

03061

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

3

UNIDAD ACADÉMICA DE LOS CICLOS PROFESIONAL Y DE  
POSGRADO DEL COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

MODELOS DE RIESGO TIPO *FRAILTY*  
PARA POBLACIONES HETEROGÉNEAS

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN ESTADÍSTICA E  
INVESTIGACIÓN DE OPERACIONES  
P R E S E N T A :  
MAT. SAUL / SALAZAR BARBOSA

MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# AGRADECIMIENTOS

En el horizonte del tiempo que tuvo que pasar para llevar a buen término este trabajo, aprovecho la oportunidad de agradecer a todas las instituciones y personas que lo hicieron posible.

De manera especial expreso mi gratitud a la Dra. Belem Trejo Valdivia por permitirme trabajar bajo su dirección y su desinteresada labor en compartir sus conocimientos.

Asimismo, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y sus valiosas sugerencias, agradezco también a los investigadores: Dra. Silvia Ruíz-Velazco Acosta, Dr. Raúl Rueda Díaz del Campo, Dr. José María González-Barrios Murguía y M. En C. José Salvador Zamora Muñoz.

Agradezco al IIMAS-UNAM, a sus investigadores y a la Coordinación del Postgrado, por las facilidades prestadas y permitirme utilizar su infraestructura física e intelectual para poder realizar mis estudios.

A todas las personas que me concedieron su amistad y entusiasmo durante mi estancia en la ciudad de México permitiéndome conocer la calidad humana de sus habitantes: especialmente a mis compañeros y compañeras de postgrado, a los investigadores, profesores y alumnos de la UNAM, a mis estimados compañeros de Banamex.

Finalmente, a todos los que por razones obvias no he nombrado pero que ocupan un espacio en mi parrandera memoria.

# DEDICATORIA

A mis padres, Juan y María, por su amor, cariño y comprensión y por darme el mejor ejemplo de vida.

A mi enorme y numerosa familia, cuyos nombres no escribo por razones de espacio, que saben que, aunque separados por la distancia, siempre los llevo en mi corazón.

A Alma Saharaí, quien es la protagonista de mi vida y cuyo destino está unido al mío, por estar a mi lado en las buenas y en las malas.

A mi otra familia, que me ha hecho el honor de aceptarme como un miembro más, sin imaginar a lo que se exponían.

A todas las grandes personas que he conocido en mi vida y que desinteresadamente me han ofrecido su amistad.

*Entreteneos aquí con la esperanza.  
El júbilo del día que vendrá  
os germina en los ojos como una luz reciente.  
Pero ese día que vendrá no ha de venir: es éste.*

Jaime Sabines

# ÍNDICE

ÍNDICE DE GRÁFICAS	iii
INTRODUCCIÓN	1
<b>CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
1.1 INTRODUCCIÓN	4
1.2 HETEROGENEIDAD Y MODELOS <i>FRAILTY</i>	6
1.3 RELACIONES Y RESULTADOS BÁSICOS	9
<b>CAPÍTULO 2 DISTRIBUCIONES <i>HOUGAARD I</i></b>	<b>15</b>
2.1 INTRODUCCIÓN	15
2.2 MIEMBROS PARTICULARES DE LA FAMILIA	18
2.2.1 Distribución Gama	18
2.2.2 Distribución Gaussiana Inversa	23
2.2.3 Distribución Poisson	29
2.2.4 Distribución en dos puntos	35
2.3 INFERENCIA PARA LA FAMILIA <i>HOUGAARD I</i>	41
<b>CAPÍTULO 3 DISTRIBUCIONES <i>HOUGAARD II</i></b>	<b>63</b>
3.1 INTRODUCCIÓN	63
3.2 CONSTRUCCIÓN Y PROPIEDADES DE LA FAMILIA	64
3.3 RELACIONES FUNCIONALES PARA LA FAMILIA <i>HOUGAARD II</i>	68
3.4 INFERENCIA PARA LA FAMILIA <i>HOUGAARD II</i>	73
<b>CAPÍTULO 4 DISTRIBUCIONES <i>AALEN</i></b>	<b>80</b>
4.1 INTRODUCCIÓN	80
4.2 CONSTRUCCIÓN Y PROPIEDADES DE LA FAMILIA <i>AALEN</i>	81

4.3	RELACIONES FUNCIONALES PARA LA FAMILIA <i>AALEN</i>	84
4.4	INFERENCIA PARA LA FAMILIA <i>AALEN</i>	90
<b>CAPÍTULO 5</b>	<b>DISTRIBUCIONES <i>ROCHA</i></b>	<b>108</b>
5.1	INTRODUCCIÓN	108
5.2	CONSTRUCCIÓN Y PROPIEDADES DE LA FAMILIA <i>ROCHA</i>	108
5.3	RELACIONES FUNCIONALES PARA LA FAMILIA <i>ROCHA</i>	111
<b>CAPÍTULO 5</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>118</b>
<b>APÉNDICE</b>		<b>120</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>		<b>124</b>

# ÍNDICE DE GRÁFICAS

## • Familia *Hougaard I*

Gráfica 2.1	$E(Z T)$ para la distribución $\Gamma(z; 1/\delta, 1/\delta)$
Gráfica 2.2	$CV^2(Z T)$ para la distribución $\Gamma(z; 1/\delta, 1/\delta)$
Gráfica 2.3	$E(Z T+)$ para la distribución $\Gamma(z; 1/\delta, 1/\delta)$
Gráfica 2.4	$CV^2(Z T+)$ para la distribución $\Gamma(z; 1/\delta, 1/\delta)$
Gráfica 2.5	$E(Z T)$ para la distribución $GI(z; \beta, \beta)$
Gráfica 2.6	$CV^2(Z T)$ para la distribución $GI(z; \beta, \beta)$
Gráfica 2.7	$E(Z T+)$ para la distribución $GI(z; \beta, b)$
Gráfica 2.8	$CV^2(Z T+)$ para la distribución $GI(z; \beta, \beta)$
Gráfica 2.9	$E(Z T)$ para la distribución $Poisson(z; -exp(\beta))$
Gráfica 2.10	$CV^2(Z T)$ para la distribución $Poisson(z; -exp(\beta))$
Gráfica 2.11	$E(Z T)$ para la distribución $Poisson Truncada(z; -exp(\beta))$
Gráfica 2.12	$CV^2(Z T)$ para la distribución $Poisson Truncada(z; -exp(\beta))$
Gráfica 2.13	$E(Z T)$ para la distribución $Dos Puntos(z; a=1, b, \beta=1)$
Gráfica 2.14	$CV^2(Z T)$ para la distribución $Dos Puntos(z; a=1, b, \beta=1)$
Gráfica 2.15	$E(Z T+)$ para la distribución $Dos Puntos(z; a=1, b, \beta=1)$
Gráfica 2.16	$CV^2(Z T+)$ para la distribución $Dos Puntos(z; a=1, b, \beta=1)$

## Distribución de Tiempos de vida: Exponencial. Sin censura.

Gráfica 2.17.a	Distribución muestral de $\lambda$ , según $n$ , con $\delta = 0$
Gráfica 2.17.b	Normalidad para la distribución de $\lambda$ , para $n = 500$ y $\delta = 0$
Gráfica 2.18.a	Distribución muestral de $\delta$ según $n$ , con $\delta = 0$
Gráfica 2.18.b	Normalidad para la distribución de $\delta$ , para $n = 500$ y $\delta = 0$
Gráfica 2.19.a	Distribución muestral de $\delta$ , según $n$ , con $\delta = 0.25$
Gráfica 2.19.b	Normalidad para la distribución de $\delta$ , para $n = 500$ y $\delta = 0.25$
Gráfica 2.19.c	Función de log verosimilitud: <i>frailty</i> Gamma y distribución de tiempos de vida Exponencial y sin censura.
Gráfica 2.19.d	Función de log verosimilitud: <i>frailty</i> Gamma y distribución de tiempos de vida Exponencial y con censura.

**Distribución de Tiempos de vida: Weibull. Sin censura,  $\delta = 0$  y  $\gamma = 1.50$ .**

Gráfica 2.20.a	Distribución muestral de $\lambda$ , según $n$ .
Gráfica 2.20.b	Normalidad para la distribución de $\lambda$ , para $n = 500$ .
Gráfica 2.21.a	Distribución muestral de $\gamma$ , según $n$ .
Gráfica 2.21.b	Normalidad para la distribución de $\gamma$ , para $n = 500$ .
Gráfica 2.22.a	Distribución muestral de $\delta$ , según $n$ .
Gráfica 2.22.b	Normalidad para la distribución de $\delta$ , para $n = 500$ .

• **Familia *Hougaard II***

Gráfica 3.1	$E(Z T)$ para la distribución <i>Hougaard II</i> ( $z; \alpha, \delta=1, \beta=0.5$ )
Gráfica 3.2	$CV^2(Z T)$ para la distribución <i>Hougaard II</i> ( $z; \alpha, \delta=1, \beta=0.5$ )
Gráfica 3.3	$E(Z T+)$ para la distribución <i>Hougaard II</i> ( $z; \alpha, \delta=1, \beta=0.5$ )
Gráfica 3.4	$CV^2(Z T+)$ para la distribución <i>Hougaard II</i> ( $z; \alpha, \delta=1, \beta=0.5$ )

**Distribución de Tiempos de vida: Exponencial. Sin censura y  $\alpha = 0$ .**

Gráfica 3.5.a	Distribución muestral de $\lambda$ , según $n$ .
Gráfica 3.5.b	Normalidad para la distribución de $\lambda$ , para $n = 500$ .
Gráfica 2.6.a	Distribución muestral de $\alpha$ , según $n$ .
Gráfica 2.6.b	Normalidad para la distribución de $\alpha$ , para $n = 500$ .

• **Familia *Aalen***

Gráfica 4.1	$E(Z T)$ para la distribución <i>Aalen</i> ( $z; \alpha, \delta=1$ )
Gráfica 4.2	$CV^2(Z T)$ para la distribución <i>Aalen</i> ( $z; \alpha, \delta=1$ )
Gráfica 4.3	$E(Z T+)$ para la distribución <i>Aalen</i> ( $z; \alpha, \delta=1$ )
Gráfica 4.4	$CV^2(Z T+)$ para la distribución <i>Aalen</i> ( $z; \alpha, \delta=1$ )

**Distribución de Tiempos de vida: Exponencial. Sin censura.**

Gráfica 4.5.a	Distribución muestral de $\lambda$ , según $n$ , con $\delta = 0$ .
Gráfica 4.5.b	Normalidad para la distribución de $\lambda$ para $n = 500$ .
Gráfica 4.6.a	Distribución muestral de $\delta$ , según $n$ , con $\delta = 0$ .
Gráfica 4.6.b	Normalidad para la distribución de $\delta$ , para $n = 500$ .



Gráfica 4.7.a	Distribución muestral de $\lambda$ , según $n$ , con $\delta = 0.10$ .
Gráfica 4.7.b	Normalidad para la distribución de $\lambda$ , para $n = 500$ .
Gráfica 4.8.a	Distribución muestral de $\delta$ , según $n$ , con $\delta = 0.10$ .
Gráfica 4.8.b	Normalidad para la distribución de $\delta$ , para $n = 500$ .

**Distribución de Tiempos de vida: Weibull. Sin censura,  $\delta = 0$  y  $\gamma = 5.0$ .**

Gráfica 4.9.a	Distribución muestral de $\lambda$ , según $n$ .
Gráfica 4.9.b	Gráfica de normalidad para $\lambda$ , para $n = 500$ .
Gráfica 4.10.a	Distribución muestral de $\gamma$ , según $n$ .
Gráfica 4.10.b	Gráfica de normalidad para $\gamma$ , para $n = 500$ .
Gráfica 4.11.a	Distribución muestral de $\delta$ , según $n$ .
Gráfica 4.11.b	Gráfica de normalidad para $\delta$ , para $n = 500$ .

• **Familia Rocha**

Gráfica 5.1	$E(Z   T)$ para la distribución $Rocha(z; \alpha, \delta=1, \beta=1)$
Gráfica 5.2	$CV^2(Z   T)$ para la distribución $Rocha(z; \alpha, \delta=1, \beta=1)$
Gráfica 5.3	$E(Z   T^+)$ para la distribución $Rocha(z; \alpha, \delta=1, \beta=1)$
Gráfica 5.4	$CV^2(Z   T^+)$ para la distribución $Rocha(z; \alpha, \delta=1, \beta=1)$

# Introducción

En la Estadística como en muchos otros campos de la ciencia, cuando se construyen modelos para describir y estudiar los fenómenos de interés, frecuentemente es necesario proceder usando algunos supuestos. En el ámbito del análisis estadístico de datos de supervivencia uno de los supuestos más usuales es que la población bajo estudio es homogénea, aunque en la práctica sea una suposición fuertemente cuestionable. Es un hecho que los individuos que constituyen esa población, inevitablemente pueden presentar diferentes grados de susceptibilidad a un fenómeno determinado, provocando que algunos de ellos sean más propensos a sufrir cierto evento antes que otros.

Con la finalidad de tomar en cuenta la heterogeneidad presente en la población, se han propuesto modelos que intentan describirla a través de covariables que pueden ser observadas. Los modelos conocidos como Riesgos Competitivos o Riesgos Proporcionales, son un ejemplo. La realidad es que la imposibilidad de registrar todos los factores de riesgo relevantes conduce a la existencia de heterogeneidad no observable, o no observada, que se manifiesta sólo de manera indirecta. La omisión de estos elementos de heterogeneidad pueden distorsionar lo que se observa, produciendo resultados confusos y conduciendo a conclusiones ambiguas, tal como lo evidencian distintos trabajos, ver por ejemplo Manton, et al.(1986) y Aalen(1988).

El objetivo principal de esta tesis es estudiar un modelo alternativo que nos permita incluir la heterogeneidad existente en la población de interés y que es, de alguna manera, una generalización del modelo de Riesgos Proporcionales (Cox y Oakes, 1984). El modelo al cual nos referimos involucra una variable aleatoria  $Z$ , llamada *frailty*, que describe el riesgo para individuos con *frailty* o susceptibilidad igual a un valor  $z$ , denotado por  $\mu(t|z)$ , y que afecta a la función de riesgo básica  $\mu(t|z = 1)$  de manera multiplicativa.

Debido a su amplio uso, el término *frailty* será usado para indicar la vulnerabilidad individual, aunque la terminología no sea adecuada en algunos casos. Determinar cómo es la heterogeneidad en la población de sobrevivientes y en la población de los que mueren a un tiempo  $t$  es fundamental para el estudio del mecanismo del proceso de selección de la población. Las

propiedades de cerradura de la *frailty* condicional entre los que mueren y entre los sobrevivientes, denotadas en este trabajo por  $Z|T$  y  $Z|T+$ , se estudiaron por primera vez en Vaupel, et al.(1979) y sirven de pauta para la construcción de familias distribucionales más grandes.

Desde que Vaupel, et al.(1979) propusieron este tipo de modelos y analizaron los resultados obtenidos usando una distribución *frailty* Gamma, se han realizado investigaciones involucrando otras distribuciones. En esta tesis se estudian cuatro diferentes familias de distribuciones, algunas de las cuales se construyen de tal manera que exhiban las mencionadas propiedades de cerradura. Para fines de comparación, las familias estudiadas se someten a un análisis similar, dedicando un capítulo entero a cada una de ellas.

El primer capítulo contiene diversas relaciones y resultados básicos que se usarán a lo largo de este trabajo. De manera específica, se proporciona un resumen de las ideas básicas del análisis de supervivencia y se describen las propiedades de cerradura mencionadas anteriormente. Es en ese primer capítulo donde se define formalmente el modelo *frailty* multiplicativo que nos interesa y se mencionan algunos de los trabajos en que se ha utilizado este modelo.

En el Capítulo 2 nos ocupamos de la familia de distribuciones *frailty*, propuesta en Hougaard(1984) y que llamaremos *Hougaard I*. En la primera sección se revisan las características de supervivencia generales y algunos resultados sobresalientes como las propiedades de cerradura de las distribuciones condicionales de  $Z|T$  y  $Z|T+$ . En la Sección 2, se examinan casos particulares de la familia *Hougaard I* y se explora el patrón de comportamiento de la población susceptible de ser modelada por alguno de los miembros particulares. Finalmente, en la Sección 3, se procede con la estimación de los parámetros involucrados y se analizan sus propiedades distribucionales vía simulación, eligiendo para esto a un miembro particular de la familia, a saber, la distribución Gamma.

El mismo autor que propone la familia *Hougaard I*, presenta una nueva clase de distribuciones *frailty* triparamétricas, Hougaard(1984), que analizamos en el Capítulo 3. Esta familia, que denominamos *Hougaard II*, es una generalización de las distribuciones estables no negativas, es de tipo exponencial natural en uno de los parámetros y es caracterizada por su transformada de Laplace. En la primera sección se discuten propiedades deseables para una familia de distribuciones *frailty*, para que en la Sección 2, después de una breve revisión de las distribuciones estables no negativas, se proceda con la construcción de la familia *Hougaard II*. En la Sección 3 se examinan algunas de las propiedades de supervivencia de la familia y, con el modelo *frailty* multiplicativo y mediante métodos de simulación, se lleva a cabo un análisis similar al del capítulo anterior para la familia *Hougaard I*.

En el Capítulo 4 se examina otra familia de distribuciones, que se obtiene al extender parte de la *Hougaard II* considerada en el capítulo 3. Se advierte que tal extensión permite que parte de la población no sea susceptible a la falla en cuestión. La familia, que llamamos *Aalen*, contiene como miembros particulares a algunas parametrizaciones de las distribuciones Gamma, Gaussiana Inversa y Degenerada. En la Sección 3 se lleva a cabo un estudio de las propiedades de supervivencia que se manifiestan cuando se usa una distribución *frailty* tipo *Aalen* y al final del capítulo se procede a hacer un análisis similar al que se sometieron las dos familias anteriores, utilizando métodos de simulación.

En el Capítulo 5 nos ocupamos de una nueva familia de distribuciones triparamétricas propuesta por Simões(1992), que llamamos familia *Rocha*. Esta familia posee, entre otras propiedades deseables, la de establecer un umbral inferior para la *frailty*, que representa el valor mínimo de susceptibilidad a la falla que pueden poseer los individuos y que se debe a diversas causas que no pueden evitarse o prevenirse. Mediante un mecanismo similar, como la familia *Hougaard II* se construye a partir de las distribuciones estables, Simões(1992) deriva su familia a partir de la distribución Pareto. Al final del capítulo se lleva a cabo un estudio de las propiedades de supervivencia cuando se usa una distribución *frailty* tipo *Rocha*.

Finalmente, las conclusiones del trabajo se presentan en el Capítulo 6. Como nota principal mencionamos que en todos los casos simulados los resultados empíricos obtenidos son razonablemente compatibles con los resultados de máxima verosimilitud. Por otro lado, es evidente la necesidad de realizar estudios más profundos y seguir construyendo familias de distribuciones *frailty* alternativas o modelos que permitan incluir la heterogeneidad de una manera distinta al modelo analizado en esta tesis.

# 1 Antecedentes

## 1.1 Introducción

El objeto de estudio del Análisis de Supervivencia es modelar el tiempo que transcurre entre la ocurrencia de dos eventos completamente determinados, donde el segundo de éstos se conoce con el nombre genérico de falla o muerte del individuo. Una dificultad especial, que se presenta habitualmente al tratar con datos de supervivencia, consiste en que algunos individuos no pueden ser observados continuamente todo el tiempo hasta que mueren o fallan. Esa información incompleta, conocida como censurada y que es generada mediante diversos mecanismos, puede deberse a causas muy variadas, según el contexto del estudio.

En la mayoría de los estudios que se realizan en Análisis de Supervivencia la clase de censura que se presenta es la catalogada como censura por la derecha; esto es, sobre algunos individuos sólo se sabe que el tiempo de supervivencia es mayor que el tiempo de censura observado. Sin embargo también existe, aunque se presente con poca frecuencia, la censura por la izquierda. En este caso lo que se sabe es que el tiempo de supervivencia es menor que el tiempo de censura observado.

Los datos de tiempos de vida pueden surgir en distintas actividades humanas, como lo ilustran los siguientes ejemplos.

En algunos estudios médicos sobre enfermedades mortales se está interesado en el periodo que sobrevive un individuo que ha contraído alguna enfermedad específica, medido desde el momento del diagnóstico o alguna otra fecha llamada tiempo de entrada al estudio. En el contexto de este problema es claro por qué a las herramientas y métodos usados para analizar tiempos de vida se les da el nombre de Análisis de Supervivencia. Es común que el interés central sea comparar distintos tratamientos para una enfermedad usando las distribuciones de los tiempos de vida de pacientes enfermos que son sometidos a dichos tratamientos.

Aalen(1987) presenta dos situaciones en las que aplica la metodología de supervivencia y donde el segundo evento no es la muerte del individuo. En el primer caso se ocupa de datos del periodo de tiempo que necesitaron distintas parejas para conseguir el embarazo, después de interrumpirse el uso de un anticonceptivo específico. El segundo caso involucra el tiempo, medido en días, que transcurre para la expulsión o remoción del dispositivo intrauterino (DIU), a partir del momento en que fue insertado.

En el estudio de fenómenos económicos o sociales también se utilizan las herramientas de análisis de supervivencia. Por ejemplo, Narendranathan y Stewart(1993) modelan la probabilidad de que una persona desempleada consiga un trabajo después de permanecer una cierta temporada fuera del mercado laboral. Tomando en cuenta varios aspectos del problema, el análisis de supervivencia proporciona modelos adecuados para estudiar los periodos en que los individuos permanecen desempleados.

Cuando los sujetos bajo estudio no son seres vivos, al análisis de supervivencia se le conoce con el nombre de Confiabilidad. Frecuentemente, como parte de programas de control de calidad, diversos artículos manufacturados tales como componentes mecánicos, eléctricos o electrónicos son sometidos a pruebas de tiempos de vida útil. Estos programas tienen como principal interés el obtener información acerca de su tiempo de duración. En la práctica, esto se hace poniendo a los artículos en operación y observarlos hasta que fallen.

En un estudio particular, el tipo de censura presente y el mecanismo que la genera dependerán fundamentalmente de los objetivos del problema y de la manera como se conduce el estudio. En la práctica, como sucede en algunos de los ejemplos anteriores, se pueden tener varios tipos de censura a la vez. Es natural pensar que la elección de los modelos de supervivencia usados dependerá también del mecanismo de censura y del tipo de censura. En este trabajo se utilizará la censura aleatoria por la derecha que se explicará enseguida, aunque recomendamos recurrir a Lawless(1982) para ahondar en este y otros tipos o mecanismos de censura.

La censura aleatoria ocurre independientemente de la voluntad del investigador y corresponde a los casos en los cuales el individuo abandona el estudio, sufre un evento que no es el de interés, permanece vivo al finalizar el estudio, etc. De manera concreta podemos caracterizar el modelo de censura aleatoria de la siguiente manera.

Suponga que, en ausencia de censura, el  $i$ -ésimo individuo en una muestra de tamaño  $n$  tiene como tiempo de falla a  $T_i^o$ , una variable aleatoria (abreviada como v.a.). Supongamos también que hay un periodo de observación de duración aleatoria,  $C_i$ , tal que se deja de observar al individuo exactamente en  $C_i$  si aún no ha ocurrido la falla. Entonces las observaciones son realmente las parejas de v.a.i.i.d. formadas por  $(T_i, d_i)$ , donde  $T_i = \min(T_i^o, C_i)$  y  $d_i$  es la variable indicadora de falla (o no censura) definida como  $d_i = 1$  si  $T_i^o \leq C_i$  y  $d_i = 0$  en otro caso.

Usualmente en el análisis de supervivencia básico se considera que se estudia una población homogénea. Esto conduce a que las v.a. de los tiempos de falla son idénticamente distribuidas para todos los individuos pertenecientes a dicha población. Una manera de estudiar esta variable aleatoria (univariada y usualmente continua) no negativa  $T$  es a través de la función de riesgo. Esta función, denotada por  $\mu(t)$ , se define por la expresión

$$\mu(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T \leq t+h | T \geq t]}{h},$$

la cual representa la tasa instantánea de falla  $y$ , por la definición de probabilidad condicional, es igual a la función de densidad  $f(t)$  dividida por la función de supervivencia. Esta última, conocida también como función de Confiabilidad, se define a su vez como

$$S(t) = 1 - F(t) \quad ,$$

o sea, uno menos la función de distribución  $F(t)$  de la variable  $T$ . Cada una de estas funciones arriba mencionadas son útiles en el análisis de supervivencia y además guardan estrecha relación entre sí, de tal manera que el conocimiento de una de ellas hace posible calcular las demás, ver por ejemplo Cox y Oakes(1984). Para el caso en que  $T$  es una v.a. discreta o mixta esas funciones se definen de manera análoga.

El conocimiento del comportamiento o naturaleza de la función de riesgo es de vital importancia en la selección de un modelo de supervivencia adecuado para solucionar nuestro problema. Algunas formas particulares pueden ser útiles debido a que proporcionan representaciones flexibles o a que son sugeridas por algún argumento de tipo teórico. Una vez que se ha especificado el modelo a usar, se procede a calcular la función de verosimilitud, la cual nos permitirá hacer inferencias, independientemente del mecanismo de censura.

La forma de la verosimilitud que manejaremos en este trabajo para obtener las estimaciones de los parámetros involucrados en el modelo es proporcional a

$$\prod_{i=1}^n [f(t_i)]^{d_i} [S(t_i)]^{1-d_i} \quad ,$$

donde  $d_i$  son las variables indicadoras de no censura y  $t_i$  son los tiempos de falla (o de censura) de los  $n$  individuos involucrados en el estudio.

## 1.2 Heterogeneidad y modelos *frailty*

Comúnmente, los métodos básicos de Análisis de Supervivencia suponen de manera implícita que la población bajo estudio la integran elementos idénticos. Esto se traduce en que el tiempo que transcurre para que un individuo de esta población sufra el evento de interés, no se verá afectado por características particulares o específicas. Sin embargo, existen diversos factores genéticos, ambientales, sociales, entre otros, que conducen a que algunos individuos sean más propensos a sufrir un evento antes que otros, aunque provengan de la misma población. De esta manera, en la mayoría de los estudios no es posible justificar la ausencia de heterogeneidad en la población bajo investigación, convirtiendo el supuesto de homogeneidad en una suposición irreal. Para atacar esta deficiencia de los métodos básicos de análisis de supervivencia se han propuesto

varios alternativas que intentan describir la heterogeneidad de distintas maneras. Por ejemplo, algunos modelos emplean covariables que representan a los factores que causan la heterogeneidad.

Acerca de poblaciones heterogéneas existen diversos estudios que han sido publicados desde hace algunos años. El trabajo de Narendranathan y Stewart(1993), citado anteriormente, es uno de ellos. En esa investigación se aborda el tiempo que un individuo dura desempleado y se plantea que puede depender de una multiplicidad de factores individuales, sociales, económicos, etc. En realidad los autores usan un modelo conocido como de Riesgos Proporcionales e involucran aspectos como beneficios recibidos durante el periodo de desempleo, características personales, experiencia laboral, etc., sumando en total 27 variables.

La complejidad de los modelos y de los métodos estadísticos relacionados varía según la aplicación, aún bajo la fuerte hipótesis de que la población bajo estudio es homogénea (ver Zamora(1994)). Sin embargo, indudablemente la situación real es más complicada y el hecho de que la población sea heterogénea con frecuencia agrega dificultad al análisis. Existen modelos que consideran esa heterogeneidad a través de covariables que son observadas, como el modelo de Riesgos Competitivos o el de Riesgos Proporcionales, entre otros. Pero la imposibilidad de registrar todos los factores de riesgo relevantes conduce a la existencia de heterogeneidad no observable, o no observada, que se manifiesta sólo de manera indirecta. La omisión de esta heterogeneidad puede provocar distorsiones en lo que se observa y conducir a resultados confusos o conclusiones ambiguas como lo testimonian distintos trabajos, ver por ejemplo Manton, et al.(1986) y Aalen(1988).

Uno de las alternativas que existen actualmente para describir la heterogeneidad presente en la población son los modelos que involucran una variable llamada *frailty*. La idea es sencilla en su planteamiento y permite que la heterogeneidad no observada o no observable sea contemplada en el modelo.

Tomar en cuenta la heterogeneidad no observable o no observada entre los individuos de la población es realmente importante y existe una gran cantidad de trabajos hechos al respecto. Vaupel, et al.(1979), Farewell(1982), Aalen(1988, 1994), Narendranathan y Stewart(1993), McLachlan y McGiffin(1994) y Congdon(1995), son sólo algunos. Una manera sistemática de describir este tipo de heterogeneidad es propuesta en Vaupel, et al.(1979) como una alternativa a las tablas de vida ordinarias usadas en análisis demográfico. Considera una variable aleatoria  $Z$ , llamada *frailty* que describe el riesgo para individuos con *frailty* igual a un valor  $z$ , denotado por  $\mu(t|z)$ , y que afecta la función de riesgo básica  $\mu(t) = \mu(t|z=1)$  de manera multiplicativa:

$$\mu(t|z) = z\mu(t) \tag{1.1}$$

Note que esta definición supone que cada individuo conserva el mismo nivel de *frailty* con que entra al estudio, o sea  $Z$  es independiente del tiempo  $t$ , lo cual no implica que individuos con el mismo nivel de *frailty* sean idénticos, reflejando así una constitución individual compleja.

Sin embargo, el modelo (1.1) no es observable a nivel individual dando lugar a que se utilice el riesgo poblacional, que denotaremos por  $\bar{\mu}(t)$  y definiremos hasta la siguiente sección,



el cual puede verse como el riesgo para un individuo seleccionado aleatoriamente de la población. Si denotamos por  $M(t)$  a la función de riesgo acumulado básico, del modelo *frailty* multiplicativo se obtiene que la función de supervivencia condicional para individuos con *frailty*  $Z = z$  tiene la expresión

$$\begin{aligned} S(t|Z = z) &= \exp[-zM(t)] \\ &= [S(t|Z = 1)]^z \end{aligned} \quad ,$$

lo cual muestra que  $\{S(t|z)\}$  es una familia tipo Lehmann de funciones de supervivencia (ver Hogg y Craig, 1978). En este trabajo denotamos por  $S(t)$  y  $f(t)$  a las funciones de supervivencia y de densidad, respectivamente, de los individuos en la población de referencia, es decir cuando  $Z = 1$ .

De fundamental importancia en el estudio del modelo (1.1) es la distribución de la variable *frailty*, aunque inicialmente en la mayoría de los estudios se ha usado una distribución Gamma. En Vaupel, et al.(1979) se estaba interesado en la relación que hay entre el riesgo básico individual y el riesgo poblacional; se verá posteriormente que la naturaleza precisa de esa relación depende de la distribución *frailty*. De hecho, en ese artículo se justifica el uso de una distribución  $Gamma(\alpha, \beta)$  debido a que es analíticamente tratable y no involucra cálculos laboriosos.

Es importante abundar sobre lo que la *frailty* significa en la práctica. En Análisis de Supervivencia es un concepto complejo que se usa para abarcar muchos tipos de heterogeneidad presente en los individuos y que no es incluida en el modelo particular a considerar a través de covariables. El proceso de selección presente en una cierta población es fuertemente determinada por la heterogeneidad de sus integrantes. Es natural pensar que los individuos tienen diferentes grados de susceptibilidad (o *frailty*) a experimentar el evento de interés y que aquellos más susceptibles tenderán a morir antes que los demás, induciendo una selección de individuos que son más robustos que el resto. Dicho de otra manera, los individuos sobrevivientes hasta cierto tiempo serán, en promedio, menos frágiles que la población original.

Bajo el modelo (1.1), la heterogeneidad presente en la población bajo estudio se expresa mediante las características distribucionales de la v.a. *frailty*. Para proporcionar un panorama del proceso de selección inducido por la heterogeneidad, en este trabajo se utiliza la esperanza y el coeficiente de variación de las variables condicionales  $Z|T$  y  $Z|T^+$ . Estos serán indicadores del nivel y de la magnitud de la heterogeneidad. Dado que la esperanza y el coeficiente de variación mencionados serán funciones del tiempo, se aporta una breve descripción de su comportamiento gráfico y en la medida que sea posible se relacionará con el proceso de selección provocado.

Aalen(1987) utiliza la distribución *frailty* Gamma en el estudio de tiempos de expulsión del DIU, pero propone usar una distribución Beta para analizar el riesgo de embarazo para las parejas que han dejado de usar anticonceptivos. Hougaard(1986) emplea distribuciones estables positivas para modelar el tiempo que sobrevive un individuo después de sufrir un infarto al miocardio causado por insuficiencia de oxígeno. Manton, et al.(1986) usa una *frailty* Gaussiana Inversa para estudiar datos de mortalidad entre los ancianos debido a cáncer de pulmón y

Aalen(1988) propone usar una *frailty* Poisson Compuesta (ver Feller, 1971) para modelar la mortalidad por leucemia infantil.

### 1.3 Relaciones y resultados básicos

A lo largo de esta tesis se utilizan diversos resultados relevantes que posiblemente sean elementales pero que conviene establecer con claridad antes de usarlos. Esta sección contiene esos resultados y solamente se advierte que el orden de aparición no indica relación alguna ni denota grado de importancia.

Como ya se mencionó, la variabilidad de la *frailty* determina el grado de heterogeneidad de la población. Luego, la conveniencia de usar el coeficiente de variación,  $CV$ , como una medida sin unidades de esa variabilidad, resalta al comparar las propiedades de supervivencia de las distintas familias paramétricas estudiadas en este trabajo. Con el objeto de poder llevar a cabo dichas comparaciones se describe el cálculo de la esperanza y el coeficiente de variación de las variables condicionales  $Z|T$  y  $Z|T+$ . A continuación se mostrará que para poder calcular tales expresiones será suficiente con la función generadora de cumulantes,  $\log L_Z(-\tau)$ , o sea el logaritmo natural de la transformada de Laplace de la variable aleatoria  $Z$  evaluada en el negativo del argumento.

Utilizando el modelo *frailty* multiplicativo, la función de supervivencia poblacional es el valor esperado de  $S(t|Z = z)$ , con respecto a la distribución *frailty* denotada por  $H_Z(z)$ . Es decir

$$\begin{aligned} \bar{S}(t) &= \int_0^{\infty} S(t|z) dH_Z(z) \\ &= \int_0^{\infty} \exp[-zM(t)] dH_Z(z) \\ &= L_Z[M(t)] \end{aligned} \tag{1.2}$$

donde  $L_Z(\cdot)$  es la transformada de Laplace de la distribución *frailty*.

Para una variable aleatoria, digamos  $X$ , el primer cumulante coincide con la esperanza y el segundo cumulante es igual a la varianza, ya que el  $i$ -ésimo cumulante  $K_i$  se obtiene de la transformada de Laplace como

$$K_i = \left. \frac{\partial^i}{\partial \tau^i} \log L_X(-\tau) \right|_{\tau=0} .$$

Así que necesitamos calcular únicamente la transformada de Laplace de  $Z|T$  y de  $Z|T+$  que, de acuerdo a la expresión (1.2), coinciden con la respectiva función de supervivencia poblacional. Si

denotamos por  $h_z(z)$  a la densidad de la variable aleatoria *frailty*, mostraremos ahora que estas transformadas se obtienen directamente de las funciones de densidad respectivas.

Primero, calculamos las funciones de densidad de  $Z|T$  y  $Z|T+$ . Directamente de la definición de distribución condicional, si  $f(t)$  es la distribución de los tiempos de falla. La distribución de  $Z$  entre los que mueren a un tiempo dado  $t$ , tiene densidad

$$f_{z|T}(z|t) = \frac{f_{zT}(z,t)}{f(t)}$$

Ahora, observe que la distribución conjunta de  $T$  y  $Z$  es

$$f_{T,Z}(t,z) = h_z(z)f_{T|Z}(t,z) = h_z(z)\frac{\partial}{\partial t}(\exp[-zM(t)])$$

y  $f_{T|Z}(t|z)$  se obtiene a partir del riesgo individual  $\mu(t|z) = \frac{f_{T|Z}(t,z)}{S(t|z)}$ . Por otro lado, bajo ciertas condiciones de regularidad sobre la distribución conjunta de  $T$  y  $Z$ , la densidad marginal de  $T$  tiene la expresión

$$\begin{aligned} f(t) &= \int dF_{T,Z}(t,z) \\ &= \int \left( -\frac{\partial}{\partial t} \exp[-zM(t)] \right) dH_z(z) \\ &= -\frac{\partial}{\partial t} \int \exp[-zM(t)] dH_z(z) \\ &= -\frac{d}{dt} L_z[M(t)] \end{aligned}$$

Luego, la densidad de  $Z|T$  debe ser

$$\begin{aligned} f_{z|T}(z|t) &= \frac{\left( -\frac{\partial}{\partial t} \exp[-zM(t)] \right) h_z(z)}{-\frac{d}{dt} L_z[M(t)]} \\ &= \frac{z \exp[-zM(t)] h_z(z)}{L_z[M(t)]} \end{aligned} \tag{1.3}$$

Mediante un desarrollo similar se calcula la distribución de  $Z$  entre los sobrevivientes al tiempo  $T = t$ . Por un lado

$$\begin{aligned} f_{T-Z}(t, z) &= \int_t^{\infty} dF_{T,Z}(x, z) \\ &= h_z(z) \int_t^{\infty} -\frac{\partial}{\partial x} (\exp[-zM(x)]) dx \\ &= h_z(z) \exp[-zM(t)] \end{aligned}$$

Además  $f_{T-}(t) = P(T \geq t) = \bar{S}(t)$ , que según (1.2), es igual a la transformada de Laplace evaluada en  $M(t)$ . Luego

$$\begin{aligned} f_{Z|T+}(z|t) &= \frac{f_{Z,T+}(z, t)}{f_{T+}(t)} \\ &= \frac{\exp[-zM(t)] h_z(z)}{L_Z[M(t)]} \end{aligned} \quad (1.4)$$

Las transformadas de Laplace son

$$L_{Z|T}(z, t, \tau) = \frac{L'_Z[M(t) + \tau]}{L'_Z[M(t)]} \quad Y \quad L_{Z|T+}(z|t, \tau) = \frac{L_Z[M(t) + \tau]}{L_Z[M(t)]}$$

De aquí que las expresiones para la esperanza y el coeficiente de variación al cuadrado,  $CV^2$ , de la *frailty* entre los que mueren y de la *frailty* entre los sobrevivientes, que se obtienen directamente derivando estas transformadas con respecto al tiempo, sean

$$E_{Z|T}(z|t) = -\frac{L''_Z[M(t)]}{L'_Z[M(t)]}$$

$$CV^2_{Z|T}(z|t) = \frac{L'_Z[M(t)] L''_Z[M(t)]}{L''_Z[M(t)]} - 1$$

y

$$E_{Z|T-}(z|t) = -\frac{L'_Z[M(t)]}{L_Z[M(t)]}$$

$$CV^2_{Z|T+}(z|t) = \frac{L_Z[M(t)] L''_Z[M(t)]}{L'_Z[M(t)]} - 1$$

La relación

$$\bar{\mu}(t) = \frac{\partial}{\partial t} [\ln \bar{S}(t)] = \frac{\partial}{\partial t} (\ln L_Z[M(t)]) = -\frac{L'_Z[M(t)]}{L_Z[M(t)]} \mu(t) \quad ,$$

que se obtiene al usar (1.2) e involucra ambos riesgos individual y poblacional, será de gran importancia en este trabajo. El cociente involucrado coincide con la esperanza condicional  $E_{Z|T^+}(t)$ ; así que, para  $\mu(t) \neq 0$ , se cumple que

$$E_{Z|T^+}(t) = \frac{\bar{\mu}(t)}{\mu(t)} \quad , \quad (1.5)$$

lo cual se menciona en Vaupel, et al.(1979). Esta ecuación es equivalente a

$$\bar{\mu}(t) = E_{Z|T^+}(t)\mu(t) = \int \mu(t|z) f_{Z|T^+}(t, z) dz$$

y significa que el riesgo poblacional coincide con el riesgo promedio de los individuos sobrevivientes. Los individuos más susceptibles, es decir con los valores más altos de  $Z$ , tienden a morir primero y  $E_{Z|T^+}(t) \downarrow 0$ . Por esto, la ecuación (1.5) implica que el riesgo básico individual aumenta más rápido que el riesgo para toda la población a medida que  $t$  crece.

El riesgo poblacional acumulado también involucra explícitamente a la transformada de Laplace de la *frailty*:

$$\bar{M}(t) = -\ln \bar{S}(t) = -\ln L_Z[M(t)] \quad .$$

Recordemos que el objetivo central de este trabajo es estudiar las propiedades estadísticas de los estimadores de los parámetros involucrados en el modelo *frailty* y que estos son parámetros que originalmente especifican a la distribución *frailty* y a la distribución de los tiempos de vida. En teoría, los estimadores pueden obtenerse vía la función de verosimilitud que es proporcional a

$$\prod_{i=1}^n [\bar{f}(t_i)]^{d_i} [\bar{S}(t_i)]^{1-d_i} \quad , \quad (1.6)$$

donde  $\bar{f}(t)$  y  $\bar{S}(t)$  denotan a la función de densidad y a la función de supervivencia poblacionales, respectivamente.

Bastaría con derivar e igualar a cero la expresión (1.6) para construir las ecuaciones normales que nos permitan conocer la forma funcional de los estimadores que maximizarían esa función. Desgraciadamente, nada asegura que existan y que se puedan encontrar expresiones analíticas para esos estimadores, orillándonos a utilizar métodos numéricos iterativos para que, en cada situación concreta, podamos llegar a una solución.

Debido a la observación anterior, para cada familia *frailty* estudiada aquí se construirán las ecuaciones particulares bajo la distribución de tiempos de vida usada y se usan programas elaborados en **FORTRAN** apoyados con rutinas de **IMSL** para resolver los procesos iterativos que resulten. Para poder hacerlo, debemos de generar datos censurados. El elemento importante es el mecanismo de censura usado y a primera vista parece un problema complejo; pero para ambas distribuciones de tiempos de vida usadas en este trabajo (Exponencial y Weibull), se simplificará si usamos los resultados de Koziol y Green(1976).

Vamos ahora a explicar el procedimiento que utilizamos para generar tiempos de vida censurados y mostramos que depende solamente de los parámetros de la distribución de los tiempos de vida y del nivel de censura presente en los datos. Antes que nada, cabe mencionar que ya se describió en la sección anterior el mecanismo de censura que se usará en este trabajo, a saber, la censura aleatoria.

De acuerdo al mencionado trabajo de Koziol y Green(1976), se establece que la relación entre la distribución usada para censurar, digamos  $F_{cens}(x)$ , y la distribución de los tiempos de vida, denotada por  $F_{datos}(x)$ , es  $1 - F_{cens}(x) = (1 - F_{datos}(x))^\theta$ , donde  $\theta \geq 0$  es llamado parámetro de censura.

De esta manera, la distribución de censura y la distribución de los tiempos de vida deben coincidir, excepto quizá por los parámetros que pueden ser distintos. En general, el porcentaje de censura esperado en nuestros datos simulados es

$$p = \Pr(d = 0) = \int_0^{\infty} S_{datos}(x) dF_{cens}(x) \quad ,$$

donde  $S_{datos}(x)$  es la función de supervivencia de la distribución los tiempos de vida de la cual provienen nuestros datos.

Para la distribución Exponencial  $E^-(\lambda)$  y una variable *frailty*  $Z$  se obtiene que, bajo el modelo *frailty* multiplicativo, los datos con los que realmente contamos son

$$T_i|Z \sim E^-(\lambda Z) \quad .$$

Al usar como distribución de censura a una distribución Exponencial con media  $\lambda_c$  y fijando el porcentaje de censura  $p$ , el valor de  $\lambda_c$  que proporciona ese porcentaje debe cumplir la relación:

$$p = \Pr(d = 0) = \int_0^{\infty} (\lambda e^{-\lambda_c u}) e^{-\lambda u} du = \frac{\lambda_c}{\lambda_c + \lambda} \quad .$$

Es decir, el parámetro de censura dependerá solamente de la media de los tiempos de vida y del porcentaje de censura a través del cociente  $\lambda_c = \frac{\lambda p}{1-p}$ .

Después de realizar algunos ensayos previos, se determinó que las proporciones de censura  $p = 0, 0.10, 0.30$  y  $0.50$  representarían los casos “sin censura”, “escasa censura”, “censura media” y “mucho censura”, respectivamente. Sin pérdida de generalidad y dado que es un parámetro de escala, en esta tesis nos limitaremos a estudiar vía simulación el caso en que  $\lambda = 1$ . De acuerdo a esto, a esos porcentajes de censura le corresponden los siguientes valores para el parámetro de censura:  $\lambda_c = 0, 0.1111, 0.4285$  y  $1.0$ , respectivamente.

Para el caso de la distribución de tiempos de vida  $Weibull(\lambda, \gamma)$ , al aplicar el modelo *frailty* multiplicativo, se puede mostrar que los datos realmente son

$$T_i|Z \sim Weibull\left(\lambda Z^{1/\gamma}, \gamma\right) .$$

Como distribución de censura usamos una  $Weibull(\lambda_c, \gamma_c)$ . En este caso también los valores de los parámetros de esta distribución de censura se determinan usando el método de Koziol y Green(1976). Basta con encontrar el valor de  $\theta$ , involucrado en la distribución de censura a través de su función de supervivencia

$$H(t) = [\exp(-[\lambda t]^\gamma)]^\theta = \exp(-[(\lambda \theta^{1/\gamma}) t]^\gamma) ,$$

o sea, la distribución de censura es  $Weibull\left(\lambda \theta^{1/\gamma}, \gamma\right)$ . La proporción de censura esperada es  $p = \Pr(d=0) = \frac{\theta}{\theta + \lambda}$ , de donde resulta que  $\theta = \frac{\lambda p}{1-p}$ , independientemente del valor del parámetro de forma. Así que  $\theta$ , toma los mismos valores que el parámetro  $\lambda_c$  determinados para el caso de la distribución Exponencial.

Finalmente hacemos una observación importante para este trabajo. Debido a que se toma como punto de referencia el caso en que no existe heterogeneidad para realizar comparaciones con el modelo *frailty*, la forma como se propongan esos algoritmos iterativos resultará ser de gran importancia y en la medida que podamos tratarlos que sean extensiones de los algoritmos usados comúnmente para los métodos básicos de análisis de supervivencia.

## 2 Distribuciones *Hougaard I*

### 2.1 Introducción

Para el estudio del modelo establecido en la referencia (1.1) es necesario determinar la distribución de la variable *frailty*. Aunque en las primeras investigaciones y estudios se ha usado una distribución Gamma, es de vital importancia contar con un arsenal de alternativas que puedan ser herramientas adecuadas para el análisis de distintos fenómenos. En Vaupel, et al.(1979) se justifica el uso de una distribución  $Gamma(\alpha, \beta)$  debido a que es analíticamente tratable y no involucra cálculos laboriosos, además de que es una distribución flexible que exhibe una amplia variedad de formas gráficas. A partir de estos resultados, diversos autores se han dado a la tarea de construir familias de distribuciones *frailty* que tengan propiedades convenientes.

La primera familia de distribuciones *frailty* que estudiaremos en este trabajo fue propuesta en Hougaard(1984) y está constituida por distribuciones biparamétricas. Esta familia, que llamaremos *Hougaard I* y denotaremos por  $H_1(z; \alpha, \beta)$ , posee propiedades de cerradura sobre las distribuciones condicionales de las variables aleatorias que  $Z|T$  y  $Z|T+$ . Comenzamos por estudiar esta familia enfatizando sus características de supervivencia generales y estableciendo varios resultados que servirán posteriormente para el estudio de casos particulares.

Hougaard(1984) considera la familia exponencial no negativa de distribuciones que tiene  $Z$  como estadística canónica, es decir  $Z$  es suficiente minimal, con función de densidad de la forma:

$$h_1(z; \alpha, \beta) = z^\alpha e^{-\beta z} \frac{m(z)}{\phi(\alpha, \beta)} I_{[0, \infty)}(z) \quad (2.1)$$

El rango de posibles valores para los parámetros es  $\alpha \geq 0$  y  $\beta > 0$ , además  $\phi(\alpha, \beta)$  es una función de normalización. Esta familia exponencial tiene a  $\ln Z$  como estadística canónica y a  $\alpha$  y  $-\beta$  como parámetros naturales. Puede haber más parámetros incluidos en  $m(z)$  o en  $\phi(\alpha, \beta)$  y en este trabajo son considerados como parámetros de estorbo.



La distribución degenerada es el caso más simple de esta familia y es el modelo usado en los análisis básicos que suponen que las poblaciones realmente son homogéneas. En las secciones posteriores se muestra que las siguientes distribuciones también son miembros de la familia *Hougaard I*: Gamma, Gaussiana Inversa, Poisson y Poisson Truncada (que excluye al evento cero). También pertenecen a esta familia la distribución en dos puntos, la distribución Normal truncada en cero y la distribución  $\chi^2$  no central. Por otro lado, debido a la forma de su densidad o a su soporte, las distribuciones Normal, Lognormal, Pareto, Gompertz y de Valores Extremos no son miembros de esta familia.

