.7215	0.5983	0.6815	0.5012
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0036	0.0125	0.0054	0.0061
Aceptación	0.9969	0.9990	0.9980	0.9980

Tabla B-26: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 5$, $p = 0.9$

	β			
	-0.9	-0.7	-0.5	-0.3
Error($\widehat{\beta}_{\text{int}}, \beta$)	0.6238	0.5764	0.4579	0.4902
Error($\widehat{\beta}_{\text{biv}}, \beta$)	0.6096	0.5362	0.3003	0.3327
Error($\widehat{\beta}, \beta$)	0.2197	0.2245	0.2040	0.2455
Error($\widehat{\beta}_{0\text{int}}, \beta_0$)	2.8200	2.8270	2.8223	2.8338
Error($\widehat{\beta}_{0\text{biv}}, \beta_0$)	0.6831	0.3683	0.3456	0.5328
Error($\widehat{\beta}_0, \beta_0$)	0.2894	0.2853	0.2754	0.2241
Error($\widehat{\sigma}_{\text{int}}, \sigma$)	0.9806	0.9808	0.9808	0.9808
Error($\widehat{\sigma}_{\text{biv}}, \sigma$)	0.3205	0.2957	0.2791	0.2115
Error($\widehat{\sigma}, \sigma$)	0.0279	0.0086	0.0097	0.0138
Aceptación	0.9995	0.9974	0.9964	0.9985

Tabla B-27: Errores cuadráticos medios con $n = 200$, $Z \sim \text{BIN}(6, 0.5)$, $\sigma_T = 10$, $p = 0.9$

Bibliografía

- Allison, P. D. (1995), *Survival Analysis Using the SAS System: A Practical Guide*, Springer-Verlag, New York.
- Anaya, J., Pineda, R., Gómez, L., Galarza, C., Rojas, A. & Martín, J. (2006), *Artritis Reumatoide Bases Moleculares, Clínicas y Terapéuticas*, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín.
- Betensky, R., Lindsey, J., Ryan, L. & Wand, M. (2002), 'A local likelihood proportional hazards model for interval censored data', *Statistics in Medicine* **21**, 263–275.
- Calle, M. & Gómez, G. (2005), 'A semiparametric hierarchical method for a regression model with an interval-censored covariate', *Australian and New Zealand Journal of Statistics* **47**, 351–364.
- Chang, C. H. & Weissfeld, L. A. (1999), 'Normal approximation diagnostics for the Cox model', *Biometrics* **55**, 1114–1119.
- Chen, C. H. & Wang, P. C. (1991), 'Diagnostic plots in Cox's regression model', *Biometrics* **47**, 841–850.
- Cheng, R. & Iles, T. (1983), 'Confidence bands for cumulative distribution functions of continuous random variables', *Technometrics* **25**(1), 77–86.
- Cheng, R. & Iles, T. (1988), 'One-sided confidence bands for cumulative distribution functions', *Technometrics* **30**(1), 155–159.
- Clayton, D. G. (1978), 'A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence', *Biometrika* **65**, 141–152.
- Cook, R. D. & Tsai, C. L. (1990), 'Diagnostics for assessing the accuracy of normal approximations in exponential family nonlinear models', *Journal of the American Statistical Association* **85**, 770–777.
- Cook, R. & Goldberg, M. (1986), 'Curvatures for parameter subsets in nonlinear regression', *Annals of Statistics* **14**, 1399–1418.

