



Modelos de supervivencia con puntos de cambio en la función de riesgo

Muñoz Vargas Blanca Xochilt^a, Juárez Hernández Bulmaro^a, Reyes Cervantes Hortensia J.^a

^aFacultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Avenida San Claudio y 18 Sur, Colonia San Manuel, Ciudad Universitaria, C.P. 72570, Puebla, México.

b.xochilt.munoz@gmail.com, juarezh58@gmail.com, hreyes@fcfm.buap.mx

Resumen

En el presente trabajo se enuncian los diferentes estudios que se han realizado para estudiar el problema del punto de cambio en la función de riesgo de modelos de supervivencia, estos incluyen a la función de riesgo constante por partes y modelos de regresión tipo Cox con puntos de cambio.

Palabras clave: Análisis de Supervivencia, Función de riesgo, Punto de cambio.

1. Introducción

El problema de probar y estimar los puntos de cambio ha atraído mucha atención en la literatura, uno de los modelos más estudiado en el problema del punto de cambio es el modelo normal (univariado o multivariado), esto se debe a que el modelo normal es el modelo más común en la práctica. Sin embargo, el problema del punto de cambio también se ha estudiado en los modelos: exponencial, gamma, de regresión y en supervivencia, por mencionar algunos.

En el Análisis de supervivencia el modelo más sencillo es el de la función de riesgo constante, el cual corresponde a la distribución exponencial y ha sido ampliamente estudiado, sin embargo, en la mayoría de las aplicaciones este modelo no es el más adecuado por lo que se utilizan otras distribuciones como la Weibull, Gamma, Gamma generalizada, etc., para obtener mejores ajustes. Otra alternativa para tener mejores ajustes fue introducir un punto de cambio a la función de riesgo. La primera función de riesgo que se estudió con un punto de cambio fue la función de riesgo constante, es decir, el riesgo es igual a una constante hasta cierto momento desconocido a partir del cual el riesgo es igual a otra constante. Este modelo es diferente al estudiado por Hinkley [10] quien consideró un punto de cambio en una sucesión de variables aleatorias.

A continuación se presentan diferentes resultados de estudios de puntos de cambio en la función de riesgo de modelos de supervivencia, en algunos casos se cambia la notación original para tener homogeneidad de notación. El escrito esta organizado en las siguientes sección: la Sección 2 presenta los resultados sobre la función de riesgo constante por partes, la Sección 3 presenta modelos de

riesgo no constante con puntos de cambio y en la Sección 4 se enuncian modelos de regresión tipo Cox con puntos de cambio.

2. Función de riesgo constante por partes

Uno de los primeros estudios que incluyen un punto de cambio en la función de riesgo de un modelo de supervivencia es el de Matthews y Farewell [15] quienes estudiaron el modelo de tiempo de falla con función de riesgo constante por partes con un punto de cambio, por lo que la función de riesgo esta dada por

$$h(t) = \begin{cases} \lambda_1, & \text{si } t \leq \tau \\ \rho\lambda_1, & \text{si } \tau < t, \end{cases} \quad (1)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (1) de [15]) y se tienen que estimar los parámetros $\lambda_1 > 0$, $\rho > 0$ y $\tau > 0$. Al parámetro τ se le denomina punto de cambio. Dado que la inferencia estándar de verosimilitud asintótica no se puede aplicar, ellos citaron un método numérico para calcular los estimadores de máxima verosimilitud, simularon la distribución del estadístico de razón de verosimilitud para la hipótesis nula del juego de hipótesis

$$H_0 : \rho = 1 \text{ y } \tau = 0 \text{ contra } H_1 : \rho \neq 1 \text{ y } \tau > 0, \quad (2)$$

y realizaron una aplicación de este modelo a datos de pacientes con leucemia aguda no linfoblástica. Como resultado, obtuvieron que para muestras de tiempos sin censura, ciertos percentiles de la distribución nula simulada del estadístico razón de verosimilitud, $2\hat{\Lambda}_0$, son cercanos a los

percentiles de la distribución $\chi_{(2)}^2$, que sería la distribución asintótica de $2\Lambda_0$ si se pudiera aplicar la teoría de la razón de verosimilitud asintótica. También, obtuvieron que los procedimientos para datos sin censura se pueden aplicar a datos censurados.