Para las familias exponenciales de la forma (2.1), la transformada de Laplace es el cociente de funciones de normalización

$$L_z(s) = \int_0^{\infty} \exp(-zs) dH_1(z) = \frac{\phi(\alpha, \beta + s)}{\phi(\alpha, \beta)}$$

Por tanto, a partir de la función de supervivencia poblacional (1.2), se obtiene que

$$S(t) = \frac{\phi(\alpha, \beta + M(t))}{\phi(\alpha, \beta)}$$

Usando la relación recursiva, cuya verificación es sencilla y directa, para la función de normalización  $\phi(\alpha + 1, x) = -\frac{\partial}{\partial x} \phi(\alpha, x)$ , resulta que la derivada de la transformada de Laplace es

$$L'_z(s) = \frac{1}{\phi(\alpha, \beta)} \left[ -\frac{\partial}{\partial s} \phi(\alpha, \beta + s) \right] = -\frac{\phi(\alpha + 1, \beta + s)}{\phi(\alpha, \beta)}$$

Por tanto, de acuerdo a (1.3), resulta que

$$f_{z|T}(z|t) = z^{\alpha+1} e^{-z[\beta+M(t)]} \frac{m(z)}{\phi(\alpha+1, \beta+M(t))} I_{[0, \infty)}(z)$$

Esto es, la distribución (condicional) de  $Z|T$  pertenece a la misma familia que la distribución marginal asignada a la *frailty*  $Z$ , aunque con ambos parámetros distintos:  $H_1(z; \alpha + 1, \beta + M(t))$ .

De la misma manera, pero usando (1.4), se puede mostrar que

$$f_{z|T^+}(z|t) = z^{\alpha} e^{-z[\beta+M(t)]} \frac{m(z)}{\phi(\alpha, \beta+M(t))} I_{[0, \infty)}(z)$$

Por tanto, la distribución de  $Z|T+$  también pertenece a la misma familia que la distribución asignada a la *frailty*  $Z$ , conservando el parámetro  $\alpha: H_1(z; \alpha, \beta + M(t))$ . Con la intención de hacer comparaciones entre las distribuciones condicionales anteriores cuando a la *frailty* se le asignan distintos miembros de la familia *Hougaard I*, se calcula la esperanza y el coeficiente de variación. En el Capítulo 1 se determinaron las expresiones para estas cantidades en términos de la transformada de Laplace de  $Z$ . Para ello se utiliza la función generadora de cumulantes,  $\ln L_Z(-s)$ , y el hecho de que el primero y segundo cumulantes coinciden con la esperanza y la varianza, respectivamente. Para los que mueren al tiempo  $t$ , tenemos

$$E_{Z|T}(t) = -\frac{L_Z''[M(t)]}{L_Z'[M(t)]} = \frac{\phi(\alpha + 2, \beta + M(t))}{\phi(\alpha + 1, \beta + M(t))} \quad y$$

$$CV_{Z|T}^2(t) = \frac{L_Z'[M(t)]L_Z'''[M(t)]}{(L_Z''[M(t)])^2} - 1 = \frac{\phi(\alpha + 1, \beta + M(t))\phi(\alpha + 3, \beta + M(t))}{[\phi(\alpha + 2, \beta + M(t))]^2} - 1 \quad ,$$

mientras que para los sobrevivientes al tiempo  $t$ , resulta que

$$E_{Z|T+}(t) = -\frac{L_Z'[M(t)]}{L_Z[M(t)]} = \frac{\phi(\alpha + 1, \beta + M(t))}{\phi(\alpha, \beta + M(t))} \quad y$$

$$CV_{Z|T+}^2(t) = \frac{L_Z[M(t)]L_Z''[M(t)]}{(L_Z'[M(t)])^2} - 1 = \frac{\phi(\alpha, \beta + M(t))\phi(\alpha + 2, \beta + M(t))}{[\phi(\alpha + 1, \beta + M(t))]^2} - 1 \quad .$$

Por otro lado, para la familia *Hougaard I*, las expresiones para el riesgo acumulado e instantáneo tienen las expresiones:

$$M(t) = -\ln L_Z[M(t)] = -\ln \phi(\alpha, \beta + M(t)) + \ln \phi(\alpha, \beta) \quad y$$

$$\bar{\mu}(t) = -\frac{L_Z'[M(t)]}{L_Z[M(t)]} \mu(t) = \frac{\phi(\alpha + 1, \beta + M(t))}{\phi(\alpha, \beta + M(t))} \mu(t)$$

Como se puede ver, la función de normalización  $\phi(\alpha, \beta)$  determina la esperanza y el coeficiente de variación de  $Z|T$  y  $Z|T+$ , así como las expresiones del riesgo poblacional, las cuales además dependen del riesgo instantáneo básico  $\mu(t)$ . A continuación se estudian algunas distribuciones, resaltando que la representación puede no ser única, pero esperamos que los resultados no dependan de la representación usada.

## 2.2 Miembros particulares de la familia

El propósito de esta sección es estudiar con detalle algunos miembros particulares de la familia *Hougaard I*. Se pone énfasis sobre el uso de los resultados de la sección anterior para analizar las características de supervivencia que posee una población cuando se usa un modelo específico. Algunas distribuciones, como la Gamma y la Gaussiana Inversa ya han sido estudiadas, aunque someramente, en trabajos como Hougaard(1984) y Aalen(1987). La distribución Poisson ilustra el caso discreto y la Poisson Truncada puede ser adecuada cuando en la población todos los individuos, sin excepción alguna, son susceptibles a la falla.

### 2.2.1 Distribución Gamma

La distribución  $\Gamma(\alpha, \beta)$  con densidad

$$h_1(z; \alpha, \beta) = z^\alpha e^{-\beta z} m(z) \frac{1}{\phi(\alpha, \beta)} I_{(0, \infty)}(z),$$

es un miembro clásico de la familia en cuestión que resulta al tomar  $m(z) = z^{-1}$  y  $\phi(\alpha, \beta) = \Gamma(\alpha)\beta^{-\alpha}$ . Esta distribución *frailty* es una de las más ampliamente estudiadas y los resultados que se exhiben en Vaupel, et al.(1979) se pueden derivar de manera inmediata usando los resultados del capítulo anterior. Según (1.3), para los que mueren al tiempo  $t$  se obtiene que  $Z|T$  sigue una distribución  $\Gamma(\alpha + 1, \beta + M(t))$ , por lo que

$$E_{Z|T}(t) = \frac{\alpha + 1}{\beta + M(t)} \quad \text{y} \quad CV_{Z|T}^2(t) = \frac{1}{\alpha + 1}.$$

El coeficiente de variación permanece constante e indica que aunque la esperanza y la varianza de esta *frailty* condicional disminuyen con el tiempo, la variabilidad relativa no cambia. Observe que al correr el tiempo no cambia la variabilidad de la *frailty* entre los que mueren a un tiempo específico y que a la vez van a morir primero los individuos que sean más susceptibles, dado que su *frailty* promedio tenderá a cero. Para los sobrevivientes al tiempo  $t$ , por (1.4), resulta que  $Z|T+$  tiene una distribución  $\Gamma(\alpha, \beta + M(t))$ , así que

$$E_{Z|T+}(t) = \frac{\alpha}{\beta + M(t)} \quad \text{y} \quad CV_{Z|T+}^2(t) = \frac{1}{\alpha}.$$

Debido a que la distribución de  $Z|T+$  tiene un comportamiento similar al de  $Z|T$ , parece ser que al transcurrir el tiempo los individuos con mayor probabilidad de sobrevivir serán los menos susceptibles, aunque siempre formarán un grupo igualmente heterogéneo. El parámetro de forma  $\alpha$  determina el grado de variabilidad de  $Z|T$  y de  $Z|T+$ . Si  $\alpha$  es grande, esas dos

distribuciones *frailty* condicionales tendrán un coeficiente de variación cercano a cero reflejando una población con poca heterogeneidad. Dos poblaciones con distribuciones *frailty* iniciales Gamma con el mismo parámetro de escala, pero con parámetros de forma distintos, digamos  $\alpha_1 < \alpha_2$ , presentan como principal diferencia el grado de variabilidad de las poblaciones: la primera población será más heterogénea que la segunda.

Las distribuciones de  $Z|T$  y de  $Z|T+$  tienen comportamientos similares todo el tiempo, pero estos se vuelven distintos cuando  $\alpha$  o  $\beta$  se acercan al cero. El coeficiente de variación de  $Z|T$ , como función del parámetro  $\alpha$ , está entre 0 y 1, aunque el correspondiente a  $Z|T+$  no sea acotado. Así que, aunque el estudio comience con una población altamente heterogénea, el grupo de los que mueren al inicio puede no serlo tanto. Por otro lado, las funciones de supervivencia y riesgo poblacionales son

$$\bar{\mu}(t) = \left[ \frac{\alpha}{\beta + M(t)} \right] \mu(t) \quad , \quad \bar{M}(t) = -\alpha \ln \left[ \frac{\beta}{\beta + M(t)} \right] \quad \text{y} \quad \bar{S}(t) = \left[ \frac{\beta}{\beta + M(t)} \right]^\alpha$$

Observe que cuando  $\alpha$  crece, o sea entre menos heterogénea es la población, la supervivencia a un tiempo dado decrece exponencialmente y que además el riesgo poblacional  $\bar{\mu}(t)$  crece proporcionalmente.

Una parametrización interesante de la distribución Gamma se obtiene al suponer que tiene una media igual a 1 y varianza  $\delta > 0$ , en cuyo caso la distribución es

$$h_1 \left( z; \frac{1}{\delta}, \frac{1}{\delta} \right) = z^{1/\delta} e^{-z/\delta} m(z) \frac{1}{\phi(\delta)} I_{(0,\infty)}(z)$$

donde  $m(z) = z^{-1}$  y  $\phi(\delta) = \Gamma \left( \frac{1}{\delta} \right) \left( \frac{1}{\delta} \right)^{-1/\delta}$ . El parámetro  $\delta$  es una medida del grado de heterogeneidad de la población. Cuando  $\delta$  decrece, la distribución *frailty* se aglutina alrededor del 1 y la probabilidad de que haya individuos con una excesiva susceptibilidad a la falla se hace cada vez más insignificante. El caso de homogeneidad se obtiene en el límite  $\delta \rightarrow 0$ .

Los resultados de supervivencia obtenidos usando esta parametrización se calculan directamente de los descritos anteriormente, basta sustituir  $\alpha = \delta^{-1}$  y  $\beta = \delta^{-1}$ . Para los que mueren al tiempo  $t$ , se tiene

$$E_{Z|T}(t) = \frac{\delta + 1}{1 + \delta M(t)} \quad \text{y} \quad CV_{Z|T}^2(t) = \frac{\delta}{\delta + 1} = 1 - \frac{1}{\delta + 1}$$

mientras que para los sobrevivientes resulta que

$$E_{Z_{T^+}}(t) = \frac{1}{1 + \delta M(t)} \quad \text{y} \quad CV_{Z_{T^+}}^2(t) = \delta$$

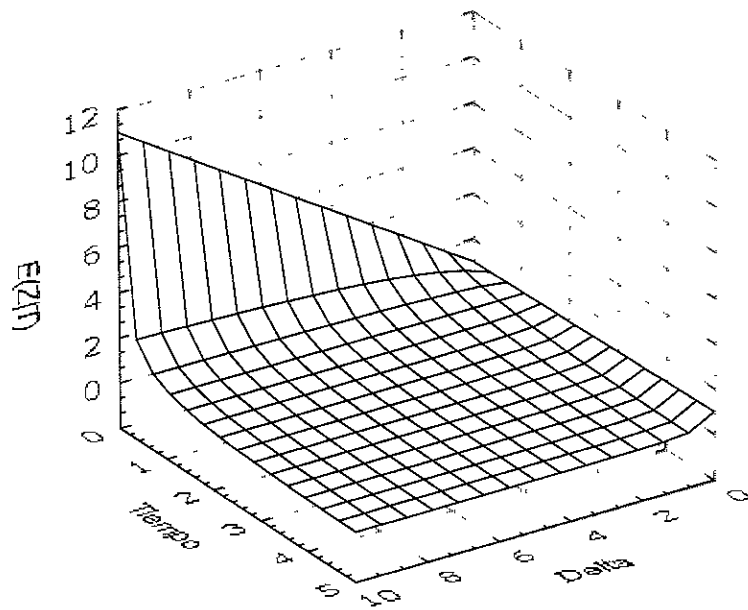
Observe que con esta reparametrización, que involucra un único parámetro  $\alpha = \delta^{-1}$ , si  $\alpha$  mide la heterogeneidad, entonces  $\delta$  debe medir la ausencia de ella, y viceversa. Esto también puede observarse en el coeficiente de variación de  $Z|T$  que permanece constante a través del tiempo, pero crece monótonamente a 1 como función de  $\delta$ . De hecho se sigue cumpliendo que  $CV_{Z_{T^+}}^2(t) \in [0,1)$ . Las Gráficas (2.1) y (2.2) muestran el comportamiento de  $E_{Z_{T^+}}(t)$  y  $CV_{Z_{T^+}}^2(t)$ , respectivamente. Por sencillez, y sin pérdida de generalidad, en todas las gráficas que aparecen en esta tesis se usa el riesgo acumulado básico  $M(t) = t$ , a menos que otra cosa sea dicha explícitamente.

Por otro lado, es natural pensar que si al inicio del estudio la población tiene alta heterogeneidad, es decir si  $\delta$  es grande, entonces habrá individuos muy susceptibles con una alta probabilidad de que mueran en las etapas tempranas. Esto se muestra en la Gráfica 2.3 como un decaimiento brusco hasta el cero de la función  $\frac{1}{1 + \delta M(t)}$ . Entre más grande es el valor de  $\delta$ , más precipitadamente los sobrevivientes alcanzan una *frailty* media despreciable. Pero después de todo, según la Gráfica 2.4, la heterogeneidad no se ve modificada y permanecerá constante todo el tiempo. En el límite  $\delta \rightarrow 0$ , se recupera el caso de homogeneidad al tener una distribución *frailty* degenerada en 1.

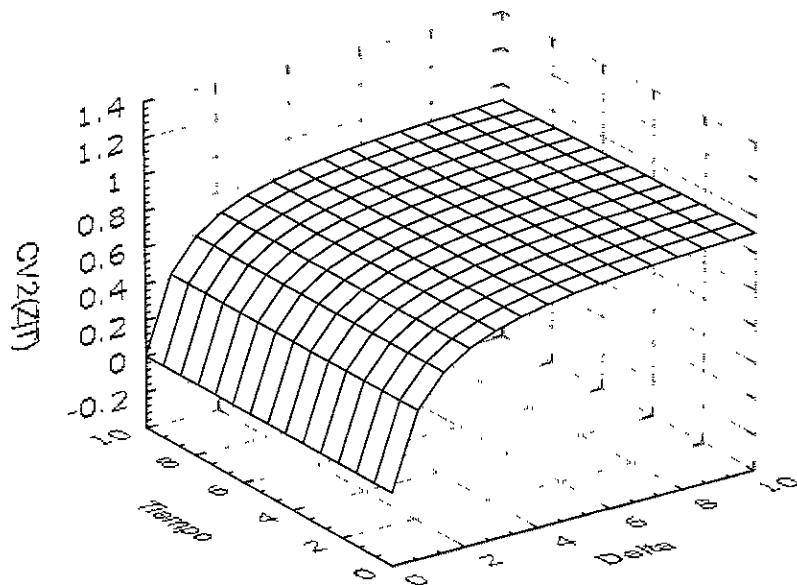
Ahora observe que, por la expresión (1.2) y para una  $t$  fija, la función de supervivencia poblacional es una función creciente de  $\delta$  y tiene la forma

$$\bar{S}(t) = \left[ \frac{1}{1 + \delta M(t)} \right]^{\frac{1}{\delta}}$$

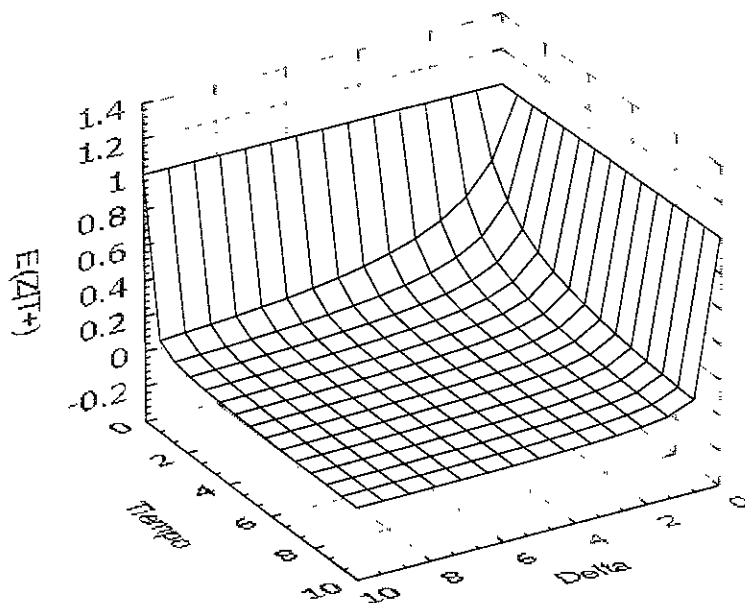
La función de riesgo instantáneo poblacional es  $\bar{\mu}(t) = \left[ \frac{1}{1 + \delta M(t)} \right] \mu(t)$ , o sea que  $\bar{\mu}(t) < \mu(t) \quad \forall t > 0$ , y el riesgo poblacional es sobrevaluado si se estima mediante el riesgo básico. La igualdad se obtendría en el límite cuando  $\delta \rightarrow 0$ , pero este es el caso de homogeneidad de la población y carece de interés para este trabajo. Algo similar ocurre con el riesgo acumulado poblacional  $\bar{M}(t) = -\frac{1}{\delta} \ln \left[ \frac{1}{1 + \delta M(t)} \right]$ . Por otro lado, para las funciones de supervivencia se invierte esa desigualdad, teniendo que  $\bar{S}(t) > S(t|Z=1) \quad \forall t > 0$ . Vaupel, et al.(1979) ya habían anotado algunas de estas relaciones en su estudio de la mortalidad en poblaciones heterogéneas.



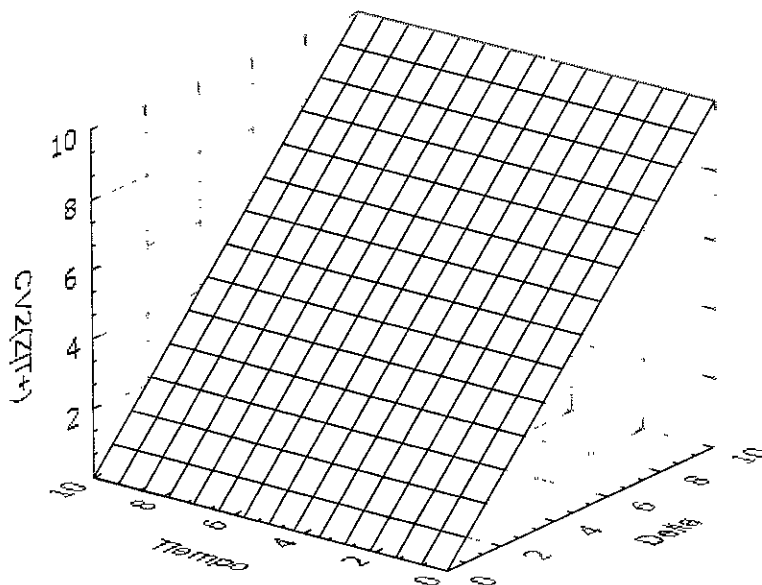
Gráfica 2.1.  $E(Z|T)$ , distribución frailty  $\Gamma(1/\delta, 1/\delta)$ .



Gráfica 2.2.  $CV^2(Z|T)$ , distribución frailty  $\Gamma(1/\delta, 1/\delta)$ .



Gráfica 2.3.  $E(Z|T+)$ , distribución frailty  $\Gamma(1/\delta, 1/\delta)$ .



Gráfica 2.4.  $CV^2(Z|T+)$ , distribución frailty  $\Gamma(1/\delta, 1/\delta)$ .

## 2.2.2 Distribución Gaussiana Inversa

La distribución Gaussiana Inversa  $GI(\beta, \delta)$  con densidad

$$f(z; \beta, \delta) = \left( \frac{\delta}{\pi z^3} \right)^{\frac{1}{2}} \exp \left[ - \frac{\left( z - \frac{\delta}{\beta} \right)^2}{\frac{z}{\beta}} \right] I_{[0, \infty)}(z)$$

es una reparametrización de la densidad usada en Manton, et al.(1986) con  $\zeta = \sqrt{\frac{\delta}{\beta}}$  y  $\gamma^2 = (\beta\delta)^{-1/2}$ . Se puede expresar de la forma (2.1) con

$$\alpha = -\frac{1}{2}, \quad m(z) = \sqrt{\frac{\delta}{\pi z^2}} \exp \left[ -\frac{\delta}{z} \right] \quad \text{y} \quad \phi \left( -\frac{1}{2}, \beta \right) = \exp \left[ -(4\delta\beta)^{1/2} \right]$$

El espacio parametral es determinado por  $\beta \geq 0$  y  $\delta > 0$ . Un caso particularmente importante surge cuando  $\beta = 0$ , ya que  $Z^{-1}$  tiene distribución Gamma Inversa con parámetro de forma  $\alpha = \frac{1}{2}$ . Para esta parametrización se tiene que  $E_z(z) = \sqrt{\delta\beta^{-1}}$  y  $Var_z(z) = \frac{1}{2} \sqrt{\delta\beta^{-3}}$ , de aquí que el cuadrado del coeficiente de variación sea igual a  $\frac{1}{2\sqrt{\delta\beta}}$ . Por las propiedades de cerradura de las distribuciones condicionales de la *frailty*, entre los que mueren (1.3) y entre los que sobreviven (1.4), se sigue que  $Z|T+$  tiene densidad  $h_1 \left( z; -\frac{1}{2}, \beta + M(t) \right) = GI(\beta + M(t), \delta)$ , pero  $Z|T$  tiene una distribución Gaussiana Inversa Generalizada con densidad

$$\left( \frac{\beta + M(t)}{\pi z} \right)^{1/2} \exp(\sqrt{4\delta[\beta + M(t)]}) \exp \left[ -z(\beta + M(t)) - \frac{\delta}{z} \right]$$

La función de supervivencia poblacional es

$$\bar{S}(t) = \frac{\phi \left( -\frac{1}{2}, \beta + M(t) \right)}{\phi \left( -\frac{1}{2}, \beta \right)} = \exp \left( -\sqrt{4\delta[\beta + M(t)]} + \sqrt{4\delta\beta} \right)$$



Además  $\ln \phi\left(-\frac{1}{2}, \beta\right) = -\sqrt{4\delta\beta}$  por lo que los riesgos poblacionales, acumulado e instantáneo, son dados por las expresiones:

$$\bar{M}(t) = \sqrt{4\delta[\beta + M(t)]} - \sqrt{4\delta\beta} \quad \text{y} \quad \bar{\mu}(t) = \mu(t) \sqrt{\frac{\delta}{\beta + M(t)}}$$

Para el caso especial en que  $\beta = 0$  estas expresiones se simplifican considerablemente:

$$\bar{S}(t) = \exp(-\sqrt{4\delta M(t)}), \quad \bar{M}(t) = \sqrt{4\delta M(t)} \quad \text{y} \quad \bar{\mu}(t) = \mu(t) \sqrt{\delta [M(t)]}^{-1}$$

Esta parametrización considera a  $\delta$  como un parámetro de estorbo. La esperanza y coeficiente de variación de estas variables *frailty* condicionales se obtienen de las derivadas de la función de normalización  $\phi\left(-\frac{1}{2}, \beta\right) = \exp[-\sqrt{4\delta\beta}]$  y tienen las siguientes expresiones. Para los que mueren al tiempo  $t$ :

$$E_{z|T}(t) = \frac{1 + \sqrt{4\delta[\beta + M(t)]}}{2[\beta + M(t)]} \quad \text{y} \quad CV_{z|T}^2(t) = \frac{3 + 6\sqrt{\delta[\beta + M(t)]} + 4\delta[\beta + M(t)]}{[2\sqrt{\delta[\beta + M(t)]} + 1]^2} - 1$$

y para los sobrevivientes al tiempo  $t$ :

$$E_{z|T+}(t) = \left(\frac{\delta}{\beta + M(t)}\right)^{1/2} \quad \text{y} \quad CV_{z|T+}^2(t) = \frac{1}{\sqrt{4\delta[\beta + M(t)]}}$$

A pesar de que  $Z|T$  y  $Z|T+$  no tienen el mismo tipo de distribución, las funciones  $E_{z|T}(t)$  y  $E_{z|T+}(t)$  presentan un comportamiento similar. De hecho,  $E_{z|T}(t) = E_{z|T+}(t) + (2[\beta + M(t)])^{-1}$ . Lo mismo sucede con los respectivos coeficientes de variación que, como menciona Hougaard(1984), tienden a cero al transcurrir el tiempo. Bajo este modelo, esto provoca que tanto los individuos que mueren como los que sobreviven a un tiempo  $t$  formen grupos cada vez menos heterogéneos. Pero también ambas esperanzas condicionales decrecen a cero al pasar el tiempo, lo que implica que esa reducción en la heterogeneidad se logra al sobrevivir individuos que son cada vez menos susceptibles a la falla.

La rapidez del decrecimiento de esas cuatro cantidades depende únicamente del parámetro  $\beta$ , que es una medida de la heterogeneidad: valores grandes de  $\beta$  denotan menor heterogeneidad.

Valores pequeños de  $\beta$  indican colas derechas pesadas, ya que si  $Z \sim GI(\beta, \delta)$  entonces  $Var_z(z) = \frac{1}{2} \sqrt{\delta \beta^{-3}}$  y la heterogeneidad se deberá principalmente a la presencia de individuos con altos niveles de susceptibilidad.

Un somero análisis gráfico conduce a que, para distintos valores del parámetro  $\beta$ , solamente para tiempos pequeños las esperanzas y los  $CV^2$  correspondientes serán muy distintos, acentuándose esa diferencia cuando  $\beta \rightarrow 0$ . De hecho ese límite indicaría un modelo adecuado para una población con heterogeneidad infinitamente alta, en contraste con lo que sucede en el límite  $\beta \rightarrow \infty$  que recuperaría el caso de una población homogénea con una distribución *frailty* degenerada en 0, es decir, compuesta exclusivamente por individuos igualmente susceptibles a la falla en cuestión.

De acuerdo con este modelo, en poblaciones más heterogéneas tenderán a morir la mayoría de los individuos más susceptibles en periodos de tiempo más cortos, causando que la población de sobrevivientes se torne homogénea con mayor rapidez. Es claro que siempre pueden morir individuos con *frailty* diversas lo que hará que  $CV_{z|T}^2(t)$  sea alta al inicio del proceso, pero conforme transcurra cierto periodo de tiempo sólo morirán individuos con frailties más pequeñas y menos variadas. En conclusión, por ser parámetro de escala,  $\delta$  parece estar relacionada con las unidades de tiempo que se usen en el estudio. La variabilidad de  $Z|T+$ , al igual que la de  $Z|T$ , se verá afectada por el riesgo básico y es natural que un riesgo básico acumulado que crezca más rápidamente, hará que la heterogeneidad de la población desaparezca, o se torne despreciable, en tiempos más cortos.

Hougaard(1984) menciona un caso especial de la distribución Gaussiana Inversa. Si se elige  $\delta = \beta$  se obtiene una *frailty* media igual a 1 y la varianza, que coincide con el cuadrado del coeficiente de variación, es igual  $\frac{1}{2\beta}$ . Para esta distribución se calculan las esperanzas y los  $CV^2$  de  $Z|T$  y  $Z|T+$ , obteniendo las siguientes expresiones

$$E_{z|T}(t) = \frac{1 + \sqrt{4\beta[\beta + M(t)]}}{2[\beta + M(t)]} \quad \text{y} \quad CV_{z|T}^2(t) = \frac{3 + 6\sqrt{\beta[\beta + M(t)]} + 4\beta[\beta + M(t)]}{2[\sqrt{\beta[\beta + M(t)]} + 1]^2} - 1$$

y para los sobrevivientes al tiempo t

$$E_{z|T+}(t) = \left( \frac{\beta}{\beta + M(t)} \right)^{\frac{1}{2}} \quad \text{y} \quad CV_{z|T+}^2(t) = \frac{1}{\sqrt{4\beta[\beta + M(t)]}}$$

También con esta parametrización el parámetro  $\beta$  puede interpretarse como una medida de la heterogeneidad: valores pequeños de  $\beta$  representan mayores niveles de heterogeneidad en las poblaciones involucradas. Es notable la manera como cambia el comportamiento de esas cuatro funciones con respecto a los resultados de la primera parametrización. Como función del tiempo

$E_{Z|T}(t)$  no deja de ser decreciente, convexa y con un comportamiento similar para tiempos cortos. Sin embargo, como función  $\beta$ , esta esperanza condicional primero es decreciente y convexa, después aparece un punto de inflexión provocando que se torne creciente cóncava (Gráfica 2.5). Esto implica que aunque inicialmente la población sea menos heterogénea, la función  $E_{Z|T}(t)$  converge a 0 más rápidamente, aunque esto no implicará que la homogeneidad se alcance en menor tiempo.

La Gráfica 2.6 muestra al  $CV_{Z|T}^2(t)$ , que es una función decreciente convexa de  $t$  y de  $\beta$ , y exhibe un decrecimiento más lento de la variabilidad de  $Z|T$  conforme decrece  $\beta$ . O sea que, entre más heterogénea sea la población inicial, los individuos que vayan muriendo tendrán *frailties* más variadas durante periodos de tiempo más prolongados. Es importante notar que ese comportamiento se observa sólo para valores pequeños de  $\beta$ , además de que es notable la rapidez con la que  $CV_{Z|T}^2(t)$  deja de depender de  $\beta$ . El comportamiento general de  $CV_{Z|T+}^2(t)$  es análogo al de  $CV_{Z|T}^2(t)$ , sólo que la brusquedad del decremento de la primera se acentúa conforme  $\beta$  crece, como se puede comprobar comparando las Gráficas 2.6 y 2.8.

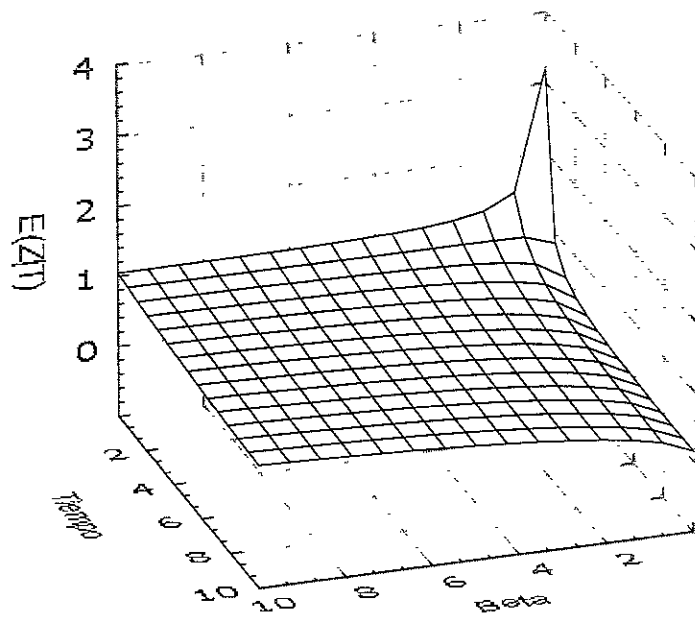
Por otro lado, también la esperanza  $E_{Z|T+}(t)$  tiene un comportamiento completamente distinto al que se observa con la primera parametrización. La Gráfica 2.7 muestra que, como función del tiempo, esta esperanza condicional es convexa decreciente hacia el cero; pero es creciente convexa como función del parámetro  $\beta$ . Como

$$\lim_{t \rightarrow 0} E_{Z|T+}(t) = 1 \qquad \text{Y} \qquad \lim_{\beta \rightarrow \infty} E_{Z|T+}(t) = 1$$

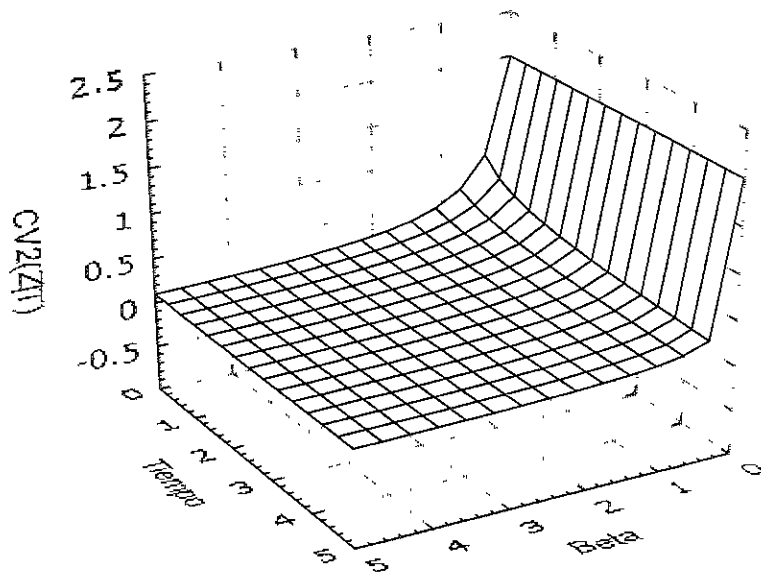
resulta que  $E_{Z|T+}(t)$  es acotada y presenta una convergencia más rápida hacia la función idénticamente cero cuando  $\beta \rightarrow 0$ .

Estos resultados acerca de la distribución de la *frailty* entre los sobrevivientes parecen naturales. Si  $\beta$  crece, la población inicial es menos heterogénea y tiene *frailty* media igual a 1 con una variabilidad decreciente. De hecho, cuando  $\beta \rightarrow \infty$  se obtiene el caso homogéneo en que todos los individuos tienen *frailty* igual a 1. De acuerdo con este modelo y si la heterogeneidad en la población es menor, el que la *frailty* media inicial sea más pequeña predice menos gente con alta susceptibilidad y por tanto que la tasa de decrecimiento de  $E_{Z|T+}(t)$  disminuya, retardando así el periodo de tiempo en el que la población puede considerarse homogénea.

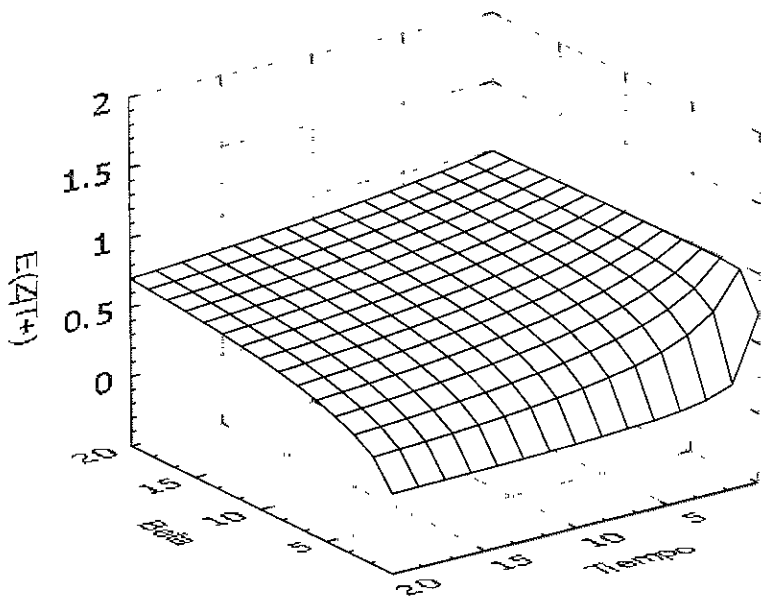
La expresión  $\bar{\mu}(t) = \mu(t) \left( \frac{\beta}{\beta + M(t)} \right)^{1/2}$  es parecida a la que se obtuvo en el caso de la distribución Gamma. Cuando no hay heterogeneidad ( $\beta \rightarrow \infty$ ) los riesgos poblacional y básico son iguales, pero entre mayor heterogeneidad exista,  $\bar{\mu}(t)$  es mucho más pequeño que el riesgo básico a medida que transcurre el tiempo. Con la primera parametrización podemos elegir valores de  $\delta$



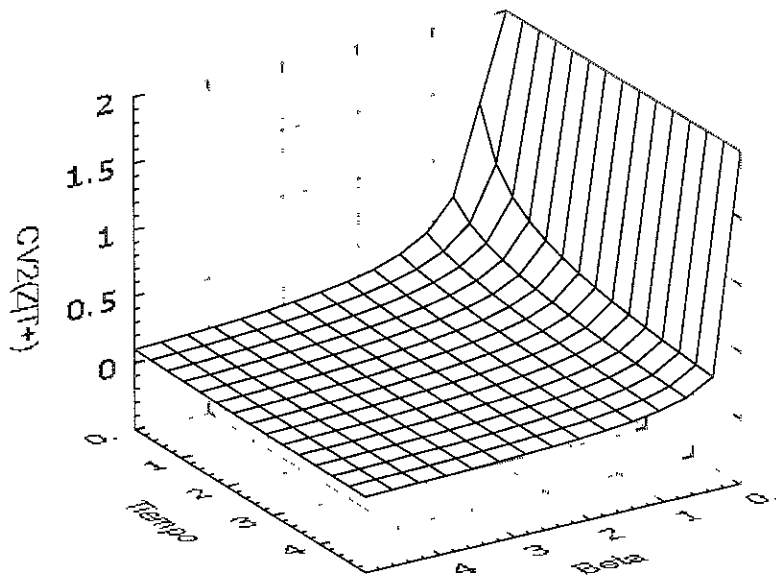
Gráfica 2.5.  $E(Z|T)$ , distribución frailty  $GI(\beta, \beta)$ .



Gráfica 2.6.  $CV^2(Z|T)$ , distribución frailty  $GI(\beta, \beta)$ .



Gráfica 2.7.  $E(Z|T+)$ , distribución frailty  $GI(\beta, \beta)$ .



Gráfica 2.8.  $CV^2(Z|T+)$ , distribución frailty  $GI(\beta, \beta)$ .

tales que  $\bar{\mu}(t) > \mu(t)$ , pero eventualmente esta desigualdad se invertirá. Con la segunda parametrización se cumple que  $\bar{\mu}(t) < \mu(t) \forall t > 0$  y en tal caso el riesgo poblacional puede ser tanto sobreestimado como subestimado por el riesgo básico. La función de supervivencia y el riesgo acumulado poblacionales son:

$$\bar{S}(t) = \exp(-\sqrt{4\beta[\beta + M(t)]} + 2\beta)$$

$$\bar{M}(t) = \sqrt{4\beta[\beta + M(t)]} - 2\beta$$

### 2.2.3 Distribución Poisson

La distribución Poisson con media  $\theta$ ,  $P(z; \theta)$ , con la reparametrización  $\beta = -\ln \theta$  es miembro de la familia *Hougaard I* con densidad

$$h_1(z; 0, \beta) = e^{-\beta z} \frac{m(z)}{\phi(0, \beta)}$$

donde  $m(z) = \frac{1}{z!}$  y  $\phi(0, \beta) = \sum_{z=0}^{\infty} e^{-\beta z} = \exp(e^{-\beta})$

La condición  $\beta > 0$  implica que  $\theta \in (0, 1)$ , lo cual puede limitar el uso de esta distribución. La distribución límite cuando  $\theta \rightarrow 0$  es degenerada en cero y se reproduce el caso clásico de homogeneidad que carece de interés para nosotros en este momento. Por otro lado, si  $\theta$  crece, la distribución  $P(z; \theta)$  se va haciendo simétrica alrededor de  $\theta$  y muestra mayor dispersión. Pero en el caso que  $\theta$  toma valores entre 0 y 1 lo importante es que, aunque la esperanza (y por tanto, la varianza) se mantiene en ese rango, la dispersión creciente hace que las probabilidades de  $Z = 2, 3, 4$  no sean despreciables. De esta manera,  $\theta$  puede interpretarse como una medida de la heterogeneidad: valores crecientes de  $\theta$  indican mayor heterogeneidad.

Con base a lo anterior y por la relación  $\beta = -\ln \theta$ , resulta que  $\beta$  es un parámetro que decreta la heterogeneidad, en algún sentido. De hecho, cuando  $\beta$  crece la heterogeneidad debe disminuir. Esto se aclarará cuando se analice el comportamiento de  $Z|T$  y  $Z|T+$ . No es necesario obtener explícitamente las derivadas de la función de normalización para poder calcular las esperanzas y CV de  $Z|T$  y  $Z|T+$ . La *frailty* media entre los que mueren al tiempo  $t$  es

$$E_{Z|T}(t) = e^{-[\beta + M(t)]} (1 + e^{-[\beta + M(t)]})$$

Esta es una función convexa decreciente del tiempo y del parámetro  $\beta$ . Nótese la intercambiabilidad del riesgo  $M(t)$  y el parámetro  $\beta$ . Los límites

$$\lim_{t \downarrow 0} E_{Z|T}(t) = e^{-\beta} (1 + e^{-\beta}) \quad \text{y} \quad \lim_{\beta \rightarrow 0} E_{Z|T}(t) = e^{-M(t)} (1 + e^{-M(t)})$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} E_{Z|T}(t) = 0 \quad \text{y} \quad \lim_{\beta \rightarrow \infty} E_{Z|T}(t) = 0$$

revelan distintos aspectos del comportamiento de  $Z|T$ . La Gráfica 2.9 muestra que, aún para valores no muy altos del parámetro  $\beta$  ( $\beta \approx 5$ ), la esperanza  $E_{Z|T}(t)$  es casi constante e igual a cero. Para el rango de valores  $\beta \leq 2$  se tienen al inicio del estudio valores altos de  $E_{Z|T}(t)$ ; pero independientemente de  $\beta$ , la función  $E_{Z|T}(t)$  converge a cero de manera exponencial, por lo que en poco tiempo el valor de esa función puede considerarse despreciable.

Por otro lado, como lo muestra la Gráfica 2.10, el cuadrado del coeficiente de variación de  $Z|T$

$$CV_{Z|T}^2(t) = \frac{e^{3[\beta+M(t)]} + 2e^{2[\beta+M(t)]} - e^{-[\beta+M(t)]} - 1}{(1 + e^{[\beta+M(t)]})^2}$$

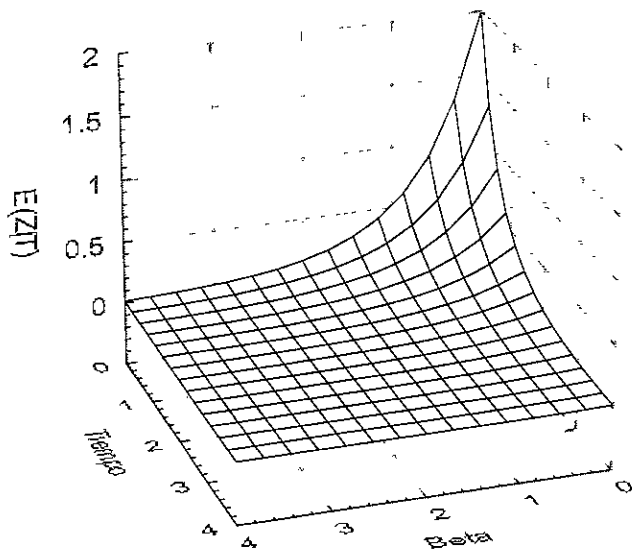
es una función convexa creciente tanto del tiempo como del parámetro  $\beta$ . El coeficiente de variación, como una medida de la variabilidad relativa a la media, se ve afectada por el hecho de que  $\lim_{t \rightarrow \infty} E_{Z|T}(t) = 0$ , lo cual sucede porque en la población bajo estudio existen individuos no susceptibles a la falla. De hecho,  $CV_{Z|T}^2(t)$  crece sin cota al pasar el tiempo debido a que  $E_{Z|T}(t) \rightarrow 0$ , haciéndonos suponer que habrá individuos con *frailty* distinta de cero que tardarán mucho tiempo en morir.

El comportamiento de las funciones

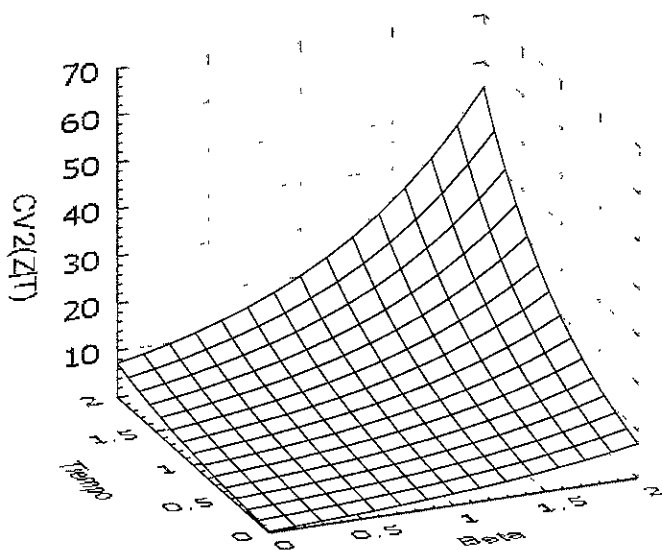
$$E_{Z|T+}(t) = e^{-[\beta+M(t)]} \quad \text{y} \quad CV_{Z|T+}^2(t) = e^{[\beta+M(t)]}$$

para la *frailty* entre los que sobreviven al tiempo  $t$  son similares a los correspondientes de la variable  $Z|T$ . Como  $Z|T \sim P(z; \beta+M(t))$ , entonces  $E_{Z|T}(t) = Var_{Z|T}(t)$  y convergen a cero exponencialmente, aunque la función  $CV_{Z|T}^2(t)$  crezca sin cota.

Observe que en este caso el comportamiento de las variables  $Z|T$  y  $Z|T+$  es muy distinto al que exhiben las distribuciones anteriores para las cuales el  $CV$  cuadrado se estabilizaba en cero, o permanecía constante como en el caso de la distribución Gamma, al pasar el tiempo. Esto indicaba que eventualmente la población, tanto la que muere como la que sobrevive, alcanzaría un nivel de heterogeneidad despreciable. El hecho de que para la distribución Poisson no suceda así



Gráfica 2.9.  $E(Z|T)$ , distribución frailty Poisson( $-\exp(\beta)$ ).



Gráfica 2.10.  $CV^2(Z|T)$ , distribución frailty Poisson( $-\exp(\beta)$ ).



parece deberse (como se verá en la siguiente subsección para la distribución en dos puntos con  $a = 0$ ), a que en la población existen individuos no susceptibles a la falla, pero que sin embargo hacen que la varianza decrezca tan rápidamente como la media. Esto lleva a considerar a una distribución Poisson truncada, que no incluya al evento cero, como un modelo alternativo conveniente. Finalmente, se puede mostrar que las funciones de supervivencia y de riesgo poblacionales, acumulado e instantáneo, son

$$\bar{S}(t) = \exp(e^{-[\beta+M(t)]} - e^{-\beta}) \quad , \quad \bar{M}(t) = e^{-\beta} - e^{-[\beta+M(t)]} \quad \text{y} \quad \bar{\mu}(t) = e^{-[\beta+M(t)]} \mu(t)$$

El hecho de que  $E_{Z|T+}(t) = e^{-[\beta+M(t)]}$  sea menor que 1 y tienda a cero al transcurrir el tiempo, hace que  $\mu(t) < \bar{\mu}(t)$ , conduciendo a un error de sobreestimación de  $\bar{\mu}(t)$  al usar el riesgo básico.

La distribución Poisson Truncada en cero, con media  $\theta$  y función de densidad

$$PT(z; \theta) = e^{-\theta} \frac{\theta^z}{z!} (1 - e^{-\theta})^{-1} \quad ,$$

con la misma reparametrización anterior,  $\beta = -\ln \theta$ , es del tipo (2.1) con densidad:

$$h_1(z; 0, \beta) = z^{-1} e^{-\beta z} \frac{m(z)}{\phi(-1, \beta)}$$

donde  $m(z) = \frac{1}{(z-1)!}$  y  $\phi(-1, \beta) = \sum_{z=1}^{\infty} e^{-\beta z} \frac{1}{z!} [1 - \exp(-e^{-\beta})] = \exp(e^{-\beta}) - 1$

A pesar de la dificultad en la evaluación de la serie

$$\phi(\alpha, \beta) = \sum_{z=1}^{\infty} z^{\alpha} e^{-\beta z} \frac{1}{(z-1)!} \quad ,$$

se calculan las derivadas de  $\phi(-1, \beta)$  para determinar las esperanzas y  $CV^2$  de  $Z|T$  y  $Z|T+$ . El comportamiento de la esperanza condicional

$$E_{Z|T}(t) = 1 + e^{-[\beta+M(t)]}$$

para esta distribución truncada, como se nota en la Gráfica 2.11, es similar al observado para la correspondiente esperanza calculada usando la Poisson completa. Lo mismo sucede con

$$E_{Z|T+}(t) = \frac{e^{-[\beta+M(t)]}}{1 - \exp(-e^{-[\beta+M(t)]})}$$

Ambas son funciones decrecientes y convexas del tiempo y del parámetro  $\beta$ , además de que conforme el tiempo transcurre convergen al valor 1. Esto significa que, a largo plazo, tanto los que mueran en un tiempo dado  $t$  como los sobrevivientes tendrán una *frailty* media igual a 1.