- Costigan-Eaves, P. & Macdonald-Ross, M. (1990), ‘William Playfair (1759-1823)’, *Statistical Science* **5**(3), 318–326.
- Cox, D. R. (1972), ‘Regression models and life tables (with discussion)’, *Journal of the Royal Statistical Society, series B* **34**, 187–220.
- De Gruttola, V. & Lagakos, S. (1989), ‘Analysis of doubly censored survival data, with application to AIDS’, *Biometrics* **45**, 1–11.
- Dempster, A. P., Laird, N. M. & Rubin, D. B. (1977), ‘Maximum likelihood estimation from incomplete data via the EM algorithm’, *Journal of the Royal Statistical Society. Series B* **39**, 1–22.
- Dorey, F. J., Little, R. & Schenker, N. (1993), ‘Multiple imputation for threshold-crossing data with interval censoring’, *Statistics in Medicine* **12**, 1589–1603.
- Efron, B. (1967), The two sample problem with censored data, Technical report, University of California Press.
- Escobar, L. A., Hong, Y. & Meeker, W. Q. (2009), ‘Simultaneous confidence bands and regions for log-location-scale distributions with censored data’, *Journal of Statistical Planning and Inference* **139**(9), 3231–3245.
- Finkelstein, D. (1986), ‘A proportional hazards model for interval-censored failure time data’, *Biometrics* **42**, 845–854.
- Frank, M. J. (1979), ‘On the simultaneous associativity of $f(x, y)$ and $x + y - f(x, y)$ ’, *Aequationes Mathematicae* **19**, 194–226.
- Frankel, P. & Longmate, J. (2002), ‘Parametric models for accelerated and long-term survival: a comment on proportional hazards’, *Statistics in Medicine* **21**, 3279–3289.
- Frees, E. & Valdez, E. A. (1998), ‘Understanding relationships using copulas’, *North American Actuarial Journal* **2**(1), 1–25.
- Frees, E. W., Carrière, J. F. & Valdez, E. A. (1996), ‘Annuity valuation with dependent mortality’, *Journal of Risk and Insurance* **63**(2), 229–261.
- Frees, E. W. & Wang, P. (2005), ‘Credibility using copulas’, *North American Actuarial Journal* **9**(2), 31–48.
- Gentleman, R. & Vandal, A. C. (2001), ‘Computational algorithms for censored-data problems using intersection graphs’, *Journal of Computational and Graphical Statistics* **10**, 403–421.

- Goetghebeur, E. & Ryan, L. (2000), 'Semiparametric regression analysis of interval-censored data', *Biometrics* **56**, 1139–1144.
- Gumbel, E. J. (1960), 'Bivariate exponential distributions', *Journal of the American Statistical Association* **55**, 698–707.
- Hodges, J. S. (1987), 'Assessing the accuracy of normal approximations', *Journal of the American Statistical Association* **82**, 149–154.
- Hougaard, P. (1999), 'Fundamentals of survival data', *Biometrics* **55**, 13–22.
- Hutton, J. & Monaghan, P. (2002), 'Choice of parametric accelerated life and proportional hazards model for survival data: asymptotic results', *Lifetime Data Analysis* **8**, 375–393.
- Jeng, S. & Meeker, W. Q. (2001), 'Parametric simultaneous confidence bands for cumulative distributions from censored data', *Technometrics* **43**(4), 450–461.
- Jennings, D. (1986), 'Judging inference adequacy in logistic regression', *Journal of the American Statistical Association* **81**, 471–476.
- Joe, H. (1997), *Multivariate Models and Dependence Concepts*, Chapman and Hall/CRC, New York.
- Joly, P. & Commenges, D. (1999), 'A penalized likelihood approach for a progressive three-state model with censored and truncated data: Application to AIDS', *Biometrics* **55**, 887–890.
- Jonker, M. & Boomsma, D. (2010), 'A frailty model for (interval) censored family survival data, applied to the age at onset of non-physical problems', *Lifetime Data Anal* **16**(3), 299–315.
- Kaplan, E. L. & Meier, P. (1958), 'Nonparametric estimation from incomplete observations', *Journal of the American statistical association* **53**, 457–481.
- Kendall, M. G. (1938), 'A new measure of rank correlation', *Biometrika* **30**, 81–93.
- Kim, M. Y., De Gruttola, V. & Lagakos, S. (1993), 'Analyzing doubly censored data with covariates, with application to AIDS', *European Journal of Operation Research* **49**, 13–22.
- Klein, J. & Moeschberger, M. (1997), *Survival Analysis*, Springer, New York.
- Kruskal, W. H. (1958), 'Ordinal measures of association', *Journal of the American Statistical Association* **53**(284), 814–861.