Posteriormente, Nguyen, Rogers y Walker [18] también estudiaron al modelo de supervivencia con función de riesgo constante por partes con un punto de cambio expresando a la función de riesgo como

$$h(t) = aI(0 \leq t \leq \tau) + bI(\tau < t), \quad (3)$$

donde $I(A)$ es la función indicadora del conjunto A . En este caso se tienen que estimar los parámetros $a > 0$, $b > 0$ y $\tau > 0$, este último es el parámetro punto de cambio. Ellos consideraron a la función de densidad como una combinación de dos densidades exponenciales (una truncada a la derecha en τ y la otra con retraso en τ) con pesos desconocidos que dependen de los parámetros a estimar y demostraron que la función log de verosimilitud, $l(\cdot)$, es no acotada cuando $b = 1/(t_n - \tau)$ y τ es cercano a t_n , donde t_n es el tiempo de vida más grande observado, y que si $a > b$, $l(\cdot)$ es acotada. Además, para τ conocido Nguyen, Rogers y Walker [18] calcularon los estimadores de máxima verosimilitud de los recíprocos de a y b , denotados por $A_n(\tau)$ y $B_n(\tau)$, respectivamente, los cuales dependen de τ . Mientras que para τ desconocido, obtuvieron un estimador consistente, $\hat{\tau}$, examinando un proceso estocástico con el cual $A_n(\hat{\tau}) \rightarrow 1/a$ y $B_n(\hat{\tau}) \rightarrow 1/b$ ambos con probabilidad 1. Por último, mostraron el comportamiento de los estimadores vía simulación.

Matthews y Farewell [16] eliminaron la singularidad identificada por Nguyen, Rogers y Walker [18] en la función de log verosimilitud para el modelo de tasa de riesgo constante por partes con un punto de cambio (3) definiendo adecuadamente a la función de verosimilitud como

$$L(a, b, \tau) = \left[\prod_{i=1}^{n-1} \{e^{-at_i} (e^{a\epsilon} - e^{-a\epsilon})\} \right] \times \{e^{-a(t_n - \epsilon)} - e^{-a\tau - b(t_n + \epsilon - \tau)}\}, \quad (4)$$

cuando $t_n - \epsilon < \tau < t_n + \epsilon$. La Ecuación (4) se debe a que el producto de los valores de la función de densidad de probabilidad en las observaciones debe considerarse como una aproximación a la probabilidad verdadera, luego la contribución a la verosimilitud correspondiente a un valor observado t_i es proporcional a $\{F(t_i + \epsilon) - F(t_i - \epsilon)\}$, la probabilidad de que la observación pertenezca a un pequeño intervalo alrededor de t_i .

Matthews, Farewell y Pyke [17] estudiaron el problema de probar una tasa de riesgo constante contra una tasa de riesgo constante por partes que involucra un solo punto de cambio en el que se reduce la tasa de riesgo. Ellos expresaron

a la función de riesgo como

$$h(t) = \begin{cases} \lambda, & \text{si } 0 \leq t < \tau \\ (1 - \xi)\lambda, & \text{si } \tau \leq t, \end{cases} \quad (5)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (1) de [17]) donde $0 \leq \xi < 1$, $\lambda > 0$ y $\tau \geq 0$. Así, τ es un parámetro de punto de cambio para la tasa de riesgo y los parámetros a estimar son λ , ξ y τ . Ellos demuestran que el nivel de significancia asintótico para la prueba del juego de hipótesis

$$H_0 : \xi = 0 \text{ contra } H_1 : \xi \neq 0, \quad (6)$$

basada en las estadísticas de score máxima involucra la solución al problema del primer tiempo de paso para un proceso Ornstein-Uhlenbeck, para esto se supone que $\tau \in [\tau_l, \tau_u]$ con τ_l y τ_u conocidos. Por último, aplican sus resultados a datos de pacientes con linfoma no Hodgkin.