En contraste, los coeficientes de variación correspondientes a esta distribución truncada tienen un comportamiento similar entre ellos, pero son completamente distintos a los correspondientes para la distribución Poisson completa. Ambos *CV* cuadrados

$$CV_{Z|T}^2(t) = e^{-[\beta+M(t)]} (1 + e^{-[\beta+M(t)]})^{-2}$$

y

$$CV_{Z|T+}^2(t) = \exp(-[\beta + M(t)] + e^{-[\beta+M(t)]}) [1 + e^{-[\beta+M(t)]}][\exp(e^{-[\beta+M(t)]}) - 1] - 1$$

son funciones convexas decrecientes de  $t$  y de  $\beta$ , que convergen al cero de manera exponencial (Gráfica 2.12). Esto es, el modelo pronostica que la heterogeneidad de la población bajo estudio alcance en poco tiempo un nivel despreciable.

Además, de acuerdo con (1.2), las funciones de supervivencia y riesgo poblacionales son

$$\bar{S}(t) = \exp(e^{-[\beta+M(t)]} - e^{-\beta}) - \exp(e^{-\beta})$$

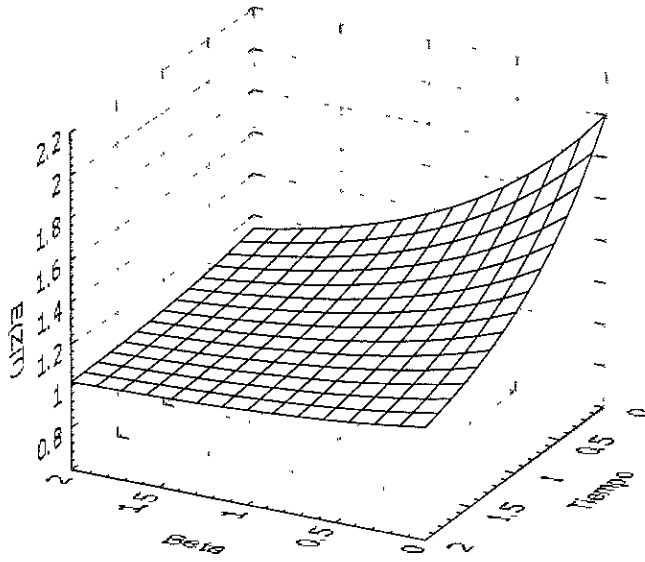
$$\bar{M}(t) = e^{-\beta} - \ln[\exp\{e^{-[\beta+M(t)]}\} - 1]$$

$$\bar{\mu}(t) = \frac{e^{-[\beta+M(t)]}}{1 - \exp(-e^{-[\beta+M(t)]})} \mu(t)$$

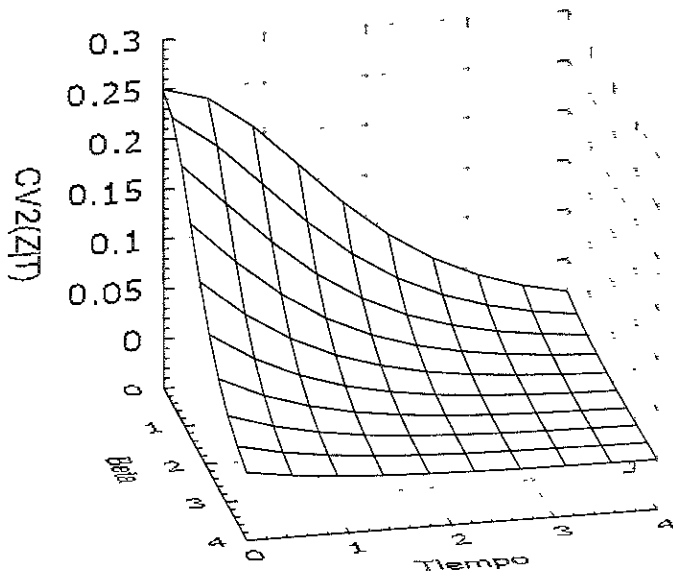
Al emplear esta distribución truncada, el comportamiento de  $E_{Z|T+}(t)$  hace que  $\bar{\mu}(t) > \mu(t)$ , pero también  $\bar{\mu}(t) \rightarrow \mu(t)$  ya que esta esperanza condicional converge a 1 al aumentar  $t$ . Este es un comportamiento completamente distinto al de los miembros tratados anteriormente, ya que en este caso el riesgo poblacional es subestimado por el riesgo básico.

La existencia de una población no susceptible a la falla, es la causa principal de que los dos modelos analizados en esta subsección sean tan distintos. La distribución Poisson truncada puede ser adecuada cuando se tiene una mezcla de pocas (digamos 2, 3 ó 4) poblaciones homogéneas distintas. Esta situación es más compleja que la que involucra una mezcla de sólo dos poblaciones homogéneas, aunque en todo caso los individuos con *frailty* mayor tenderán a morir en menor tiempo promedio que los individuos que tienen la *frailty* más pequeña. O sea, al transcurrir el tiempo, los individuos sobrevivientes van adquiriendo *frailty* promedio igual a 1 y, ya que presentan un coeficiente de variación casi nulo, la heterogeneidad adquiere niveles insignificantes.

Pickles y Crouchley(1994) analizan el modelo *frailty* de dos puntos que luego extienden a un modelo de varios puntos que podría ser una aproximación alternativa al caso de un modelo



Gráfica 2.11.  $E(Z|T)$ , distribución frailty Poisson Truncada( $-\exp(\beta)$ ).



Gráfica 2.12.  $CV^2(Z|T)$ , distribución frailty Poisson Truncada( $-\exp(\beta)$ ).

Poisson con media pequeña en el que sólo algunos puntos ( $Z = 0, 1, 2, 3$  ó  $4$ ) tengan probabilidades no despreciables.

## 2.2.4 Distribución en dos puntos

La distribución que asigna toda la probabilidad a dos puntos distintos  $a$  y  $b$ , denotada por  $DP(z;p,a,b)$ , con  $a < b$ , tiene función de densidad

$$(1-p)I_{\{z=a\}} + pI_{\{z=b\}} = \exp\left\{-z \frac{\ln(1-p) + \ln p}{b-a}\right\} \exp\left\{\frac{b \ln(1-p) - a \ln p}{b-a}\right\}$$

Una proporción  $p$  de la población está compuesta por individuos con *frailty*  $b$  y el resto de la población tiene *frailty*  $a$ . Al definir  $\beta = (b-a)^{-1} \ln \frac{1-p}{p}$  y  $m(z) = 1$ , esta distribución puede expresarse de la forma (2.1) como

$$h_1(z;0,\beta) = e^{-\beta z} \frac{m(z)}{\phi(0,\beta)} I_{\{z=a,b\}}(z)$$

donde  $\phi(0,\beta) = e^{-a\beta} + e^{-b\beta}$  es la función de normalización. Para que  $\beta \geq 0$ , debe cumplirse que  $\frac{1-p}{p} \geq 1$  y esto sucede si  $0 \leq p \leq 0.5$ . El complemento  $p \geq 0.5$  se obtendría tomando la parametrización recíproca  $(1-p)I_{\{z=b\}} + pI_{\{z=a\}}$ . El parámetro  $\beta$  depende de  $p$  a través del cociente de probabilidades conocido como *momio* y de los valores  $b$  y  $a$  sólo a través de su diferencia.

Cuando existen dos poblaciones distintas entre sí pero compuestas de individuos poco heterogéneos dentro de cada población, este modelo puede ser adecuado para comparar sus características de supervivencia. En este caso es fácil mostrar que  $\phi(\alpha,\beta) = a^\alpha e^{-a\beta} + b^\alpha e^{-b\beta}$ . No es necesario calcular las derivadas de esta función para encontrar las esperanzas y  $CV^2$  de  $Z|T$  y  $Z|T+$ . De manera directa se deducen las siguientes expresiones para  $Z|T$ :

$$E_{Z|T}(t) = \frac{a^2 + b^2 e^{-(b-a)[\beta - M(t)]}}{a + b e^{-(b-a)[\beta + M(t)]}}$$

y

$$CV_{Z|T}^2(t) = \frac{[a + b e^{-(b-a)[\beta + M(t)]}][a^3 + b^3 e^{-(b-a)[\beta + M(t)]}]}{[a^2 + b^2 e^{-(b-a)[\beta + M(t)]}]^2} - 1$$

además, las correspondientes para  $Z|T+$ :

$$E_{Z|T_+}(t) = \frac{a + be^{-(b-a)[\beta+M(t)]}}{1 + e^{-(b-a)[\beta+M(t)]}}$$

y

$$CV_{Z|T_+}^2(t) = \frac{[1 + e^{-(b-a)[\beta+M(t)]}][a^2 + b^2 e^{-(b-a)[\beta+M(t)]}]}{[a + be^{-(b-a)[\beta+M(t)]}]^2} - 1$$

Por otro lado, las funciones de supervivencia y riesgo poblacionales son

$$\bar{S}(t) = \frac{1 + e^{-(b-a)[\beta+M(t)]}}{(1 + e^{-(b-a)\beta})e^{aM(t)}}$$

$$\bar{M}(t) = -\ln \left[ \frac{1 + e^{-(b-a)[\beta+M(t)]}}{(1 + e^{-(b-a)\beta})e^{aM(t)}} \right]$$

$$\bar{\mu}(t) = \frac{a + be^{-(b-a)[\beta+M(t)]}}{1 + e^{-(b-a)[\beta+M(t)]}} \mu(t)$$

Al pasar el tiempo  $E_{Z|T_+}(t) \rightarrow a$ , dependiendo del valor de  $a$ , pueden suceder tres cosas distintas: que  $\bar{\mu}(t)$  sea siempre mayor que  $\mu(t)$ , que  $\bar{\mu}(t)$  sea siempre menor que  $\mu(t)$  o que al inicio  $\bar{\mu}(t)$  sea mayor que  $\mu(t)$  y que, después de algún tiempo, se invierta la relación. Por tanto, pueden presentarse problemas de subestimación o de sobreestimación del riesgo poblacional, si se usa el riesgo básico.

Para que la esperanza de la distribución *frailty* en dos puntos sea igual a 1, debe cumplirse que  $p = b/(b-a)$ . Como  $a$  es no negativo, entonces  $b - a \leq b$ . Esto lleva a que  $p = b/(b-a)$  debe ser mayor o igual a 1, con la igualdad cumpliéndose sí y sólo si  $a = 0$  y en este caso una de las dos poblaciones está compuesta exclusivamente por individuos no susceptibles a la falla. Un caso que es interesante y que manifiesta el comportamiento general de las distribuciones en dos puntos, se presenta cuando  $a = 1$ .

La distribución  $DP(z; p, 1, b)$ ,  $b > 1$ , con función de densidad

$$(1-p)I_{\{z=1\}} + pI_{\{z=b\}} = \exp \left\{ -z \frac{\ln(1-p) + \ln p}{b-1} \right\} \exp \left\{ \frac{b \ln(1-p) - \ln p}{b-1} \right\}$$

se puede expresar de la forma (2.1) como

$$h_1(z; 0, \beta) = e^{-\beta z} \frac{m(z)}{\phi(0, \beta)} I_{\{z=1, b\}}(z)$$

donde  $\beta = (b-1)^{-1} \ln \frac{1-p}{p}$ ,  $m(z) = 1$  y  $\phi(0, \beta) = e^{-\beta} + e^{-b\beta}$ .

Las esperanzas y  $CV^2$  de  $Z|T$  y  $Z|T+$ , además de las funciones de supervivencia y de riesgo poblacionales, se obtienen directamente de las escritas anteriormente, basta sustituir  $a = 1$ .

La distribución en dos puntos sirve para modelar el caso más elemental de mezclas finitas de poblaciones. Suponga que en una población bajo estudio una proporción  $1-p$  de individuos tienen *frailty*  $Z = a$  y los sujetos restantes, que constituyen una proporción  $p$ , tienen *frailty*  $Z = b$ . El valor  $p = 1$  indica una población homogénea con *frailty* igual a  $b$  y  $p = 0$  indica una población homogénea con *frailty* igual al valor  $a$ .

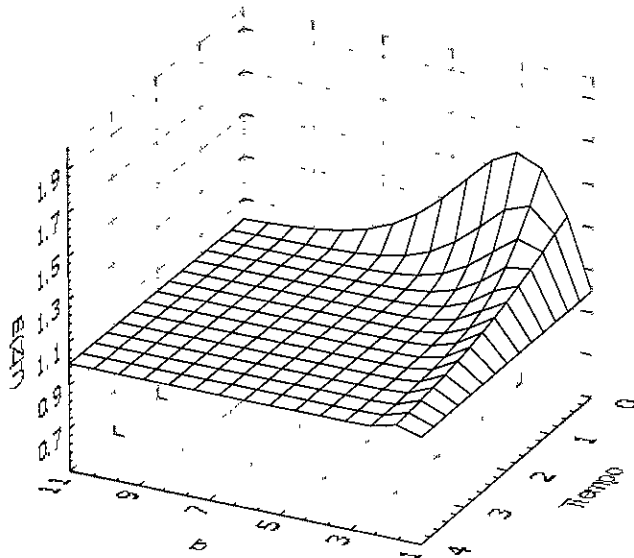
Primero, observemos que el caso de homogeneidad se obtiene en la frontera ( $p = 0$  o  $1$ ) o cuando  $b = a$ , así que se supondrá que  $b > a$  y  $p \in (0,1)$ . Ahora analicemos algunos casos específicos del comportamiento de la población.

- La población es más heterogénea: cuando  $b-a$  aumenta, cuando  $a$  aumenta (con  $|b - a|$  constante) o cuando  $|p - 1/2|$  aumenta, aunque esta heterogeneidad no es necesariamente de la misma naturaleza.
- Cuando  $b - a$  aumenta, manteniendo  $p$  fijo, resulta que la población con *frailty*  $Z = b$  se torna excesivamente frágil, por lo que tenderá a fallar antes que los individuos de la población con *frailty*  $a$ . Pero no solamente sucede eso, sino que el periodo de tiempo en que fallen será cada vez más corto.
- Cuando  $|p - 1/2|$  aumenta, manteniendo fijos los valores de la *frailty*, la heterogeneidad se deberá a que las poblaciones serán muy desproporcionadas en cuanto a su tamaño

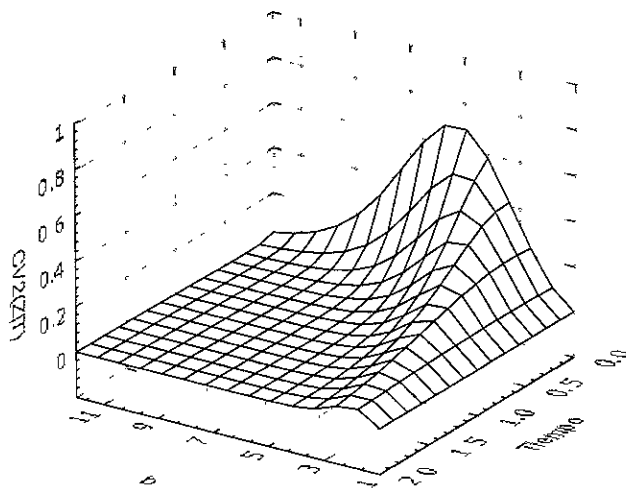
Esta distribución en dos puntos depende de tres parámetros y para fines de comparación y análisis sólo se examinará, por sencillez, el problema cuando  $\beta = 1$  (o sea  $(1 - p)/p = \exp(b - a)$ ) y  $a$  permanece constante. En este caso  $p$  varía como función de  $b$  mediante la relación

$$p = [1 + \exp(b - a)]^{-1}$$

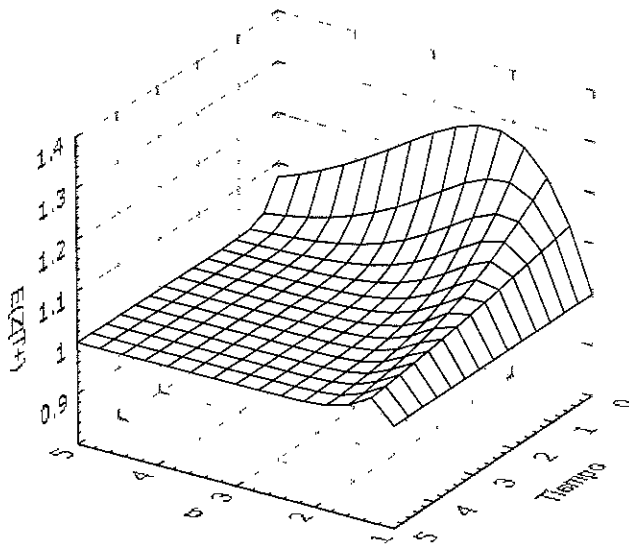
y  $p \rightarrow 0$  cuando  $b \rightarrow \infty$ . Esto significa que a medida que  $b$  se aleje de  $a$ , la proporción de individuos cuya *frailty* es igual a  $b$  deberá ser cada vez menor. Las características de supervivencia de  $Z|T$  y  $Z|T+$  son muy interesantes, ya que al crecer  $b$  se tendrá una proporción de la población cada vez más pequeña pero con una *frailty* cada vez más alta. De alguna manera, como función del parámetro  $b$ , la heterogeneidad aumenta y luego disminuye como muestra la curva  $CV_{Z|T-}^2(0)$  en la Gráfica 2.16. Las curvas  $E_{Z|T}(0)$ ,  $E_{Z|T-}(0)$  y  $CV_{Z|T}^2(0)$ , como función de parámetro  $b$ , siguen un comportamiento similar.



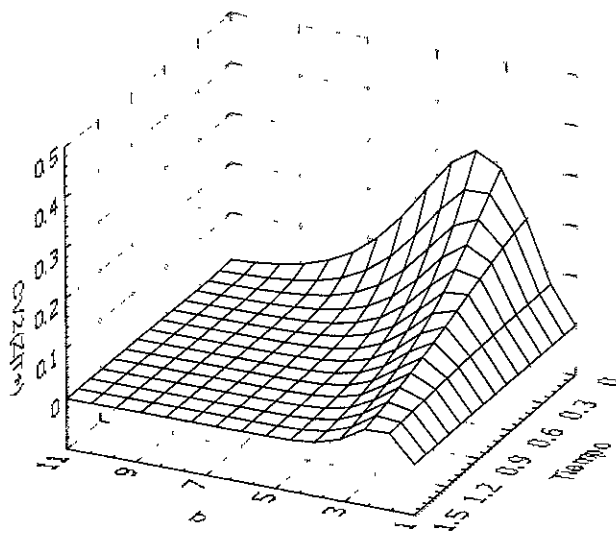
Gráfica 2.13.  $E(Z|T)$ , distribución frailty Dos Puntos( $a = 1, b, \beta = 1$ ).



Gráfica 2.14.  $CV^2(Z|T)$ , distribución frailty Dos Puntos( $a = 1, b, \beta = 1$ ).



Gráfica 2.15.  $E(Z|T+)$ , distribución frailty Dos Puntos( $a = 1, b, \beta = 1$ ).



Gráfica 2.16.  $CV^2(Z|T+)$ , distribución frailty Dos Puntos( $a = 1, b, \beta = 1$ ).



Por otro lado, como función del tiempo  $E_{Z|T}(t)$  es convexa y decrece al valor  $a$ . Como lo muestra la Gráfica 2.13, esta convergencia es más rápida cuando hay menos heterogeneidad. Un comportamiento análogo se observa con  $E_{Z|T+}(t)$ , según la Gráfica 2.15. Además, tanto  $CV_{Z|T}^2(t)$  como  $CV_{Z|T+}^2(t)$  son funciones convexas y decrecen a cero como funciones de  $b$  (Gráficas 2.14 y 2.16). Podemos conjeturar que  $Z|T$  y  $Z|T+$  son variables aleatorias que convergen estocásticamente al valor  $a$  cuando transcurre el tiempo.

En términos de las muertes de los individuos de la población, la distribución de  $Z|T$  va degenerando en  $a$  debido a que en un principio mueren fundamentalmente individuos con *frailty*  $b$  y en menor cantidad mueren individuos con la *frailty* menor. Al pasar el tiempo quedarán esencialmente individuos con  $Z = a$  por lo que el hecho de que  $CV_{Z|T}^2(t) \rightarrow 0$  asegurará que entre los que mueran sólo algunos casos tendrán *frailty* igual a  $b$ . Algo similar ocurre con la distribución de  $Z|T+$ . En un principio sobreviven sujetos de ambas poblaciones y el  $CV_{Z|T+}^2(t)$  indica que puede haber heterogeneidad no despreciable, pero a medida que pasa el tiempo sobrevivirán pocos casos con la *frailty* mayor. Luego, la población sobreviviente tenderá a ser constituida sólo por individuos pertenecientes al grupo con *frailty*  $Z = a$ .

Algunos casos de particular interés son los siguientes. Suponga que una de las dos poblaciones es no susceptible a la falla ( $a = 0$ ) y que la otra población tiene *frailty*  $Z = b$ . Este modelo puede ser adecuado cuando se trata de comparar a un grupo homogéneo de individuos no susceptibles con otro grupo homogéneo de individuos que sí son susceptibles a la falla. Otro caso interesante surge cuando la esperanza de la *frailty* es igual a 1 o sea que el riesgo básico individual es el riesgo promedio poblacional. Los parámetros deben cumplir la relación

$$a(1-p) + bp = 1$$

Si  $a = 0$ , entonces  $b = 1/p$  y si  $a = 1$  entonces  $b = 1$ ; éste último caso indica homogeneidad en la población combinada. Es natural pensar en una situación en la que alguna o las dos poblaciones no sean homogéneas dentro de sí mismas. Quizás se podría pensar en una *frailty* del tipo combinación convexa  $Z = (1-p)Z_1 + pZ_2$ . O tal vez en un modelo de riesgo *frailty* del tipo

$$\lambda(t,z) = (1-p)\lambda_1(tz) + p\lambda_2(tz)$$

Este problema puede ser de interés adicional cuando se mezclan más de dos poblaciones heterogéneas entre y dentro de sí. Finalmente, las circunstancias en que la distancia  $|b - a|$  es fija pero  $a$  y  $b$  crecen, pueden presentarse cuando dos poblaciones homogéneas, pero con *frailties* similarmente altas, se mezclan. A primera vista, se puede pensar que el comportamiento de  $Z|T$  y  $Z|T+$  podría depender de los niveles de susceptibilidad  $a$  y  $b$ . Pero parece que sólo afecta en que se modifica el periodo de tiempo que tiene que transcurrir para lograr una población de sobrevivientes prácticamente homogénea.

## 2.3 Inferencia para la familia *Hougaard I*

La distribución  $\Gamma(\alpha, \beta)$  figura como uno de los miembros prominentes de la familia *Hougaard I* debido al uso tan amplio que se le ha dado como distribución *frailty* a partir del trabajo de Vaupel, et al.(1979), entre otros. Esta es la principal razón por la que ha sido elegida para estudiar las propiedades estadísticas que poseen los estimadores, según el modelo *frailty*, a través de las funciones de verosimilitud (1.6) usadas comúnmente en el área de análisis de supervivencia.

Para evitar problemas de identificabilidad del modelo, utilizamos la distribución  $\Gamma(1/\delta, 1/\delta)$  estudiada en la sección anterior, donde el parámetro  $\delta > 0$  indica el nivel de la heterogeneidad en la población. La función de verosimilitud que se obtiene es

$$L(\delta) = \prod_{i=1}^n \left[ \mu(t_i) \left( \frac{1}{1 + \delta M(t_i)} \right)^{1 + 1/\delta} \right]^{d_i} \left[ \left( \frac{1}{1 + \delta M(t_i)} \right)^{1/\delta} \right]^{1 - d_i}$$

El objetivo es encontrar el valor de  $\delta$  que maximiza esta función. Por sencillez conviene maximizar el logaritmo natural de la verosimilitud  $L(\delta)$ , o sea

$$l(\delta) = \sum_{i=1}^n \left\{ d_i (\ln \mu(t_i) - \ln [1 + \delta M(t_i)]) - \frac{1}{\delta} \ln [1 + \delta M(t_i)] \right\}$$

Derivando con respecto a  $\delta$ , resulta

$$\frac{\partial}{\partial \delta} l(\delta) = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\delta^2} \ln [1 + \delta M(t_i)] - \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{\delta} + d_i \right) \frac{M(t_i)}{[1 + \delta M(t_i)]}$$

Si se conociera totalmente la expresión de  $M(t)$ , bastaría igualar esta derivada a cero y obtener la solución  $\hat{\delta}$  que maximice a  $l(\delta)$ . Nada nos garantiza que exista o que seamos capaces de encontrar una expresión analítica para esa solución, obligándonos a usar métodos numéricos iterativos. En la última sección del Capítulo 1 se señala que se usará la Exponencial y la Weibull como distribuciones de los tiempos de vida. Así que el interés principal es investigar el comportamiento de los estimadores para distintos valores del parámetro de heterogeneidad  $\delta$ , y en el caso Weibull, también del parámetro de forma  $\gamma$ . Sin pérdida de generalidad y por ser parámetro de escala, para este tipo de estudios en que nos limitamos a revisar el impacto de la *frailty* sobre el proceso de selección de individuos, solo se revisará el caso en que  $\lambda$  es igual a 1. Cabe señalar que en otros estudios este hecho no necesariamente es válido.

Comenzamos con el caso en que la distribución de los tiempos de vida es  $E^-(\lambda)$ . La función de verosimilitud (1.6) se convierte en

$$L(\lambda, \delta) = \prod_{i=1}^n \left[ \lambda \left( \frac{1}{1 + \delta \lambda t_i} \right)^{1 + 1/\delta} \right]^{d_i} \left[ \left( \frac{1}{1 + \delta \lambda t_i} \right)^{1/\delta} \right]^{1 - d_i}$$

y su logaritmo natural es

$$l(\lambda, \delta) = \sum_{i=1}^n d_i (\ln \lambda - \ln[1 + \delta \lambda t_i]) - \sum_{i=1}^n \frac{1}{\delta} \ln[1 + \delta \lambda t_i]$$

Derivando con respecto a los dos parámetros e igualando a cero, se plantean las ecuaciones normales

$$\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\lambda, \delta) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i - \lambda t_i}{1 + \delta \lambda t_i} = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial \delta} l(\lambda, \delta) = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\delta^2} \left( \ln[1 + \delta \lambda t_i] - \frac{\delta \lambda t_i}{1 + \delta \lambda t_i} \right) - \sum_{i=1}^n \frac{d_i \lambda t_i}{1 + \delta \lambda t_i} = 0$$

La manera de resolver iterativamente este sistema no es única. Así que proponemos usar algoritmos numéricos iterativos, basados en las fórmulas que puedan obtenerse mediante el despeje más directo. En este caso:

$$\lambda_{k+1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n \frac{(1 + \delta_k d_i) t_i}{1 + \delta_k \lambda_k t_i}} \quad \text{y} \quad \delta_{k+1} = \frac{\sum_{i=1}^n \ln(1 + \delta_k \lambda_k t_i)}{\sum_{i=1}^n \frac{(1 + \delta_k d_i) \lambda_k t_i}{1 + \delta_k \lambda_k t_i}}$$

y como valor inicial, a los estimadores:

$$\lambda_0 = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n t_i} \quad \text{y} \quad \delta_0 = \min \left\{ 0, \frac{\partial}{\partial \delta} l(\lambda_0, \delta) \Big|_{\delta=0}, \frac{\frac{\partial}{\partial \delta} l(\lambda_0, \delta)}{\frac{\partial^2}{\partial \delta^2} l(\lambda_0, \delta)} \Big|_{\delta=0} \right\}$$

Se establece como criterio de paro que  $\max \{ |\lambda_{k+1} - \lambda_k|, |\delta_{k+1} - \delta_k| \} < \varepsilon$ , donde  $\varepsilon$  es una cantidad de tolerancia pequeña, digamos 0.000001, que se eligió después de varias pruebas. Note que el valor inicial de  $\lambda$  coincide con el estimador ordinario usado cuando no existe heterogeneidad, pero la determinación de  $\delta$  es un poco más elaborada y tiene que ver con la

naturaleza de la función de verosimilitud. Los dos valores que resulten al finalizar el algoritmo son los que nos interesan y los denotaremos por  $\hat{\lambda}$  y  $\hat{\delta}$ .

Se puede mostrar que si  $T|Z \sim E^-(\lambda Z)$  y  $Z \sim \Gamma(1/\delta, 1/\delta)$ , entonces  $T \sim \text{Pareto}(1/\delta, 1/\delta)$ . Esto impone restricciones sobre los valores del parámetro  $\delta$  para los cuales se estudia el modelo. Debido a que la existencia de los momentos de la distribución Pareto es condicionada por los parámetros involucrados, decidimos que es recomendable usar sólo valores  $\delta \in (0, 1)$ . De hecho, elegimos como representativos de ese rango a los valores  $\delta = 0.10, 0.30$  y  $0.75$ , además del caso de homogeneidad,  $\delta = 0$ .

Los otros factores importantes son la proporción de censura  $p$  y el tamaño de la muestra  $n$ . Después de algunas pruebas se decidió que los valores  $n = 10, 50, 200$  y  $500$  son adecuados para iniciar el estudio del comportamiento asintótico de los estimadores, que es el interés fundamental de esta tesis.

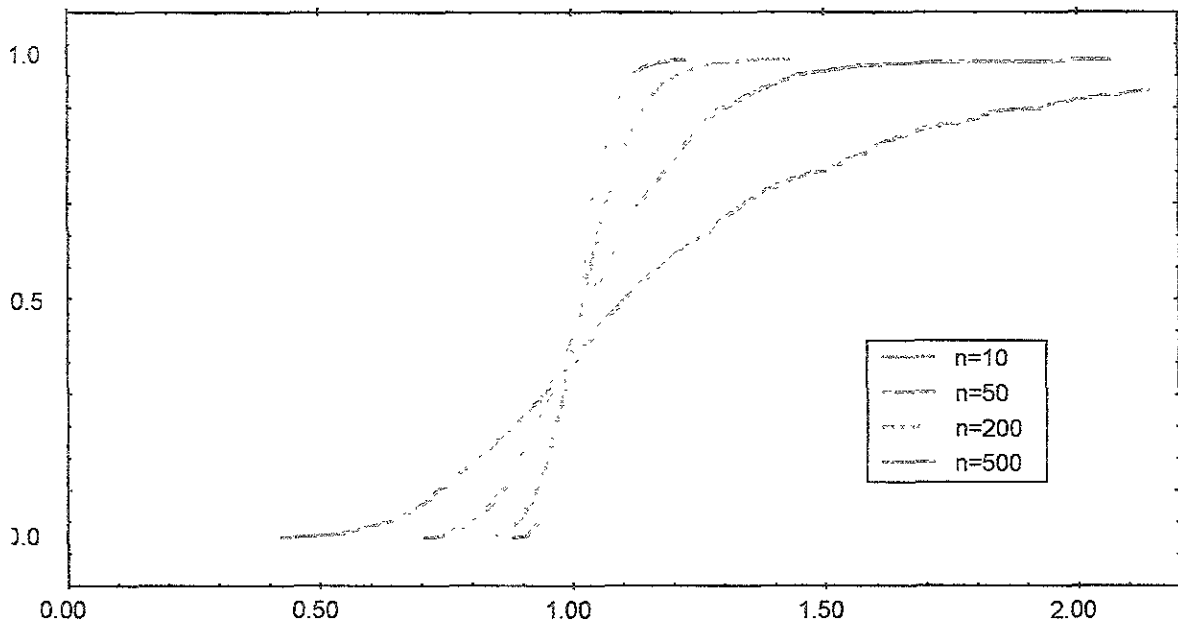
Por otro lado, como se mencionó en la Sección 1.4, se usarán las proporciones de censura  $p = 0, 0.10, 0.30$  y  $0.50$ . Después de algunos ensayos iniciales, se determinó simular 1000 veces todas las combinaciones de los valores de  $\delta, n$  y  $p$  y así trazar una primera idea del comportamiento distribucional de los estimadores  $\hat{\lambda}$  y  $\hat{\delta}$ .

En la Gráfica 2.17(a) se muestra la forma como evoluciona el comportamiento de la función de distribución de  $\hat{\lambda}$  conforme aumenta el tamaño de la muestra. Para cada  $n$  usado se nota la forma de S que tienen las distribuciones, pero también sobresale la presencia de sesgo hacia la derecha, aunque éste vaya desapareciendo conforme crece  $n$ . De hecho, en la Gráfica 2.17(b) para  $n = 500$ , no se observa una desviación fuerte de la normalidad. Estas gráficas sólo muestran el caso clásico, en que  $\delta = 0$  y no hay censura, pero al revisar las gráficas para los demás casos simulados se observa un comportamiento similar, con la salvedad de que cuando la proporción de censura aumenta, se aprecia un leve incremento en la dispersión.

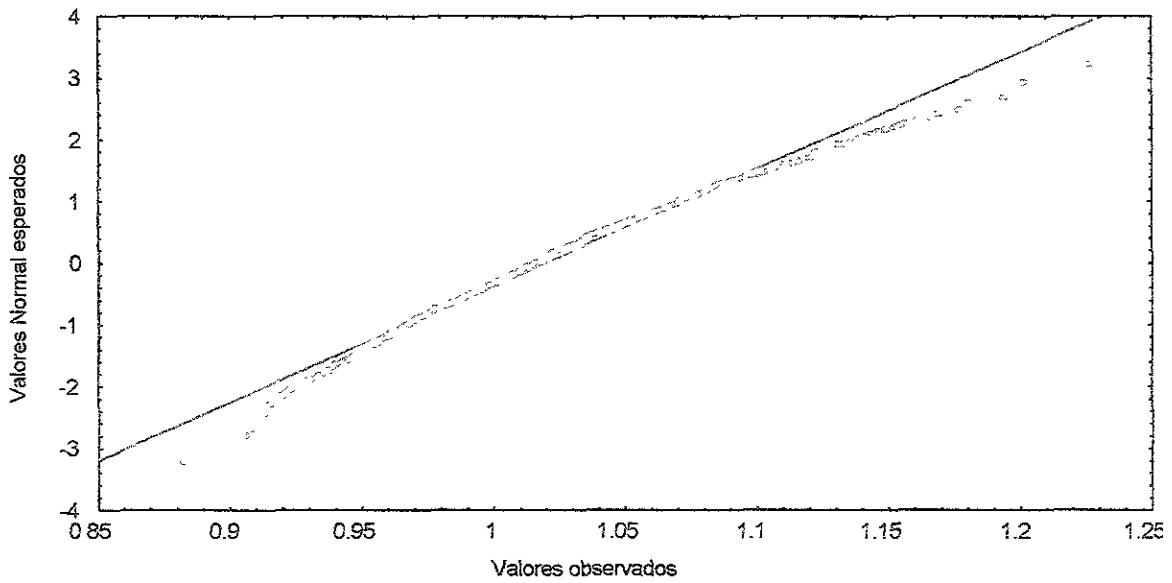
Como se esperaba, el sesgo, siempre hacia la derecha, y el error cuadrático medio (ECM) disminuyen al crecer  $n$  o al disminuir la proporción de censura. En la Tabla 2.1 se pueden apreciar estos resultados, además de la influencia que ejerce el valor del parámetro  $\delta$  sobre el comportamiento distribucional de  $\hat{\lambda}$ .

A simple vista el sesgo no parece seguir un patrón definido por  $\delta$ . Aunque no es claro que un aumento en el valor de este parámetro cause un sesgo hacia la izquierda, lo cierto es que el ECM disminuye con menor rapidez. De manera breve, en cualquier caso simulado resulta que  $\text{ECM} \rightarrow 0$  y  $\text{Sesgo} \rightarrow 0$  cuando  $n \rightarrow \infty$ ; además, no se manifiesta una desviación grave de la normalidad.

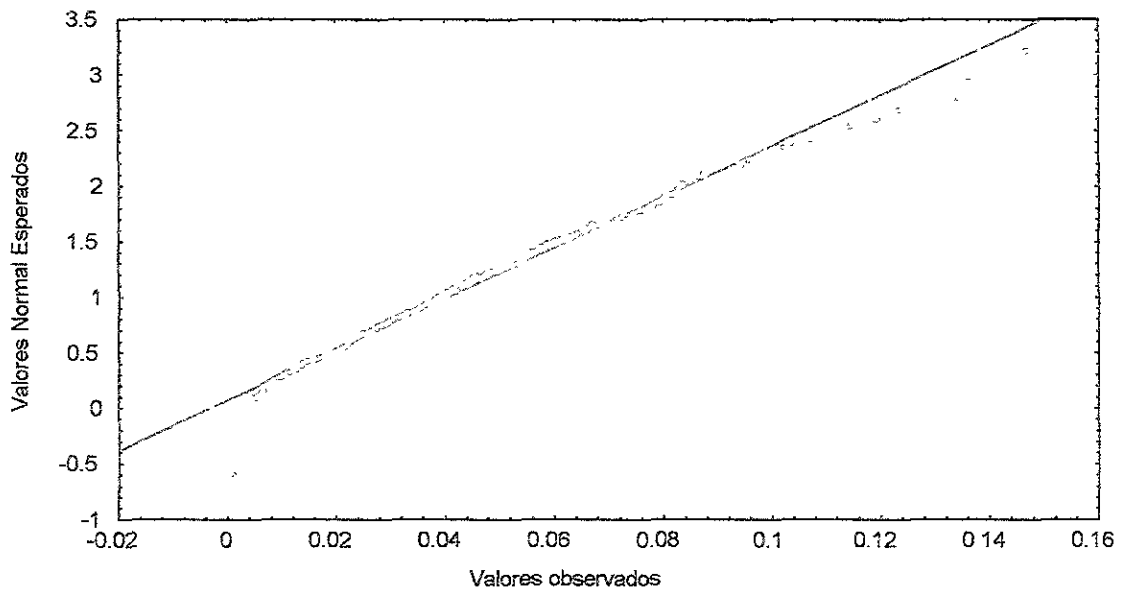
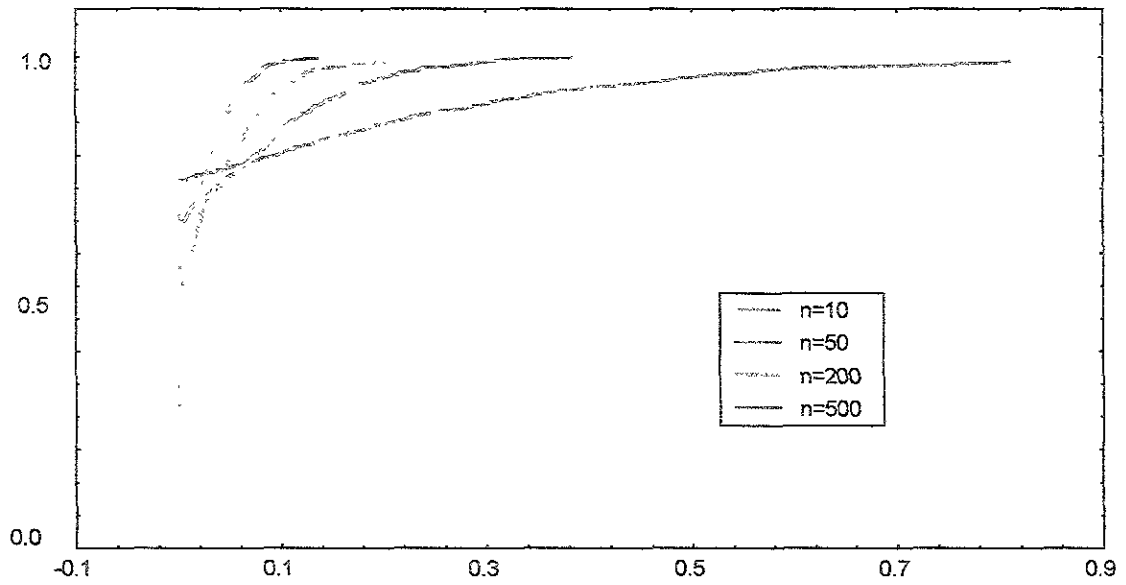
En términos generales, con la distribución de  $\hat{\delta}$  pasa algo similar a lo que sucede con la respectiva del estimador  $\hat{\lambda}$ . De hecho, para  $\delta > 0$  la distribución es menos sesgada y va adquiriendo la forma de S conforme  $n$  crece; aunque, como lo exhibe la Gráfica 2.19(a), esto ya se puede apreciar cuando  $n = 50$ . El caso en que  $\delta = 0$  es especial, ya que la distribución de  $\hat{\delta}$  siempre es truncada en 0 (Gráfica 2.18(a)), además las simulaciones no proporcionan evidencia de desviaciones graves de la normalidad, de acuerdo con las Gráficas 2.18(a) y 2.18(b).

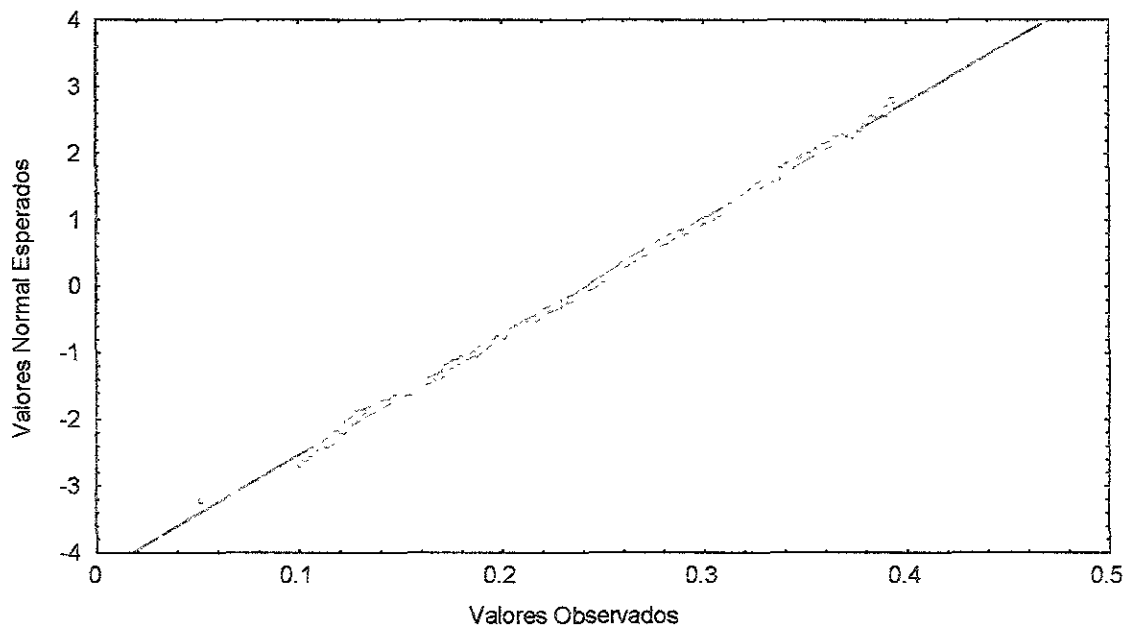
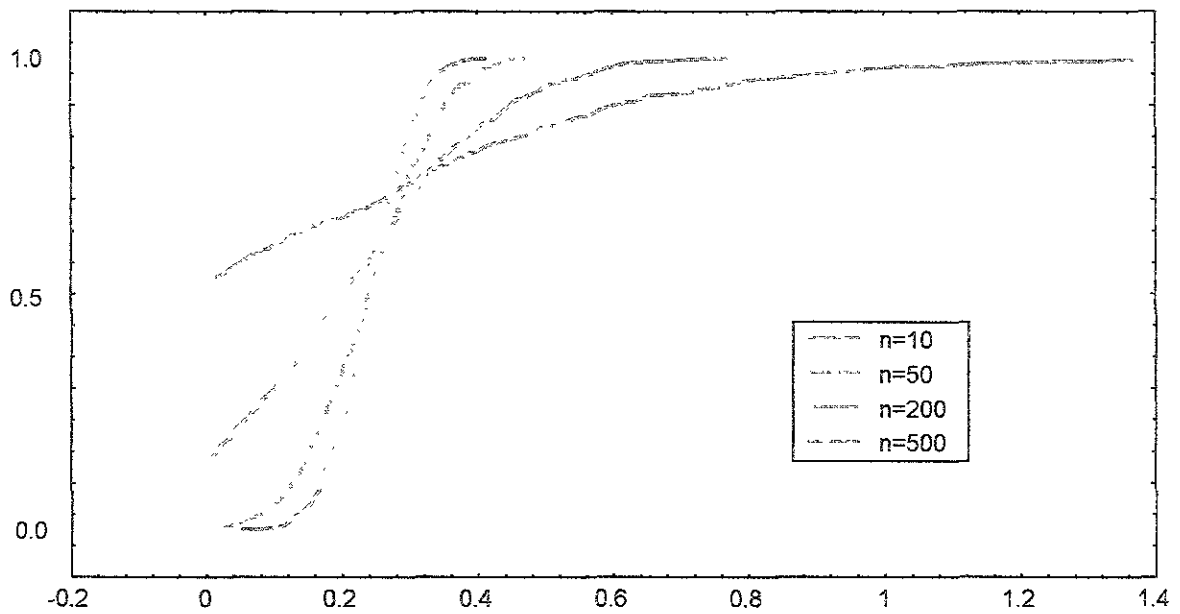


Gráfica 2.17 a. Distributions muestrales para  $\hat{\lambda}$ . Caso sin censura y  $\delta=0$



Gráfica 2.17 b. Normalidad para la distribución de  $\hat{\lambda}$ . ( $n=500$ ,  $\delta=0$ , sin censura)





**TABLA 2.1** Resultados para el estimador del parámetro de escala  $\lambda$ .  
Sesgo y Error Cuadrático Medio

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.26079 (0.48148)	-0.18505 (0.39819)	-0.16072 (0.44341)	-0.11750 (0.79458)
	50	-0.06636 (0.03913)	-0.02534 (0.04043)	-0.00564 (0.05244)	-0.01175 (0.07577)
	200	-0.03117 (0.00856)	-0.00728 (0.01080)	0.00121 (0.01251)	-0.00298 (0.01952)
	500	-0.01908 (0.00311)	0.00082 (0.00392)	0.00087 (0.00509)	0.00271 (0.00657)
10% censura	10	-0.26049 (0.43085)	-0.22218 (0.44806)	0.22870 (0.71181)	-0.35540 (3.41047)
	50	-0.07179 (0.04139)	-0.02695 (0.04512)	-0.02972 (0.06692)	-0.03719 (0.10112)
	200	-0.03641 (0.00910)	-0.00706 (0.01138)	-0.00544 (0.01495)	0.00140 (0.02181)
	500	-0.02157 (0.00352)	-0.00328 (0.00513)	-0.00290 (0.00562)	-0.00067 (0.00800)
30% censura	10	-0.38689 (2.56894)	-0.50870 (12.0101)	-0.45270 (7.99323)	-0.42520 (4.09293)
	50	-0.09434 (0.06943)	-0.07207 (0.06883)	-0.07319 (0.09551)	-0.07361 (0.14632)
	200	-0.04624 (0.01393)	-0.01547 (0.01441)	-0.01122 (0.01834)	-0.01612 (0.02725)
	500	-0.02199 (0.00486)	-0.00081 (0.00625)	-0.00127 (0.00695)	-0.00655 (0.01019)
50% censura	10	-0.58465 (2.76107)	-1.17084 (13.1222)	-0.89690 (8.79561)	-1.57176 (6.38256)
	50	-0.12149 (0.07528)	-0.11155 (0.07608)	-0.08753 (0.09781)	-0.10502 (0.15193)
	200	-0.05027 (0.01432)	-0.02614 (0.01486)	-0.02546 (0.01886)	-0.01020 (0.02710)
	500	-0.02344 (0.00492)	-0.01432 (0.00625)	-0.00688 (0.00699)	-0.00710 (0.01019)

**Tabla 2.2** Resultados para el estimador del parámetro de heterogeneidad  $\delta$ .  
Sesgo y Error Cuadrático Medio

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.07257 (0.03778)	-0.00372 (0.45908)	0.05837 (0.09124)	0.19066 (0.32236)
	50	-0.03549 (0.00583)	0.00356 (0.01364)	0.03308 (0.02986)	0.05091 (0.06720)
	200	-0.02506 (0.00229)	0.00592 (0.00505)	0.00976 (0.00774)	0.00426 (0.01622)
	500	-0.01582 (0.00084)	0.00509 (0.00733)	0.00671 (0.00322)	0.00638 (0.00631)
10% censura	10	-0.10067 (0.07857)	-0.04950 (0.10204)	-0.05055 (0.19233)	0.06787 (0.84085)
	50	-0.05145 (0.01174)	-0.00633 (0.01751)	0.02645 (0.04389)	0.01848 (0.11088)
	200	-0.02795 (0.00274)	0.00221 (0.00711)	0.00951 (0.01268)	0.01481 (0.03076)
	500	-0.01871 (0.00116)	0.00320 (0.00343)	0.00530 (0.00447)	0.00780 (0.01113)
30% censura	10	-0.26171 (0.49090)	-0.22729 (0.74074)	-0.26147 (1.49318)	-0.19649 (2.49971)
	50	-0.09443 (0.04268)	-0.05533 (0.05353)	-0.04572 (0.10981)	-0.02511 (0.29551)
	200	-0.04637 (0.00771)	-0.01173 (0.01357)	0.00537 (0.02803)	0.00022 (0.06263)
	500	-0.02753 (0.00261)	-0.00092 (0.00595)	0.00493 (0.01064)	0.00641 (0.02540)
50% censura	10	-0.77394 (1.02139)	-0.70015 (1.17929)	-0.69883 (1.91318)	-0.99181 (3.44470)
	50	-0.18079 (0.06645)	-0.17290 (0.08036)	-0.13628 (0.12629)	-0.14174 (0.31497)
	200	-0.08069 (0.01207)	-0.04107 (0.01512)	-0.02304 (0.02854)	-0.00109 (0.06263)
	500	-0.04542 (0.00392)	-0.01892 (0.00627)	-0.00805 (0.01064)	-0.01037 (0.02550)



Al analizar el sesgo y el ECM de  $\delta$ , según la Tabla 2.2, se observa que ambas cantidades disminuyen cuando  $n$  crece; por otro lado, cuando aumenta la censura aumenta el ECM. Es interesante notar que el incremento en la proporción de censura provoca un sesgo hacia la derecha (lo que se refleja en el signo negativo del sesgo) y que el aumento de heterogeneidad se traduce en aumento del sesgo hacia la izquierda. Esto es un motivo de que siempre exista sesgo y que esta cantidad no exhiba un patrón bien definido. Lo cierto es que entre menos heterogénea sea la población bajo estudio, menor ECM se obtiene, llevándonos a pensar que el cuadrado del sesgo se puede considerar despreciable.