- Lawless, J. & Babineau, D. (2006), 'Models for interval censoring and simulation-based inference for lifetime distributions', *Biometrika* **93**, 671–686.
- Lindsey, J. (1998), 'A study of interval censoring in parametric regression models', *Lifetime Data Analysis* **4**, 329–354.
- Meeker, W. & Escobar, L. (1992), 'Assessing influence in regression analysis with censored data', *Biometrics* **48**, 507–528.
- Meeker, W. & Escobar, L. (1998), *Statistical Methods for Reliability Data*, John Wiley and Sons, Inc, New York.
- Mood, A. M., Graybill, E. A. & Boes, D. C. (1973), *Introduction to the Theory of Statistics*, McGraw-Hill, New York.
- Nair, V. N. (1984), 'Confidence bands for survival functions with censored data: A comparative study', *Technometrics* **46**(3), 265–275.
- Nardi, A. & Schemper, M. (2003), 'Comparing Cox and parametric models in clinical studies', *Statistics in Medicine* **22**, 3597–3610.
- Nelder, J. & Mead, R. (1965), 'A simplex method for function minimization', *Computer Journal* **7**, 308–313.
- Nelsen, R. B. (2006), *An Introduction to Copulas*, second edition, Springer, New York.
- Odell, P., Anderson, K. & D'Agostinho, R. (1992), 'Maximum likelihood estimation for interval censored data using a Weibull based accelerated failure time model', *Biometrics* **48**, 951–959.
- Pan, W. (2000), 'A multiple imputation approach to Cox regression with interval-censored data', *Biometrics* **56**, 199–203.
- Peto, R. (1973), 'Experimental survival curves for interval-censored data', *Journal of the Royal Statistical Society, Series C* **22**, 86–91.
- Rojas, A., Diaz, F. J., Calvo, E., Salazar, J. C., Iglesias, A., Mantilla, R. D. & Anaya, J. M. (2009), 'Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis', *Journal of Autoimmunity* **32**, 64–69.
- Rosales, L. F. & Salazar, J. C. (2006), Estimaciones de funciones de intensidad en un modelo de 3 estados en presencia de doble censura, Master's thesis, Universidad Nacional De Colombia, Sede Medellín, Posgrado En Estadística.

- Rucker, G. & Messerer, D. (1988), 'Remission duration: an example of interval-censored observation', *Statistics in Medicine* **7**, 1139–1145.
- Schick, A. & Yu, Q. (2000), 'Consistency of the GMLE with mixed case interval-censored data', *Scandinavian Journal of Statistics* **27**, 45–55.
- Shao, J. (2003), *Mathematical Statistics*, second edn, Springer Verlag, New York.
- Turnbull, B. W. (1974), 'Nonparametric estimation of a survivorship function with doubly censored data', *Journal of the American statistical association* **69**, 169–173.
- Turnbull, B. W. (1976), 'The empirical distribution function with arbitrarily grouped censored and truncated data', *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* **38**, 290–295.
- van der Heijde, D. (1999), 'How to read radiographs according to the Sharp/Van der Heijde method', *Journal Rheumatology* **26**, 743–745.
- Wainer, H. (1981), 'Graphical data analysis', *Annual Review of Psychology* **32**, 191–204.
- Waller, L. A. & Turnbull, B. W. (1992), 'Probability Plotting with censored data', *The American Statistician* **46**, 5–12.
- Woodward, M. (2005), *Epidemiology: study design and data analysis*, Chapman and Hall/CRC, New York.
- Yan, J. (2006), Multivariate modeling with copulas and engineering applications, in H. Pham, ed., 'Handbook in Engineering Statistics', first edition, Springer, New York, pp. 973–989.
- Zhang, Z. (2009), 'A class of transformed regression models for interval censoring', *Statistical Modelling* **9**(4), 259–297.
- Zhao, K. & Steffey, D. (2009), 'Analysis of field performance using interval-censored incident data', *IEEEXplore* (Retrieved November 23 2011, from <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?arnumber=04914647>).