Yao [24] retoma el modelo (3) y elimina el problema de la función de log verosimilitud no acotada proponiendo la restricción $\tau \leq t_{(n-1)}$ donde $t_{(n-1)}$ es el $(n-1)$ -ésimo estadístico de orden de los tiempos de vida observados. Yao [24] calcula los estimadores de máxima verosimilitud restringidos para τ , a y b , denotados por $\hat{\tau}$, \hat{a} y \hat{b} respectivamente, demuestra que $\hat{\tau}$ es consistente, deriva las distribuciones límite de $\hat{\tau}$, \hat{a} y \hat{b} y demuestra que $\hat{\tau}$, \hat{a} y \hat{b} son asintóticamente independientes.

El modelo (5) también fue estudiado por Yao [25], el propuso una prueba para contrastar la hipótesis nula de función de riesgo constante contra la alternativa de un punto de cambio en la función de riesgo constante por partes (juego de hipótesis (6)). Yao [25] muestra que este problema está relacionado con un problema de control de calidad (mencionado como Problema B), debido a esta relación el propone una prueba estadística para (6) que se basa en una prueba con enfoque Bayesiano del Problema B. Las principales ventajas de esta prueba son su simplicidad computacional y la disponibilidad de la teoría de la distribución de muestras pequeñas y grandes.

Worsley [22] también estudio el juego de hipótesis de función de riesgo constante contra un punto de cambio en la tasa de riesgo constante por partes en un tiempo no especificado. Worsley [22] enunció a la función de riesgo como sigue

$$h(t) = \begin{cases} \lambda_1, & \text{si } t \leq \tau \\ \lambda_2, & \text{si } \tau < t, \end{cases} \quad (7)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la primera ecuación de [22]) donde $\lambda_1 > 0$ y $\lambda_2 > 0$ son las tasas de riesgo y $\tau > 0$ es el punto de cambio. Dado que la razón de verosimilitud es no acotada, Worsley proporciona alternativas para eliminar la singularidad (en las cuales se supone que

el punto de cambio pertenece a un intervalo y en censurar artificialmente la observación más grande) y encuentra la distribución nula exacta de un estadístico de prueba de razón de verosimilitud restringido. Esta distribución no es afectada por la censura tipo II pero depende fuertemente del intervalo en el que se asume que pertenece el punto de cambio. También compara puntos porcentuales exactos con puntos porcentuales simulados reportados en la literatura. Por último, aplica sus resultados a los datos de pacientes con leucemia aguda no liboblástica que previamente habían estudiado Matthews y Farewell [15].

Chang, Chen y Hsiung [3] consideran modelos de tasa de riesgo con un punto de cambio que permite la censura aleatoria en el que

$$h(x) = \beta + \theta I(\tau \leq x), \quad (8)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (1.1) de [3]) donde $\beta \geq 0$, $\beta + \theta > 0$ y $\tau > 0$ es el parámetro del punto de cambio. Ellos proponen un estimador del punto de cambio examinando un estimador funcional del tipo Nelson-Aalen en el contexto de los procesos de conteo y establecen la consistencia y la distribución asintótica del estimador propuesto.

Chen y Baron [4] estudian el modelo con función de tasa de riesgo constante $\lambda(x) = \lambda_0$ hasta un tiempo desconocido τ , el cambio ocurre en el tiempo τ y $\lambda(x)$ cambia a un nuevo valor λ_1 y permanece así a partir de entonces. Por lo tanto,

$$h(x) = \lambda_0 I(x \leq \tau) + \lambda_1 I(x > \tau), \quad (9)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (1) de [4]) donde $\lambda_0, \lambda_1 > 0$ y $\tau > 0$ es el punto de cambio, el principal parámetro de interés. Ellos proponen un nuevo procedimiento de estimación alternativo basado en la estimación de Kaplan-Meier de la función de supervivencia seguida de la estimación por mínimos cuadrados del punto de cambio y establecen consistencia fuerte de todos los estimadores. Chen y Baron [4] aplicaron sus métodos a los datos de un ensayo clínico del programa de tratamiento para la drogodependencia fuerte.