Cuando se utilizan métodos numéricos y algoritmos iterativos de manera inmediata surge la interrogante: la solución encontrada, ¿depende de los valores iniciales de los parámetros en la forma iterativa?. Para contestar esta cuestión, vamos a analizar el caso para una *frailty* Gamma y tiempos de vida exponencial.

Considere la forma genérica de la función de log verosimilitud

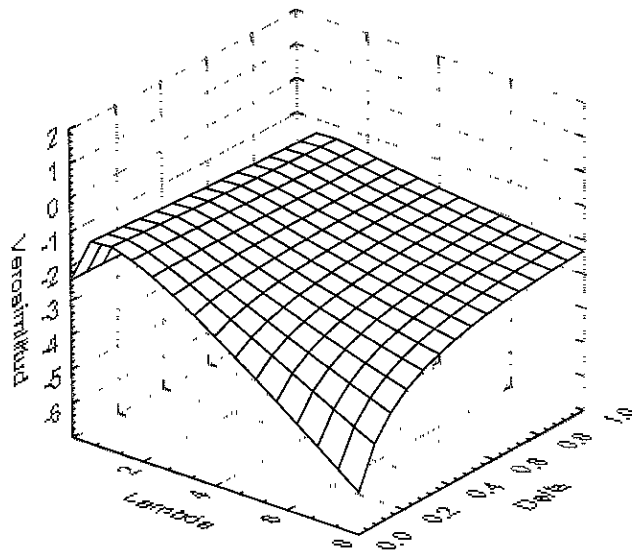
$$l(\lambda, \delta) = d[\ln \lambda - \ln(1 + \delta\lambda t)] - \frac{1}{\delta} \ln(1 + \delta\lambda t) .$$

Existen resultados sobre las condiciones que garantizan valores máximos o mínimos de funciones vectoriales, ver Marsden y Tromba (1987), por ejemplo. Sin embargo, las expresiones de las ecuaciones normales que resultan no nos permiten aplicar todos esos resultados directamente. De esta manera al no poder demostrar analíticamente la existencia de máximos, decidimos evaluar el comportamiento de la verosimilitud en forma gráfica.

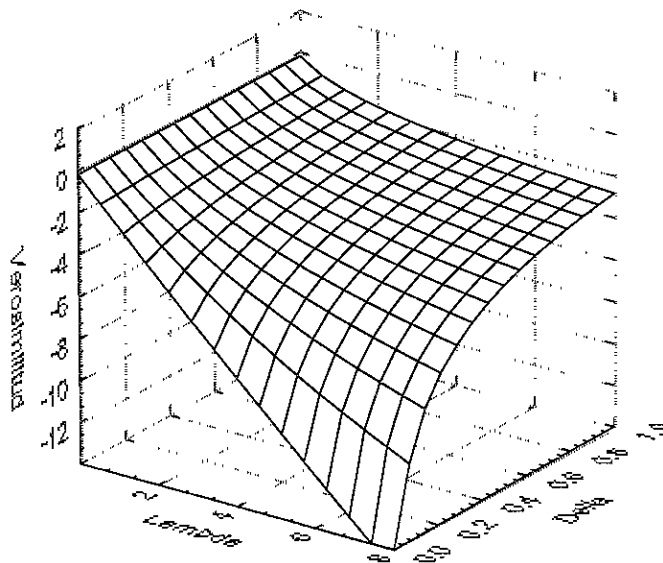
La dificultad surge específicamente con el parámetro  $\delta$ , para el cual ni siquiera ha sido posible determinar una expresión de los puntos críticos de la verosimilitud.. Las siguientes Gráficas 2.19 c y 2.19 d, sobre el comportamiento de la función de log verosimilitud, proporciona una idea del comportamiento de la verosimilitud y dan información de la existencia de valores máximos. Estas gráficas exhiben la función log verosimilitud en  $t = 1$ . El efecto de cambiar el valor de  $t$  sobre la gráfica es el de hacer mas o menos pronunciado el patrón obtenido. Para una muestra de tamaño  $n$ , el comportamiento gráfico se espera sea similar al anterior.

Para el parámetro  $\lambda$  es posible encontrar los valores críticos. Cuando la observación no es censurada, la derivada  $\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\lambda, \delta)$  será igual a cero cuando  $\lambda = 1/t$ , que como podemos notar en la anterior Gráfica 2.19 c, maximiza la verosimilitud. En el caso en que existe censura, de acuerdo a la Gráfica 2.19 d, no existen valores críticos mas que en la frontera. En este caso, dada la monotonía de la función, el efecto en el producto de verosimilitudes es solamente un cambio de escala.

Para las demás familias *frailty* consideradas en este trabajo y de acuerdo con otros estudios de simulación reportados en la literatura, se espera un comportamiento gráfico adecuado a la función log verosimilitud, que muestre la existencia de óptimos. De esta manera se argumenta que la solución no dependerá de los valores iniciales usados en el algoritmo iterativo.



Gráfica 2.19 c. Función de log verosimilitud: *frailty* Gamma y distribución de tiempos de vida Exponencial y sin censura.



Gráfica 2.19 d. Función de log verosimilitud: *frailty* Gamma y distribución de tiempos de vida Exponencial y con censura.

Procedamos ahora a estudiar el caso en que la distribución de tiempos de vida es  $Weibull(\lambda, \gamma)$ . Del Capítulo 1 sabemos que  $T|Z \sim Weibull(\lambda, Z^{1/\gamma}, \gamma)$  así que la función de verosimilitud (1.6) queda como

$$L(\lambda, \gamma, \delta) = \prod_{i=1}^n \left[ \lambda \gamma (\lambda t_i)^{\gamma-1} \left( \frac{1}{1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma} \right)^{1 + 1/\delta} \right]^{d_i} \left[ \left( \frac{1}{1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma} \right)^{1/\delta} \right]^{1 - d_i}$$

y su logaritmo natural es

$$l(\lambda, \gamma, \delta) = \sum_{i=1}^n d_i (\ln[\lambda \gamma (\lambda t_i)^{\gamma-1}] - \ln[1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma]) - \sum_{i=1}^n \frac{1}{\delta} \ln[1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma]$$

Derivando se obtiene

$$\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\lambda, \gamma, \delta) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i - (\lambda t_i)^\gamma}{\lambda [1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma]}$$

$$\frac{\partial}{\partial \gamma} l(\lambda, \gamma, \delta) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{d_i}{\lambda} \left[ 1 + \gamma \ln(\lambda t_i) - \frac{\gamma \delta (\lambda t_i)^\gamma \ln(\lambda t_i)}{1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma} \right] - \frac{(\lambda t_i)^\gamma \ln(\lambda t_i)}{1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma} \right)$$

$$\frac{\partial}{\partial \delta} l(\lambda, \gamma, \delta) = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\delta^2} \ln[1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma] - \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{\delta} + d_i \right) \frac{(\lambda t_i)^\gamma}{1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma}$$

Igualando a cero estas derivadas se puede ver, como sucede con la distribución de los tiempos de vida Exponencial, que no hay una manera única de elaborar un algoritmo iterativo. Procediendo con el despeje más sencillo y directo, proponemos usar las fórmulas:

$$\lambda_{k+1} = \left[ \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n \frac{(1 + \delta_k d_i) (t_i)^{\gamma_k}}{1 + \delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}} \right]^{\frac{1}{\gamma_k}}, \quad \gamma_{k+1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n \ln(\lambda_k t_i) \left[ \frac{(\lambda_k t_i)^{\gamma_k} - d_i}{1 + \delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}} \right]}$$

y

$$\delta_{k+1} = \frac{\sum_{i=1}^n \ln[1 + \delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}]}{\sum_{i=1}^n \left[ \frac{(1 + \delta_k d_i) (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}}{1 + \delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}} \right]}$$

Para iniciar el proceso de solución numérica empleamos el algoritmo iterativo que se usa en el caso ordinario de no heterogeneidad en la población para obtener  $\gamma_0$ , independientemente de  $\lambda_0$  y  $\delta_0$  (ver Cox y Oakes, 1989). Después calculamos el valor inicial

$$\lambda_0 = \left[ \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n (t_i)^{\gamma_0}} \right]^{\frac{1}{\gamma_0}}$$

para el parámetro de escala  $\lambda$ , que coincide también con el estimador en los modelos de no heterogeneidad, y podemos entonces calcular el valor inicial

$$\delta_0 = \min \left\{ 0, \frac{\partial}{\partial \delta} l(\lambda_0, \gamma_0, \delta) \Big|_{\delta=0}, \frac{\frac{\partial}{\partial \delta} l(\lambda_0, \gamma_0, \delta) \Big|_{\delta=0}}{\frac{\partial^2}{\partial \delta^2} l(\lambda_0, \gamma_0, \delta) \Big|_{\delta=0}} \right\}$$

para el parámetro de heterogeneidad. El criterio de paro

$$\max \{ |\lambda_{k+1} - \lambda_k|, |\gamma_{k+1} - \gamma_k|, |\delta_{k+1} - \delta_k| \} < \varepsilon$$

donde  $\varepsilon$  es una cantidad de tolerancia pequeña, digamos 0.000001, para garantizar una precisión de 5 cifras decimales en las estimaciones. Al final, el algoritmo generará las estimaciones de  $\hat{\lambda}$ ,  $\hat{\gamma}$  y  $\hat{\delta}$ . Lo repetimos 500 veces para extraer información acerca de sus distribuciones.

A diferencia del caso Exponencial, no es sencillo determinar la distribución marginal de  $T$  al derivarla de la distribución de  $T|Z$ , así que decidimos hacer las simulaciones para los mismos valores de  $\delta = 0, 0.10, 0.25$  y  $0.75$ . Para determinar la influencia del valor de  $\gamma$  sobre los resultados, usamos  $\gamma = 0.30, 1.50$  y  $5.0$ . Como en el caso anterior, nos limitaremos al caso  $\lambda = 1$  sin perder generalidad. Así que, al crecer el valor de  $\gamma$ , la distribución *Weibull*( $\lambda, \gamma$ ) se va concentrando alrededor del valor 1 y se torna menos asimétrica, o sea que tendremos menos variabilidad y muchos valores en una vecindad pequeña de 1. En cuanto a los otros elementos,  $n$  y  $p$ , decidimos usar  $n = 10, 50, 200$  y  $500$  y  $p = 0, 0.10, 0.30$  y  $0.50$ , como en el caso de la distribución Exponencial. Las Gráficas 2.20, 2.21 y 2.22 y las Tablas 2.3, 2.4 y 2.5 resumen los resultados obtenidos. Procedemos a explicarlos.

Las Gráficas 2.20(a) y 2.21(a) muestran la evolución de las distribuciones de  $\hat{\lambda}$ ,  $\hat{\gamma}$  y  $\hat{\delta}$ , respectivamente, conforme crece el tamaño de la muestra. Al igual que en el caso Exponencial, se distingue un sesgo hacia la derecha y una variabilidad que desaparecen conforme  $n$  aumenta. Asimismo, las Gráficas 2.20(b) y 2.21(b) (para  $n = 500$ ) son evidencia gráfica de que las

distribuciones  $\hat{\lambda}$  y  $\hat{\gamma}$  no tienen desviaciones fuertes de la normalidad. Por su parte las Gráficas 2.22(a) y 2.22(b) muestran lo mismo para la respectiva distribución de  $\hat{\delta}$ , con la característica de que en este caso (con  $\delta = 0$ ) la distribución muestral es truncada en el cero. Esto sucede debido a que como no es posible tener valores negativos de los estimadores, se usa como criterio que, en caso de que esto suceda con alguno de los parámetros de la distribución *frailty*, se reemplace el valor final por 0. Esta convergencia a la normalidad se observó en todos los casos que se simularon. Ahora conviene hacer un análisis de características particulares de las distribuciones de los tres estimadores en cuestión. El Sesgo y el ECM para cada caso simulado son presentados en las Tablas 2.3, 2.4 y 2.5.

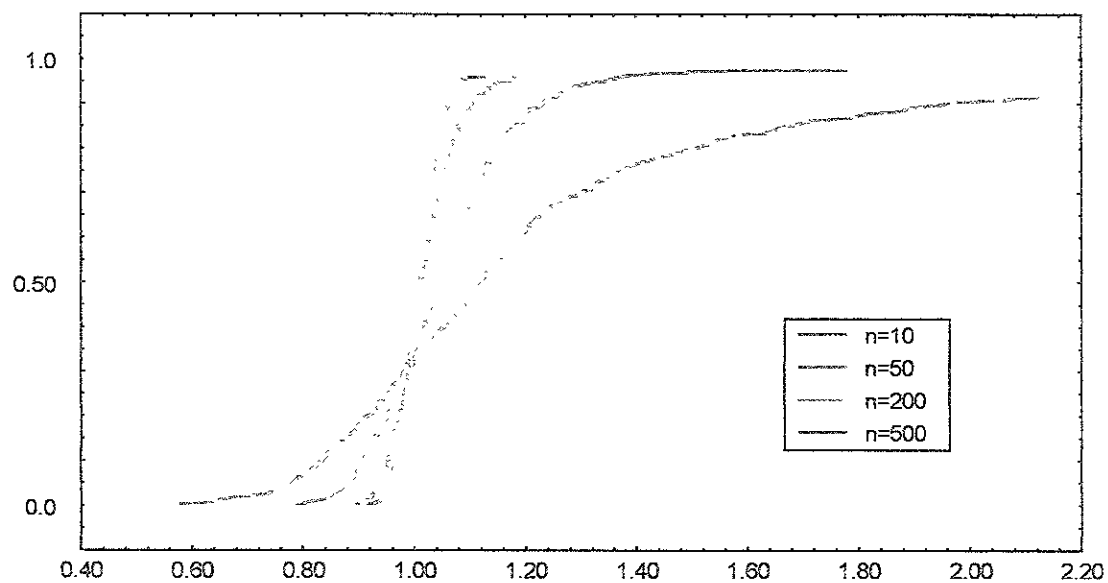
Analizaremos primero el comportamiento distribucional de  $\hat{\lambda}$ . Comencemos con el caso de no heterogeneidad ( $\delta = 0$ ), donde es claro que el sesgo presente es siempre hacia la derecha pero disminuye, al igual que el ECM, según aumenta el tamaño de la muestra o disminuye la proporción de censura. El valor del parámetro  $\gamma$  resulta ser relevante y las Tablas 2.3 muestran evidencia de que cuando ese parámetro toma valores altos se produce menor sesgo absoluto y el ECM se torna insignificante (comparar la tabla con  $\gamma = 5.0$ ). Quizá esto se deba a que la distribución *Weibull*( $\lambda, \gamma$ ) tiene mayor variabilidad conforma disminuye el valor de  $\gamma$ . Para valores positivos de  $\delta$ , el comportamiento del ECM de  $\hat{\lambda}$  es esencialmente el mismo que en el caso de población homogénea, no obstante que el sesgo muestra una pauta que a primera vista puede parecer errática y merece atención especial.

El valor y el signo del sesgo dependen de los cuatro factores  $n$ ,  $p$ ,  $\delta$  y  $\gamma$ . Por sencillez nos limitamos a examinar primero el caso en que no hay censura. No es evidente que si mantenemos a  $\gamma$  fijo el sesgo desaparezca a medida que la muestra es más grande o que la población es menos heterogénea, ya que esto sólo es claro cuando  $\gamma = 0.30$ , donde además el signo del sesgo no cambia. Cuando  $\gamma = 1.50$  o  $5.0$  hay cambios de signo para los valores  $\delta > 0$  y el sesgo crece si el valor de ese parámetro crece; de hecho, ese crecimiento es hacia la izquierda provocando que el signo pase a ser positivo. Al estudiar los casos en los que hay censura presente se observa que, independientemente del valor de  $\gamma$ , el sesgo crece hacia la derecha cuando aumenta la heterogeneidad; pero si mantenemos a  $\delta$  fijo y hacemos crecer a  $\gamma$ , el sesgo disminuye en valor absoluto.

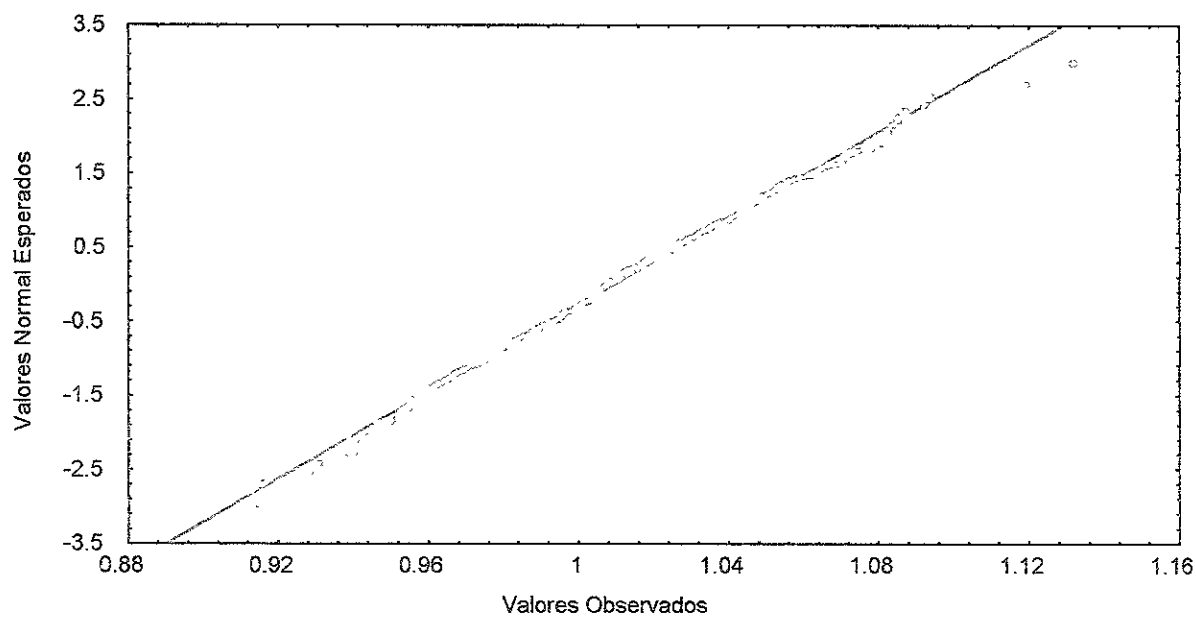
En resumen, si  $n$  o  $\gamma$  crecen, independientemente del valor de  $p$  y  $\delta$ , el sesgo absoluto disminuye; el aumento en la heterogeneidad y el aumento en la censura presente en los datos provocan aumentos de sesgo hacia la izquierda y derecha, respectivamente. Así que para el cambio de signo del sesgo no tenemos otra explicación que sugerir que sobre éste influye más el nivel de heterogeneidad  $\delta$  en la población que la cantidad de datos censurados. El comportamiento del ECM es más sencillo de resumir. Este disminuye siempre que  $n$  o  $\gamma$  aumentan o siempre que  $\delta$  o  $p$  decrecen. De otra manera el valor del ECM aumenta.

Ahora estudiamos las Tablas 2.3 y 2.4 que contienen los resultados de los estimadores  $\hat{\lambda}$  y  $\hat{\delta}$ , respectivamente. Cabe aclarar que para estos estimadores sólo se comparan los resultados obtenidos con los mismos valores de los parámetros. Bajo esta condición, el sesgo y el ECM siguen el mismo comportamiento que exhibe el sesgo para  $\hat{\lambda}$ , lo cual no es sorprendente. El

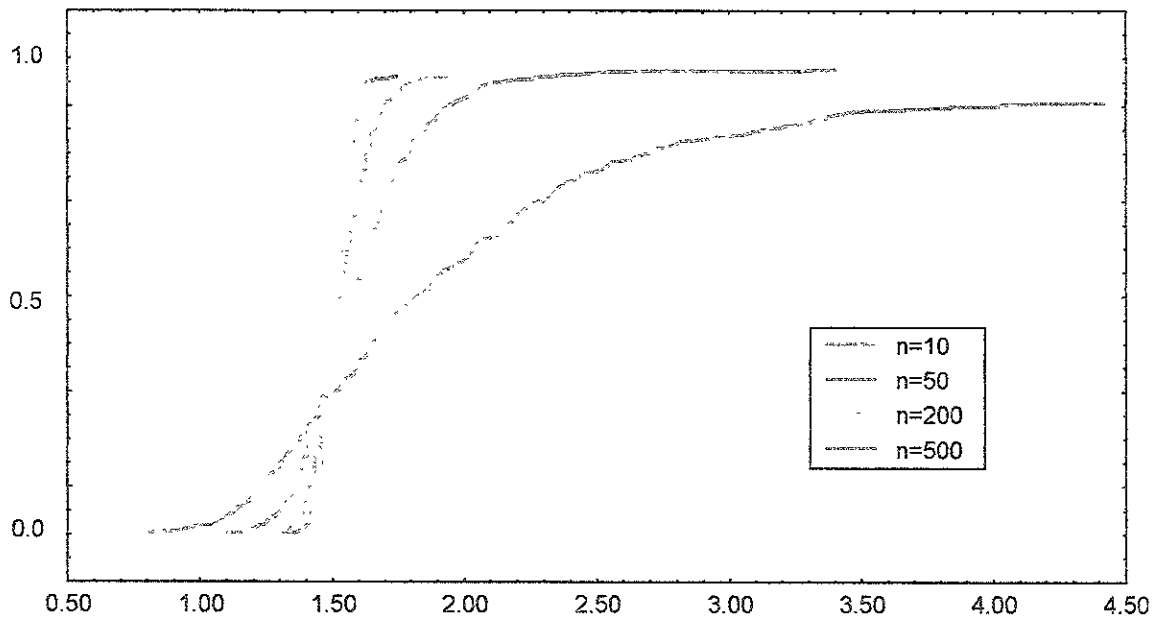
comportamiento de los tres estimadores debe estar estrechamente relacionado por el hecho de que son obtenidos de manera conjunta a partir de una función de verosimilitud. Por esto creemos que no es justo comparar los estimadores obtenidos aquí con los que se obtuvieron en el caso de una distribución de tiempos de vida Exponencial. Con el caso Weibull se introduce un nuevo parámetro y se provocan problemas que no se tuvieron antes, como el hecho de que para  $p = 0.30$ ,  $0.50$  y  $n = 10$  no hayamos obtenido resultados debido a que el algoritmo no converge.



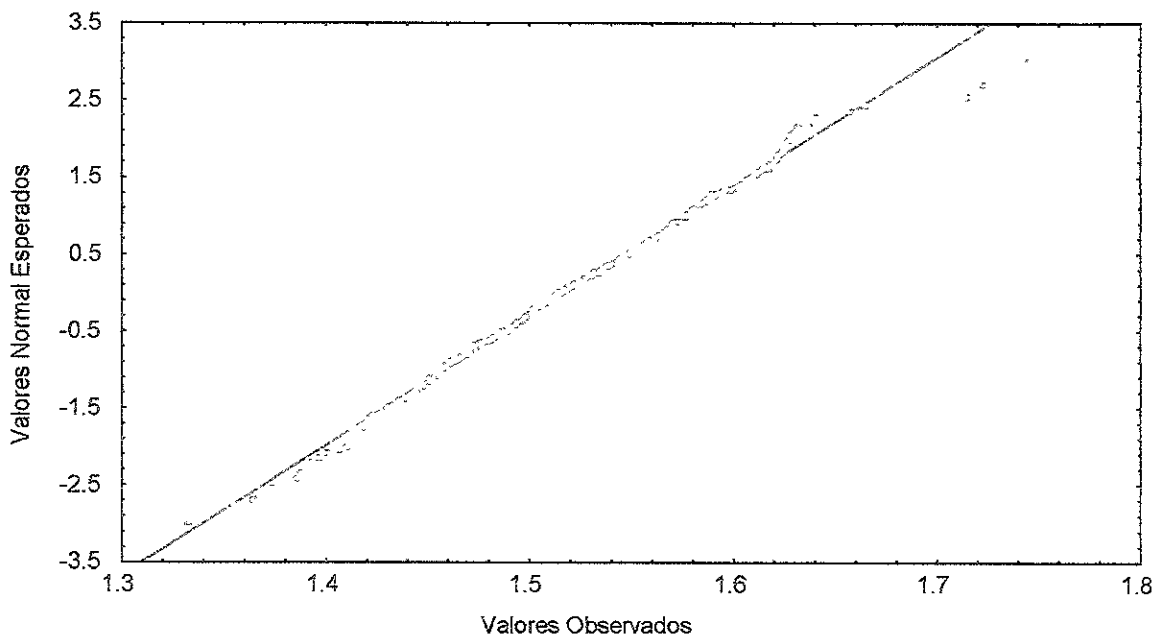
Gráfica 2.20 a. Distribuciones muestrales para  $\hat{\lambda}$ . Caso sin censura,  $\delta=0$  y  $\gamma=1.50$



Gráfica 2.20 b. Normalidad para la distribución de  $\hat{\lambda}$ . ( $n=500$ ,  $\delta=0$ ,  $\gamma=1.50$ , sin censura)

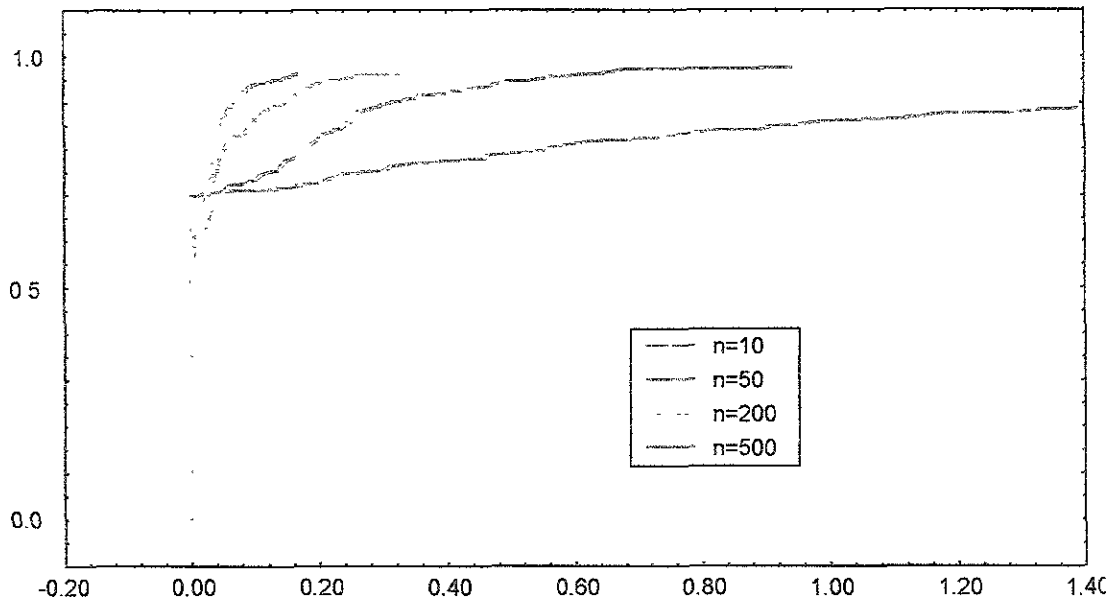


Gráfica 2.21 a. Distribuciones muestrales para  $\hat{\gamma}$ . Caso sin censura,  $\delta = 0$  y  $\gamma = 1.50$

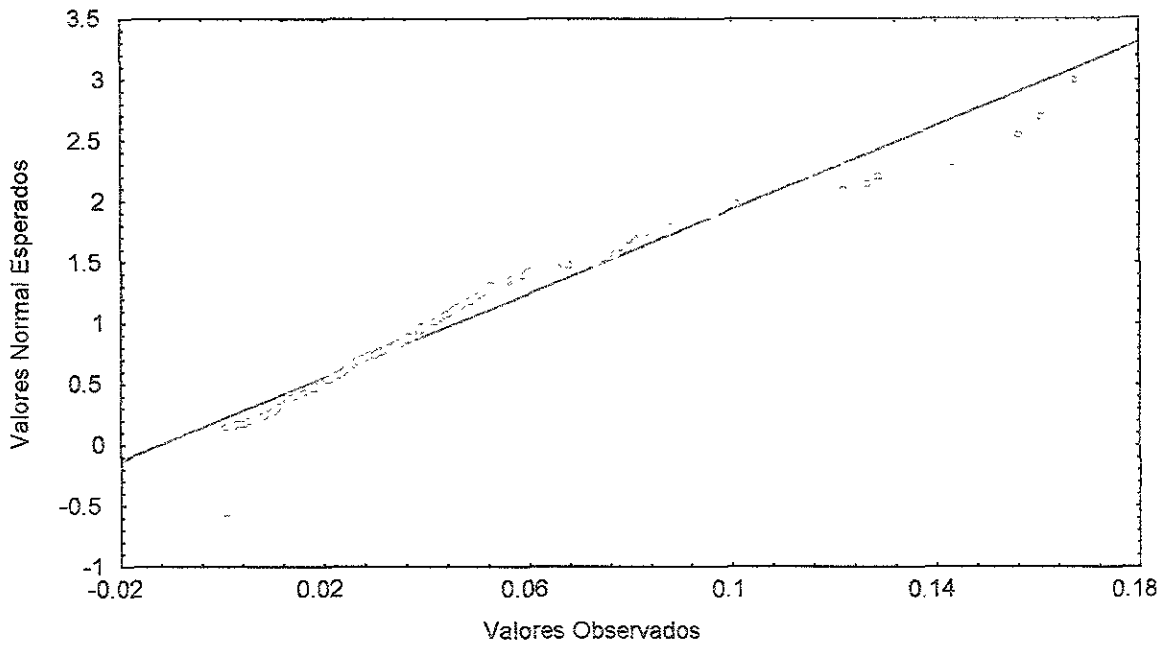


Gráfica 2.21 b. Normalidad para la distribución de  $\hat{\gamma}$ . ( $n = 500$ ,  $\delta = 0$ ,  $\gamma = 1.50$ , sin censura)

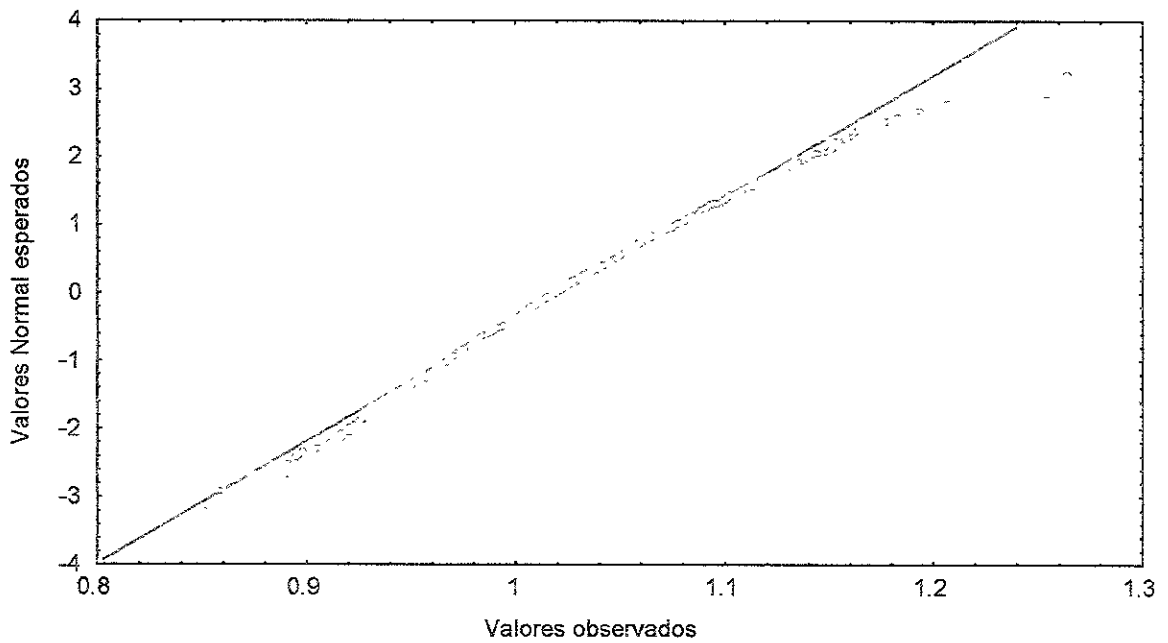
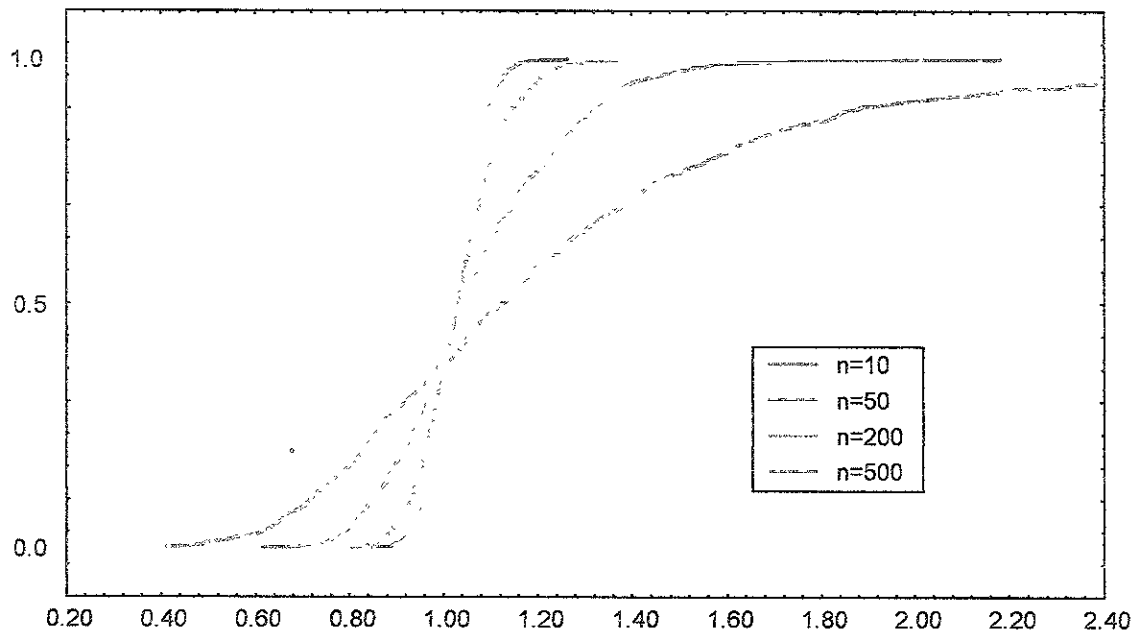




Gráfica 2.22 a. Distribuciones muestrales para  $\hat{\delta}$ . Caso sin censura,  $\delta=0$  y  $\gamma=1.50$



Gráfica 2.22 b. Normalidad para la distribución de  $\hat{\delta}$ . ( $n=500$ ,  $\delta=0$ ,  $\gamma=1.50$ , sin censura)



**TABLA 2.3** Resultados para el parámetro de escala  $\lambda$ .  
Sesgo y Error Cuadrático Medio

$\gamma = 0.30$		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-2.10838 (32.9727)	-3.35723 (32.2599)	-3.99032 (59.1704)	-4.50793 (68.4054)
	50	-0.52552 (1.60604)	-0.46296 (1.78149)	-0.52513 (3.51448)	-0.81435 (7.47283)
	200	-0.33950 (0.21884)	-0.05767 (0.19608)	-0.04831 (0.26931)	-0.19372 (0.54899)
	500	-0.06270 (0.03864)	0.04742 (0.06390)	-0.03269 (0.19203)	-0.05214 (0.14463)
10% censura	10	-8.01041 (139.718)	-13.2298 (227.025)	-11.6136 (202.878)	-15.7041 (314.141)
	50	-0.46842 (1.55303)	-0.67840 (4.58630)	-1.34551 (65.9278)	-0.87606 (7.20936)
	200	-0.12392 (0.15781)	0.00052 (0.20260)	-0.02364 (0.40792)	-0.12193 (0.60980)
	500	-0.04281 (0.03801)	0.07000 (0.08841)	-0.02348 (0.12687)	-0.07419 (0.27336)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.74613 (7.73676)	-0.94487 (10.8366)	-2.35432 (19.5045)	-2.53087 (22.2500)
	200	-0.07777 (0.14970)	-0.01506 (0.63013)	0.00412 (0.77734)	0.00515 (2.92314)
	500	-0.04866 (0.05041)	-0.07349 (0.08641)	0.16633 (0.25405)	0.18835 (0.66482)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-1.64541 (18.4952)	-1.11237 (9.64707)	-2.88050 (23.5572)	-9.45798 (114.320)
	200	-1.16668 (1.67533)	-0.07977 (0.46574)	0.08430 (0.67328)	0.18620 (3.13246)
	500	-0.09654 (0.11192)	0.12258 (0.09395)	0.21369 (0.26916)	0.03496 (0.69846)

$\gamma = 1.50$		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.17520 (0.17172)	-0.10948 (0.11319)	-0.11191 (0.24366)	-0.03757 (0.32372)
	50	-0.05241 (0.01846)	-0.02172 (0.01942)	-0.01249 (0.03328)	-0.03327 (0.05703)
	200	-0.01542 (0.00311)	0.00493 (0.00567)	0.00188 (0.00822)	0.00266 (0.01300)
	500	-0.00946 (0.00115)	0.01026 (0.00242)	0.01048 (0.00361)	0.00747 (0.00470)
10% censura	10	-0.12656 (0.15963)	-0.11258 (0.17836)	-0.09514 (0.18159)	-0.04679 (0.33845)
	50	-0.04661 (0.02114)	-0.03945 (0.04361)	0.00356 (0.03624)	-0.03315 (0.12019)
	200	-0.01360 (0.00371)	0.00532 (0.00673)	0.01256 (0.01167)	-0.00789 (0.02143)
	500	-0.01160 (0.00181)	0.01036 (0.00312)	0.03028 (0.00762)	-0.01015 (0.00684)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.06871 (0.05687)	-0.04948 (0.05069)	-0.01372 (0.05690)	-0.00726 (0.20985)
	200	-0.00674 (0.00434)	0.02762 (0.00721)	0.03426 (0.02471)	0.10208 (0.06447)
	500	-0.00599 (0.00134)	0.02800 (0.00351)	0.06180 (0.01116)	0.13166 (0.04789)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.06612 (0.04423)	-0.08600 (0.04725)	0.04235 (0.04308)	-0.01912 (0.24161)
	200	-0.01784 (0.00669)	0.01144 (0.00651)	0.08939 (0.01162)	0.12421 (0.06454)
	500	-0.00491 (0.00145)	0.03961 (0.00301)	0.09177 (0.01223)	0.14945 (0.05798)

$\gamma = 5.0$ 

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.02607 (0.00729)	-0.02730 (0.01124)	-0.01835 (0.01065)	0.00533 (0.01870)
	50	-0.01309 (0.00141)	-0.00875 (0.00184)	0.00014 (0.00266)	0.00915 (0.00463)
	200	-0.00401 (0.00029)	0.00152 (0.00049)	0.00289 (0.00070)	-0.00165 (0.00121)
	500	-0.00234 (0.00009)	0.00199 (0.00023)	0.00238 (0.00032)	0.00674 (0.00050)
10% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.01261 (0.00173)	-0.00697 (0.00218)	-0.00328 (0.00331)	-0.01727 (0.00826)
	200	-0.00454 (0.00029)	0.00160 (0.00062)	0.00490 (0.00096)	-0.00403 (0.00193)
	500	-0.00290 (0.00010)	0.00603 (0.00025)	0.00647 (0.00055)	0.00094 (0.00600)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.01609 (0.00223)	-0.00841 (0.00297)	0.00411 (0.00521)	0.02232 (0.01709)
	200	-0.00409 (0.00034)	0.00534 (0.00069)	0.01186 (0.00156)	0.03229 (0.00633)
	500	-0.00206 (0.00012)	0.00775 (0.00026)	0.02152 (0.00112)	0.04878 (0.00537)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.01833 (0.00324)	-0.00540 (0.00291)	0.01550 (0.00349)	0.01973 (0.01122)
	200	-0.00090 (0.00039)	0.00647 (0.00039)	0.02765 (0.00121)	0.04221 (0.00710)
	500	-0.00142 (0.00014)	0.01121 (0.00014)	0.02895 (0.00097)	0.05115 (0.00576)

**Tabla 2.4** Resultados para el parámetro de forma  $\gamma$ .  
Sesgo y Error Cuadrático Medio

 $\gamma = 0.30$ 

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.09558 (0.00204)	-0.09205 (0.03970)	-0.09170 (0.06696)	-0.08861 (0.09062)
	50	-0.03290 (0.00398)	-0.01913 (0.00400)	-0.01316 (0.00390)	-0.01529 (0.00608)
	200	-0.00714 (0.00044)	-0.00062 (0.00074)	0.00066 (0.00088)	-0.00346 (0.00112)
	500	-0.00391 (0.00013)	-0.00372 (0.00026)	0.00026 (0.00040)	-0.00092 (0.00038)
10% censura	10	-0.13719 (0.00630)	-0.14827 (0.10401)	-0.14105 (0.11814)	-0.14352 (0.05360)
	50	-0.02537 (0.00335)	-0.02282 (0.00481)	-0.02559 (0.02010)	-0.02042 (0.00944)
	200	-0.00499 (0.00045)	0.00181 (0.00080)	0.00319 (0.00104)	0.00023 (0.00157)
	500	-0.00390 (0.00014)	0.00547 (0.00030)	0.00292 (0.00056)	-0.00160 (0.00069)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.03126 (0.00622)	-0.02456 (0.01204)	-0.03201 (0.00812)	-0.01179 (0.01048)
	200	-0.01022 (0.00068)	0.00451 (0.00065)	0.00622 (0.00152)	0.02345 (0.00349)
	500	-0.00079 (0.00021)	0.00478 (0.00027)	0.01545 (0.00061)	0.02333 (0.00242)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.03017 (0.00736)	-0.02743 (0.00631)	-0.02938 (0.01292)	-0.45789 (0.22616)
	200	-0.00499 (0.00070)	0.00055 (0.00086)	0.01002 (0.00127)	0.18620 (0.03702)
	500	-0.00283 (0.00024)	0.00637 (0.00017)	-0.01567 (0.00074)	0.34960 (0.12401)

$\gamma = 1.50$ 

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.50632 (1.58710)	-0.49886 (1.46569)	-0.54951 (2.22359)	-0.37404 (1.38845)
	50	-0.11301 (0.07621)	-0.10691 (1.22825)	-0.09097 (0.15618)	-0.08385 (0.18301)
	200	-0.03661 (0.01193)	-0.00121 (0.01626)	0.00070 (0.02144)	-0.01452 (0.02764)
	500	-0.01787 (0.00380)	0.02195 (0.00713)	0.01110 (0.00997)	0.00559 (0.00880)
10% censura	10	-0.61698 (1.34504)	-0.52668 (1.72755)	-0.55849 (2.21490)	-0.36826 (1.85100)
	50	-0.14663 (0.19780)	-0.12183 (0.14646)	-0.05880 (0.13352)	-0.16428 (0.82454)
	200	-0.03610 (0.01347)	-0.00485 (0.01823)	0.01350 (0.02824)	-0.00367 (0.03772)
	500	-0.01072 (0.00519)	0.01159 (0.00853)	0.03513 (0.01652)	-0.02370 (0.01279)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.18769 (0.15649)	-0.14128 (0.20057)	-0.68910 (0.11913)	-0.11038 (0.46481)
	200	-0.01892 (0.01349)	0.00693 (0.01628)	0.02317 (0.03803)	0.10113 (0.09012)
	500	-0.00936 (0.00431)	0.03849 (0.00701)	0.07546 (0.02043)	0.14580 (0.06358)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.15714 (0.13632)	-0.15152 (0.20992)	-0.00123 (0.11400)	-0.26319 (1.62720)
	200	-0.02259 (0.01707)	0.00819 (0.02079)	0.10920 (0.02078)	0.10288 (0.08534)
	500	-0.00963 (0.00460)	0.04627 (0.00650)	0.11105 (0.01639)	0.16182 (0.07644)

 $\gamma = 5.0$ 

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-1.78182 (13.7461)	-1.60228 (18.2161)	-1.62175 (17.3646)	-1.76650 (26.0574)
	50	-0.33266 (0.71616)	-0.31394 (1.16869)	-0.25387 (1.24571)	-0.15293 (1.65285)
	200	-0.12644 (0.12531)	-0.02578 (0.18325)	-0.00293 (0.24741)	-0.06471 (0.32706)
	500	-0.05200 (0.05270)	0.02030 (0.08673)	0.02199 (0.10387)	0.10598 (0.11638)
10% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.51037 (1.07873)	-0.24941 (1.26051)	-0.33081 (1.45934)	-0.50895 (2.68809)
	200	-0.10085 (0.16539)	-0.01082 (0.21491)	0.03264 (0.30584)	-0.10166 (0.48122)
	500	-0.04012 (0.05648)	0.09774 (0.08283)	0.10585 (0.16721)	-0.03567 (0.15892)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.32868 (1.27630)	-0.35226 (1.64133)	-0.21392 (1.74730)	-0.64556 (4.40938)
	200	-0.10496 (0.19287)	0.00769 (0.27067)	0.09718 (0.41444)	0.22694 (1.08230)
	500	-0.03547 (0.05278)	0.13367 (0.10587)	0.25368 (0.22833)	0.54433 (0.75803)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.44132 (1.54363)	-0.31767 (1.92294)	-0.08820 (2.18582)	-0.26855 (3.87369)
	200	-0.08805 (0.14341)	0.06278 (0.26852)	0.38602 (0.25863)	0.39507 (1.04919)
	500	-0.04108 (0.05385)	0.15162 (0.06954)	0.37671 (0.60602)	0.51585 (0.72061)

**Tabla 2.5** Resultados para el parámetro de heterogeneidad  $\delta$ .  
Sesgo y Error Cuadrático Medio

$\gamma = 0.30$

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.23095 (0.35702)	-0.18078 (0.46674)	-0.15650 (0.99587)	-0.00394 (1.88306)
	50	-0.08694 (0.03418)	-0.05855 (0.05843)	-0.00875 (0.08106)	-0.03152 (0.26819)
	200	-0.02834 (0.00412)	0.01273 (0.01326)	0.01943 (0.02583)	-0.06665 (0.06349)
	500	-0.01519 (0.00107)	0.03256 (0.00642)	0.01140 (0.01187)	-0.00090 (0.01990)
10% censura	10	-0.34103 (1.82358)	-0.46040 (1.42649)	-0.46578 (3.24982)	0.22932 (1.33318)
	50	-0.07558 (0.04406)	-0.07800 (0.10978)	-0.12557 (1.05547)	-0.06070 (0.55134)
	200	-0.02658 (0.00574)	0.02578 (0.01519)	0.05098 (0.03958)	0.01193 (0.11375)
	500	-0.01354 (0.00133)	0.03992 (0.00796)	0.03384 (0.02095)	0.00296 (0.05077)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.14979 (0.18959)	-0.08891 (0.23065)	-0.15597 (0.51397)	-0.02534 (1.12741)
	200	-0.02744 (0.00789)	0.03874 (0.02743)	0.10208 (0.08175)	0.34443 (0.49914)
	500	-0.00770 (0.00065)	0.05702 (0.01014)	0.13359 (0.05664)	0.30995 (0.35167)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.16107 (0.32764)	-0.13111 (0.25053)	-0.13350 (0.85280)	-0.04591 (2.63783)
	200	-0.02998 (0.01158)	0.02150 (0.03330)	0.12795 (0.08461)	0.45747 (0.53782)
	500	-0.01780 (0.00470)	0.07800 (0.00450)	0.15885 (0.05990)	0.45787 (0.44865)

$\gamma = 1.50$

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.28260 (0.76130)	-0.17281 (0.66866)	-0.19178 (1.25633)	0.02942 (1.97110)
	50	-0.07848 (0.02900)	-0.04869 (0.06153)	-0.02482 (0.14247)	-0.02135 (0.35056)
	200	-0.02794 (0.00373)	0.01471 (0.01212)	0.01531 (0.02530)	0.00891 (0.05671)
	500	-0.01737 (0.00115)	0.02724 (0.00660)	0.02366 (0.01138)	0.01598 (0.02223)
10% censura	10	-0.28031 (0.88830)	-0.17665 (0.87572)	-0.14335 (1.08103)	0.08396 (2.46410)
	50	-0.10248 (0.10348)	-0.06102 (0.15542)	-0.00715 (0.13615)	-0.16824 (1.17742)
	200	-0.02916 (0.00637)	0.01430 (0.01873)	0.03678 (0.04221)	-0.02029 (0.13331)
	500	-0.01612 (0.00228)	0.02851 (0.01018)	0.05547 (0.02392)	-0.07666 (0.03523)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.16862 (0.07706)	-0.11670 (0.35825)	-0.00994 (0.29857)	-0.07976 (2.25279)
	200	-0.01987 (0.00514)	0.04958 (0.01916)	0.09311 (0.08011)	0.28416 (0.50175)
	500	-0.00786 (0.00057)	0.06720 (0.00934)	0.14852 (0.05595)	0.37110 (0.36080)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.13704 (0.14679)	-0.16138 (0.55204)	0.11732 (0.16738)	-0.24184 (5.49491)
	200	-0.02626 (0.01074)	0.03884 (0.02823)	0.02272 (0.00047)	0.35456 (0.47147)
	500	-0.00904 (0.01080)	0.08596 (0.00107)	0.22869 (0.15712)	0.43060 (0.46498)

$\gamma = 5.0$ 

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.23159 (0.48052)	-0.17560 (0.70588)	-0.15915 (1.05295)	-0.03134 (2.43808)
	50	-0.07567 (0.03051)	-0.05284 (0.07106)	-0.01415 (0.11010)	0.12805 (0.30945)
	200	-0.02667 (0.00370)	0.01219 (0.01288)	0.02661 (0.02602)	0.09078 (0.11702)
	500	-0.01463 (0.00101)	0.01469 (0.00733)	0.01819 (0.01219)	0.18039 (0.16089)
10% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.10103 (0.05883)	-0.04360 (0.04863)	-0.03500 (0.15194)	-0.19902 (3.74564)
	200	-0.02463 (0.00535)	0.01903 (0.00475)	0.03287 (0.04104)	-0.02517 (0.12123)
	500	-0.01351 (0.00110)	0.03815 (0.00101)	0.04641 (0.02362)	-0.01365 (0.04082)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.11052 (0.11479)	-0.10336 (0.25784)	-0.01424 (0.36619)	-0.12785 (4.32037)
	200	-0.02282 (0.00633)	0.03396 (0.03343)	0.08323 (0.08850)	0.21429 (0.09183)
	500	-0.00745 (0.00072)	0.06503 (0.00832)	0.01370 (0.03471)	0.40697 (0.37648)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.11965 (0.15889)	-0.11175 (0.45655)	0.11707 (0.33197)	-0.01992 (4.68366)
	200	-0.01606 (0.00422)	0.05051 (0.02560)	0.22788 (0.05233)	0.35166 (0.57447)
	500	-0.00841 (0.00138)	0.08057 (0.00316)	0.22979 (0.05303)	0.43043 (0.41272)

## 3 Distribuciones *Hougaard II*

### 3.1 Introducción

En el Capítulo 1 se estableció que los modelos que se analizan en esta tesis para describir a la población en cuestión como una mezcla heterogénea, suponen que a cada individuo le corresponde una cantidad, denominada *frailty*, que describe el riesgo relativo individual. Vaupel, et al.(1979) sugieren usar la distribución Gamma debido a sus propiedades de cerradura bajo la selección inducida por el proceso de mortandad. Hougaard(1984) construye una familia exponencial no negativa que también posee esta propiedad; mostrando que para lograr esa propiedad existe la alternativa de que si una familia no la posee, a partir de ella se puede intentar construir otra familia más extensa que sí la tenga.

Si existen muchas causas de muerte posibles con el mismo riesgo y distintas *frailties* independientes, podríamos aproximar la distribución de  $Z$  usando distribuciones estables no negativas. Es una ventaja que la distribución sea estable porque al poseer un dominio de atracción no vacío significa que puede aproximar, mediante sumas de variables, a una clase amplia de distribuciones. Las distribuciones estables son modelos naturales para la variable *frailty*, pero debido al proceso de selección es conveniente considerar una familia más extensa. Para extender esa familia de distribuciones estables se requerirá introducir algunos parámetros adicionales, pero a cambio se logra un cúmulo de propiedades que pueden facilitar significativamente las cosas.

Por otro lado, puede ser conveniente revisar si la distribución sirve para modelar factores de riesgo que actúen multiplicativamente, de preferencia para un producto de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas, para que la v. a.  $\ln Z$  sea infinitamente divisible. En realidad esto se cumple para las distribuciones estables positivas, para la distribución Gamma y para la distribución Degenerada; sin embargo, se verá que la familia *Hougaard II* entera no conserva esa propiedad.

Brevemente, la divisibilidad infinita de  $Z$  permite que las causas sean agrupadas en subcausas que tienen efectos aditivos y la divisibilidad infinita de  $\ln Z$  permite un efecto multiplicativo de varios factores de riesgo no observados o no observables. La divisibilidad



infinita de  $Z$ , lo cual no sucede con la divisibilidad infinita de  $\ln Z$ , es preservada bajo el proceso de selección provocado por la mortalidad de los individuos. Es decir, las variables aleatorias  $Z|T$  y  $Z|T+$  son también infinitamente divisibles.

### 3.2 Construcción y propiedades de la familia

Se proporciona a continuación una breve revisión de las distribuciones estables no negativas, se muestra como se construye la familia *Hougaard II* y se discuten algunas de sus propiedades generales.

Considere una muestra aleatoria de tamaño  $n$ , digamos  $X_1, \dots, X_n$ , con función de distribución  $F$ . Si existen sucesiones de constantes  $\{a_n\}$  y  $\{b_n\}$  tales que  $\frac{1}{b_n} \sum X_i - a_n \xrightarrow{d} Y$ , se dice que  $F$  es atraída a  $G$ , donde  $G$  es la distribución de  $Y$ . Al conjunto de distribuciones que son atraídas a  $G$  se denomina Dominio de Atracción de  $G$ . Así, una distribución es estable si tiene un dominio de atracción no vacío.

Una definición equivalente es la siguiente. Considere una muestra aleatoria  $Y_1, \dots, Y_n$  de la distribución  $G$ . Esta distribución es estable si existen sucesiones  $\{a_n\}$  y  $\{b_n\}$  tales que  $Y_1 + \dots + Y_n \xrightarrow{d} a_n Y + b_n$ . Las constantes satisfacen  $a_n = n^{1/\alpha}$  para algún  $\alpha \in (0,2]$ . Dos casos particulares de la clase de distribuciones estables son la distribución Normal ( $\alpha = 2$ ) y la distribución Cauchy ( $\alpha = 1$ ). Si  $b_n = 0$  se dice que  $G$  es estrictamente estable (Feller, 1971). La cantidad  $\alpha$  se conoce como exponente característico.

Las distribuciones estables sobre los números positivos deben cumplir que  $\alpha \in (0,1]$  y, aparte de posibles parámetros de escala, tiene transformada de Laplace

$$L_G(s) = \exp(-s^\alpha) \quad \text{para } s \geq 0 .$$

Este tipo de distribuciones las denotaremos como  $H_2(z; \alpha, \alpha, 0)$ . Para  $\alpha < 1$ , (Feller, 1971), la densidad es

$$h_2(z; \alpha, \alpha, 0) = \frac{1}{\pi z} \sum_{k=1}^{\infty} \left[ \frac{\Gamma(k\alpha + 1)}{k!} (-z^{-\alpha})^k \text{sen}(\alpha k \pi) \right] .$$

Incorporando un parámetro de escala  $\delta$ , la densidad  $h_2(z; \alpha, \delta, 0)$ , para  $\delta > 0$  y  $0 < \alpha < 1$ , se define como la perteneciente a la variable aleatoria  $z \left( \frac{\alpha}{\delta} \right)^{1/\alpha}$ . Esta distribución tiene transformada de Laplace

$$L(s) = E_z \left[ \exp \left( -s \left( \frac{\delta}{\alpha} \right)^{1/\alpha} Z \right) \right] = E_z \left[ \exp \left( - \left( \frac{\delta}{\alpha} s^\alpha \right)^{1/\alpha} Z \right) \right] = \exp \left( - \frac{\delta}{\alpha} s^\alpha \right) \quad (3.1)$$

y función de densidad

$$h_z(z; \alpha, \delta, 0) = \left( \frac{\alpha}{\delta} \right)^{1/\alpha} h_z \left( z \left( \frac{\alpha}{\delta} \right)^{1/\alpha}; \alpha, \alpha, 0 \right) \quad (3.2)$$

Introduciendo un nuevo parámetro  $\beta \geq 0$  y normalizando la función obtenida resulta que

$$\exp \left( -\beta z + \frac{\delta}{\alpha} \beta^\alpha \right) \left( \frac{\alpha}{\delta} \right)^{1/\alpha} h_z \left( z \left( \frac{\alpha}{\delta} \right)^{1/\alpha}; \alpha, \alpha, 0 \right) \quad (3.3)$$

es función de densidad, cuya distribución correspondiente será denotada por  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ . Mediante un proceso similar se generaliza la densidad  $h_2(z; 1, 1, 0)$  a  $h_2(z; 1, \delta, \beta)$  la cual es degenerada en  $\delta$ , para toda  $\beta$ . Note que hasta este momento el espacio parametral es el conjunto

$$\{(\alpha, \delta, \beta) | \alpha \in (0, 1], \delta \in (0, \infty), \beta \in (0, \infty)\} \quad .$$

En el siguiente resultado se describen propiedades relevantes para la clase de distribuciones con valores de los parámetros en este conjunto. Será de vital importancia conservar en mente que la familia de densidades  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  se caracteriza por la transformada de Laplace. Más adelante se verá que tan íntimamente ligada está la transformada de Laplace con las propiedades de supervivencia de los modelos *frailty* que utilizan densidades de la familia *Hougaard II*.

**Resultado 1. Propiedades básicas de la distribución  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ .**

a) La transformada de Laplace de  $Z \sim H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  es

$$L_z(s) = \exp \left( - \frac{\delta}{\alpha} \{(\beta + s)^\alpha - \beta^\alpha\} \right) \quad (3.4)$$

b) Para  $\alpha$  y  $\delta$  fijos, la familia es de tipo exponencial con  $Z$  como estadística canónica y con  $-\beta$  como parámetro natural. Para  $\alpha$  fijo es un modelo de dispersión exponencial.

c) Si  $Z \sim H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  y  $c > 0$ , la distribución de  $cZ$  es  $H_2(z; \alpha, \delta c^\alpha, \beta/c)$ .

d) La familia pertenece a la clase  $\mathbf{L}$ ; es decir, si  $Z \sim H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ , entonces para cada  $\lambda \in (0,1)$  existe una variable aleatoria  $Y$  independiente de  $Z$  tal que  $Z \stackrel{d}{=} \lambda Z + Y$ .

**Demostración.-** Ver Apéndice. ■

Nótese que la familia  $GI(\delta, \beta)$ , con la parametrización usada en el capítulo anterior, se obtiene con  $\alpha = 1/2$ , o sea que  $H_2(z; 1/2, \delta, \beta) = H_1(z; \beta, \delta^2)$ . Se procede ahora a completar la familia de tal modo que cubra algunos casos en la frontera del espacio parametral. A  $\delta = 0$  le corresponde una distribución degenerada en el valor cero, por lo que es un modelo de homogeneidad para poblaciones formadas por individuos no susceptibles a la falla. Aunque este caso carece de interés, es necesario en la construcción de la familia. Por otro lado, en el límite cuando  $\alpha \rightarrow 0$ , se producen distribuciones Gamma, por lo que se define, a  $H_2(z; 0, \delta, \beta)$  como la distribución  $\Gamma(\delta, \beta)$  y su transformada de Laplace será  $L(s) = \left( \frac{\beta}{\beta + s} \right)^\delta$ , para  $\beta > 0$ . La distribución Gamma también pertenece a la clase  $\mathbf{L}$  y cumple con (b) y (c) del Resultado 1. Finalmente, el espacio parametral queda como

$$\Theta = \{(\alpha, \delta, \beta) \mid \{(0,1) \times [0, \infty) \times [0, \infty)\} \cup \{0\} \times (0, \infty) \times (0, \infty)\}$$

Este conjunto puede desglosarse como sigue:

$$\begin{aligned} \Theta &= \{(\alpha, \delta, \beta) \mid (0,1) \times (0, \infty) \times [0, \infty)\} \\ &\cup \{(\alpha, \delta, \beta) \mid \{1\} \times (0, \infty) \times [0, \infty)\} && \text{degenerada en } \delta \text{ para toda } \beta \\ &\cup \{(\alpha, \delta, \beta) \mid (0,1) \times \{0\} \times [0, \infty)\} && \text{degenerada en } 0 \text{ para toda } \alpha \text{ y } \beta \\ &\cup \{(\alpha, \delta, \beta) \mid \{0\} \times (0, \infty) \times (0, \infty)\} && \text{distribución } \Gamma(\delta, \beta). \end{aligned}$$

Al conjunto de distribuciones  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ , para  $(\alpha, \delta, \beta) \in \Theta$ , es a lo que llamamos familia *Hougaard II*. Será conveniente estudiar el comportamiento de  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  en la frontera del espacio parametral. Esto se hará en la sección siguiente cuando se analicen algunas relaciones funcionales de supervivencia que resulten al utilizar  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  como distribución *frailty*. Mientras tanto, el siguiente teorema presenta algunos resultados acerca de distribuciones límites.

**Resultado 2. Distribuciones Límite de  $H_2(z; \alpha_n, \delta_n, \beta_n)$ .**

a) La familia es continua en distribución. Es decir, si una sucesión  $\{(\alpha_n, \delta_n, \beta_n)\} \in \Theta$  converge a  $(\alpha, \delta, \beta) \in \Theta$ , las distribuciones  $H_2(z; \alpha_n, \delta_n, \beta_n)$  convergen débilmente a  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ .

b) Para  $\alpha$  fijo y  $\mu > 0$ ,  $H_2(z; \alpha, \mu\beta^{1-\alpha}, \beta)$  converge débilmente a  $\mu$  cuando  $\beta \rightarrow \infty$ .

**Demostración.-** Ver Apéndice. ■

En la sección anterior se mencionó que la divisibilidad infinita es un atributo deseable de las distribuciones *frailty*. Como lo muestra el siguiente resultado, la familia de distribuciones *Hougaard II* posee esta propiedad, entre otras.

### Resultado 3. Convoluciones y divisibilidad infinita.

- a) Sean  $Z_1, \dots, Z_n$  v. a. independientes tales que  $Z_i \sim H_2(z; \alpha, \delta_i, \beta)$ . Entonces, la distribución de  $\sum_{i=1}^n Z_i$  es  $H_2(z; \alpha, \sum_{i=1}^n \delta_i, \beta)$ .
- b) La distribución  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  es infinitamente divisible; esto es, dada cualquier  $n$ , esa distribución corresponde a la suma de  $n$  variables aleatorias independientes con la misma distribución  $H_2(z; \alpha, \delta/n, \beta)$ .

**Demostración.-** Ver Apéndice. ■

De hecho se cumplen resultados más fuertes. Thorin(1977) muestra que las distribuciones estables,  $H_2(z; \alpha, \alpha, 0)$  con  $\alpha \in (0,1]$ , son convoluciones Gamma Generalizadas, la cual es una propiedad que implica la divisibilidad infinita. Además se conjetura que todas las distribuciones de la familia *Hougaard II* son también de esta clase de convoluciones ya que al multiplicar (3.2) por  $\exp(-\beta z)$  y al normalizarse para obtener (3.3), se preserva esa propiedad.

Por otro lado, acerca de mezclas y productos existen resultados variados que ponen de manifiesto la riqueza de la familia *Hougaard II*. Por ejemplo, en Feller(1971) se demuestra que si  $Z \sim H_2(z; \alpha, \delta, 0)$  y  $Y \sim H_2(z; \gamma, \omega, 0)$  son v.a. independientes, entonces la nueva v.a. definida por el producto  $Z = XY^{1/\alpha} \sim H_2(z; \alpha\gamma, \delta^{\alpha}\omega\alpha^{1-\gamma}, 0)$ . Si la distribución condicional  $Z | Y \sim H_2(z; \alpha, \delta\gamma, 0)$  y  $Y \sim H_2(z; \gamma, \omega, 0)$ , entonces la distribución marginal de  $Z$  es del mismo tipo:  $H_2(z; \alpha\gamma, \delta^{\alpha}\omega\alpha^{1-\gamma}, 0)$ .

Para  $Z$  con distribución Gamma,  $H_2(z; 0, \delta, \beta)$ , Bondesson(1978) muestra que  $\ln Z$  es infinitamente divisible. Shanbhag y Sreehari(1977) muestran que esa propiedad se cumple para la familia entera de distribuciones  $H_2(z; \alpha, \delta, 0)$  y se cumple de manera trivial para las distribuciones degeneradas: cuando  $\alpha = 1$  o  $\delta = 0$ . Aunque la familia completa no es infinitamente divisible en el logaritmo natural, Ruegg(1970) lo prueba sólo para  $\beta > 0$  y  $\alpha \in (0,1)$ .

### 3.3 Relaciones funcionales para la familia *Hougaard II*

En esta sección se estudiarán los resultados de supervivencia que surgen al utilizar un modelo *frailty* que involucra una distribución perteneciente a la familia  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ . Se obtienen resultados que no serán tan específicos como sucedió con la familia *Hougaard I*, donde la forma de la función de normalización juega un papel fundamental. Como se vio en el Capítulo 1, se pueden calcular las transformadas de Laplace, esperanzas y coeficientes de variación de  $Z|T$  y  $Z|T+$ , usando a lo más las tres primeras derivadas de la transformada de Laplace de la distribución *frailty*. Cuando  $\alpha = 0$  resulta el caso de la distribución  $\Gamma(\delta, \beta)$ , que ya se ha tratado antes y por tanto sólo se consideran los casos en que  $\alpha \neq 0$ .

La transformada de Laplace de  $Z|T$  es

$$L_{Z|T}(t; \tau) = \left( \frac{\beta + M(t) + \tau}{\beta + M(t)} \right)^{\alpha-1} \exp \left\{ -\frac{\delta}{\alpha} \left[ (\beta + M(t) + \tau)^\alpha - (\beta + M(t))^\alpha \right] \right\} .$$

Parece ser que, en general,  $Z|T$  no pertenece a la familia *Hougaard II* pues no ha sido posible expresar a  $L_{Z|T}(t; \tau)$  como la transformada de algún miembro de esta familia. Aún así, es posible calcular  $E_{Z|T}(t)$  y  $CV_{Z|T}^2(t)$  fácilmente. De hecho, resultan las expresiones:

$$E_{Z|T}(t) = \left( [1 - \alpha] + \delta [\beta + M(t)]^{\alpha-1} \right) \cdot [\beta + M(t)]^{-1}$$

$$CV_{Z|T}^2(t) = \frac{(1 - \alpha)(2 - \alpha) + 3\delta(1 - \alpha)[\beta + M(t)]^\alpha + \delta^2[\beta + M(t)]^{2\alpha}}{\left( [1 - \alpha] + \delta [\beta + M(t)]^\alpha \right)^2} - 1 .$$

Ambas son funciones continuas de los tres parámetros y del tiempo  $t$ . Ya que  $\delta$  es un parámetro de escala, se supondrá, sin pérdida de generalidad y para fines de facilitar el análisis gráfico, que se mantiene constante. Nos interesa determinar el comportamiento de estas funciones cuando transcurre el tiempo y cuando  $\alpha$  o  $\beta$  cambian de valor. Para empezar, al calcular la derivada de  $E_{Z|T}(t)$ , puede deducirse que es una función decreciente y convexa, independientemente de los valores de  $\alpha$  y  $\beta$ , tal como se muestra en la Gráfica 3.1. Los límites

$$\lim_{t \rightarrow 0} E_{Z|T}(t) = \frac{1}{\beta} (1 - \alpha + \delta \beta^\alpha) > 0 \quad \text{y} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} E_{Z|T}(t) = 0$$

nos indican el valor más alto y más bajo que alcanza la  $E_{Z|T}(t)$ , respectivamente. Independientemente del valor de los parámetros, el segundo límite es igual a cero. Por otro lado, al

aumentar el valor del parámetro  $\beta$ , el primer límite tiende a cero provocando que la curva se suavice y, si se mantiene a  $\alpha$  y  $\delta$  fijos, esta esperanza condicional converge a la función constante cero. Por otro lado, cuando  $\beta$  decrece a cero, el  $\lim_{t \rightarrow 0} E_{Z|T}(t)$  crece sin cota permitiendo que la función tome valores muy grandes para tiempos pequeños provocando un decaimiento precipitado hasta el cero.

Este comportamiento se acentúa cuando  $\alpha$  toma valores más pequeños, de hecho, cuando  $\alpha$  y  $\beta$  convergen conjuntamente al cero, la función  $E_{Z|T}(t)$  debe converger a cero para tiempos positivos y el primer límite no estará definido. Todo esto se puede observar en la Gráfica 3.1.

El análisis de la función  $CV_{Z|T}^2(t)$  es más complejo debido a que su expresión es más complicada. Independientemente de los valores de los parámetros, esta función resulta ser creciente y convexa para el tiempo. Como sucedió con la esperanza condicional anterior, los límites

$$\lim_{t \rightarrow 0} CV_{Z|T}^2(t) = \frac{(1-\alpha)(2 + \delta \beta^\alpha)}{[1-\alpha + \delta \beta^\alpha]} > 0 \quad \text{y} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} CV_{Z|T}^2(t) = 0$$

coinciden con los valores máximo y mínimo, respectivamente, que puede tomar la función (Gráfica 3.2). Notemos que los parámetros afectan al comportamiento de esta función solamente en el sentido de su concavidad. Cuando  $\beta \rightarrow 0$  el primer límite converge a  $(1-\alpha)^{-1}$  y además

$$\lim_{\beta \rightarrow 0} CV_{Z|T}^2(t) = \frac{(1-\alpha)(2 + \delta M(t)^\alpha)}{[1-\alpha + \delta M(t)^\alpha]}$$

De aquí se pueden obtener las distribuciones límite *Gamma* ( $\alpha \rightarrow 0$ ) y *Degenerado* ( $\alpha \rightarrow 1$ ). Otro caso de distribución *Degenerada* surge cuando  $\beta \rightarrow \infty$ . Estos casos representan poblaciones homogéneas y aunque carecen de interés en este trabajo, conviene tenerlos plenamente identificados.

La apariencia de la función se define principalmente por el parámetro  $\beta$ . De hecho, los dos coeficientes de variación  $CV_{Z|T}^2(t)$  y  $CV_{Z|T+}^2(t)$  tienen comportamientos sorprendentemente similares (como se puede apreciar en las Gráficas 3.2 y 3.4) cuando  $\beta$  crece, a pesar de que sus expresiones parecen ser muy distintas. De hecho, cuando  $\beta \approx 0.01$ , para fines prácticos, el comportamiento de las dos funciones es el mismo. Por sencillez se prefiere analizar el comportamiento de  $CV_{Z|T+}^2(t)$ .

La transformada de Laplace de  $Z|T+$  es

$$L_{Z|T+}(t; \tau) = \exp \left\{ -\frac{\delta}{\alpha} \left( [\beta + M(t) + \tau]^\alpha - [\beta + M(t)]^\alpha \right) \right\} .$$

O sea,  $Z|T+$  es miembro de la familia *Hougaard II* con distribución  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta+M(t))$ . Un caso de particular interés surge cuando  $Z$  es una *frailty* estable ( $\beta = 0$ ) ya que instantáneamente  $Z|T+$  deja de ser estable cuando  $t > 0$ , teniendo como consecuencia que existan todos sus momentos (Hougaard, 1986). De hecho,  $E_{Z|T+}(t)$  y  $CV_{Z|T+}^2(t)$  tienen las siguientes expresiones sencillas:

$$E_{Z|T+}(t) = \delta [\beta + M(t)]^{\alpha-1} \quad \text{Y} \quad CV_{Z|T+}^2(t) = \frac{(1-\alpha)}{\delta} [\beta + M(t)]^{-\alpha-1} .$$

Observe que  $E_{Z|T+}(t) = E_{Z|T}(t) - (1-\alpha)[\beta + M(t)]^{-1}$ . Así que, para tiempos grandes, el comportamiento de ambas esperanzas es esencialmente el mismo. No sólo eso, sino que cuando  $\beta$  crece, independientemente del valor de  $\alpha$ , las dos funciones son básicamente las mismas. Eso también es cierto cuando  $\alpha \rightarrow 1$ , independientemente del valor de  $\beta$ . La esperanza  $E_{Z|T+}(t)$  es una función creciente convexa del tiempo  $t$ , pero la concavidad de la curva es afectada por los parámetros como se muestra en la Gráfica 3.3. Si  $\beta$  crece, la curva se hace más plana y converge, para  $\alpha$  fijo, a la función idénticamente cero. Los límites

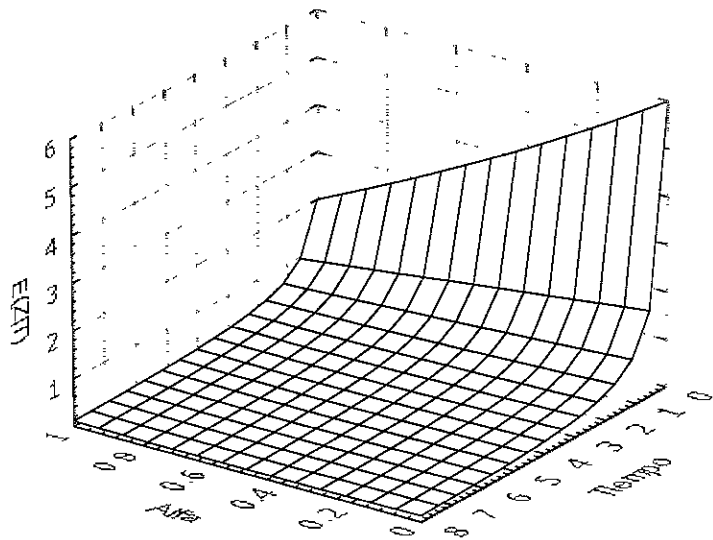
$$\lim_{t \rightarrow 0} E_{Z|T+}(t) = \frac{\delta}{\beta^{1-\alpha}} > 0 \quad \text{Y} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} E_{Z|T+}(t) = 0 ,$$

indican la manera como el nivel promedio de la *frailty* entre los sobrevivientes será afectado por los parámetros. En términos de heterogeneidad, entre más grande sea el primer límite, más heterogeneidad habrá al inicio del estudio. Note el papel de parámetro de escala que juega  $\delta$ . Debido a que la heterogeneidad se puede medir de manera relativa a través del coeficiente de variación, es mejor analizar la función  $CV_{Z|T+}^2(t)$ , que aparece en la Gráfica 3.4.

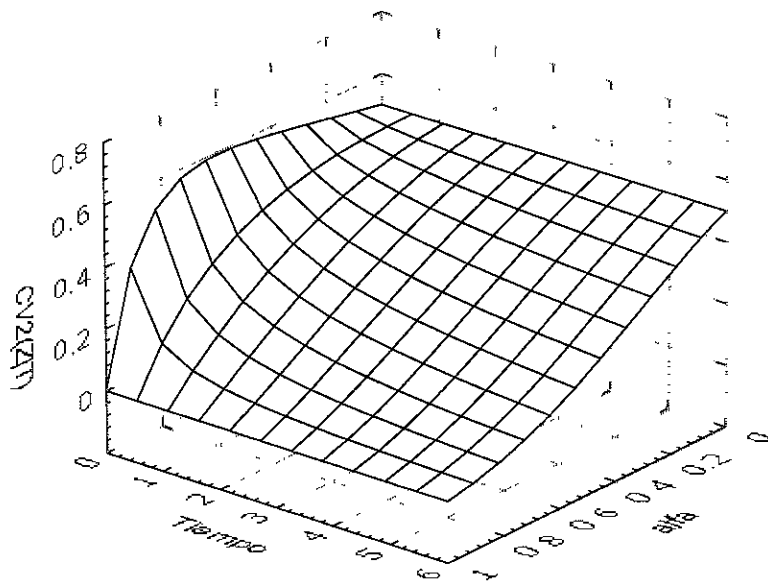
Independientemente de los parámetros, el coeficiente  $CV_{Z|T+}^2(t)$  es una función continua decreciente y convexa. De alguna manera, los límites

$$\lim_{t \rightarrow 0} CV_{Z|T+}^2(t) = \frac{(1-\alpha)}{\delta \beta^\alpha} > 0 \quad \text{y} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} CV_{Z|T+}^2(t) = 0 ,$$

establecen el nivel de heterogeneidad o de diversidad en la población al inicio del estudio y que es claro que al final esa heterogeneidad se elimina. El periodo de tiempo necesario para que la población de sobrevivientes pueda considerarse homogénea dependerá principalmente del parámetro de escala  $\delta$  y del nivel de heterogeneidad al inicio del estudio. Entre más pequeño sea  $\beta$  o entre más se acerque  $\alpha$  a 0, crece el nivel de heterogeneidad inicial (el primer límite). El límite de heterogeneidad "infinita": al inicio del estudio se presenta cuando se tiene una distribución *frailty* estable y se presentan colas extremadamente pesadas. Así pues, según disminuya  $\beta$ ,

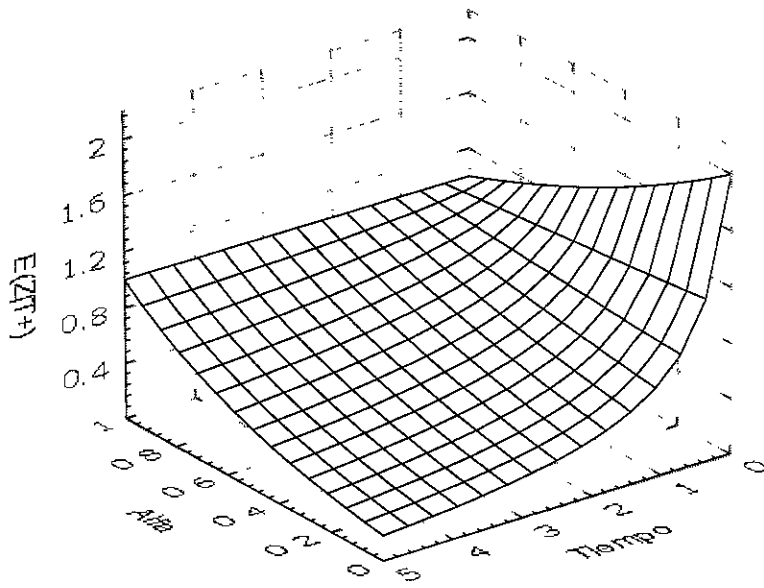


Gráfica 3.1.  $E(Z|T)$ , distribución frailty Hougard II( $\alpha, \delta = 1, \beta = 0.5$ ).

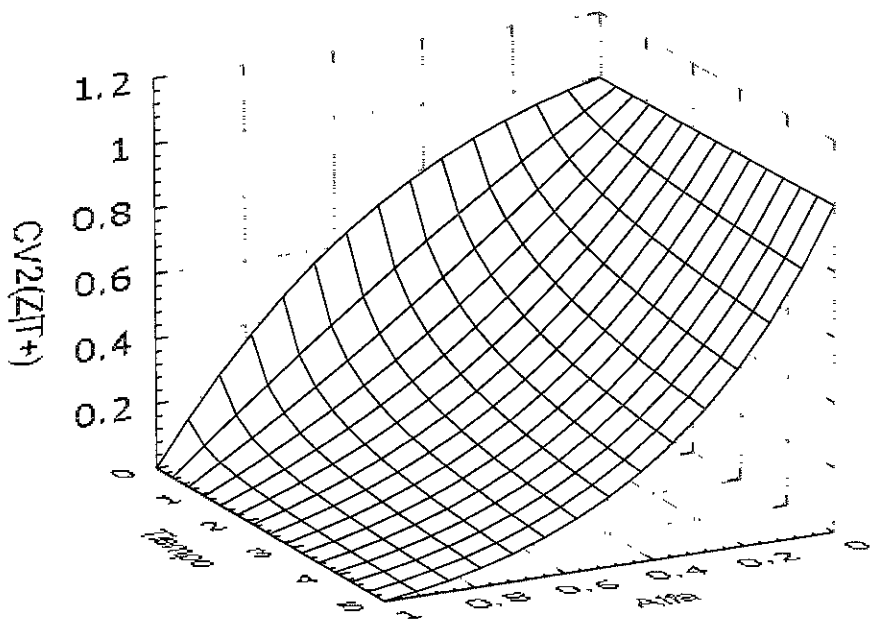


Gráfica 3.2.  $CV^2(Z|T)$ , distribución frailty Hougard II( $\alpha, \delta = 1, \beta = 0.5$ ).





Gráfica 3.3.  $E(Z|T+)$ , distribución frailty Hougaard II( $\alpha$ ,  $\delta = 1$ ,  $\beta = 0.5$ ).



Gráfica 3.4.  $CV^2(Z|T+)$ , distribución frailty Hougaard II( $\alpha$ ,  $\delta = 1$ ,  $\beta = 0.5$ ).

en la población aparecerán individuos con *frailties* exageradamente grandes causando que la convergencia de  $CV_{Z\tau_+}^2(t)$  al cero sea más acelerada para valores pequeños de  $\alpha$ . La complicación en el examen de esta familia se debe al número de parámetros que incluye y definitivamente parece que no abarca una variedad de casos tan extensa como la familia biparamétrica que se estudiará en el siguiente capítulo.

Usando directamente la transformada (3.4) y la fórmula (2.2) se obtienen, para  $\alpha \neq 0$ , la función de supervivencia y los riesgos poblacionales

$$\bar{S}(t) = \exp\left\{\frac{\delta}{\alpha}([\beta + M(t)]^\alpha - \beta^\alpha)\right\}$$

$$\bar{M}(t) = \frac{\delta}{\alpha}([\beta + M(t)]^\alpha - \beta^\alpha) \quad \text{y} \quad \bar{\mu}(t) = \delta[\beta + M(t)]^{\alpha-1} \mu(t) .$$

Algunas hipótesis de interés se sitúan en la frontera del espacio parametral. Por ejemplo, la hipótesis de distribución *frailty* estable ( $\beta = 0$ ), la hipótesis de distribución Gamma ( $\alpha = 0$ ) y la hipótesis de homogeneidad o distribución degenerada ( $\alpha = 1$  ó  $\delta = 0$ ).

La esperanza entre los sobrevivientes  $E_{Z|\tau_+}(t)$ , converge a la función cero y tiene como valor máximo a  $\delta\beta^{\alpha-1}$  que puede ser tan alto como se quiera, basta tomar  $\delta$  suficientemente grande. Por tanto, a partir de (1.6) tenemos dos casos distintos para la relación entre  $\bar{\mu}(t)$  y  $\mu(t)$ .

- Si  $\delta \leq \beta^{1-\alpha}$ , entonces  $\bar{\mu}(t) \leq \mu(t)$ , cumpliéndose la desigualdad estricta para todo  $t > 0$ .
- Para el caso complementario, cuando  $\delta > \beta^{1-\alpha}$ , durante un periodo de tiempo se tiene la relación  $\bar{\mu}(t) > \mu(t)$ , que después se invierte.

De cualquier forma, siempre hay problemas de subestimación o de sobreestimación de  $\bar{\mu}(t)$  al usar el riesgo básico  $\mu(t)$ .

### 3.4 Inferencia para la familia *Hougaard II*

Ahora se presentarán los resultados obtenidos, mediante métodos de simulación, acerca de las propiedades estadísticas de los estimadores de Máxima Verosimilitud de los parámetros involucrados en esta familia. Con la finalidad de simplificar el trabajo y porque consideramos que la distribución estable positiva  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  es el miembro más representativo de la familia *Hougaard II* (ya que se construye a partir de esa distribución), las simulaciones se llevaron a cabo usando la subfamilia de distribuciones  $H_2(z; \alpha, \alpha, 0)$ .

Para la distribución  $H_2(z; \alpha, \alpha, 0)$ , las funciones de supervivencia y de densidad poblacionales son, respectivamente

$$\bar{S}(t) = \exp[-M(t)^\alpha] \quad \text{y} \quad \bar{f}(t) = \alpha \mu(t) [M(t)]^{\alpha-1} \exp[-M(t)^\alpha]$$

De aquí armamos la función de verosimilitud **(1.2)**. Como sucedió con la familia *Hougaard I*, es más conveniente trabajar con el logaritmo natural de la verosimilitud

$$\begin{aligned} l(\alpha) &= \ln \prod_{i=1}^n \left( \alpha \mu(t_i) [M(t_i)]^{\alpha-1} \exp[-M(t_i)^\alpha] \right)^{d_i} \left( \exp[-M(t_i)^\alpha] \right)^{1-d_i} \\ &= \sum_{i=1}^n d_i [\ln \alpha + \ln \mu(t_i) + (\alpha - 1) \ln M(t_i)] - \sum_{i=1}^n [M(t_i)]^\alpha \end{aligned}$$

Derivamos con respecto a  $\alpha$  y resulta la suma

$$\frac{\partial}{\partial \alpha} l(\alpha) = \sum_{i=1}^n d_i \left[ \frac{1}{\alpha} + \ln M(t_i) \right] - \sum_{i=1}^n [M(t_i)]^\alpha \ln M(t_i)$$

Si conociésemos completamente el riesgo acumulado  $M(t)$ , bastaría igualar esta ecuación a cero y obtener la solución  $\hat{\alpha}$  que maximiza a  $l(\alpha)$ , aunque nada nos garantiza de antemano que podamos encontrar una expresión analítica para este estimador, lo cual nos obliga a usar métodos numéricos iterativos para poder obtener un valor aproximado en cada caso concreto.

Al igual que en el capítulo anterior, se usarán como distribuciones para los tiempos de vida la Exponencial y a la Weibull. En ambos casos, sin pérdida de generalidad y por las razones dadas cuando se analizó el caso de una *frailty* de la familia *Hougaard I*, nos limitaremos a revisar los resultados obtenidos con  $\lambda$  igual a 1. Por lo tanto, nuestro principal interés es analizar el comportamiento de los estimadores para distintos valores de  $\alpha$  y, en el caso de la distribución Weibull, también del parámetro de forma  $\gamma$ .

Comenzamos con el caso en que la distribución de los tiempos de vida es  $E^-(\lambda)$ . La función de verosimilitud **(1.2)** es

$$L(\alpha, \lambda) = \ln \prod_{i=1}^n \left( \alpha \lambda [\lambda t_i]^\alpha \exp[-(\lambda t_i)^\alpha] \right)^{d_i} \left( \exp[-(\lambda t_i)^\alpha] \right)^{1-d_i}$$

y su logaritmo natural es

$$l(\alpha, \lambda) = \sum_{i=1}^n d_i (\ln \alpha + \ln \lambda + (\alpha - 1) \ln [\lambda t_i]) - \sum_{i=1}^n [\lambda t_i]^\alpha$$

Se deriva  $l(\alpha, \lambda)$  con respecto a  $\lambda$  y a  $\alpha$ , se iguala a cero y como resultado se plantea el sistema de ecuaciones normales:

$$\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\alpha, \lambda) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{\lambda} - \sum_{i=1}^n t_i [\lambda t_i]^{\alpha-1} = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial \alpha} l(\alpha, \lambda) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{\alpha} - \sum_{i=1}^n [(\lambda t_i)^\alpha - d_i] \ln(\lambda t_i) = 0$$

Observe que no existe una manera única para resolver iterativamente a este sistema. Por sencillez en el despeje, decidimos usar las fórmulas:

$$\lambda_{k+1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n \left[ \frac{(1-\alpha_k)}{d_i} + \alpha_k t_i (\lambda_k t_i)^{\alpha_k-1} \right]} \quad Y \quad \alpha_{k+1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n [(\lambda_k t_i)^{\alpha_k} - d_i] \ln(\lambda_k t_i)}$$

El estimador inicial de  $\lambda$  es el usado para el caso ordinario de no heterogeneidad

$$\lambda_0 = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n t_i}$$

Para determinar el respectivo valor inicial de  $\alpha$ , dado  $\lambda_0$ , usamos la verosimilitud perfil  $L(\alpha, \lambda_0)$ . Como  $\alpha \in (0, 1]$ , es posible emplear una rejilla de este intervalo (nos decidimos por una separación de 0.05) y tomar como  $\alpha_0$  al punto de la rejilla que proporcione un valor máximo de la verosimilitud perfil. El criterio de paro es que se cumpla que  $\max\{|\lambda_{k+1} - \lambda_k|, |\alpha_{k+1} - \alpha_k|\} < \varepsilon$ , donde  $\varepsilon$  es una cantidad de tolerancia pequeña, establecida después de algunas pruebas en 0.00001.

Para las simulaciones se decidió usar las proporciones de censura ( $p = 0, 0.10, 0.30$  y  $0.50$ ) y los tamaños de muestra ( $n = 10, 50, 200$  y  $500$ ) determinados en el capítulo anterior para el análisis de la familia *Hougaard I*. Respecto al parámetro  $\alpha$ , después de algunos ensayos se determinó que  $\alpha = 0.10, 0.25, 0.50$  y  $0.90$  proporcionarían un panorama general adecuado de todo el intervalo  $(0, 1]$ . Cada una de estas combinaciones se simularon 500 veces para esbozar una primera idea del comportamiento distribucional de los estimadores  $\hat{\lambda}$  y  $\hat{\alpha}$ . La parametrización de Buckle(1995) de las variables aleatorias estables coincide con la que, de manera implícita, usamos en este trabajo y aunque es más general que la utilizada por IMSL para generar variables estables, para nuestros propósitos fue suficiente este último.

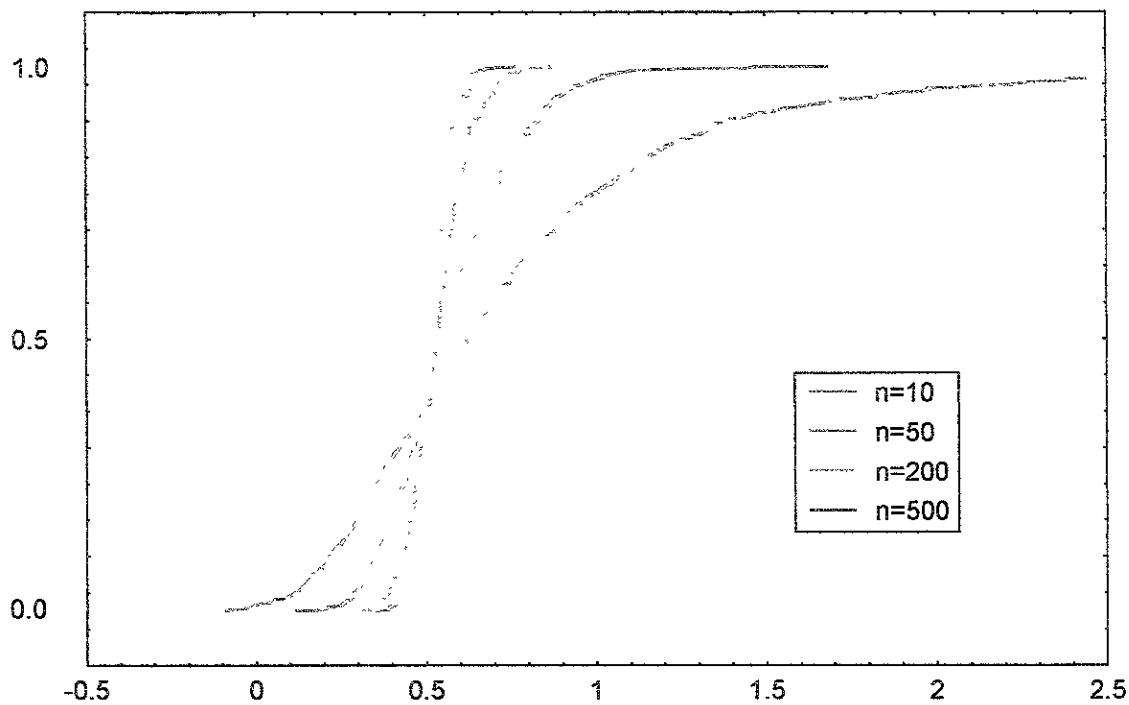
En la Gráfica 3.5(a) se muestra la distribución empírica de  $\hat{\lambda}$ , obtenida con 500 repeticiones, y se exhibe la evolución del comportamiento de esa distribución conforme crece  $n$ . Aunque para cada tamaño de muestra usado es notoria la forma de S de la distribución empírica, también es patente el sesgo, aunque tiende a desaparecer al aumentar el tamaño de la muestra. De hecho, en la Gráfica 3.5(b), elaborada para el caso  $n = 500$ , no se observa ninguna desviación clara de la normalidad.

La distribución empírica del parámetro  $\alpha$  y su respectiva prueba de normalidad gráfica pueden observarse en las Gráficas 3.6(a) y 3.6(b). Su comportamiento es similar al correspondiente a  $\hat{\lambda}$ . Cabe observar que quizás el sesgo a la derecha de ambas no es comparable, pero deben estar estrechamente relacionados. Estas gráficas corresponden al caso en que  $\alpha = 0.50$  y no hay censura presente en la muestra, pero los resultados son similares en los otros casos estudiados. Con la salvedad de que el sesgo y la dispersión pueden aumentar o disminuir. Para ver como ocurre esto se revisarán la Tabla 3.1 y la Tabla 3.2 que contienen el Sesgo y el ECM de los estimadores  $\hat{\lambda}$  y  $\alpha$ , respectivamente.

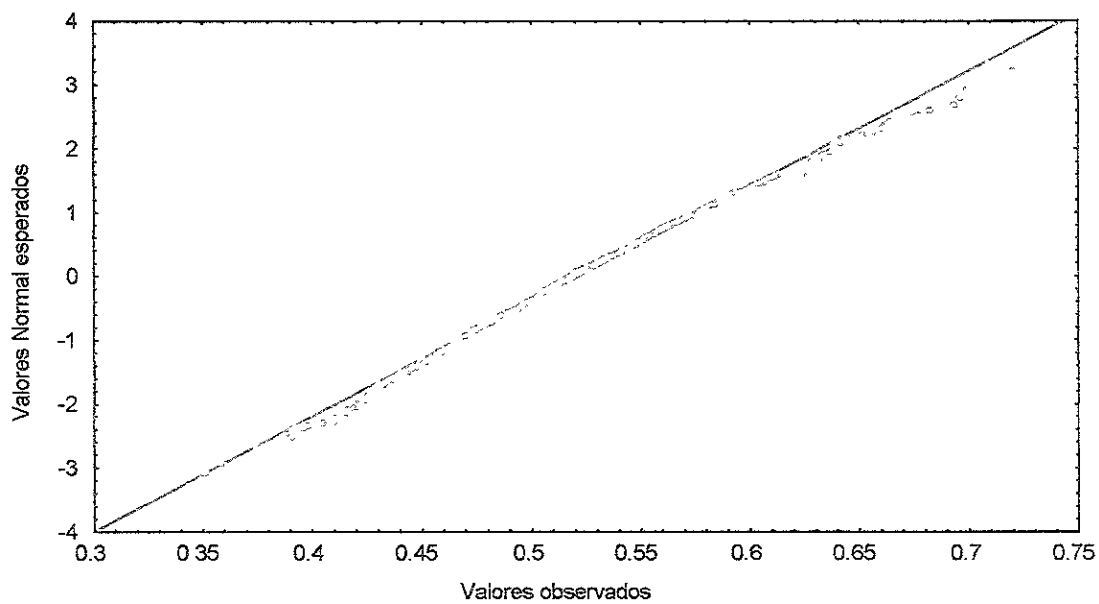
Empecemos por analizar primero el contenido de la Tabla 3.1. En la mayoría de los casos el sesgo es negativo, es decir, hacia la derecha. Este sesgo es menor conforme aumenta  $n$  o  $\alpha$  y puede conjeturarse que  $\hat{\lambda}$  es asintóticamente insesgado. Por otro lado, la distribución *frailty* adquiere colas más pesadas conforme  $\alpha$  aumenta, así que puede afirmarse que conforme aumenta la heterogeneidad en la población aumenta el sesgo. De hecho, con  $\alpha = 0.10$  y con poca información ( $n = 10$ ), el algoritmo iterativo no converge y en parte esto se agrava por la presencia de censura en la muestra. La proporción de censura afecta el sesgo de la siguiente manera: a mayor censura, mayor sesgo hacia la derecha. El ECM presenta un comportamiento similar al sesgo: cuando  $\alpha$  crece o cuando aumenta el tamaño de la muestra o cuando existen más datos con censura presentes en la muestra, aumenta el ECM.

Ahora revisemos la Tabla 3.2. Debido a que estamos estimando a  $\alpha$  y  $\lambda$  conjuntamente, es lógico pensar que sus respectivos comportamientos estén estrechamente ligados. El sesgo de  $\alpha$  es siempre hacia la izquierda y siempre que  $n$  aumenta el sesgo decrece; esto también ocurre al disminuir la proporción de datos censurados en la muestra. La relación entre el sesgo de  $\alpha$  y el valor de  $\alpha$  no es tan directa como sucede con el caso del parámetro  $\lambda$ .

Aunque en términos absolutos el sesgo se hace más pequeño cuando  $\alpha$  decrece, parece ser que en términos relativos no hay mucha diferencia en los sesgos calculados para los distintos valores de  $\alpha$ . Esto también afecta al ECM, el cual a simple vista pareciera que es más grande entre más alto es el valor de  $\alpha$ . Los resultados no deben compararse tan directamente. Lo que es claro es que el ECM decrece cuando disminuye la proporción de censura o cuando aumenta el tamaño de la muestra usada.



Gráfica 3.6 a. Distribuciones muestrales para  $\hat{\alpha}$ . Caso sin censura,  $\alpha = 0.50$ .