Goodman, Li y Tiwari [8] estudian el siguiente modelo de supervivencia cuya función de riesgo es constante por partes

$$h(t) = \begin{cases} \alpha_1, & \text{si } 0 \leq t \leq \tau_1, \\ \alpha_2, & \text{si } \tau_1 < t \leq \tau_2, \\ \vdots & \\ \alpha_{k+1}, & \text{si } \tau_k < t, \end{cases} \quad (10)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (1) de [8]) donde $0 = \tau_0 < \tau_1 < \dots < \tau_k < \infty$ son los puntos de cambio, k el número de puntos de cambio en el modelo y α_j el valor de la función de riesgo entre

los tiempos τ_{j-1} y τ_j . Goodman, Li y Tiwari [8] proponen una estimación de máxima verosimilitud por perfiles y con base en la independencia de las estimaciones de α_j y τ_j que demostro Yao [24] proponen un estadístico de prueba tipo Wald únicamente para los parámetros de la tasa de riesgo (α_j) mientras tratan a los parámetros del punto de cambio (τ_j) como fijos, es decir, el juego de hipótesis que contrastan es

$$H_0 : \alpha_{k-1} - \alpha_k = 0 \text{ contra } H_1 : \alpha_{k-1} - \alpha_k \neq 0. \quad (11)$$

Además, proponen un algoritmo de selección de modelo que utiliza pruebas secuenciales para el modelo de riesgo constante por partes, este método se basa en los datos y permite estimar no solo el número de puntos de cambio en la función de riesgo, sino también dónde ocurren esos cambios y desarrollan un esquema de gasto alfa de manera que el número máximo de puntos de cambio, k , no necesita ser preespecificado. Por último, ellos realizan estudios de simulación que confirman la validez de la prueba propuesta y aplican sus métodos para probar los puntos de cambio en las tasas de riesgo de pacientes con cáncer de próstata.

3. Función de riesgo no constante con un punto de cambio

En muchas aplicaciones la función de riesgo no es constante antes o después del punto de cambio por lo que se necesita un modelo que abarque otras posibilidades. Wu, Zhao y Wu [23] extendieron el modelo con función de riesgo constante con un punto de cambio y estudiaron el modelo con función de riesgo dada por

$$h(t) = [\beta + \theta I(t > \tau)] \lambda_0(t; \underline{\gamma}), \quad (12)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (1.2) de [23]) donde $\lambda_0(\cdot; \underline{\gamma})$ es una función de riesgo basal continua que depende de un vector de parámetros desconocido $\underline{\gamma}$. El modelo (12) cubre muchos modelos importantes de uso común en el Análisis de Supervivencia, tales como los modelos exponencial ($\lambda_0(x; \underline{\gamma}) = 1$), Weibull ($\lambda_0(x; \underline{\gamma}) = x^\gamma$), extremo ($\lambda_0(x; \underline{\gamma}) = e^{\gamma x}$) y log-logístico ($\lambda_0(x; \underline{\gamma}) = x^{\gamma_1} / (1 + \gamma_2 x^{\gamma_1 + 1})$). Considerando una muestra aleatoria con censura aleatoria, Wu, Zhao y Wu propusieron un estimador no paramétrico del punto de cambio en el contexto de procesos de conteo. Además, mostraron que tanto el estimador del punto de cambio como los demás estimadores son consistentes.