Gráfica 3.6 b. Normalidad para la distribución de  $\hat{\alpha}$ . ( $n = 500$ ,  $\alpha = 0.50$ , sin censura)

**TABLA 3.1** Resultados para el parámetro de escala  $\lambda$ .  
Sesgo y Error Cuadrático Medio

		$\alpha$			
		0.10	0.25	0.50	0.90
Censura	n				
Sin censura	10	-308.854 (-----)	-2.62180 (198.733)	-0.24354 (0.75701)	-0.04308 (0.19346)
	50	-2.25144 (55.5807)	-0.18830 (0.76897)	-0.05360 (0.13309)	0.00021 (0.03089)
	200	-0.35937 (1.18938)	-0.04074 (0.09818)	-0.01043 (0.02622)	0.01679 (0.00942)
	500	-0.08721 (0.28169)	-0.03244 (0.04002)	-0.00631 (0.00892)	0.00970 (0.00348)
10% censura	10	-----	-1.99204 (47.8087)	-0.32236 (1.17734)	-0.11648 (0.21583)
	50	-3.36997 (222.661)	-0.20792 (0.61207)	-0.04577 (0.11306)	-0.02328 (0.03421)
	200	-0.43949 (1.85613)	-0.04858 (0.11269)	-0.01390 (0.02583)	-0.00566 (0.00762)
	500	-0.14307 (0.38005)	-0.01140 (0.00424)	-0.00258 (0.00955)	-0.00039 (0.00272)
30% Censura	10	-----	-2.32606 (67.8326)	-0.33457 (1.33727)	-0.12380 (0.36682)
	50	-3.52006 (142.867)	-0.25465 (1.07766)	-0.04462 (0.11660)	-0.02415 (0.03618)
	200	-0.39406 (1.70068)	-0.07705 (0.13317)	-0.02632 (0.03106)	-0.00306 (0.00864)
	500	-0.19194 (0.47886)	-0.03744 (0.05421)	-0.00204 (0.01040)	-0.00606 (0.00382)
50% Censura	10	-----	-3.03019 (468.505)	-0.48954 (1.52192)	0.03827 (0.64114)
	50	-4.06197 (323.632)	-0.25914 (0.97396)	-0.06544 (0.17512)	-0.02821 (0.07987)
	200	-0.50940 (3.12493)	-0.08756 (0.17531)	-0.01646 (0.04142)	-0.00214 (0.00139)
	500	-0.23039 (0.49466)	-0.02299 (0.05903)	-0.00857 (0.01707)	0.00059 (0.00049)

**Tabla 3.2** Resultados para el exponente característico  $\alpha$ .  
Sesgo y Error Cuadrático Medio

		$\alpha$			
		0.10	0.25	0.50	0.90
Censura	n				
Sin censura	10	-0.01286 (0.00161)	-0.04425 (0.00524)	-0.07401 (0.02327)	-0.08977 (0.08471)
	50	-0.00113 (0.00027)	-0.00966 (0.00125)	-0.01326 (0.00483)	-0.02719 (0.01831)
	200	-0.00039 (0.00003)	-0.00220 (0.00024)	-0.00374 (0.00103)	0.02035 (0.00755)
	500	-0.00031 (0.00001)	-0.00053 (0.00008)	-0.00048 (0.00036)	0.01413 (0.00284)
10% censura	10	-0.01681 (0.00186)	-0.04224 (0.00835)	-0.07224 (0.02873)	-0.11792 (0.08655)
	50	-0.00331 (0.00024)	-0.00759 (0.00123)	-0.00906 (0.00402)	-0.00697 (0.01314)
	200	-0.00047 (0.00006)	-0.00173 (0.00033)	-0.00443 (0.00098)	-0.00469 (0.00290)
	500	-0.00045 (0.00002)	-0.00048 (0.00001)	-0.00149 (0.00037)	-0.00176 (0.00111)
30% censura	10	-0.01877 (0.00295)	-0.04814 (0.01534)	-0.05807 (0.05896)	-0.08109 (0.15159)
	50	-0.00437 (0.00026)	-0.00887 (0.00147)	-0.01837 (0.00498)	-0.02659 (0.01789)
	200	-0.00059 (0.00006)	-0.00262 (0.00032)	-0.00622 (0.00130)	-0.00582 (0.00348)
	500	-0.00056 (0.00002)	-0.00098 (0.00013)	-0.00019 (0.00053)	-0.00264 (0.00141)
50% censura	10	-0.01501 (0.00398)	-0.02510 (0.01506)	-0.04818 (0.08185)	0.08755 (0.48714)
	50	-0.00185 (0.00028)	-0.00762 (0.00185)	-0.01357 (0.00758)	0.00061 (0.05108)
	200	-0.00052 (0.00005)	-0.00198 (0.00048)	-0.00533 (0.00170)	-0.00528 (0.00683)
	500	-0.00044 (0.00002)	-0.00053 (0.00016)	-0.00241 (0.00066)	-0.00271 (0.00200)

Ahora procederemos a analizar los resultados para el caso en que la distribución de los tiempos de vida es  $T \sim Weibull(\lambda, \gamma)$ . La función de verosimilitud (1.2) será

$$L(\alpha, \lambda, \gamma) = \ln \prod_{i=1}^n \left[ \alpha \lambda \gamma (\lambda t_i)^{\gamma-1} [(\lambda t_i)^\gamma]^{\alpha-1} \exp\left(-[(\lambda t_i)^\gamma]^\alpha\right) \right]^{d_i} \left[ \exp\left(-[(\lambda t_i)^\gamma]^\alpha\right) \right]^{1-d_i}$$

y su logaritmo natural es

$$l(\alpha, \lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n d_i [\ln \alpha + \ln \lambda + \ln \gamma + (\gamma \alpha - 1) \ln(\lambda t_i)] - \sum_{i=1}^n (\lambda t_i)^{\gamma \alpha}$$

Observe que los parámetros  $\alpha$  y  $\gamma$  juegan el mismo papel en esta expresión, o sea son intercambiables. Derivando con respecto a los tres parámetros e igualando a cero estas derivadas se obtiene

$$\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\alpha, \lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{\lambda} - \sum_{i=1}^n \frac{1}{\lambda} (\lambda t_i)^{\gamma \alpha} = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial \gamma} l(\alpha, \lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{\gamma} - \sum_{i=1}^n \alpha [(\lambda t_i)^{\gamma \alpha} - d_i] \ln(\lambda t_i) = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial \alpha} l(\alpha, \lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{\alpha} - \sum_{i=1}^n \gamma [(\lambda t_i)^{\gamma \alpha} - d_i] \ln(\lambda t_i) = 0$$

Debido a la posición de los parámetros  $\gamma$  y  $\alpha$  en las ecuaciones, comprobamos que existe un problema de sobreparametrización, obstaculizando la solución del sistema. Note que si  $\theta = \gamma \alpha$ , el modelo en cuestión se reduce al caso inmediato anterior en que los tiempos tienen distribución exponencial con  $\lambda$  como parámetro de escala y a  $\theta$  como el parámetro de la distribución estable.

ESTÁ TIPO NO ESTÁ  
DE LA BIBLIOTECA



## 4. Distribuciones *Aalen*

### 4.1. Introducción

Con el objeto de contar con otra alternativa para la distribución *frailty* usada en el modelo (1.1), se examina en este capítulo a una clase de distribuciones que se obtiene al extender una parte de la familia *Hougaard II*. Así pues, en la siguiente sección se verá que esta extensión permitirá que una parte de la población sea constituida por individuos no susceptibles a la falla en cuestión y que por tanto pueda modelarse usando una distribución conocida como Poisson Compuesta. Entre otras distribuciones la nueva familia en cuestión, que denominaremos Familia *Aalen*, tiene como miembros particulares a algunas parametrizaciones de las distribuciones Gamma, Gaussiana Inversa y Degenerada.

Desde el trabajo de Vaupel, et al.(1979) y hasta la fecha ha habido un notable incremento en el número de modelos propuestos o estudiados en la literatura de Análisis de Supervivencia que tratan de modelar la heterogeneidad o diversidad presente en las poblaciones. Los trabajos de Manton, et al.(1981), Hougaard(1984, 1986), Narendranathan y Stewart(1993) y McLachlan y McGiffin(1994) son algunos ejemplos.

La revisión de estos trabajos nos conduce a la siguiente reflexión: al proponer un modelo *frailty* para el comportamiento de supervivencia de una población, ¿qué distribución parece más viable asignarle a la variable *frailty*? En los dos capítulos anteriores y en Hougaard(1986) se describen algunas propiedades que tratan de justificar el uso de algunas distribuciones *frailty* específicas. Por otro lado, es razonable pensar en utilizar distribuciones que nos conduzcan a resultados similares a los que se obtienen cuando los riesgos son conocidos. Sin embargo, debido a que el modelo *frailty* no es observable a nivel individual y a que sólo es posible considerar el riesgo poblacional  $\bar{\mu}(t)$ , este puede verse como el riesgo asignado a un individuo seleccionado aleatoriamente de la población bajo estudio y, de hecho, es lo que realmente se observa en un estudio.

Hougaard(1986) mostró que la relación matemática entre  $\bar{\mu}(t)$  y  $\mu(t)$  puede obtenerse usando transformadas de Laplace de acuerdo a la relación (1.6). Con base en esto, Aalen(1988) sugiere considerar la clase de distribuciones *frailty* cuya esperanza es igual a 1, con coeficiente de variación cuadrado  $\delta$  y que satisfagan la siguiente relación sencilla:

$$\bar{\mu}(t) = \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{-\alpha} \mu(t) \quad (4.1)$$

donde los parámetros involucrados cumplan que  $\alpha \geq 0$  y  $\delta \geq 0$ . El caso  $\alpha = 0$  se obtiene tomando límites. La familia biparamétrica de distribuciones que cumplan esa relación será llamada familia *Aalen* y la denotamos por  $A(z; \alpha, \delta)$ .

## 4.2. Construcción y propiedades de la familia *Aalen*

En Aalen(1994) se propone una familia de distribuciones *frailty* triparamétrica que generaliza a la familia *Aalen* con dos parámetros descrita en la anterior sección. Dicha familia triparamétrica involucra un tercer parámetro  $\gamma$  que coincide con la media de la distribución, un parámetro  $\delta$  que coincide con el cuadrado del coeficiente de variación (que proporciona una medida de la dispersión de la distribución) y finalmente un parámetro  $\alpha$ . La relación entre  $\bar{\mu}(t)$  y  $\mu(t)$  tiene una expresión similar a la usada para definir a la familia *Aalen*:

$$\bar{\mu}(t) = \gamma \mu(t) \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} \gamma M(t) \right]^{-\alpha} .$$

Es por cuestiones de identificabilidad del modelo el que, sin pérdida de generalidad, bastará con estudiar la familia *Aalen* biparamétrica considerando  $\gamma = 1$  fija. De hecho, con un valor para el parámetro  $\gamma$  distinto de 1, el modelo *frailty* solamente sufre un cambio de escala en el riesgo básico, lo cual no provoca un efecto importante sobre el riesgo poblacional.

En el capítulo anterior se discute que Hougaard(1986) presenta una familia de distribuciones *frailty* que se construye a partir de la clase de distribuciones estables cuyo exponente característico se restringe al intervalo  $(0,1]$ , el cual puede ser identificado en la expresión (3.4) como  $1-\alpha$ . Bajo el supuesto de que la esperanza de la *frailty* es 1 y el cuadrado del coeficiente de variación es  $\delta$ , la familia *Hougaard II* nos conduce a la familia *Aalen*. Concretamente, se cumple que  $A(z; \alpha, \delta) = H_2(z; 1-\alpha, (\alpha/\delta)^\alpha, \alpha/\delta)$ , siempre que  $\alpha \in (0,1]$  y  $\delta > 0$ . Esto se deduce de manera inmediata de la relación de riesgos establecida como:

$$\begin{aligned} \bar{\mu}(t) &= \mu(t) \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{-\alpha} \\ &= \mu(t) \left( \frac{\alpha}{\delta} \right)^\alpha \left[ \frac{\alpha}{\delta} + M(t) \right]^{-\alpha} , \end{aligned}$$

Cuando  $\alpha = 0$  o  $\delta = 0$ , se reproduce el caso especial de homogeneidad, mientras que con  $\alpha = 1$  se obtiene la distribución  $\Gamma(1/\delta, 1/\delta)$  y con  $\alpha = 1/2$  a la distribución *GI* (de hecho se cumple que,  $A(z; 1/2, \delta) = H_2(z; 1/2, (1/2\delta)^{1/2}, 1/2\delta) = H_1(z; 1/2\delta, 1/2\delta)$ ). Hougaard(1986) señala que la

clase de distribuciones estables se ubica en la frontera del espacio parametral de la familia *Hougaard II*. Esta clase de distribuciones estables no está incluida en la familia *Aalen* ya que la esperanza, y por lo tanto la varianza, no existen. De hecho para esa clase de distribuciones estables se cumple la relación

$$\bar{\mu}(t) = c\mu(t)[M(t)]^{-\alpha} \quad ,$$

donde  $c$  es una constante positiva.

Un examen detallado de los valores del parámetro  $\alpha > 1$ , conduce a considerar la clase de distribuciones Poisson Compuestas que es ampliamente conocida en el estudio de modelos probabilísticos (Feller, 1971) y no encontramos ningún indicio de que haya sido usada anteriormente como distribución *frailty*. Parece ser que esta clase de distribuciones es precisamente la que se necesita para extender la validez de (3.3) al caso en que  $\alpha > 1$ .

Brevemente se esboza a continuación la manera como se construye una distribución Poisson Compuesta. Sean  $X_1, X_2, \dots$  una sucesión de variables aleatorias independientes de una distribución con transformada de Laplace  $L_X(s)$ . Considere también una variable aleatoria Poisson  $N$  con media  $\rho$  e independiente de las v.a.  $X$ . Si se define a la variable aleatoria  $Z$  como

$$Z = \begin{cases} 0 & N = 0 \\ X_1 + \dots + X_N & N > 0 \end{cases} \quad ,$$

Entonces su transformada de Laplace es  $L_Z(s) = \exp\{-\rho + \rho L_X(s)\}$ . Suponiendo el modelo *frailty* multiplicativo, se obtiene la función de supervivencia

$$\bar{S}(t) = \exp\{-\rho + \nu L_X[M(t)]\}$$

y el riesgo poblacional

$$\mu(t) = -\frac{\partial}{\partial t} \ln L_Z[M(t)] = -\rho \frac{\partial}{\partial t} \ln L_X[M(t)] \quad .$$

La fórmula (4.1) se obtiene al establecer que las variables  $X_1, X_2, \dots$  provienen de una distribución Gamma con transformada de Laplace  $L_X(s) = (\nu/(\nu+s))^{-\eta}$ . La esperanza de  $Z$  es  $\rho\eta/\nu$  y su coeficiente de variación es  $\delta = (\eta+1)/(\rho\eta)$ . Haciendo que la esperanza de  $Z$  sea igual a 1, resulta que  $\nu = \rho\eta$  y la función de supervivencia poblacional queda como

$$\bar{S}(t) = \exp \left\{ -\rho + \rho \left( \frac{\rho\eta}{\rho\eta + M(t)} \right)^\eta \right\}$$

Derivando el  $\ln \bar{S}(t)$ , se obtiene el correspondiente riesgo poblacional

$$\mu(t) = -\frac{\partial}{\partial t} \ln L_Z[M(t)] = -\rho \frac{\partial}{\partial t} \ln L_X[M(t)]$$

y tomando  $\alpha = \eta + 1$  se sigue la fórmula (4.1).

La variable *frailty*  $Z$  es igual a cero con probabilidad positiva:  $P(N = 0) = e^{-\rho}$ . En el caso en que  $X$  sigue una distribución Gamma, la probabilidad de este evento se convierte en la cantidad  $\exp(-\alpha / [\delta(\alpha - 1)])$ . Una serie infinita para la densidad de la parte continua de  $Z$  puede escribirse de la manera

$$\frac{1}{z} \exp \left[ -\frac{\alpha}{\delta} \left( z + \frac{1}{\alpha - 1} \right) \right] \sum_{k=1}^{\infty} \frac{1}{k! \Gamma(k(\alpha - 1))} \left( \frac{\alpha}{\delta} \right)^{k\alpha} \left( \frac{2^{\alpha-1}}{\alpha - 1} \right)^k$$

El hecho de que al evento  $\{Z = 0\}$  se le asigne una probabilidad positiva corresponde a suposiciones prácticas, por ejemplo, a la consideración médica de que algunos individuos no son susceptibles a la enfermedad en cuestión, mientras que el resto tiene un grado de susceptibilidad variable. Esto causará que la distribución de  $T$  sea defectuosa (o sea que  $\lim_{t \rightarrow \infty} G(t) < 1$ ) traduciéndose en la presencia de individuos que no sufrirán el evento adverso de interés. Esto se relaciona con el hecho de que la integral

$$\bar{M}(t) = \int_0^{\infty} \mu(t) dt = \frac{\alpha}{\delta(\alpha - 1)}$$

sea finita cuando  $\alpha > 1$ .

Comúnmente, debido a causas genéticas, biológicas o de algún otro tipo, se supone que algunos individuos son mucho más susceptibles a ciertas enfermedades que a otras. Al ser utilizado el presente modelo, el supuesto de no susceptibilidad puede considerarse como una aproximación a un grado de susceptibilidad muy bajo. Por otro lado, existen modelos alternativos que pueden generar buenos resultados. El modelo de riesgos competitivos ha resultado de gran utilidad al estudiar la heterogeneidad, como lo muestran algunos trabajos (ver Narendranathan y Stewart, 1993).

### 4.3. Relaciones Funcionales para la familia *Aalen*

De la ecuación (4.1) es evidente la manera como la heterogeneidad causa que la función de riesgo decrezca cuando transcurre el tiempo. Esto refleja el hecho de que a largo plazo solo los individuos con bajo riesgo tienen la posibilidad de permanecer con vida; es decir, que no habrán sufrido la falla en cuestión. La desviación que aparece entre el riesgo poblacional  $\mu(t)$  y el riesgo básico  $\mu(t)$ , depende de los siguientes tres factores:

- i) el riesgo básico acumulado,
- ii) el grado de heterogeneidad, medido en este caso por  $\delta$ , y
- iii) el parámetro  $\alpha$ .

De hecho, puede mostrarse (Gráfica 4.3) que el cociente  $\mu(t)/\mu(t)$ , que coincide con la esperanza de  $Z|T+$ , es una función decreciente de esas tres cantidades. Notemos que la función de supervivencia poblacional, partiendo el riesgo poblacional acumulado, está dada por

$$\begin{aligned} M(t) &= \int_0^t \mu(x) \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(x) \right]^{-\alpha} dx \\ &= -\frac{\alpha}{\delta(1-\alpha)} \left\{ 1 - \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{1-\alpha} \right\} \quad \text{si } \alpha \neq 1 \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} M(t) &= \int_0^t \mu(x) [1 + \delta M(x)]^{-1} dx \\ &= \frac{1}{\delta} \ln[1 + \delta M(t)] \quad \text{si } \alpha = 1. \end{aligned}$$

Luego, como  $\bar{S}(t) = \exp[M(t)]$ , resulta que

$$\bar{S}(t) = \exp \left\{ -\frac{\alpha}{\delta(1-\alpha)} \left\{ 1 - \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{1-\alpha} \right\} \right\} \quad \text{si } \alpha \neq 1$$

$$\bar{S}(t) = [1 + \delta M(t)]^{1/\delta} \quad \text{si } \alpha = 1.$$

Como sucedió en el caso de la familia *Hougaard II*, para la familia *Aalen* se obtienen resultados generales que dependen solamente de los parámetros y de la transformada de Laplace respectiva. Usando los resultados del Capítulo 1, se determinan las transformadas de Laplace, esperanzas y cuadrados del coeficiente de variación de las v.a.  $Z|T$  y  $Z|T+$ , usando a lo más las tres primeras derivadas de la transformada de Laplace de la distribución *frailty*. El único caso no trivial se presenta cuando  $\alpha = 1$  que, como se mencionó, corresponde a la distribución  $\Gamma(1/\delta, 1/\delta)$  y se estudió en los capítulos anteriores.

La transformada de Laplace de  $Z|T$  es

$$L_{Z|T}(t; \tau) = \left( \frac{1 + \frac{\delta}{\alpha} [M(t) + \tau]}{1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t)} \right)^{-\alpha} \exp \left\{ -\frac{\alpha}{\delta(1-\alpha)} \left[ \left( 1 + \frac{\delta}{\alpha} [M(t) + \tau] \right)^{1-\alpha} - \left( 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right)^{1-\alpha} \right] \right\},$$

Como en el caso de la familia del capítulo anterior, parece ser que en general,  $Z|T$  no pertenece a la familia *Aalen* ya que no nos ha sido posible expresar a  $L_{Z|T}(t; \tau)$  como la transformada de Laplace de algún miembro de esta familia. Sin embargo, derivando  $L_{Z|T}(t; \tau)$  es posible calcular la esperanza y el coeficiente de variación de  $Z|T$ . El efecto del parámetro  $\delta$  en la expresión (1.1) es el de un parámetro de escala, por lo que para fines de inspección gráfica se tomará  $\delta = 1$  fijo. La esperanza de la *frailty* entre los que mueren a un tiempo dado  $t$  es

$$E_{Z|T}(t) = \delta \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{-1} + \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{-\alpha},$$

Vamos a elaborar un análisis cualitativo de esta función con base en los parámetros y el tiempo. La Gráfica 4.1 exhibe esta esperanza condicional como una función continua, decreciente y convexa del tiempo. Los límites

$$\lim_{t \rightarrow \infty} E_{Z|T}(t) = 0 \quad \text{y} \quad \lim_{t \rightarrow 0} E_{Z|T}(t) = \delta + 1,$$

aseguran que al inicio del estudio esa esperanza depende sólo del nivel de heterogeneidad. Así que cuando la población bajo estudio es más heterogénea, la *frailty* promedio de  $Z|T$  es más alta ya que van muriendo esencialmente los individuos con mayor susceptibilidad. Al considerar fijo el parámetro  $\delta$ , se obtienen los siguientes límites:

$$\lim_{\alpha \rightarrow \infty} E_{Z|T}(t) = \exp[-\delta M(t)] \quad \text{y} \quad \lim_{\alpha \rightarrow 0} E_{Z|T}(t) = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{-\alpha} = 1$$

mientras que para  $\alpha$  fijo

$$\lim_{\delta \rightarrow \infty} E_{Z|T}(t) = \frac{\alpha}{M(t)} \quad \text{y} \quad \lim_{\delta \rightarrow 0} E_{Z|T}(t) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{-\alpha} = 1 \quad ,$$

Cuando la heterogeneidad de la población es grande, el comportamiento de esa esperanza se ve esencialmente como la función  $[M(t)]^{-1}$  y en el límite en el que se obtiene una población no heterogénea, esa esperanza es constante e igual a la media de la *frailty* al inicio del estudio. Para complementar el análisis de  $Z|T$ , se examina el comportamiento del coeficiente de variación cuadrado (Gráfica 4.2)

$$CV_{Z|T}^2(t) = \frac{\delta^2 \frac{\alpha+1}{\alpha} + 3\delta \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{-\alpha+1} + \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{-2\alpha+2}}{\left( \left[ 1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t) \right]^{-\alpha-1} + \delta \right)^2} - 1 \quad ,$$

cuya expresión es menos sencilla que la correspondiente a la esperanza. Los límites

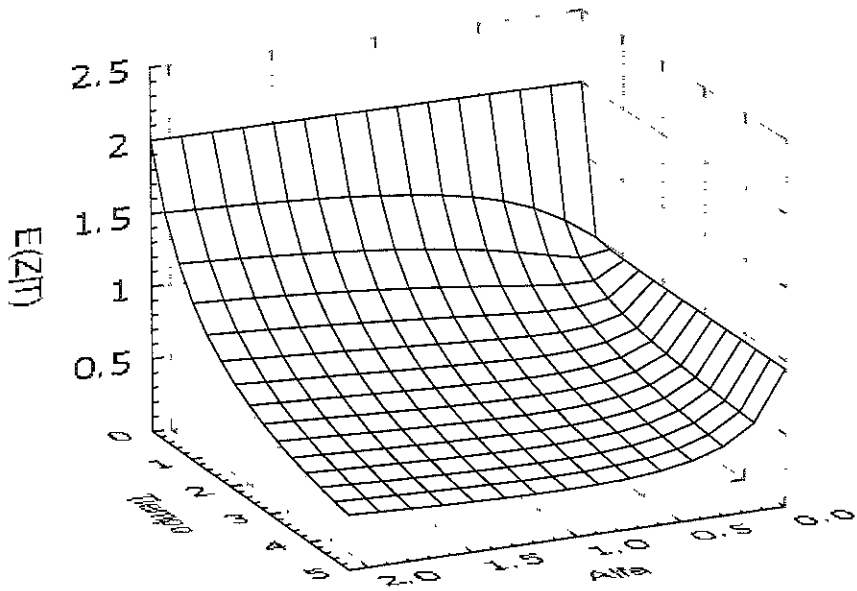
$$\lim_{t \rightarrow \infty} CV_{Z|T}^2(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } 0 < \alpha < 1 \\ \frac{\delta}{1+\delta} & \text{si } \alpha = 1 \\ \frac{1}{\delta} & \text{si } \alpha > 1 \end{cases} \quad \text{y} \quad \lim_{t \rightarrow 0} CV_{Z|T}^2(t) = \frac{\delta \left( 1 + \frac{\delta}{\alpha} \right)}{(1+\delta)^2} \quad ,$$

conducen a que para el rango  $0 < \alpha \leq 1$ , los resultados coinciden con los que se encontraron para la familia *Hougaard II*. Al derivar la función, aunque resulta ser monótona, su concavidad está determinada por una combinación un poco problemática de sus parámetros. A pesar de que las expresiones funcionales de  $CV_{Z|T}^2(t)$  y de  $CV_{Z|T+}^2(t)$  son muy distintas, el comportamiento de ambas es similar, por lo menos a largo plazo como se puede apreciar al comparar con las Gráficas 4.2 y 4.4.

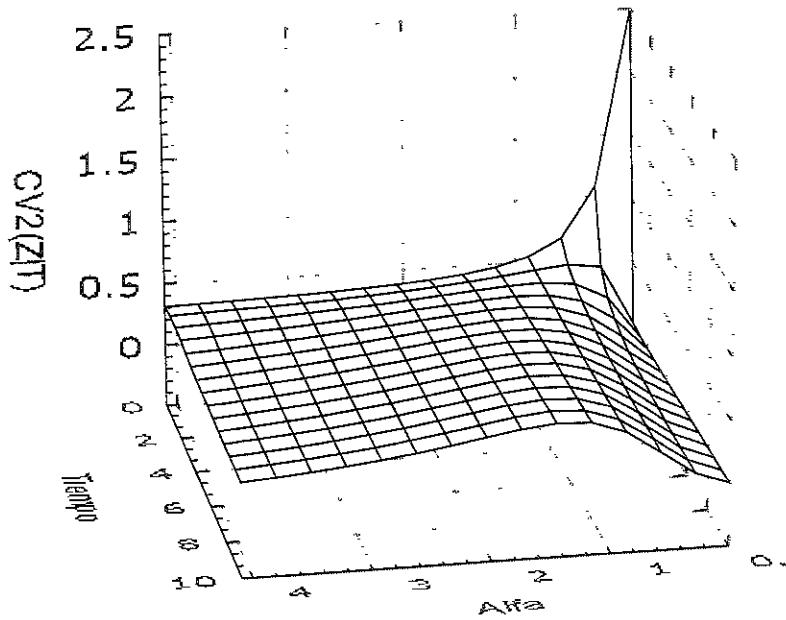
Por sencillez bastará examinar las cualidades gráficas de  $CV_{Z|T+}^2(t)$ , que puede obtenerse de la transformada de Laplace de  $Z|T+$  y resulta ser

$$L_{Z|T+}(t; \tau) = \exp \left\{ - \left( \frac{\alpha}{\delta} \right)^\alpha \frac{1}{(1-\alpha)} \left[ \left( \frac{\alpha}{\delta} + [M(t) + \tau] \right)^{1-\alpha} - \left( \frac{\alpha}{\delta} + M(t) \right)^{1-\alpha} \right] \right\} \quad .$$

A diferencia de lo que sucedió en la familia *Hougaard II*, parece ser que la distribución de  $Z|T+$  no pertenece a la familia *Aalen* cuando  $\alpha > 1$ , pero las expresiones que resultan para la esperanza y el CV cuadrado son muy concisas. Se tiene



Gráfica 4.1.  $E(Z|T)$ , distribución frailty Aalen( $\alpha$ ,  $\delta = 1$ ).



Gráfica 4.2.  $CV^2(Z|T)$ , distribución frailty Aalen( $\alpha$ ,  $\delta = 1$ ).



$$E_{z|T+}(t) = \left[1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t)\right]^{-\alpha} \quad \text{y} \quad CV_{z|T+}^2(t) = \delta \left[1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t)\right]^{\alpha-1} .$$

Observe que  $E_{z|T-}(t) = E_{z|T}(t) - \delta \left[1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t)\right]^{-1}$ . El segundo factor del lado derecho de esa igualdad converge a cero cuando pasa el tiempo, por lo que el comportamiento a largo plazo de ambas esperanzas condicionales involucradas es fundamentalmente el mismo. Pero no sólo eso, también se puede probar que con  $\delta$  fijo, se obtienen los límites

$$\lim_{\alpha \rightarrow \infty} E_{z|T+}(t) = \exp[-\delta M(t)] \quad \text{y} \quad \lim_{\alpha \rightarrow 0} E_{z|T-}(t) = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \left[1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t)\right]^{-\alpha} = 1 .$$

Por otro lado, al mantener a  $\alpha$  fijo, la única diferencia se obtiene en el límite  $\delta \rightarrow \infty$ , ya que

$$\lim_{\delta \rightarrow \infty} E_{z|T+}(t) = 0 \quad \text{y} \quad \lim_{\delta \rightarrow 0} E_{z|T+}(t) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \left[1 + \frac{\delta}{\alpha} M(t)\right]^{-\alpha} = 1 .$$

Usando únicamente a los dos parámetros involucrados en este modelo se logra una gran diversidad de comportamientos para  $CV_{z|T+}^2(t)$ . Para empezar, cuando  $0 < \alpha \leq 1$ , se recupera el comportamiento correspondiente a los miembros de la familia *Hougaard II*. Derivando esa función, resulta que es constante cuando  $\alpha = 1$ , creciente cuando  $\alpha > 1$  y decreciente cuando  $\alpha < 1$ , independientemente del nivel de heterogeneidad, determinado por el valor de  $\delta$ .

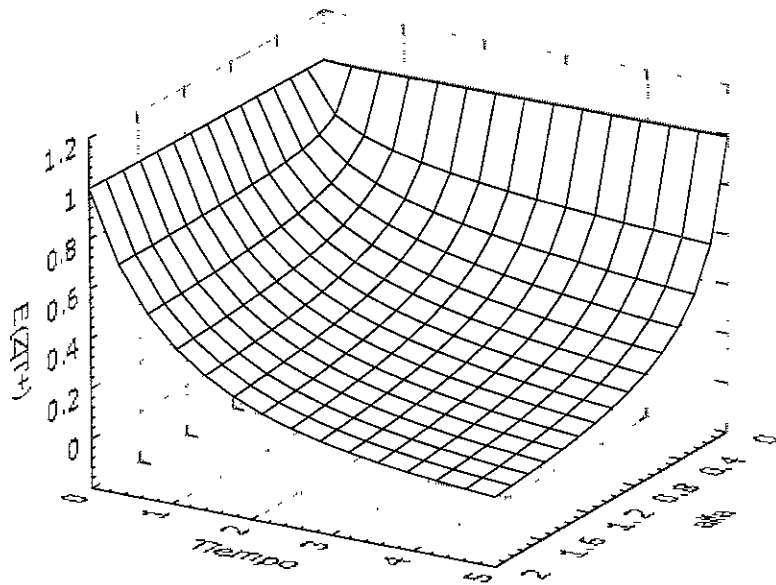
Considerando el signo de la segunda derivada, resulta que  $CV_{z|T+}^2(t)$  es convexa si  $\alpha < 1$  o  $\alpha > 2$  y es cóncava si  $1 < \alpha < 2$ . Cuando  $\alpha = 1, 2$  la curva no tiene concavidad: en un caso porque la función es constante (distribución *frailty* Gamma) y en el otro porque la función es una recta.

Para  $\delta$  fijo, se tienen los límites siguientes

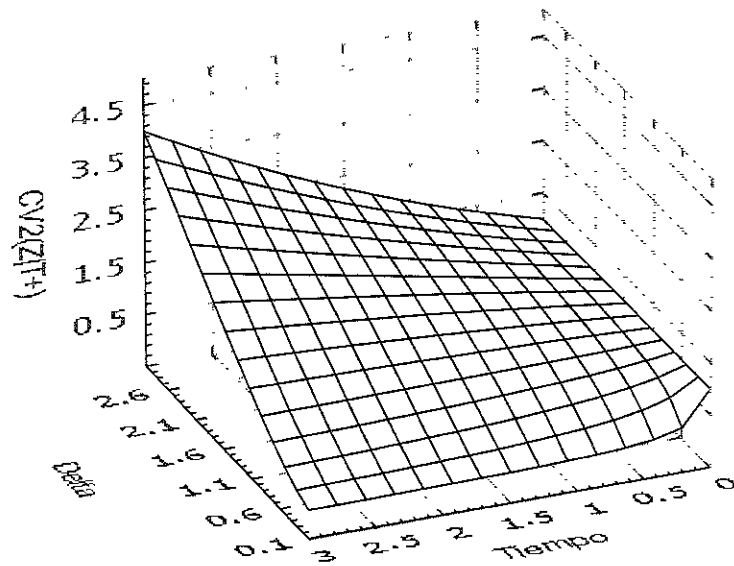
$$\lim_{t \rightarrow \infty} CV_{z|T+}^2(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } 0 < \alpha < 1 \\ \delta & \text{si } \alpha = 1 \\ \infty & \text{si } \alpha > 1 \end{cases} \quad \text{y} \quad \lim_{t \rightarrow 0} CV_{z|T+}^2(t) = \delta .$$

Y por otro lado, para  $\alpha$  fijo, se tiene que

$$\lim_{\delta \rightarrow 0} CV_{z|T+}^2(t) = 1 \quad \text{Y} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} CV_{z|T+}^2(t) = \begin{cases} \frac{\alpha}{M(t)} & \text{si } 0 < \alpha < 1 \\ \infty & \text{si } \alpha \geq 1 \end{cases} .$$



Gráfica 4.3.  $E(Z|T_+)$ , distribución frailty Aalen( $\alpha$ ,  $\delta=1$ ).



Gráfica 4.4.  $CV^2(Z|T_+)$ , distribución frailty Aalen( $\alpha$ ,  $\delta=1$ ).

Estos límites dan idea del efecto del nivel de heterogeneidad presente en la población sobre el comportamiento de la *frailty* entre los individuos que sobreviven. Para  $\delta > 0$ , debido a que  $E_{z;T^+}(t) \leq \exp[-\delta M(t)]$ , resulta que  $\mu(t) \leq \mu(t)$  cumpliéndose la desigualdad estricta cuando  $t > 0$ . Por tanto, el riesgo  $M(t)$  se incrementará más rápidamente que el riesgo poblacional  $\bar{M}(t)$ . Es decir, en la población básica la susceptibilidad individual es más alta que la que experimenta la población en conjunto.

#### 4.4. Inferencia para la familia *Aalen*

Esta sección contiene los resultados obtenidos, usando herramientas de simulación, acerca de las propiedades distribucionales de los estimadores de máxima verosimilitud de los parámetros involucrados en las expresiones de las funciones de distribución de esta familia. De manera similar a los dos capítulos anteriores, con la finalidad de lograr avances en nuestro trabajo, decidimos tomar un miembro representativo de la familia *Aalen*. Se seleccionó la distribución Gaussiana Inversa

$$GI\left(z; \frac{1}{2\delta}, \frac{1}{2\delta}\right) = A\left(z; \frac{1}{2}, \delta\right) = H_2\left(z; \frac{1}{2}, \sqrt{\frac{1}{2\delta}}, \frac{1}{2\delta}\right) = H_1\left(z; \frac{1}{2\delta}, \frac{1}{2\delta}\right) \quad ,$$

que es miembro de las tres familias hasta ahora estudiadas.

En general, para cualquier miembro  $A(z; \alpha, \delta)$  de la familia *Aalen*, la función de verosimilitud (1.6) es

$$L(\delta) = \prod_{i=1}^n \bar{f}(t_i)^{d_i} \bar{S}(t_i)^{1-d_i} = \prod_{i=1}^n \mu(t_i)^{d_i} \bar{S}(t_i) \quad .$$

En el caso del miembro  $A(z; 1/2, \delta)$ , esta función adquiere la expresión

$$L(\delta) = \prod_{i=1}^n \left[ \mu(t_i) [1 + 2\delta M(t_i)]^{-1/2} \exp\left[\frac{1}{\delta} \left(1 - [1 + 2\delta M(t_i)]^{1/2}\right)\right] \right]^{d_i} \exp\left[\frac{1}{\delta} \left(1 - [1 + 2\delta M(t_i)]^{1/2}\right)\right]^{1-d_i} \quad .$$

Debemos encontrar el valor  $\delta$  tal que  $L(\delta)$  sea un valor máximo. Como se ha anotado anteriormente, es más conveniente trabajar con el logaritmo natural de  $L(\delta)$ , o sea

$$l(\delta) = \sum_{i=1}^n d_i \left[ \ln \mu(t_i) - \frac{1}{2} \ln [1 + 2\delta M(t_i)] \right] + \frac{n}{\delta} - \sum_{i=1}^n \frac{1}{\delta} [1 + 2\delta M(t_i)]^{1/2} \quad .$$

Derivando con respecto al parámetro  $\delta$  e igualando a cero, obtenemos la ecuación

$$\frac{\partial}{\partial \delta} l(\delta) = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\delta} [1 + 2\delta M(t_i)]^{1/2} \left[ \frac{1}{\delta} - \frac{M(t_i)}{1 + 2\delta M(t_i)} \right] - \sum_{i=1}^n \frac{d_i M(t_i)}{1 + 2\delta M(t_i)} - \frac{n}{\delta^2} = 0$$

Conociendo la expresión del riesgo acumulado  $M(t)$ , el siguiente paso es construir una solución analítica para la solución  $\delta$  que maximice a  $L(\delta)$ ; desgraciadamente una vez más, nada nos puede garantizar de antemano que podamos encontrar dicha expresión analítica, obligándonos a usar métodos numéricos y algoritmos iterativos para poder encontrar un valor aproximado en cada caso concreto.

Las distribuciones de tiempos de vida usadas para las simulaciones son la Exponencial y la Weibull, con el parámetro de escala  $\lambda$  igual a 1. Como se señaló al realizar el análisis para la familia *Hougaard I*, esto último no resta generalidad al estudio, por lo que el principal interés será analizar el comportamiento de los estimadores para distintos valores de  $\delta$  y, en el caso Weibull, también del parámetro de forma  $\gamma$ .

Comencemos con el caso en que la distribución de los tiempos de vida es  $E^-(\lambda)$ . El logaritmo natural de la función de verosimilitud (1.6) es

$$l(\delta, \lambda) = \sum_{i=1}^n d_i \left[ \ln \lambda - \frac{1}{2} \ln [1 + 2\delta \lambda t_i] \right] + \frac{n}{\delta} - \sum_{i=1}^n \frac{1}{\delta} [1 + 2\delta \lambda t_i]^{1/2}$$

Derivando con respecto a  $\lambda$  y  $\delta$ , se plantea, al igualar a cero, el sistema de ecuaciones normales

$$\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\delta, \lambda) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{\lambda} \left[ \frac{1 + \delta \lambda t_i}{1 + 2\delta \lambda t_i} \right] - \sum_{i=1}^n t_i (1 + 2\delta \lambda t_i)^{-1/2} = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial \delta} l(\delta, \lambda) = \sum_{i=1}^n [1 + 2\delta \lambda t_i]^{1/2} \left[ \frac{1}{\delta} - \frac{\lambda t_i}{1 + 2\delta \lambda t_i} \right] - \sum_{i=1}^n \frac{d_i \delta \lambda t_i}{1 + 2\delta \lambda t_i} - \frac{n}{\delta} = 0$$

Observe que no existe una manera única para resolver este sistema usando relaciones iterativas y para establecer una aproximación a la verdadera solución. Usando el despeje más directo, proponemos usar

$$\lambda_{k+1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i \left[ 1 - \frac{\delta_k \lambda_k t_i}{1 + 2\delta_k \lambda_k t_i} \right]}{\sum_{i=1}^n t_i (1 + 2\delta_k \lambda_k t_i)^{-1/2}} \quad \text{y} \quad \delta_{k+1} = \frac{\sum_{i=1}^n (1 + 2\delta_k \lambda_k t_i)^{1/2} \left[ 1 - \frac{\lambda_k t_i}{1 + 2\delta_k \lambda_k t_i} \right] - 1}{\sum_{i=1}^n d_i \lambda_k t_i (1 + 2\delta_k \lambda_k t_i)^{-1/2}}$$

Como en los capítulos anteriores, el estimador inicial  $\lambda_0$  es el que se usa como estimador de  $\lambda$  para el caso ordinario de no heterogeneidad, o sea

$$\lambda_0 = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n t_i} .$$

Para  $\delta_0$  usamos, como en el caso de la familia *Hougaard I*, al valor

$$\delta_0 = \min \left\{ 0, \frac{\partial}{\partial \delta} l(\lambda_0, \delta) \Big|_{\delta=0}, \frac{\frac{\partial}{\partial \delta} l(\lambda_0, \delta)}{\frac{\partial^2}{\partial \delta^2} l(\lambda_0, \delta)} \Big|_{\delta=0} \right\}$$

y como criterio de paro cuando se cumpla que  $\max\{|\lambda_{k+1} - \lambda_k|, |\delta_{k+1} - \delta_k|\} < \varepsilon$ , donde se estableció que  $\varepsilon = 0.00001$ .

Para llevar a cabo las simulaciones se usan los mismos valores de la proporción de censura ( $p = 0, 0.10, 0.30$  y  $0.50$ ) y del tamaño de muestra ( $n = 10, 50, 200$  y  $500$ ), como en el análisis de las familias *Hougaard I* y *Hougaard II*. Con respecto a la selección de valores del parámetro  $\delta$  que utilizaríamos, optamos por  $\delta = 0.10, 0.25$  y  $0.75$  además del caso de no heterogeneidad  $\delta = 0$ . Se simularon 500 veces cada una de estas combinaciones para poder obtener una primera idea del comportamiento distribucional de los estimadores  $\hat{\lambda}$  y  $\hat{\delta}$ .

La Gráfica 4.5(a) exhibe la evolución de la función de distribución empírica de  $\hat{\lambda}$  que se obtiene con 500 réplicas y puede notarse, aún con  $n = 10$ , la forma de S de esa distribución. La evolución del comportamiento involucra un sesgo a la derecha y una dispersión, pero ambas tienden a desaparecer conforme crece  $n$ . De hecho, según la Gráfica 4.5(b), elaborada con  $n = 500$ , no se observa una fuerte desviación de la normalidad. Aunque estas gráficas corresponden al caso en que  $\delta = 0$  y cuando no hay censura presente en la muestra, un comportamiento análogo se observa en todos los otros casos simulados, con la salvedad de que el sesgo y el ECM pueden ser distintos. La rapidez de convergencia puede depender de los parámetros y de los valores de  $n$  y  $p$  involucrados.

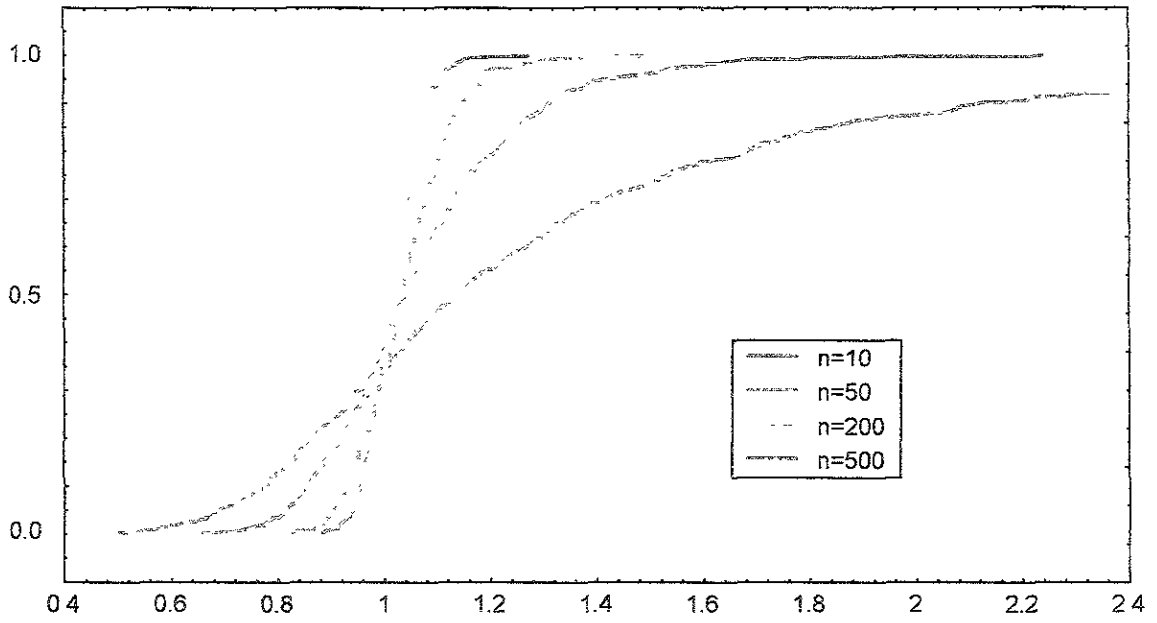
Para estudiar el parámetro  $\delta$  decidimos usar los mismos valores que en el caso de la familia *Hougaard I*, por lo que es de esperarse que los resultados acerca de su comportamiento distribucional que se obtienen aquí sean similares a los descritos en el Capítulo 2. De hecho, para  $\delta > 0$ , la distribución empírica de  $\hat{\delta}$  va adquiriendo una apariencia simétrica y forma de S conforme  $n$  aumenta. En el caso especial en que  $\delta = 0$ , la distribución del estimador  $\hat{\delta}$  siempre es

truncada en cero (Gráfica 4.6) y además hay evidencia gráfica de que la distribución asintótica correspondiente es normal truncada, según se nota en la Gráfica 4.6(b).

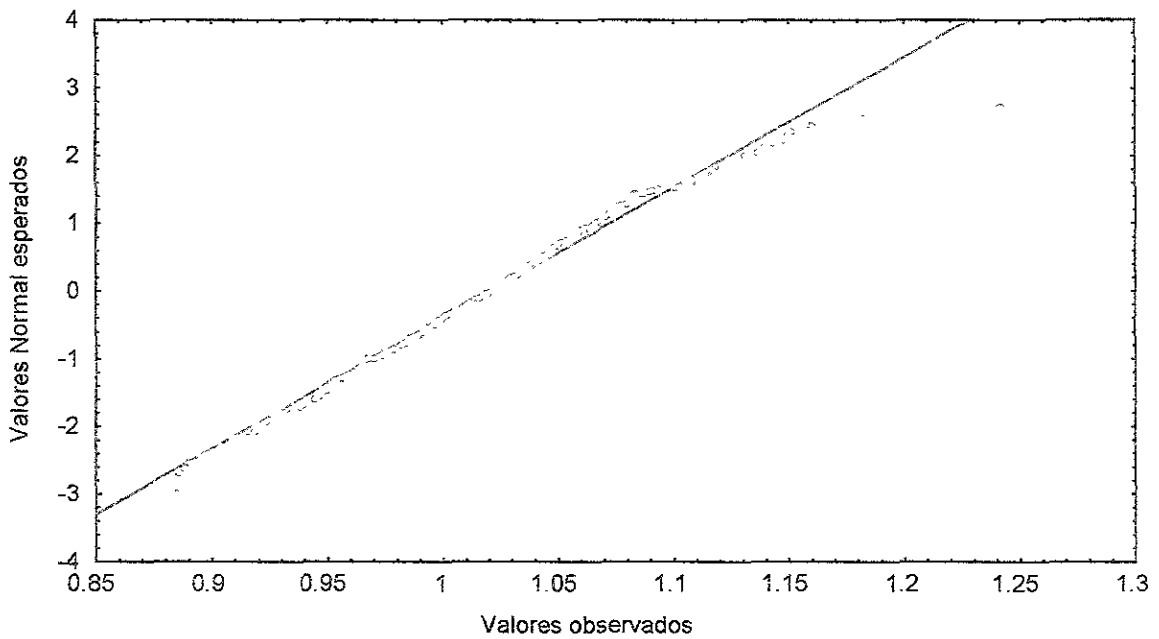
Se elaboraron también las respectivas gráficas de las distribuciones empíricas de  $\hat{\lambda}$  simuladas con  $\delta = 0.10$ . Las Gráficas 4.7(a) y 4.7(b) no son muy diferentes de las respectivas 4.5(a) y 4.5(b). En cambio, al comparar las Gráficas 4.6(a) y 4.8(a) sí hay una notoria diferencia, sobre todo cuando  $n$  aumenta. Basta observar que para el caso  $\delta = 0.10$  la distribución es totalmente asimétrica. La conjetura de convergencia a la normalidad (truncada, en el caso  $\delta = 0$ ) de los estimadores  $\hat{\lambda}$  y  $\hat{\delta}$  es reforzada por las Gráficas 4.7(b) y 4.8(b).

La Tabla 4.1 muestra los resultados que se obtienen en las simulaciones para el Sesgo y el ECM de  $\hat{\lambda}$ . Ambas cantidades disminuyen cuando  $n$  crece y tienden a hacerse más notables cuando la proporción de censura en la muestra es mayor. En todos los casos simulados se obtuvo un sesgo negativo (a la derecha). Pero no es claro el patrón de comportamiento al comparar los resultados para los distintos valores del parámetro de heterogeneidad  $\delta$ . Lo cierto es que entre menos heterogeneidad existe, se presenta un ECM de menor magnitud, el cual parece tender a cero (en todos los casos simulados) cuando  $n \rightarrow \infty$ . Es decir,  $\hat{\lambda}$  sí parece ser asintóticamente insesgado y su varianza converge a cero.

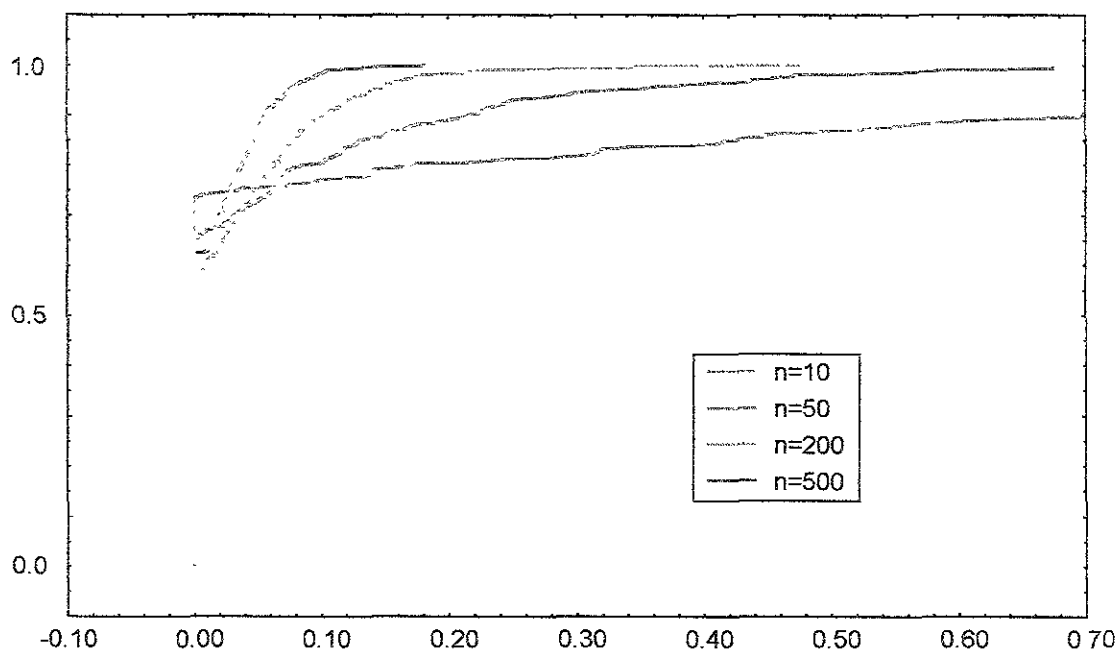
Ahora vamos a analizar la Tabla 4.2. Notemos que el comportamiento del Sesgo y del ECM del estimador  $\hat{\delta}$  es similar al descrito en el párrafo anterior para el respectivo estimador del parámetro de escala  $\lambda$ . Cuando aumenta la heterogeneidad, aumenta también el ECM; de hecho, esto también sucede si se incrementa la proporción de censura en la muestra. Por otro lado, entre más grande sea el tamaño de la muestra empleada, el ECM disminuye. Ya que también disminuye el sesgo al crecer  $n$ , entonces la varianza también se hace más pequeña. Como se hizo notar en los dos capítulos anteriores para las familias *Hougaard I* y *Hougaard II*, el sesgo absoluto varía de manera directamente proporcional a  $\delta$ , aunque parece ser que el sesgo relativo no cambia. Finalmente, conforme crece  $p$  también lo hace el sesgo.



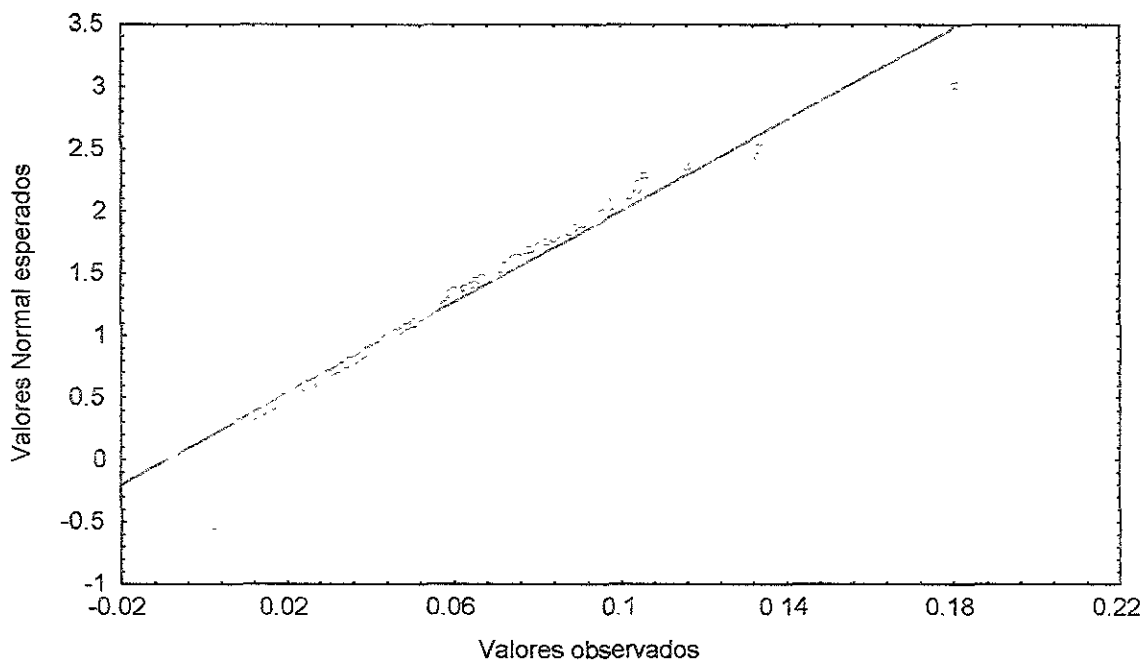
Gráfica 4.5 a. Distribuciones muestrales para  $\hat{\lambda}$ . Caso sin censura,  $\delta = 0$ .



Gráfica 4.5 b. Normalidad para la distribución de  $\hat{\lambda}$ . ( $n = 500$ ,  $\delta = 0$ , sin censura)

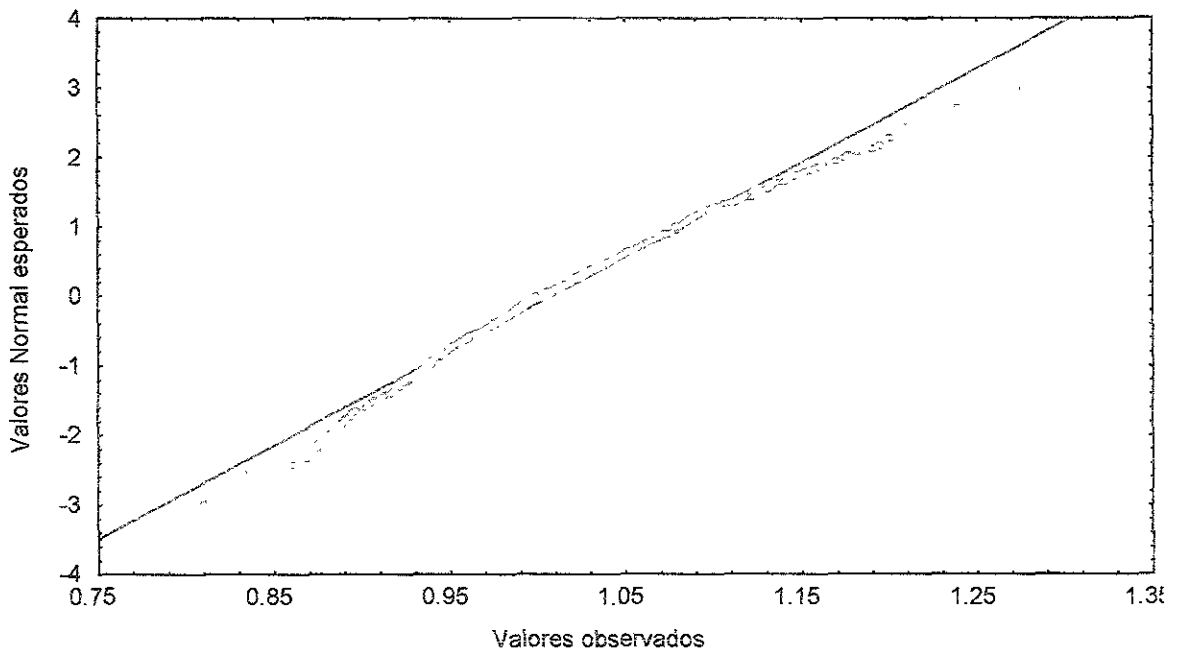
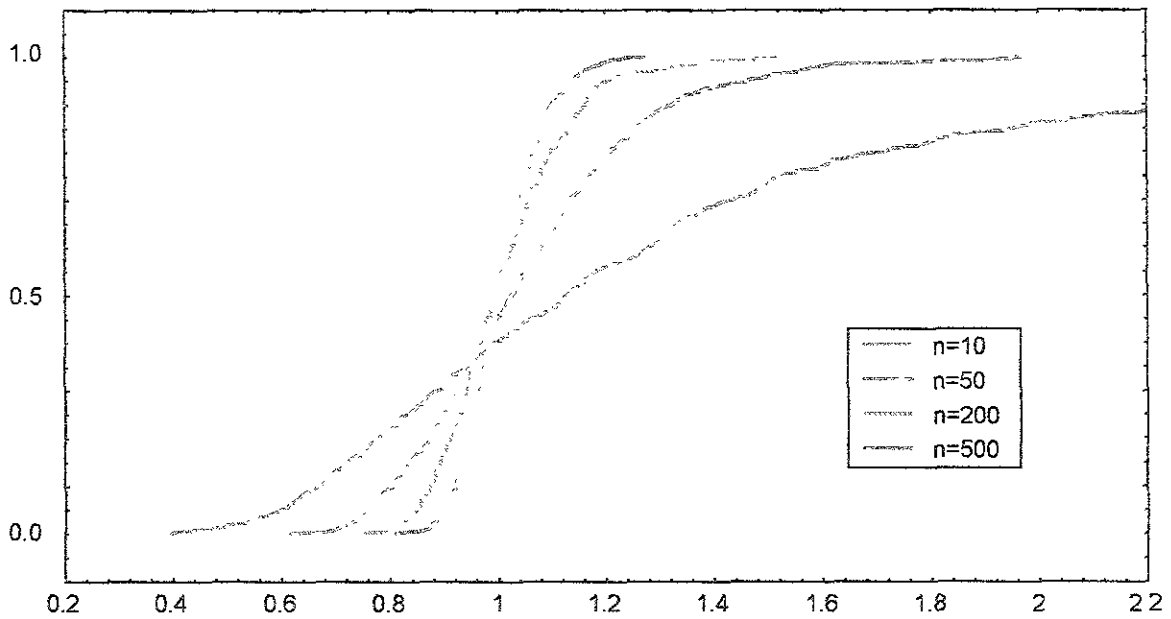


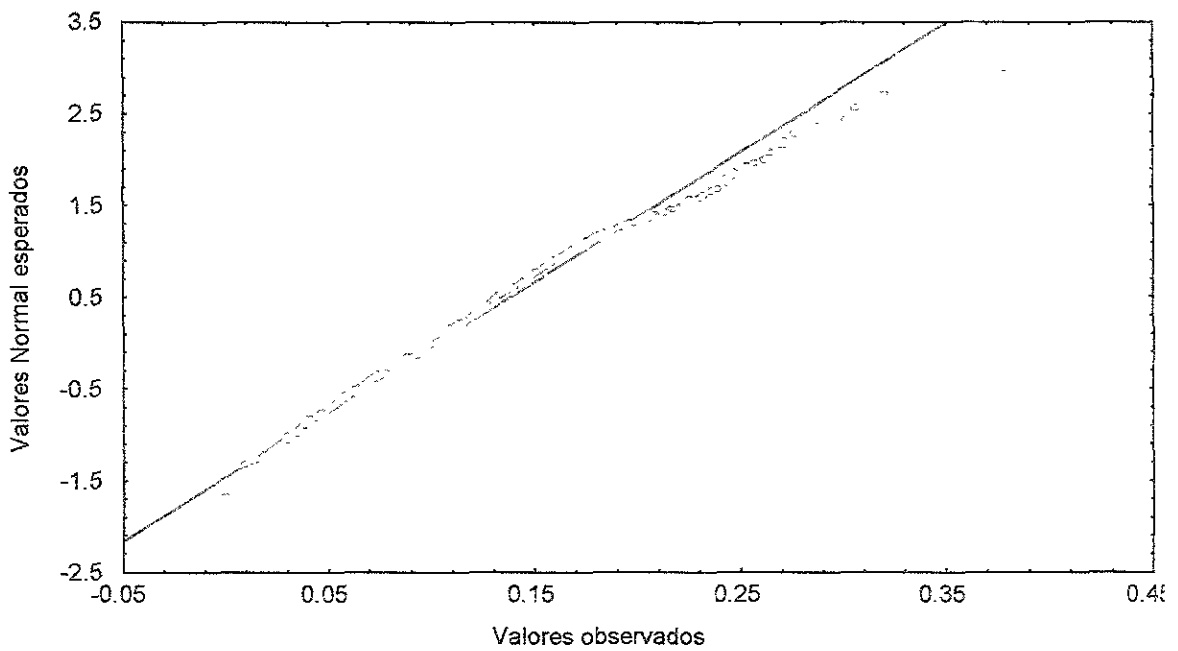
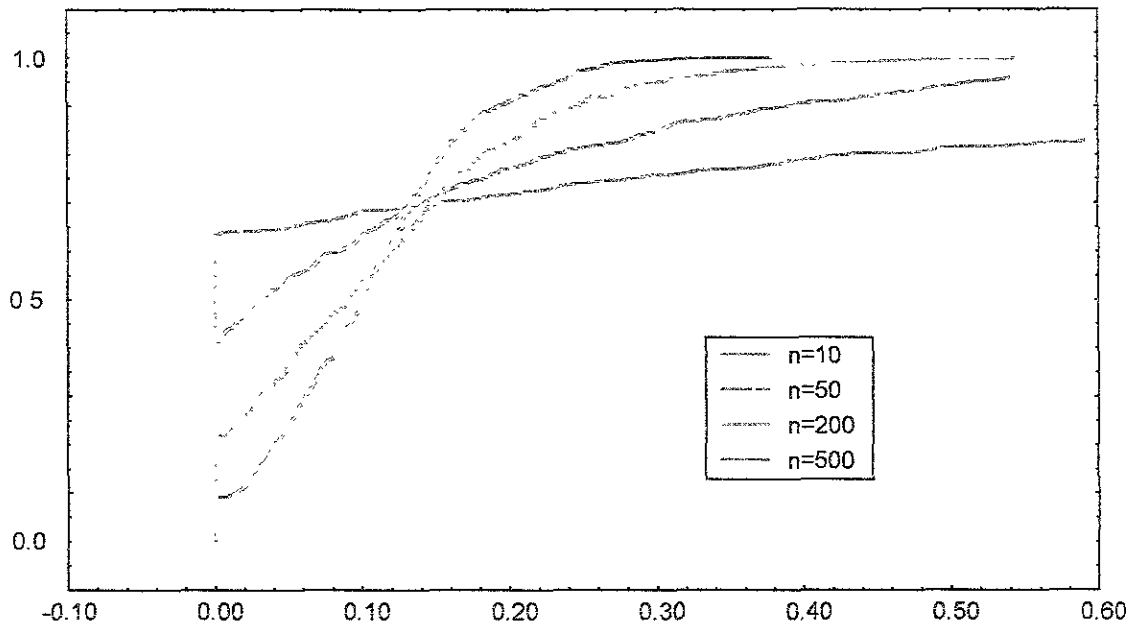
Gráfica 4.6 a. Distribuciones muestrales para  $\hat{\delta}$ . Caso sin censura,  $\delta = 0$



Gráfica 4.6 b. Normalidad para la distribución de  $\hat{\delta}$ . ( $n = 500$ ,  $\delta = 0$ , sin censura)







**TABLA 4.1** Resultados para el parámetro de escala  $\lambda$ .  
Sesgo y Error Cuadrático Medio

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.36793 (0.88374)	-0.33280 (1.02680)	-0.36938 (1.78531)	-0.35035 (2.32376)
	50	-0.07622 (0.04601)	-0.05295 (0.05041)	-0.06751 (0.10066)	-0.07415 (0.29676)
	200	-0.03988 (0.00955)	-0.01107 (0.01443)	-0.00720 (0.01713)	-0.00173 (0.02323)
	500	-0.02061 (0.00304)	-0.00793 (0.00539)	-0.00367 (0.00702)	-0.00822 (0.01023)
10% censura	10	-0.25406 (0.73709)	-0.41561 (1.78962)	-0.36935 (1.81799)	-0.66191 (3.83347)
	50	-0.08247 (0.06698)	-0.08316 (0.26039)	-0.06505 (0.11891)	-0.12215 (0.65209)
	200	-0.03076 (0.00981)	-0.01265 (0.12089)	-0.01225 (0.01863)	-0.02969 (0.03432)
	500	-0.02010 (0.00359)	-0.00242 (0.00498)	-0.00097 (0.00711)	-0.00165 (0.01269)
30% censura	10	-0.37384 (1.67412)	-0.51376 (2.58280)	-0.52071 (3.25378)	-0.48037 (3.08705)
	50	-0.11971 (0.09368)	-0.10613 (0.13413)	-0.10421 (0.15253)	-0.13770 (0.30745)
	200	-0.03621 (0.01420)	-0.02390 (0.01551)	-0.01280 (0.02069)	-0.02645 (0.03770)
	500	-0.01872 (0.00436)	-0.00796 (0.00708)	-0.00517 (0.00881)	-0.00195 (0.01370)
50% censura	10	-0.66766 (4.32456)	-----	-----	-----
	50	-0.16235 (0.17547)	-0.16233 (0.30897)	-0.18417 (0.58082)	-0.22369 (1.01021)
	200	-0.04917 (0.02082)	-0.05050 (0.03269)	-0.03302 (0.03401)	-0.02891 (0.05382)
	500	-0.02802 (0.00799)	-0.01852 (0.00967)	-0.01426 (0.01290)	-0.02148 (0.01740)

**Tabla 4.2** Resultados para el parámetro de heterogeneidad  $\delta$ .  
Sesgo y Error Cuadrático Medio

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
Censura	n				
Sin censura	10	-0.24071 (0.65385)	-0.23676 (0.93933)	-0.34084 (3.17418)	-0.51084 (3.58894)
	50	-0.06192 (0.02517)	-0.03031 (0.04583)	-0.05005 (0.16887)	-0.13403 (1.23663)
	200	-0.03198 (0.00422)	-0.00877 (0.01098)	-0.00403 (0.02451)	-0.00639 (0.09862)
	500	-0.01718 (0.00110)	-0.00352 (0.00468)	-0.00203 (0.01018)	-0.01630 (0.03762)
10% censura	10	-0.23360 (0.71330)	-0.34175 (2.27268)	-0.50090 (4.58805)	-1.29744 (6.81816)
	50	-0.07578 (0.03870)	-0.09986 (0.62686)	-0.08864 (0.23161)	-0.29642 (4.52902)
	200	-0.03560 (0.00536)	-0.01558 (0.01393)	-0.00869 (0.03025)	-0.06996 (0.14263)
	500	-0.02008 (0.00171)	-0.00427 (0.00541)	-0.00766 (0.01216)	-0.00122 (0.04653)
30% censura	10	-0.48689 (3.27671)	-0.77388 (3.57177)	-0.95433 (5.77501)	-1.26581 (6.84639)
	50	-0.15958 (0.19070)	-0.13674 (0.39410)	-0.18490 (0.51336)	-0.42718 (2.83420)
	200	-0.05260 (0.01394)	-0.03766 (0.03062)	-0.02742 (0.06257)	-0.05325 (0.26314)
	500	-0.02580 (0.00309)	-0.01216 (0.01091)	-0.00755 (0.02439)	-0.00556 (0.09055)
50% censura	10	-1.76174 (13.0866)	-----	-----	-----
	50	-0.36446 (0.79459)	-0.43733 (4.02644)	-0.47457 (4.38373)	-1.01585 (9.78402)
	200	-0.09481 (0.04142)	-0.09460 (0.09377)	-0.08447 (0.16338)	-0.12960 (0.63855)
	500	-0.05821 (0.01461)	-0.04248 (0.03654)	-0.03677 (0.05869)	-0.07399 (0.18296)

Continuamos ahora con el caso en que la distribución de los tiempos de vida es *Webulli*( $\lambda, \gamma$ ). El logaritmo natural de la función de verosimilitud (1.6) es

$$l(\delta, \lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n d_i \left[ \ln \lambda \gamma (\lambda t_i)^{\gamma-1} - \frac{1}{2} \ln [1 + 2\delta (\lambda t_i)^\gamma] \right] + \frac{n}{\delta} - \sum_{i=1}^n \frac{1}{\delta} [1 + 2\delta (\lambda t_i)^\gamma]^{1/2} .$$

Ahora, derivando con respecto a los tres parámetros e igualando a cero, se plantean las ecuaciones normales

$$\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\delta, \lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n d_i \frac{\gamma}{\lambda} \left[ \frac{1 + \delta (\lambda t_i)^\gamma}{1 + 2\delta (\lambda t_i)^\gamma} \right] - \sum_{i=1}^n \gamma_i [1 + 2\delta (\lambda t_i)^\gamma]^{-1/2} = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial \gamma} l(\delta, \lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{\gamma} [1 + \gamma \ln(\lambda t_i)] - \sum_{i=1}^n (\lambda t_i)^\gamma \ln(\lambda t_i) \left[ \frac{d_i \delta}{1 + 2\delta (\lambda t_i)^\gamma} + [1 + 2\delta (\lambda t_i)^\gamma]^{-1/2} \right] = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial \delta} l(\delta, \lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n [1 + 2\delta (\lambda t_i)^\gamma]^{-1/2} \left[ \frac{1}{\delta} - \frac{(\lambda t_i)^\gamma}{1 + 2\delta (\lambda t_i)^\gamma} \right] - \sum_{i=1}^n \frac{d_i \delta (\lambda t_i)^\gamma}{1 + 2\delta (\lambda t_i)^\gamma} - \frac{n}{\delta} = 0 .$$

Procediendo como en el caso de la distribución de tiempos de vida Exponencial, proponemos usar las fórmulas iterativas

$$\lambda_{k+1} = \left( \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n \left[ \frac{t_i}{1 + 2\delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}} \right] \left( \delta_k d_i + [1 + 2\delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}]^{1/2} \right)} \right)^{\frac{1}{\gamma_k}} ,$$

$$\gamma_k = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{\sum_{i=1}^n \ln(\lambda_k t_i) \left[ \frac{(\lambda_k t_i)^{\gamma_k}}{1 + 2\delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}} \left( d_i \delta_k + [1 + 2\delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}]^{1/2} \right) - d_i \right]}$$

y

$$\delta_k = \frac{\sum_{i=1}^n \left( \left[ 1 + 2\delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k} \right]^{\frac{1}{2}} - 1 \right)}{\sum_{i=1}^n \frac{(\lambda_k t_i)^{\gamma_k}}{1 + 2\delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k}} \left( d_i \delta_k + \left[ 1 + 2\delta_k (\lambda_k t_i)^{\gamma_k} \right]^{\frac{1}{2}} \right)}$$

Para iniciar el proceso iterativo se propone usar los valores  $\lambda_0$ ,  $\gamma_0$  y  $\delta_0$  calculados a través del mismo procedimiento mediante el que se obtuvieron los respectivos valores iniciales en el Capítulo 2 para la familia *Hougaard I*. El criterio de paro dado por  $\max\{|\lambda_{k+1} - \lambda_k|, |\gamma_{k+1} - \gamma_k|, |\delta_{k+1} - \delta_k|\} < \varepsilon$ , aplicado con  $\varepsilon = 0.00001$ , nos garantiza una precisión de al menos cuatro cifras decimales.

Del análisis correspondiente al caso Weibull en el estudio de la familia *Hougaard I* también conservamos, tanto los valores usados para los parámetros ( $\delta = 0.10, 0.25, 0.75$  y  $\gamma = 0.30, 1.50, 5.0$ ), como los valores de la proporción de censura ( $p = 0, 0.10, 0.30$  y  $0.50$ ) y del tamaño de muestra ( $n = 10, 50, 200, 500$ ). Para cada una de estas combinaciones se realizaron 500 repeticiones para conseguir una primera idea de las propiedades distribucionales de los tres estimadores máximo verosímiles  $\hat{\lambda}$ ,  $\hat{\gamma}$  y  $\hat{\delta}$ .

Las Gráficas 4.9(a), 4.10(a) y 4.11(a) muestran la manera como evolucionan las distribuciones de  $\hat{\lambda}$ ,  $\hat{\gamma}$  y  $\hat{\delta}$ , respectivamente, conforme aumenta el tamaño de la muestra usada en las simulaciones. De manera análoga a lo que sucedió en el caso Exponencial se distingue un sesgo (hacia la derecha) y una variabilidad que tienden a desaparecer conforme  $n$  aumenta.

Las Gráficas 4.9(b), 4.10(b) y 4.11(b) elaboradas, con  $n = 500$  y  $\gamma = 5.0$ , para el caso homogéneo y sin censura muestran un comportamiento inesperado de las distribuciones empíricas de los tres estimadores. A diferencia de los resultados que se obtuvieron para la familia *Hougaard* en el Capítulo 2 para la distribución de tiempos de vida Weibull, parece ser que aquí no hay evidencia de normalidad asintótica. Aunque la desviación de la normalidad se presenta sólo en las colas, ya que son menos pesadas que las correspondientes a una distribución normal. No obstante, la Gráfica 4.10(b) muestra unos cuantos puntos extremos alejados del resto, pero no sabemos exactamente la causa de tal comportamiento.

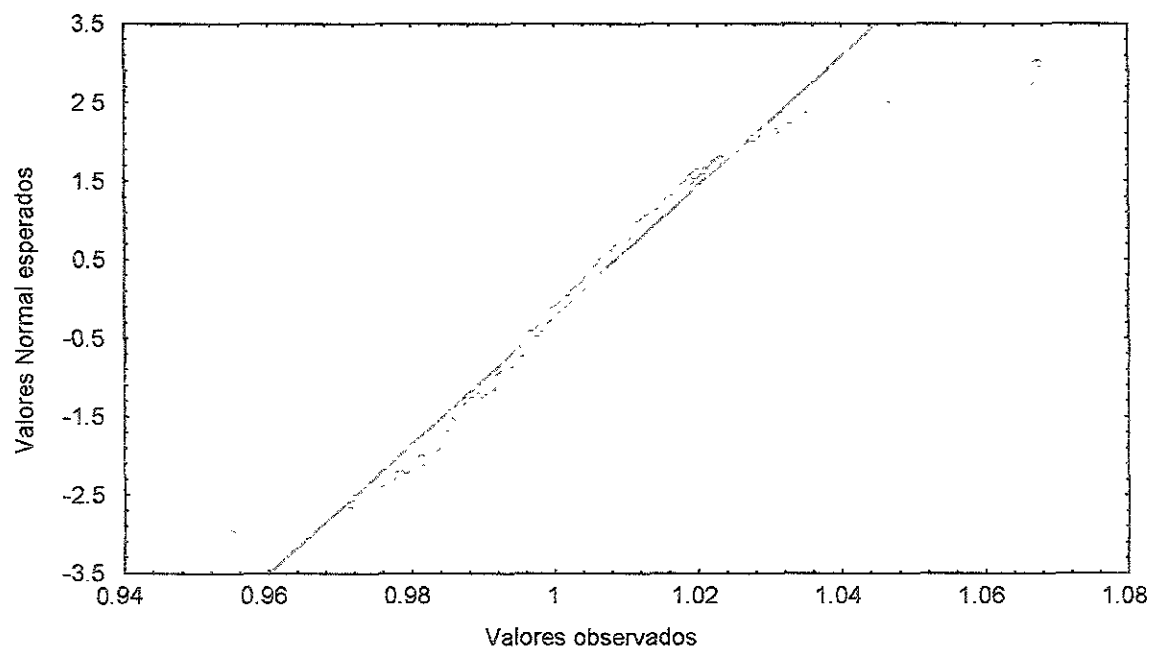
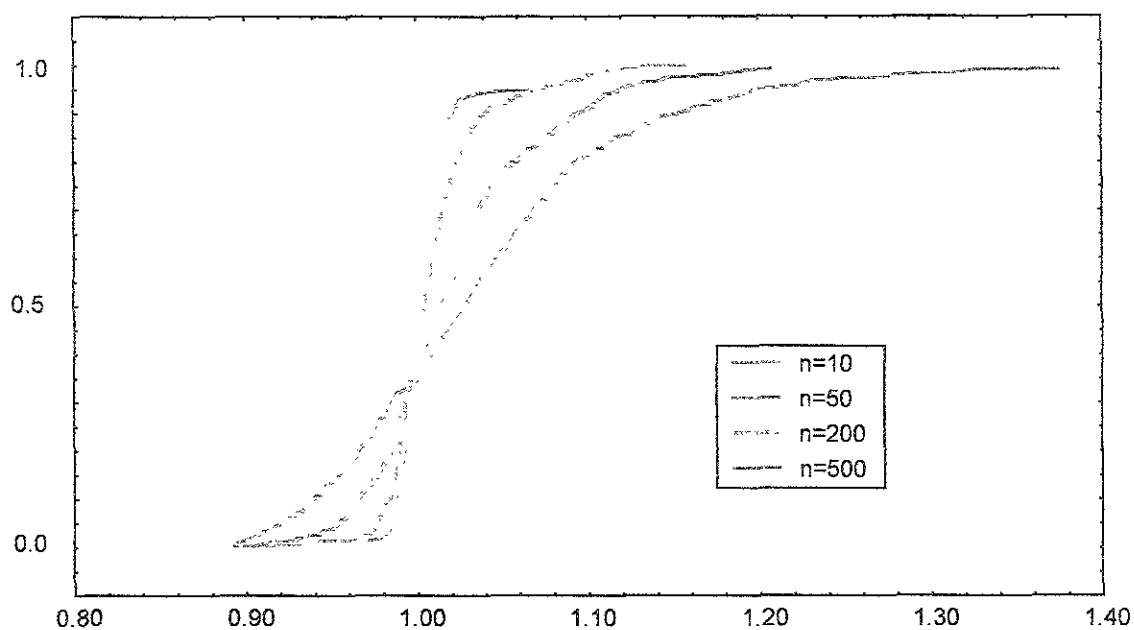
Analizamos primero el comportamiento distribucional del estimador  $\hat{\lambda}$ . Comencemos con el caso en que la muestra es homogénea ( $\delta = 0$ ), notando que el sesgo estimado es siempre hacia la derecha, pero que se reduce, al igual que el ECM, cuando aumenta el tamaño de la muestra usada o cuando la proporción de censura es menor. Como sucede en el caso de la familia *Hougaard I*, el valor de  $\gamma$  resulta ser relevante y es notorio que valores altos de este parámetro nos conduce a valores bajos del Sesgo y del ECM (Ver Tablas 4.3 y 4.4 acerca del parámetro  $\lambda$ ). Quizá esto se deba a que la variable aleatoria  $T$  presenta mayor dispersión a medida que  $\gamma$  toma valores más pequeños. Cuando  $\delta > 0$ , el comportamiento que exhibe el ECM es esencialmente el mismo que en el caso de no heterogeneidad, no obstante que el sesgo muestra una conducta que a primera vista puede parecer errática y merece atención adicional.

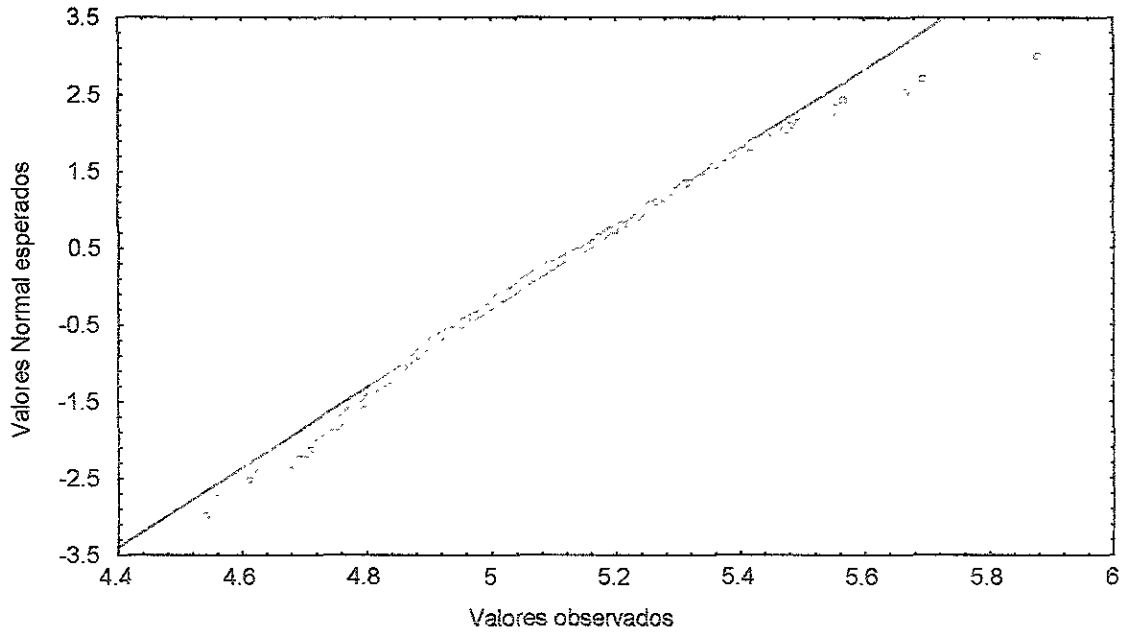
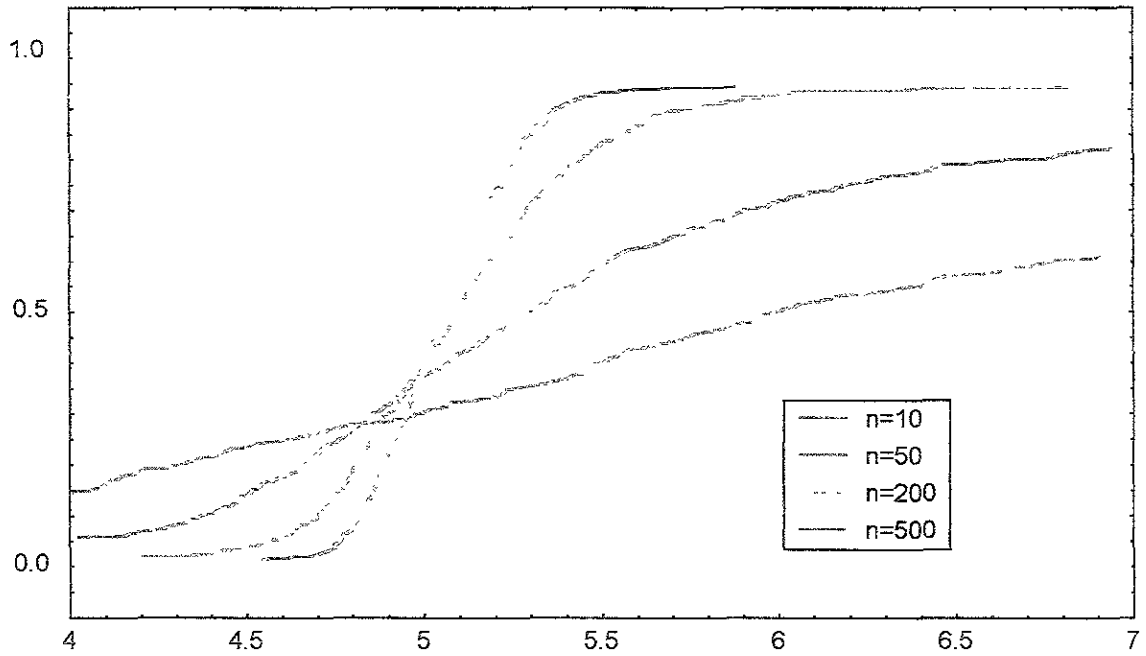
El sesgo y su signo dependen de los valores de  $n$ ,  $p$ ,  $\delta$  y  $\gamma$ . Comencemos con el análisis del caso en que no hay censura. No es evidente que manteniendo a  $\gamma$  fijo el sesgo tienda a desaparecer a medida que las muestras sean más grandes o que la población sea menos heterogénea ya que hay cambios de signo del sesgo para  $\delta > 0$ , pero se nota que si la población es más heterogénea, el sesgo crece. Al estudiar los casos en los que hay censura presente se nota que, independientemente del valor de  $\gamma$ , el sesgo crece hacia la derecha cuando  $\delta$  aumenta; pero si se mantiene a  $\delta$  fijo y tomamos valores más altos para  $\gamma$  el sesgo disminuye en valor absoluto.

En resumen, si  $n$  o  $\gamma$  crecen, independientemente del valor de  $p$  y  $\delta$ , el sesgo absoluto disminuye; el aumento en la heterogeneidad o de la proporción de censura provoca aumentos de sesgo opuestos, hacia la izquierda y derecha, respectivamente. Así que para el cambio de signo del sesgo no tenemos otra explicación que sobre éste influye más el nivel de heterogeneidad en la población que la proporción de censura.

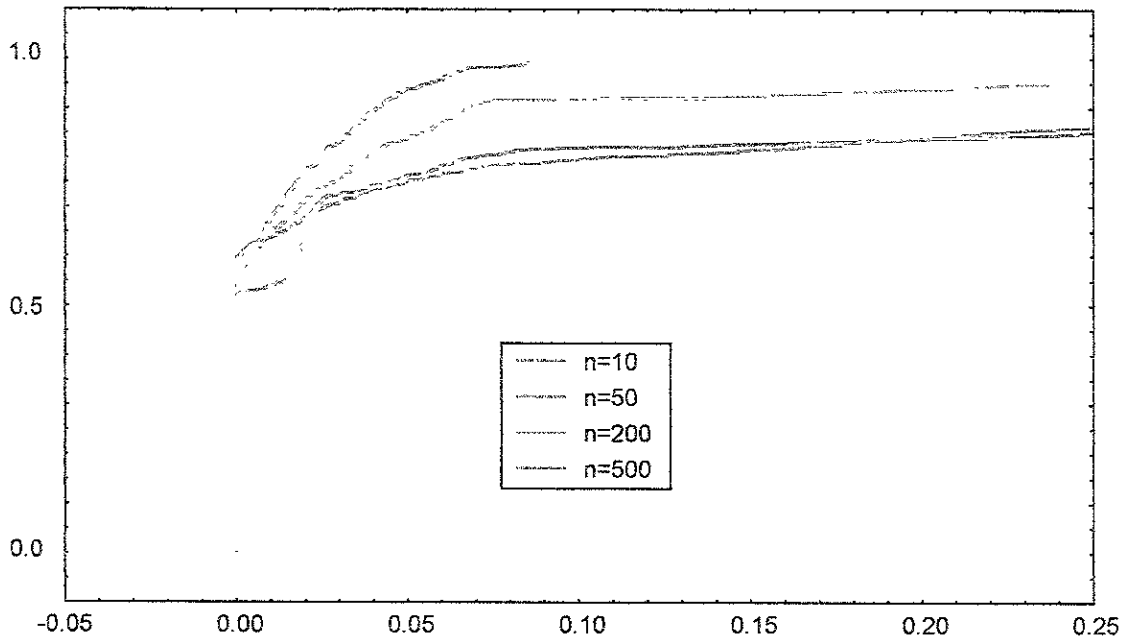
Ahora centremos nuestra atención sobre las tablas que contienen los resultados para los estimadores  $\gamma$  y  $\delta$ . Hay que señalar que para estos estimadores sólo es válido comparar los resultados obtenidos con los mismos valores de los parámetros  $\gamma$  y  $\delta$ . Bajo esta condición, el Sesgo y el ECM de los estimadores  $\gamma$  y  $\delta$ , siguen un comportamiento similar al que exhiben los correspondientes para  $\hat{\lambda}$ , lo cual no debe sorprendernos. El comportamiento de los tres estimadores debe estar estrechamente relacionado por el hecho de que son obtenidos conjuntamente a partir de una sola función de verosimilitud.

Finalmente, creemos que no es apropiado comparar los estimadores obtenidos aquí con los que se obtuvieron en el caso de una distribución de tiempos de vida Exponencial. En el caso Weibull la incorporación de un nuevo parámetro crea problemas que no se tenían antes, como el hecho de que para algunas combinaciones de  $p$  y  $n$  no se obtengan resultados debido a problemas con el programa de computadora usado para resolver el algoritmo.

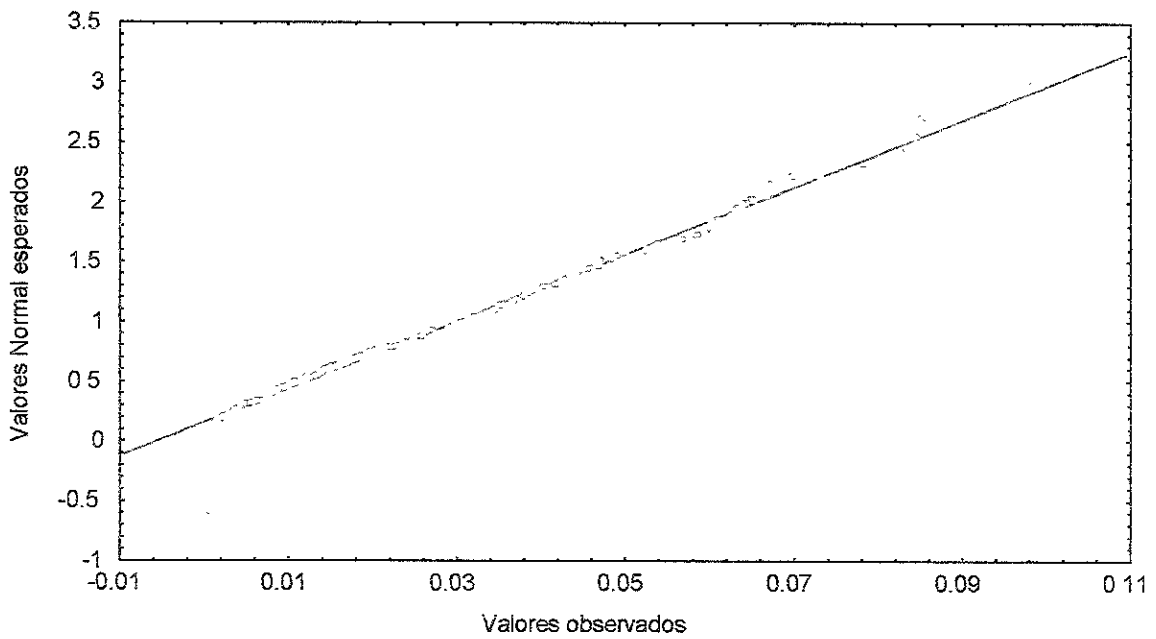








Gráfica 4.11 a. Distribuciones muestrales para  $\hat{\delta}$ . Caso sin censura,  $\gamma = 5.0$  y  $\delta = 0$ .



Gráfica 4.11 b. Normalidad para la distribución de  $\hat{\delta}$ . ( $n = 500$ ,  $\delta = 0$ ,  $\gamma = 5.0$ , sin censura)

**Tablas 4.3** Familia *Aalen*. Resultados para el caso  $\gamma = 1.50$   
 Sesgo y Error Cuadrático Medio

**Parámetro de escala  $\lambda$**

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
<b>Censura</b>	<b>n</b>				
Sin censura	10	-0.06890 (0.07800)	-0.00449 (0.07577)	0.05419 (0.08012)	0.18084 (0.11142)
	50	-0.02526 (0.02187)	0.01164 (0.02505)	0.05335 (0.03394)	0.18294 (0.06747)
	200	-0.00693 (0.00877)	0.01341 (0.01257)	0.03170 (0.01805)	0.10911 (0.05241)
	500	0.01296 (0.00730)	0.01777 (0.00775)	0.02358 (0.00987)	0.06518 (0.04907)
10% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.05621 (0.02674)	-0.01860 (0.06622)	-0.00684 (0.05972)	0.06211 (0.09886)
	200	-0.02160 (0.00544)	0.00590 (0.00751)	0.02351 (0.01625)	0.07277 (0.05197)
	500	-0.00867 (0.00174)	0.02274 (0.00364)	0.03583 (0.00961)	0.04268 (0.01621)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.09095 (0.10301)	-0.05835 (0.04754)	-0.07359 (0.19228)	-0.06315 (0.40420)
	200	-0.01455 (0.00553)	0.01465 (0.10864)	0.04203 (0.01832)	0.04404 (0.09194)
	500	-0.00863 (0.00157)	0.02839 (0.00363)	0.06725 (0.00988)	0.09156 (0.05125)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.08864 (0.05604)	-0.08276 (0.19089)	-0.06449 (0.13196)	-0.09766 (0.41789)
	200	-0.02016 (0.00904)	-0.00764 (0.02506)	0.01439 (0.03646)	0.02618 (0.08237)
	500	-0.00597 (0.00140)	0.02366 (0.00464)	0.05832 (0.01131)	0.04067 (0.02359)

**Parámetro de forma  $\gamma$**

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
<b>Censura</b>	<b>n</b>				
Sin censura	10	0.10564 (1.65778)	0.21657 (1.47640)	0.18880 (1.71937)	0.59956 (1.43689)
	50	0.10185 (0.81981)	0.32794 (0.84811)	0.48214 (1.18795)	0.73312 (1.80568)
	200	0.09365 (0.20016)	0.24518 (0.35575)	0.29645 (0.73276)	0.77424 (1.20744)
	500	0.01086 (0.18489)	0.11841 (0.16503)	0.18562 (0.24320)	0.62553 (1.04713)
10% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	0.07305 (0.39611)	0.09180 (0.88958)	0.24790 (0.85703)	0.45121 (1.22220)
	200	-0.02507 (0.02488)	0.07269 (0.09472)	0.17522 (0.36241)	0.42361 (0.81658)
	500	-0.01785 (0.00462)	0.03296 (0.01285)	0.09807 (0.07304)	0.27778 (0.64696)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.08254 (0.79913)	0.06224 (0.38218)	0.11135 (0.47241)	0.24597 (1.0193)
	200	-0.01795 (0.01560)	0.04153 (0.05324)	0.07349 (0.06208)	0.12384 (0.56048)
	500	-0.00589 (0.00409)	0.02986 (0.00663)	0.08464 (0.01856)	0.15775 (0.10233)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.04587 (0.65446)	-0.02794 (0.51218)	0.00905 (0.94407)	0.12259 (1.04348)
	200	-0.01839 (0.03233)	0.01736 (0.33038)	0.09778 (0.11497)	0.16018 (0.18432)
	500	-0.00690 (0.00486)	0.03807 (0.01318)	0.07362 (0.01880)	0.12896 (0.26529)

**Parámetro de heterogeneidad  $\delta$**

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
<b>Censura</b>	<b>n</b>				
Sin censura	10	-0.31110 (0.77320)	-0.33950 (3.14677)	-0.19749 (6.46104)	0.10321 (15.6513)
	50	-0.25240 (0.48891)	-0.26717 (0.62780)	-0.34798 (1.01419)	-0.04451 (0.92944)
	200	-0.09838 (0.16625)	-0.19268 (0.50489)	-0.24366 (0.69715)	-0.53340 (1.41377)
	500	-0.01647 (0.00258)	-0.02692 (0.11883)	-0.12077 (0.38085)	-0.60398 (1.42336)
10% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.42083 (1.40137)	-0.37845 (1.37737)	-0.54951 (2.55036)	-0.72625 (5.63113)
	200	-0.53904 (0.07831)	-0.11711 (0.52724)	-0.23671 (1.26713)	-0.58498 (4.14723)
	500	-0.01867 (0.00468)	0.03865 (0.04596)	-0.00574 (0.45563)	-0.35324 (2.68073)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.66027 (4.44398)	-0.79400 (6.91337)	-1.22708 (15.6715)	-2.01892 (30.3166)
	200	-0.04233 (0.14818)	-0.10682 (1.20501)	-0.05830 (1.39960)	-0.49683 (9.92578)
	500	-0.00904 (0.00116)	0.06451 (0.02226)	0.15912 (0.23143)	-0.02830 (4.49615)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.92956 (22.1361)	-0.90023 (8.28380)	-1.17838 (15.0998)	-1.89468 (27.6711)
	200	-0.12657 (1.03572)	-0.10579 (0.90891)	-0.39451 (5.34570)	-0.73116 (12.6929)
	500	-0.00929 (0.00128)	0.03798 (0.20748)	0.12943 (0.23618)	-0.31456 (7.68772)

**Tablas 4.4** Familia *Aalen*. Resultados para el caso  $\gamma = 5.0$   
Sesgo y Error Cuadrático Medio

**Parámetro de escala  $\lambda$**

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
<b>Censura</b>	<b>n</b>				
Sin censura	10	-0.40274 (0.01085)	-0.01789 (0.00868)	-0.01906 (0.00987)	0.03211 (0.01124)
	50	-0.02328 (0.00365)	-0.02003 (0.00381)	-0.02036 (0.00600)	0.00719 (0.00649)
	200	-0.00952 (0.00104)	-0.00782 (0.00162)	-0.01389 (0.00409)	-0.00435 (0.00471)
	500	-0.00609 (0.00058)	0.00146 (0.00074)	-0.00425 (0.00219)	-0.01915 (0.00468)
10% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.01888 (0.00296)	-0.01205 (0.00343)	-0.01763 (0.00637)	0.00729 (0.00830)
	200	-0.00577 (0.00057)	0.00169 (0.00091)	-0.00322 (0.00253)	0.01321 (0.00553)
	500	-0.00190 (0.00013)	0.00468 (0.00042)	0.00866 (0.00106)	0.01064 (0.00399)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.00827 (0.01805)	-0.00144 (0.02092)	-0.00583 (0.01021)	0.00868 (0.01322)
	200	-0.00620 (0.00101)	0.00266 (0.00106)	0.00645 (0.00243)	0.02020 (0.00537)
	500	-0.00063 (0.00014)	0.01076 (0.00277)	0.02051 (0.00091)	0.03060 (0.00451)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.00837 (0.02716)	-0.00419 (0.01700)	-0.00996 (0.01551)	0.00459 (0.01420)
	200	-0.00476 (0.00065)	-0.00028 (0.00124)	0.00810 (0.00251)	0.01247 (0.00674)
	500	-0.00203 (0.00018)	0.00836 (0.00026)	0.01908 (0.00121)	0.03123 (0.00407)

**Parámetro de forma  $\gamma$**

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
<b>Censura</b>	<b>n</b>				
Sin censura	10	-2.69744 (30.0929)	-3.20049 (37.6169)	-3.37176 (39.8717)	-3.05861 (40.2931)
	50	-1.47791 (14.0370)	-2.04187 (22.5309)	-2.56837 (30.2427)	-3.56010 (33.7680)
	200	-0.51306 (4.58370)	-0.70322 (7.89317)	-1.41338 (18.0172)	-2.77164 (21.7470)
	500	-0.47162 (0.39088)	-0.24459 (3.52120)	-0.77120 (9.55684)	-2.30298 (11.7967)
10% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.97026 (10.5418)	-1.09031 (13.3778)	-1.70682 (22.9066)	-2.05894 (30.0022)
	200	-0.25692 (1.37673)	-0.17435 (2.25030)	-0.55936 (8.36888)	-1.00458 (16.0035)
	500	-0.5019 (0.04330)	0.05373 (0.40314)	0.07921 (1.44941)	-0.70084 (12.4332)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.93035 (9.58809)	-1.02218 (13.1479)	-0.89908 (12.1842)	-1.10128 (16.1887)
	200	-0.24750 (1.44227)	-0.45509 (0.80424)	-0.10725 (2.58431)	0.01331 (4.49243)
	500	-0.04674 (0.05892)	0.13793 (0.07086)	0.24807 (0.32650)	0.19365 (2.34727)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.90504 (9.82797)	-0.74791 (9.28897)	-1.10791 (13.9327)	-1.02193 (15.1929)
	200	-0.09393 (0.35747)	-0.08653 (1.37855)	-0.09962 (2.43245)	-0.24308 (5.88651)
	500	-0.04234 (0.35165)	0.10891 (0.07350)	0.18416 (0.79826)	0.24697 (1.71834)

**Parámetro de heterogeneidad  $\delta$**

		$\delta$			
		0	0.10	0.25	0.75
<b>Censura</b>	<b>n</b>				
Sin censura	10	-0.21723 (1.05126)	-0.13846 (1.11809)	-0.00939 (0.78631)	0.53788 (1.27223)
	50	-0.11231 (0.88296)	-0.16524 (0.22832)	0.00723 (0.15727)	0.28640 (0.39718)
	200	-0.04594 (0.02479)	-0.07392 (0.10760)	0.05092 (0.14627)	0.06842 (0.31619)
	500	-0.01463 (0.00152)	0.01006 (0.02710)	0.01858 (0.07172)	-0.06582 (0.25026)
10% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.27881 (5.06077)	-0.22436 (0.51765)	-0.33926 (1.05021)	-0.15654 (1.46373)
	200	-0.06272 (0.05467)	-0.03121 (0.11125)	-0.15740 (0.48103)	-0.03890 (0.96143)
	500	-0.01360 (0.00203)	0.02768 (0.02938)	0.04045 (0.15256)	-0.02913 (0.72677)
30% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.39538 (1.43362)	-0.54112 (2.72491)	-0.45853 (2.64638)	-0.58703 (5.81367)
	200	-0.09491 (0.23326)	-0.03282 (0.22353)	-0.10988 (1.01433)	-0.11330 (2.70726)
	500	-0.01024 (0.00410)	0.07764 (0.01743)	0.15945 (0.16200)	0.15570 (1.31251)
50% censura	10	-----	-----	-----	-----
	50	-0.62724 (4.86416)	-0.52379 (6.12689)	-0.79345 (4.76329)	-0.75851 (6.94619)
	200	-0.06158 (0.13492)	-0.08312 (0.44156)	-0.07872 (0.70425)	-0.34110 (3.90236)
	500	-0.01623 (0.04116)	0.07083 (0.01663)	0.11861 (0.33392)	0.17064 (1.42621)

# 5 Distribuciones *Rocha*

## 5.1 Introducción

En el capítulo anterior se abordó el caso, que ocasionalmente se puede presentar en la práctica, de que existan individuos en la población que con toda seguridad nunca van a sufrir el evento de interés. Es decir, existen individuos que siempre sobrevivirán a dicho evento. De la misma manera, en algunos estudios se pueden presentar poblaciones en la que los individuos sean susceptibles a la falla sólo hasta un cierto nivel determinado. Así pues, si se utilizan variables *frailty* para modelar las características de supervivencia de poblaciones heterogéneas, puede ser necesario establecer una cota inferior distinta del cero para los valores permitidos que pueda tomar la variable *frailty*. Ninguna de las tres familias estudiadas en los capítulos anteriores es adecuada para modelar este tipo de situaciones ya que el rango de valores posibles que se le puede asignar a la *frailty* es todo el eje real no negativo.

Una manera de atacar este problema es el que se propone en Simões(1992). Esta propuesta involucra una nueva familia de distribuciones triparamétricas, que denominamos Familia *Rocha* y denotamos por  $R(z; \alpha, \delta, \beta)$ . Esta familia posee, entre otras propiedades deseables, la de establecer un umbral inferior para la *frailty*. En esta distribución el valor del parámetro  $\delta$  indicará la susceptibilidad mínima a la falla que pueden ostentar los individuos en la población bajo estudio y que es debida a causas que no pueden ser evitadas. De una manera similar como la familia *Hougaard II* se construye a partir de las distribuciones estables no negativas, Simões(1992) construye su familia triparamétrica a partir de la distribución Pareto.

Cabe señalar que en esta nueva familia no se incluyen a las ya estudiadas distribuciones Gamma y Gaussiana Inversa, pero sí a la distribución Degenerada. Al final del capítulo se lleva a cabo un estudio de las propiedades de supervivencia que se presentan cuando se usa una distribución *frailty* tipo *Rocha*.

## 5.2 Construcción de la familia *Rocha*

Considere la densidad biparamétrica

$$r(z; \alpha, \delta, 0) = \frac{\alpha}{\delta} \left( \frac{\delta}{z} \right)^{\alpha-1} I_{[\delta, \infty)}(z) = \alpha \delta^\alpha z^{-\alpha-1} I_{[\delta, \infty)}(z)$$

pertenciente a una distribución Pareto, donde  $\alpha > 0$  y  $\delta > 0$  son parámetros de forma y de escala, respectivamente. Esta distribución es un miembro particular de las distribuciones Pearson clase IV (Johnson, Kotz y Kemp, 1992) y es conocida como Pareto del primer tipo. La correspondiente función de distribución tiene la expresión

$$R(z; \alpha, \delta, 0) = \begin{cases} 0 & \text{si } z < \delta \\ \left(\frac{\delta}{z}\right)^\alpha & \text{si } z \geq \delta \end{cases}$$

y su transformada de Laplace es

$$L_0(s) = \int_{\delta}^{\infty} e^{-sz} \alpha \delta^\alpha z^{-\alpha-1} dz = \alpha (\delta s)^\alpha \int_{\delta}^{\infty} e^{-sz} (sz)^{-\alpha-1} dz$$

Usando el cambio de variable  $y = sz$ , resulta que

$$L_0(s) = \alpha (\delta s)^\alpha \Gamma(-\alpha, \delta s)$$

donde  $\Gamma(\alpha, x) = \int_x^{\infty} e^{-t} t^{-\alpha-1} dt$  es la función Gamma Incompleta. Para cualesquiera valores fijos de los parámetros  $\alpha$  y  $\delta$  y de la variable  $s$  se deben usar métodos numéricos para calcular el valor de esta función.

Ahora, observe que al incluirse un tercer parámetro, la función

$$\begin{aligned} r(z; \alpha, \delta, \beta) &= e^{-\beta z} \frac{1}{L_0(\beta)} r(z; \alpha, \delta, 0) I_{[\delta, \infty)}(z) \\ &= e^{-\beta z} \frac{1}{\Gamma(-\alpha, \delta \beta)} \beta^{-\alpha} z^{-\alpha-1} I_{[\delta, \infty)}(z) \end{aligned} \tag{5.1}$$

es una densidad para toda  $\beta > 0$ . Es a esta nueva familia de tres parámetros  $R(z; \alpha, \delta, \beta)$ , con  $\alpha > 0$ ,  $\delta > 0$  y  $\beta \geq 0$  (al caso  $\beta = 0$  le corresponde la distribución Pareto), a la que denominamos familia *Rocha*. La manera de derivar la familia, similar a como se construyó la *Hougaard II*, sugiere que este puede ser un método general útil para derivar o construir familias de distribuciones *frailty* que posean propiedades convenientes. Los resultados siguientes dan una idea de la riqueza teórica que posee la familia *Rocha*.

Con el parámetro de escala  $\delta$  fijo y  $\beta > 0$ , es claro que la familia *Rocha* tiene como estadística canónica a  $(z, \ln z)$  y como parámetros naturales a  $(-\beta, -\alpha - 1)$  ya que

$$r(z; \alpha, \delta, \beta) = e^{-\beta z + (-\alpha - 1) \ln z} \frac{1}{\Gamma(-\alpha, \delta \beta)} \beta^{-\alpha} I_{[\delta, \infty)}(z) \quad .$$

Estudiando con detenimiento a la expresión (5.1), se ve que  $r(z; \alpha, \delta, \beta)$  es una distribución de tipo ponderada (Patit, et.al., 1988). En realidad, la distribución  $r(z; \alpha, \delta, \beta)$  es una versión ponderada de la distribución Pareto  $r(z; \alpha, \delta, 0)$ , con función de peso dada por  $P(s) = \exp(-\beta s)$ . Khinchin(1949) muestra que la distribución  $r(z; \alpha, \delta, \beta)$  puede obtenerse como la conjugada de la distribución Pareto.

**Resultado 1.** Propiedades de la familia  $R(z; \alpha, \delta, \beta)$ .

a) La transformada de Laplace de  $R(z; \alpha, \delta, \beta)$ , es

$$L(s) = \frac{\Gamma(-\alpha, \delta(\beta + s))}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)} \left(1 + \frac{s}{\beta}\right)^\alpha \quad .$$

b) Para  $\beta = 0$  el momento de orden  $k$  existe si  $k < \alpha$  y está dado por la expresión

$$E(Z^k) = \alpha \delta^k / (\alpha - k).$$

c) La familia es cerrada bajo transformaciones de escala. Es decir, si  $Z \sim R(z; \alpha, \delta, \beta)$ , entonces  $cZ \sim R(z; \alpha, c\delta, \beta/c)$ , para todo  $c > 0$ .

Demostración.- Ver Apéndice. ■

Thorin(1977) muestra que la distribución Pareto  $R(z; \alpha, \delta, 0)$  es una convolución Gamma Generalizada y, como consecuencia, debe ser miembro de la clase L y por lo tanto es una distribución infinitamente divisible. En el caso en que  $\beta > 0$ , para que el cociente de transformadas  $L(s) = L_0(\beta+s)/L_0(s)$  sea a su vez la transformada de Laplace de una variable aleatoria infinitamente divisible debe cumplirse que

$$-\ln L(s) = \ln L_0(s) - \ln L_0(\beta + s)$$

tenga derivada completamente monótona (ver Feller, 1971; página 425).

Por otro lado, si para la familia Rocha íntegra el  $\ln Z$  es infinitamente divisible, lo cual es cierto para la distribución Pareto de tipo I, entonces será posible considerar la heterogeneidad como el resultado del efecto multiplicativo de varios factores de riesgo no observados o no observables.

Finalmente, se puede mostrar también que la variable aleatoria  $Y = Z^{-1}$  tiene densidad

$$e^{-\frac{\beta}{y}} \beta^{-\alpha} y^{-\alpha-1} \frac{1}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)} I_{(1,1/\delta)}(y)$$

y que se trata también de una distribución ponderada. Es una versión Pareto con función de peso  $P(y) = \exp(-\beta/y)$ . La siguiente sección contiene un análisis de los resultados de supervivencia que surgen cuando se utilizan los miembros de la familia *Rocha* como distribuciones *frailty*.

### 5.3 Relaciones Funcionales para la familia *Rocha*

Esta sección contiene varios resultados sobre las funciones de riesgo y de supervivencia, tanto poblacionales como individuales, además de mostrar que esta familia es cerrada bajo el proceso de selección inducido por la mortalidad. Es decir, si  $Z$  pertenece a la familia *Rocha*, entonces las variables aleatorias  $Z|T$  y  $Z|T+$  también deben serlo. Enseguida se analizan estas distribuciones y se intenta encontrar algunas características de la heterogeneidad que deben poseer las poblaciones que sean susceptibles de ser modeladas usando algún miembro de la familia *Rocha*.

Usando resultados de Hougaard(1984) se puede verificar que la función de supervivencia poblacional está dada por

$$\bar{S}(t) = \begin{cases} \alpha [\delta M(t)]^\alpha \Gamma(-\alpha, \delta M(t)) & \text{si } \beta = 0 \\ \left[1 + \frac{M(t)}{\beta}\right]^\alpha \frac{\Gamma(-\alpha, \delta[\beta + M(t)])}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)} & \text{si } \beta \neq 0 \end{cases}$$

Por otro lado la función de riesgo poblacional es

$$\begin{aligned} \mu(t) &= -\frac{\partial}{\partial t} \ln L[M(t)] \\ &= -\frac{\partial}{\partial t} \ln L_0[M(t) + \beta] \\ &= \mu(t) \frac{1}{[\beta + M(t)]} \frac{\Gamma(-\alpha + 1, \delta[\beta + M(t)])}{\Gamma(-\alpha, \delta[\beta + M(t)])} \end{aligned}$$



El riesgo acumulado poblacional no puede calcularse explícitamente, pero sí se puede al emplear a la inversa de la transformada de Laplace, evaluada en  $\bar{S}(t)$ . Debido a que  $L_Z$  involucra a la función Gamma Incompleta, es necesario usar métodos numéricos para calcular a  $\bar{M}(t)$ . Otra opción para determinar  $\bar{M}(t)$  utiliza directamente a la integral de  $\mu(t)$ , pero se presenta el mismo obstáculo ya que incluye un cociente de funciones Gamma Incompleta.

Recordemos que una propiedad deseable para las familias de distribuciones *frailty* es la cerradura bajo el proceso de selección provocado por la mortalidad. De acuerdo con (1.3) la distribución de la *frailty* entre los que mueren al tiempo  $t$ , es

$$\begin{aligned} f_{Z|T}(z|t) &= ze^{-zM(t)} \frac{1}{L[M(t)]} r(z; \alpha, \delta, \beta) \\ &= e^{-z[\beta+M(t)]} \left[ \frac{\alpha(\delta\beta)^\alpha \Gamma(-\alpha, \delta\beta)}{\alpha\delta[\delta(\beta+M(t))]^{\alpha-1} \Gamma(-\alpha+1, \delta[\beta+M(t)])} \right] \frac{z^{-\alpha} \beta^{-\alpha}}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)} \\ &= e^{-z[\beta+M(t)]} \left[ \frac{[\beta+M(t)]^{-\alpha+1}}{\Gamma(-\alpha+1, \delta[\beta+M(t)])} \right] z^{-(\alpha-1)-1}, \end{aligned}$$

la cual pertenece a la familia *Rocha*:  $r(z; \alpha - 1, \delta, \beta + M(t))$ . De manera análoga, mediante la relación (1.4), se calcula la función de densidad de la distribución de la *frailty* entre los sobrevivientes al tiempo  $t$ . Esta es

$$\begin{aligned} f_{Z|T+}(z|t) &= e^{-zM(t)} \frac{1}{L[M(t)]} r(z; \alpha, \delta, \beta) \\ &= e^{-zM(t)} \left[ \frac{\alpha(\delta\beta)^\alpha \Gamma(-\alpha, \delta\beta)}{\alpha[\delta(\beta+M(t))]^\alpha \Gamma(-\alpha+1, \delta[\beta+M(t)])} \right] \frac{z^{-\alpha-1} e^{-\beta z} \beta^{-\alpha}}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)} \\ &= e^{-z[\beta+M(t)]} \left[ \frac{[\beta+M(t)]^{-\alpha}}{\Gamma(-\alpha+1, \delta[\beta+M(t)])} \right] z^{-\alpha-1}, \end{aligned}$$

lo cual muestra que también es miembro de la familia *Rocha*:  $r(z; \alpha, \delta, \beta + M(t))$ . Con la finalidad de comparar la heterogeneidad entre los sobrevivientes y entre los que mueren, al tiempo  $t$ , se calculan la esperanza y el cuadrado del coeficiente de variación de estas dos densidades.

Usando las derivadas de la transformada de Laplace de  $Z|T$  y  $Z|T+$  se determinan las expresiones para la esperanza y el coeficiente de variación. Para los que mueren al tiempo  $t$ :

$$E_{zT}(t) = \frac{\Gamma(-\alpha + 2, \delta[\beta + M(t)])}{[\beta + M(t)]\Gamma(-\alpha + 1, \delta[\beta + M(t)])}$$

$$CV_{zT}^2(t) = \frac{\Gamma(-\alpha + 3, \delta[\beta + M(t)])\Gamma(-\alpha + 1, \delta[\beta + M(t)])}{[\Gamma(-\alpha + 2, \delta[\beta + M(t)])]^2} - 1$$

y para los sobrevivientes al tiempo  $t$

$$E_{zT+}(t) = \frac{\Gamma(-\alpha + 1, \delta[\beta + M(t)])}{[\beta + M(t)]\Gamma(-\alpha, \delta[\beta + M(t)])}$$

$$CV_{zT+}^2(t) = \frac{\Gamma(-\alpha + 2, \delta[\beta + M(t)])\Gamma(-\alpha, \delta[\beta + M(t)])}{[\Gamma(-\alpha + 1, \delta[\beta + M(t)])]^2} - 1$$

Simões(1992) hizo la conjetura de que  $CV_{zT+}^2(t)$  es una función decreciente del tiempo. Es decir, la población se torna menos heterogénea conforme transcurre el tiempo. Debido a la presencia de la función Gamma Incompleta, que depende de los parámetros de la distribución, será necesario utilizar métodos numéricos para estudiar el comportamiento de estas cuatro cantidades anteriores. Antes de proceder con el estudio de estas funciones, que además dependen del tiempo a través de la función de riesgo acumulado, conviene hacer algunas observaciones.

Como ha sucedido en algunas de las familias estudiadas en los capítulos previos, el caso especial de homogeneidad se obtiene en la frontera del espacio parametral: cuando  $\alpha \rightarrow \infty$ ,  $\beta \rightarrow \infty$  y  $\delta \rightarrow \infty$ , aunque la naturaleza de la homogeneidad es distinta en cada caso. Más detalladamente, si  $\alpha \rightarrow \infty$ , se obtiene una población homogénea con distribución *frailty* degenerada en  $Z = \delta$ . Cuando  $\delta$  crece, los valores que puede tomar la variable *frailty* son cada vez más altos, hasta llegar al punto en el que la población puede considerarse homogénea, pero con *frailty* infinita. En este caso los individuos morirán instantáneamente al iniciar el estudio por lo que este caso no es muy útil desde el punto de vista práctico. El tipo de homogeneidad que se obtiene cuando  $\beta \rightarrow \infty$  se comprende mejor teniendo en cuenta la siguiente observación.

En la familia *Rocha*, el parámetro  $\beta$  juega un papel similar al que el parámetro natural (denotado también por  $\beta$ ) tenía en la familia *Hougaard II*. En ambos casos  $-\beta$ , como parámetro natural, fue utilizado para construir una familia más general partiendo de otra más pequeña. En la familia *Hougaard II*, con distintos valores del parámetro  $\beta$  se obtuvieron comportamientos variados de las esperanzas y  $CV^2$  de las variables condicionales  $Z|T$  y  $Z|T$ . En cambio, para la familia *Rocha*, el tener distintos valores del parámetro  $\beta$  no produce un efecto tan drástico. El efecto más relevante que produce el crecimiento de  $\beta$  es simplemente el de "trasladar" el tiempo de inicio del estudio. Más claramente, consideremos dos valores distintos del parámetro  $\beta$ , digamos  $\beta_1 < \beta_2$ , entonces  $M(t) + \beta_1 < M(t) + \beta_2$ . Las esperanzas y  $CV^2$  correspondientes a las distribuciones determinadas con  $\beta_1$  y  $\beta_2$  son exactamente los mismos para valores de  $t \geq \beta_2$ , pero

para el parámetro  $\beta_1$ , esas funciones están definidas desde  $t \geq \beta_1$ , mientras que para el caso con parámetro  $\beta_2$ , sólo están definidas para  $t \geq \beta_2$ .

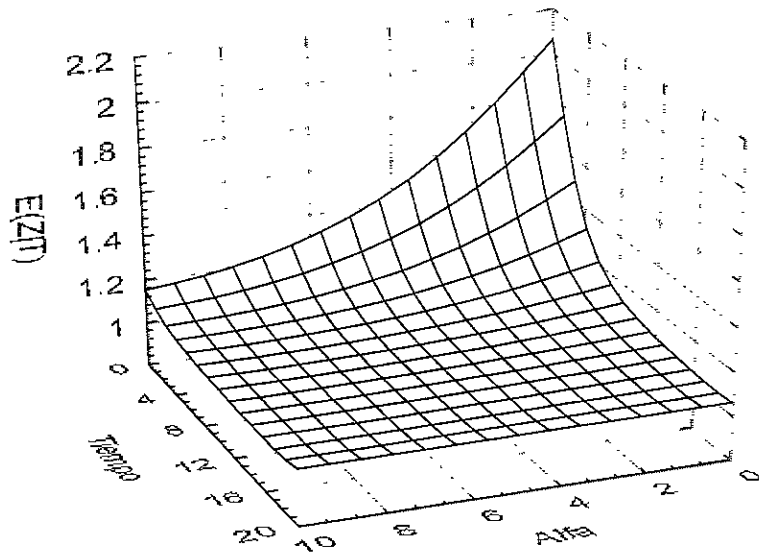
Brevemente, las esperanzas y  $CV^2$  de ambas variables *frailty* condicionales  $Z|T$  y  $Z|T+$ , para  $\beta = \beta_2$ , se pueden obtener de las correspondientes para un valor  $\beta = \beta_1$  ( $\beta_1 < \beta_2$ ) de manera directa "recortando" de las gráficas el intervalo  $(\beta_1, \beta_2)$ . Por esto decimos que el tomar valores más y más altos equivale a trasladar el tiempo. Luego, la homogeneidad que se obtiene cuando  $\beta \rightarrow \infty$  es similar a la que se obtiene cuando  $\alpha \rightarrow \infty$ : esto es, una población homogénea con *frailty*  $Z = \delta$ . Esto se puede observar en las Gráficas 5.1 y 5.3.

Ya se mencionó que  $\delta$  es un parámetro de escala, pero como también es una cota inferior para el rango de valores que pueden asignarse a la *frailty* de los individuos de la población bajo estudio, conviene estudiar el efecto que tiene el valor de este parámetro en el comportamiento de  $Z|T$  y  $Z|T+$ . Es claro que al aumentar  $\delta$  los individuos con *frailty* menores van quedando fuera del estudio, o lo que es lo mismo, en la población se mantendrán solo los individuos con niveles *frailty* altos. Como consecuencia, además de que disminuye la heterogeneidad, la población alcanzará grados de homogeneidad iguales en tiempos cada vez más cortos. Lo contrario debe suceder cuando  $\delta \rightarrow 0$ . Lo anterior es una conclusión natural porque al tener individuos con *frailties* pequeñas, en promedio tardarán más tiempo en presentar la falla. Resumiendo todo lo anterior, parece que el comportamiento de las esperanzas y  $CV^2$  de  $Z|T$  y  $Z|T+$  dependen esencialmente del parámetro  $\alpha$  y del tiempo, a través del riesgo acumulado (ver Gráficas 5.2 y 5.4).

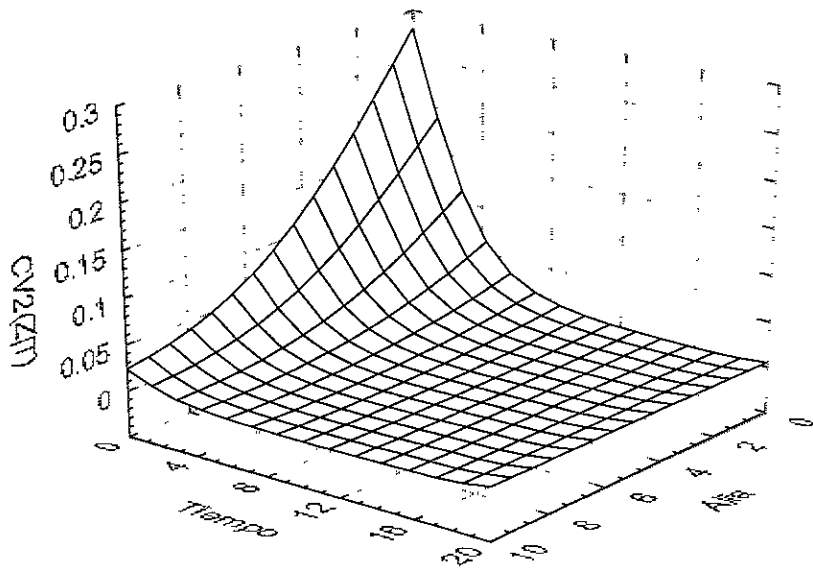
Ahora se analizan las esperanzas de las variables condicionales  $Z|T$  y  $Z|T+$ . Ambas son cocientes de funciones Gamma Incompletas en los que solo cambia el valor del parámetro  $\alpha$ . Debido a esto es de esperarse que el comportamiento de ambas esperanzas sea similar. Utilizando métodos numéricos calculamos para distintos valores de  $\alpha$  y usando, sin pérdida de generalidad, el riesgo acumulado  $M(t) = t$ , el valor de esas esperanzas y gráficamente se muestra (según las Gráficas 5.1 y 5.3) que su comportamiento es sorprendentemente parecido, lo cual sucedió con algunas de las familias anteriormente estudiadas.

Como funciones del parámetro  $\alpha$ , las dos esperanzas condicionales son decrecientes convexas además que parecen converger a la función constante  $\delta$ . Esto concuerda con el hecho de que en el límite  $\alpha \rightarrow \infty$ , se obtenga el caso de poblaciones homogéneas. Pero además, como funciones del tiempo, esas esperanzas son también decrecientes convexas y conforme pasa el tiempo convergen a  $\delta$ , independientemente del valor de  $\alpha$  (y de  $\beta$ ).

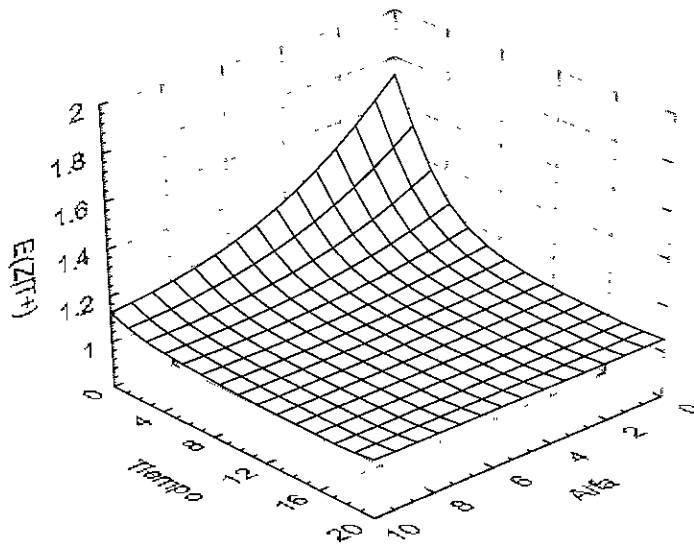
De la misma manera, por tener una expresión del mismo tipo, los  $CV^2$  de  $Z|T$  y  $Z|T+$  deben tener comportamientos muy parecidos entre sí. Una vez más, mediante métodos numéricos se elaboran las gráficas de esas funciones para distintos valores del parámetro  $\alpha$  y usando  $M(t) = t$  (ver Gráficas 5.2 y 5.4). Ambas son decrecientes convexas como funciones del parámetro  $\alpha$  y decrecen a cero cuando  $\alpha \rightarrow \infty$ . Por otro lado, también como funciones del tiempo son decrecientes y convexas convergiendo hasta el cero cuando  $t \rightarrow \infty$ , o sea que la población se torna homogénea conforme transcurre el tiempo. En ambos límites se obtienen poblaciones con homogeneidad de la misma naturaleza.



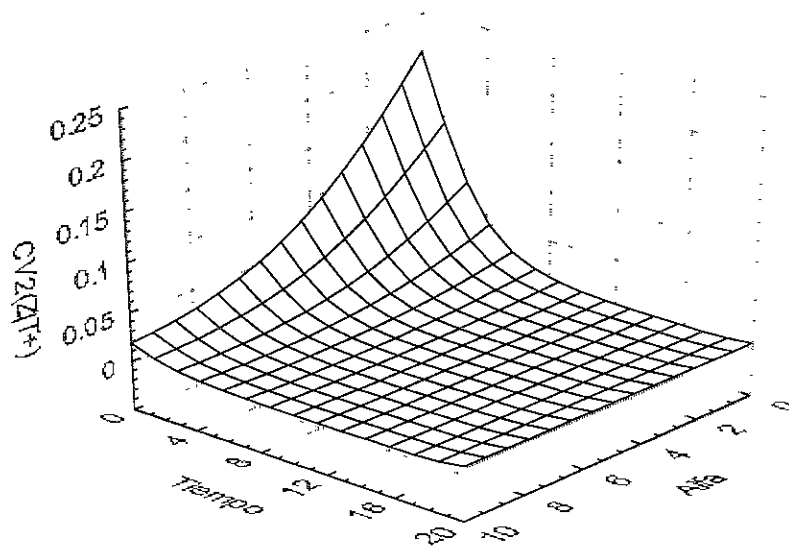
Gráfica 5.1.  $E(Z|T)$ , distribución frailty Rocha( $\alpha$ ,  $\delta=1$ ,  $\beta=1$ ).



Gráfica 5.2.  $CV^2(Z|T)$ , distribución frailty Rocha( $\alpha$ ,  $\delta=1$ ,  $\beta=1$ ).



Gráfica 5.3.  $E(Z|T+)$ , distribución frailty Rocha( $\alpha$ ,  $\delta = 1$ ,  $\beta = 1$ ).



Gráfica 5.4.  $CV^2(Z|T+)$ , distribución frailty Rocha( $\alpha$ ,  $\delta = 1$ ,  $\beta = 1$ ).

Al comparar esta familia con las estudiadas en los capítulos anteriores, parece ser que su principal atractivo es el de incluir un límite inferior para los valores que puede tomar la *frailty*. Aunque la familia *Rocha* involucra tres parámetros, no posee la misma riqueza de comportamientos de  $Z|T$  y  $Z|T^+$  como las anteriores tres familias de distribuciones *frailty*.

## 6 Conclusiones

En este trabajo se estudiaron modelos que, a través de una variable aleatoria  $Z$ , denominada *frailty*, describen la susceptibilidad que tiene un individuo en la población de interés. Estos modelos son una alternativa para describir la heterogeneidad no observada o no observable que se puede manifestar de manera indirecta.

La variable  $Z$  puede tomar cualquier distribución, pero la manera como se inició el estudio de los modelos *frailty* multiplicativos (1.1) en Vaupel et al.(1979) ha influido en la construcción de familias de distribuciones que pueden ser adecuadas. En este sentido se investigan las propiedades generales de supervivencia de los modelos *frailty*, para cuatro grandes familias de distribuciones paramétricas (en este trabajo identificadas como *Hougaard I*, *Hougaard II*, *Aalen* y *Rocha*), a través de las variables aleatorias  $Z|T$  y  $Z|T+$ . Como se describió en el Capítulo 1, se utilizó a la esperanza y al coeficiente de variación para determinar dichas propiedades.

De las cuatro familias, sólo para la denominada *Hougaard I* se realizó un análisis particular para varios miembros conocidos (Gamma, Gaussiana Inversa, Poisson, etc.); cabe señalar que se obtuvieron comportamientos variados, dependiendo de la parametrización establecida. Para las otras tres familias se obtienen fórmulas generales, aunque se identifican algunos miembros específicos. La utilidad de este examen es mostrar la amplia gama de casos en que puede ser adecuado utilizar un miembro de alguna de estas familias.

Cuando se desea profundizar en la aplicación de un modelo estadístico e ir más allá de un mero análisis gráfico o tabular de la información, una manera de lograrlo es a través de la estimación de los parámetros involucrados en el modelo, si los hay. Uno de los métodos de estimación más conocidos es el de máxima verosimilitud y las propiedades distribucionales de estos estimadores han sido ampliamente estudiados.

En esta tesis se analizan, mediante métodos de simulación, las propiedades de los estimadores máximo verosímiles que se obtienen cuando la variable *frailty* sigue una distribución miembro de alguna de las cuatro familias paramétricas bajo estudio. Aunque advertimos que los resultados obtenidos constituyen un primer sondeo, creemos que su relevancia radica en proporcionar un panorama general del comportamiento distribucional de los estimadores. Esto se obtiene mediante el estudio del Sesgo y del ECM muestrales, así como de análisis gráfico que involucra gráficas de normalidad.

Para poder avanzar en nuestro estudio se establecieron algunos supuestos o restricciones ( tiempos de vida con parámetro de escala  $\lambda=1$ , censura por la derecha, etc. ), pero creemos que éstos no modifica el patrón de comportamiento general de los estimadores y se eligió un miembro representativo para cada familia.

En definitiva, el comportamiento distribucional de los estimadores involucrados en el modelo *frailty* multiplicativo es afectado fundamentalmente por:

- El tamaño de la muestra
- El porcentaje de censura
- El nivel de heterogeneidad en la población.

Para todos los casos en los que se realizaron simulaciones se observó que:

El sesgo y el ECM disminuyen cuando aumenta el tamaño de la muestra o cuando disminuye la proporción de censura; es decir cuando se cuenta con mayor información del fenómeno en cuestión.

El valor del sesgo y el ECM aumentan cuando la población bajo estudio presenta una mayor heterogeneidad; de hecho el sesgo pasa de ser negativo a positivo.

En cuanto al análisis gráfico de la evolución del comportamiento de la distribución muestral de los estimadores, se complementa con gráficas de normalidad para los casos en que se tiene el mayor tamaño de muestra usado ( $n = 500$ ) y no se observa alguna desviación grave de la normalidad.

En conclusión, aunque se obtienen las pautas generales del comportamiento distribucional de los estimadores de máxima verosimilitud, es necesario proseguir con estudios adicionales que nos proporcionen resultados más firmes. De cualquier manera, ante la dificultad de obtener expresiones analíticas para los estimadores tenemos la alternativa de avanzar usando métodos de simulación.

Aunque las familias revisadas en este trabajo muestran una gran diversidad de opciones para modelar la susceptibilidad de los individuos a un evento adverso de interés, es necesario investigar mas alternativas ya sea construyendo otras familias o proponiendo modelos que involucren variables *frailty* de una manera distinta al (1.1).



# Apéndice

## Distribuciones *Hougaard II*

### Resultado 1. Propiedades básicas de la distribución $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ .

e) La transformada de Laplace de  $Z \sim H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  es

$$L_z(s) = \exp\left(-\frac{\delta}{\alpha} \{(\beta + s)^\alpha - \beta^\alpha\}\right) \quad (3.4)$$

f) Para  $\alpha$  y  $\delta$  fijos, la familia es de tipo exponencial con  $Z$  como estadística canónica y con  $-\beta$  como parámetro natural. Para  $\alpha$  fijo es un modelo de dispersión exponencial.

g) Si  $Z \sim H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  y  $c > 0$ , la distribución de  $cZ$  es  $H_2(z; \alpha, \delta c^\alpha, \beta/c)$ .

h) La familia pertenece a la clase **L**; es decir, si  $Z \sim H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ , entonces para cada  $\lambda \in (0,1)$  existe una variable aleatoria  $Y$  independiente de  $Z$  tal que  $Z \stackrel{d}{=} \lambda Z + Y$

### Demostración.-

a) Se calcula usando la transformada (3.1) de la distribución  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ , la relación (3.3) y las propiedades de la transformada de Laplace.

b) Primero, se puede determinar que la densidad

$$h_2(z; \alpha, \delta, \beta) = -\exp\left(-\beta z + \frac{\delta}{\alpha} \beta^\alpha\right) \frac{1}{\pi z} \sum_{k=0}^{\infty} \left[ \frac{\Gamma(k\alpha + 1)}{k!} \left(-\frac{\delta}{\alpha} z^{-\alpha}\right)^k \operatorname{sen}(\alpha k \pi) \right]$$

Con  $\alpha$  y  $\delta$  como cantidades fijas. Es claro que  $-\beta$  es parámetro natural y  $Z$  es estadística canónica.

c) Se obtiene de usar directamente la transformada de Laplace.

d) Si tal variable  $Y$  existiese debería tener transformada de Laplace

$$L_Y(s) = \exp\left(-\frac{\delta}{\alpha} \{(\beta + s)^\alpha - (\beta + \lambda s)^\alpha\}\right)$$

Se muestra que ésta es una función generadora de momentos verificando que  $L_Y(0) = 1$  y  $-\ln L_Y(s) = -\frac{\delta}{\alpha} \{(\beta + s)^\alpha - (\beta + \lambda s)^\alpha\}$  tiene derivada completamente monótona (en el sentido de Feller, 1971; página 425). ■

**Resultado 2. Distribuciones Límite de  $H_2(z; \alpha_n, \delta_n, \beta_n)$ .**

c) La familia es continua en distribución. Es decir, si una sucesión  $\{(\alpha_n, \delta_n, \beta_n)\} \in \Theta$  converge a  $(\alpha, \delta, \beta) \in \Theta$ , las distribuciones  $H_2(z; \alpha_n, \delta_n, \beta_n)$  convergen débilmente a  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$ .

Para  $\alpha$  fijo y  $\mu > 0$ ,  $H_2(z; \alpha, \mu\beta^{1-\alpha}, \beta)$  converge débilmente a  $\mu$  cuando  $\beta \rightarrow \infty$ .

**Demostración.-**

a) Por el Teorema de Continuidad de Lévy basta verificar la convergencia puntual de las transformadas de Laplace de  $H_2(z; \alpha_n, \delta_n, \beta_n)$ , lo cual es sencillo porque son continuas en los parámetros  $\alpha \neq 0$ ,  $\delta$  y  $\beta$ . El único caso no trivial es cuando  $\alpha_n \rightarrow 0$ , para lo cual basta ver que en el límite la transformada es  $L(s) = \left(\frac{\beta}{\beta + s}\right)^\delta$ , la cual sigue siendo una función continua de los restantes parámetros  $\delta$  y  $\beta$ .

β) La media y la varianza de la distribución  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  son  $\mu$  y  $(1-\alpha)\mu/\beta$ , respectivamente. Por la desigualdad de Chebyshev se sigue la convergencia en probabilidad a  $\mu$  cuando  $\beta \rightarrow \infty$ , de donde se obtiene el resultado. ■

**Resultado 3. Convoluciones y divisibilidad infinita.**

c) Sean  $Z_1, \dots, Z_n$  v. a. independientes tales que  $Z_i \sim H_2(z; \alpha, \delta_i, \beta)$ . Entonces, la distribución de  $\sum_{i=1}^n Z_i$  es  $H_2(z; \alpha, \sum_{i=1}^n \delta_i, \beta)$ .

d) La distribución  $H_2(z; \alpha, \delta, \beta)$  es infinitamente divisible; esto es, dada cualquier  $n$ , esa distribución corresponde a la suma de  $n$  variables aleatorias independientes con la misma distribución  $H_2(z; \alpha, \delta/n, \beta)$ .

**Demostración.-**

Usando las propiedades de la transformada de Laplace de una suma de variables aleatorias independientes es inmediato el resultado, vía el inciso (a) del Resultado 1. ■

## Distribuciones Rocha

**Resultado 1.** Propiedades de la familia  $R(z; \alpha, \delta, \beta)$ .

a) La transformada de Laplace de  $R(z; \alpha, \delta, \beta)$ , es

$$L(s) = \frac{\Gamma(-\alpha, \delta(\beta + s))}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)} \left(1 + \frac{s}{\beta}\right)^\alpha.$$

b) Para  $\beta = 0$  el momento de orden  $k$  existe si  $k < \alpha$  y está dado por la expresión

$$E(Z^k) = \alpha \delta^k / (\alpha - k).$$

c) La familia es cerrada bajo transformaciones de escala. Es decir, si  $Z \sim R(z; \alpha, \delta, \beta)$ , entonces  $cZ \sim R(z; \alpha, c\delta, \beta/c)$ , para todo  $c > 0$ .

Demostración.-

a) La demostración del primer resultado se hace directamente a partir de la definición.

$$\begin{aligned} L(s) &= \int_{\delta}^{\infty} e^{-sz} e^{-\beta z} \beta^{-\alpha} z^{-\alpha-1} \frac{1}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)} dz \\ &= \int_{\delta}^{\infty} e^{-(s+\beta)z} z^{-\alpha-1} \frac{\beta^{-\alpha}}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)(s+\beta)^{-\alpha-1}} [(s+\beta)z]^{-\alpha-1} dz \end{aligned}$$

Usando el cambio de variable  $y = (s + \beta)z$  se obtiene la conclusión. Si además notamos que  $L_0(0) = 1$ , entonces se cumple el cociente

$$L(s) = \frac{\Gamma(-\alpha, \delta(\beta + s)) \alpha [\delta(\beta + s)]^\alpha}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta) \alpha (\delta s)^\alpha} = \frac{L_0(\beta + s)}{L_0(\beta)}.$$

b) Para  $\beta = 0$ , el miembro de la familia Rocha correspondiente es la distribución Pareto y

$$\begin{aligned} E(z^k) &= \int_{\delta}^{\infty} z^k \alpha \delta^\alpha z^{-\alpha-1} dz \\ &= \int_{\delta}^{\infty} \frac{\alpha}{(\alpha - k) \delta^{-k}} (\alpha - k) \delta^{\alpha-k} z^{-(\alpha-k)-1} dz \end{aligned}$$

$$= \frac{\alpha \delta^k}{(\alpha - k) \delta} \int_{\delta}^{\infty} (\alpha - k) \delta^{\alpha-k} z^{-(\alpha-k)-1} dz = \frac{\alpha \delta^{\alpha}}{(\alpha - k)}$$

Si  $\beta > 0$ , el  $k$ -ésimo momento es

$$\begin{aligned} E(z^k) &= \int_{\delta}^{\infty} z^k e^{-\beta z} \beta^{-\alpha} z^{-\alpha-1} \frac{1}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)} dz \\ &= \int_{\delta}^{\infty} \frac{\Gamma(-\alpha + k, \delta\beta)}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta) \beta^k} e^{-\beta z} \beta^{-(\alpha-k)} z^{-(\alpha-k)-1} \frac{1}{\Gamma(-\alpha + k, \delta\beta)} dz = \frac{\Gamma(-\alpha + k, \delta\beta)}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta) \beta^k} \end{aligned}$$

c) Este resultado se puede demostrar usando las transformadas de Laplace

$$\begin{aligned} L_{cZ}(s) &= E[e^{s(cZ)}] = E[e^{(cs)Z}] \\ &= \frac{\Gamma(-\alpha, \delta(cs + \beta))}{\Gamma(-\alpha, \delta\beta)} \left[ \left( 1 + \frac{cs}{\beta} \right) z \right]^{\alpha} \\ &= \frac{\Gamma\left(-\alpha, \delta\left(s + \frac{\beta}{c}\right)\right)}{\Gamma\left(-\alpha, c\delta\frac{\beta}{c}\right)} \left[ \left( 1 + \frac{s}{\beta/c} \right) z \right]^{\alpha} \end{aligned}$$

que son rápidamente identificables. ■

## 7 Bibliografía

Aalen, O. O. (1987). Two examples of modelling heterogeneity in survival analysis. *Scandinavian Journal of Statistics* **14**, páginas 19-25.

Aalen, O. O. (1988). Heterogeneity in survival models. *Statistics in Medicine* **7**, páginas 1121-1137.

Aalen, O. O. (1994). Effects of *frailty* in survival analysis. *Statistical Methods in Medical Research* **3**, páginas 227-243.

Bondesson, L. (1978). On infinite divisibility of powers of a gamma variable. *Scandinavian Actuarial Journal*, páginas 48-61.

Buckle, D. J. (1995). Bayesian Inference for Stable Distributions. *Journal of the American Statistical Association* **90**, páginas 605-613.

Congdon, P. (1995). Modelling *frailty* in area mortality. *Statistics in Medicine* **14**, páginas 1859-1874.

Cox, D. R. and Oakes, D. (1984). *Analysis of Survival Data*. Chapman and Hall Ed.

Farewell, V. T. (1982). The use of mixture models for the analysis of survival data with long-term survivors. *Biometrics* **38**, páginas 1041-1046.

Feller, W. (1971). *An Introduction to Probability Theory and Its Applications*. Vol. 2, Second Edition. New York: Wiley and Sons.

Hogg, R. V. and Craig, A. T. (1978). *Introduction to Mathematical Statistics*. Fourth Edition. Macmillan Publishing Co. Inc.

Hougaard, P. (1984). Life tables methods for heterogeneous populations: distributions describing the heterogeneity. *Biometrika* **71**, páginas 75-83.

Hougaard, P. (1986). Survival models for heterogeneous populations derived from stable distributions. *Biometrika* **73**, páginas 387-396.

Johnson, N. L., Kotz, S. and Kemp, A. W. (1992). *Univariate Discrete Distributions*, Second Edition. John Wiley and Sons.

Khinchin, A.I. (1949). *Mathematical Foundations of Statistical Mechanics*. Dover Publications, New York

Koziol, J. A. and Green, S. B. (1976). A Cramér – von Mises statistic for randomly censored data. *Biometrika* **63**, páginas 465-474.

Lawless, J. F. (1982). *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. John Wiley and Sons. New York.

Marsden, J. E. and Tromba, A. J. (1987). *Cálculo Vectorial*. Addison-Wesley Iberoamericana.

Manton, K. G., Stallard, E. and Vaupel, J. W. (1981). Methods for comparing the mortality experience of heterogeneous populations. *Demography* **18**, páginas 389-410.

Manton, K. G., Stallard, E. and Vaupel, J. W. (1986). Alternative models for the heterogeneity of mortality risks among the aged. *Journal of the American Statistical Association* **81**, páginas 635-644.

McLachlan, G. J. and McGiffin, D. C. (1994). On the role of finite mixture models in survival analysis. *Statistical Methods in Medical Research* **3**, páginas 211-226.

Narendranathan, W. and Stewart, M. B. (1993). Modelling the probability of leaving unemployment: competing risks models with flexible base-line hazards. *Applied Statistics (JRSS Serie C)* **42**, No. 1, páginas 63-83.

Patil, G. P., Rao, C. R. and Zelen, M. (1988). Weighted distributions. *Encyclopedia of Statistical Sciences*, Ed. S. Kotz and N. L. Johnson, Vol 9, páginas 565-571. Ed. Wiley, New York

Pickles, A. and Crouchley, R. (1994). Generalizations and applications of *frailty* models for survival and event data. *Statistical Methods in Medical Research* **3**, páginas 263-278.

Ruegg, A. F. (1970). A characterization of certain infinitely divisible laws. *Annals of Mathematical Statistical* **41**, páginas 1354-1356.

Shanbhag, D. N. and Sreehari, M. (1977). On certain self-descomposable distributions. *Z. Wahr. verw. G.* **38**, páginas 217-222.

Simões, C. R. (1992). Modelos de heterogeneidade gerados pela distribuição de Pareto em análise de sobrevivência. Artigo no publicado. Departamento de Estatística e Investigação Operacionale. Universidade de Lisboa.

Thorin, O. (1977). On the infinite divisibility of the Pareto distribution. *Scandinavian Actuarial Journal*, páginas 31-40.

Vaupel, J. W., Manton, K. G. and Stallard, E. (1979). The impact of heterogeneity in individual *frailty* on the dynamics of mortality. *Demography* **16**, páginas 439-454.

Zamora, S. M. (1994). Análisis estadístico de tiempos de falla univariados. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.