Brazzale, et. al [2] estudian el modelo de supervivencia con una tasa de riesgo decreciente antes del punto de cambio y tasa de riesgo constante después del punto de cambio dado por

$$h(t) = h_1(t) I(t < \tau) + \lambda I(t \geq \tau), \quad (13)$$

donde $\lambda > 0$, $\tau \geq 0$ es el punto de cambio, $h_1(\cdot)$ es una función de riesgo continua antes del punto de cambio y la

función de riesgo también es continua en el punto de cambio, es decir, $h_1(\tau) = \lambda$. Ellos presentan un nuevo método para estimar el punto de cambio que se basa en ajustar una regresión a los p valores de las pruebas de las tasas de riesgo en intervalos de tiempo pequeños. Al final, presentan tres ejemplos de datos reales que describen los patrones de supervivencia de pacientes gravemente enfermos, cuyas tasas de mortalidad persisten más allá de la alta hospitalaria.

4. Modelos de regresión tipo Cox con puntos de cambio

El modelo de riesgo proporcional o de Cox se utiliza para estudiar la relación entre el tiempo de supervivencia y las covariables, las cuales pueden ser constantes o dependientes del tiempo, y se puede estudiar mediante métodos paramétricos y semiparamétricos. El modelo semiparamétrico de riesgos proporcionales propuesto por Cox [5] ha sido ampliamente adoptado en ensayos clínicos con resultados de tiempo hasta el evento para comparar un tratamiento de atención experimental con el estándar. Una suposición clave en el modelo de Cox es que la función de la razón de riesgo es una constante en el tiempo, lo que con frecuencia se viola, ya que habrá un período de retraso antes de que el tratamiento experimental alcance su efecto completo. Por ejemplo, las estimaciones de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencia en muchos ensayos clínicos de oncología con dos brazos de tratamiento se superponen en el inicio del período de tratamiento hasta un cierto punto de tiempo y luego comienzan a separarse, lo que indica que la suposición de razón de riesgo constante puede haber sido violada y puede haber un punto de cambio en la función de la razón de riesgo [9].

En la literatura se han investigado varias extensiones del modelo de Cox, por ejemplo, el modelo de regresión de dos pasos estudiado por Anderson y Senthilselvan [1]

$$h(t, \underline{z}) = \begin{cases} \lambda_0(t) \exp(\underline{\alpha}' \underline{z}), & \text{si } t \leq B, \\ \lambda_1(t) \exp(\underline{\gamma}' \underline{z}), & \text{si } B < t, \end{cases} \quad (14)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (3) de [1]) donde $\lambda_0(\cdot)$ y $\lambda_1(\cdot)$ son funciones desconocidas, \underline{z} es un vector de covariables, $\underline{\alpha}$ y $\underline{\gamma}$ se refieren a la dependencia de la función de riesgo en \underline{z} a corto y largo plazo, respectivamente y B es un punto de corte. Otras extensiones del modelo de riesgo proporcional que también incluyen puntos de cambio en la función de riesgo se presentan a continuación.

Liang, Self y Liu [12] consideraron el modelo

$$h(t) = \lambda_0(t) \exp\{(\beta + \theta I_{\{t \leq \tau\}})Z + \underline{\gamma}' \underline{X}\},$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (1) de [12]) donde $\lambda_0(\cdot)$ es la tasa de riesgo subyacente, Z es

una variable que se cree está relacionada, posiblemente con diferentes magnitudes, con el tiempo de supervivencia, \underline{X} un vector de covariables cuyos efectos no varían en el tiempo y τ es un punto de cambio en el tiempo que pertenece al intervalo $[a, b]$ con a y b conocidos. Ellos proponen un estadístico de prueba de score máxima para el juego de hipótesis

$$H_0 : \theta = 0 \text{ contra } H_1 : \theta \neq 0, \quad (15)$$

y aplican sus resultados a un conjunto de datos de un estudio longitudinal de la hipertensión.

Luo y Boyett [13] estudiaron el siguiente modelo

$$h(t) = \lambda_0(t) \exp\{\beta_0 I_{\{X \leq \theta_0\}} + \underline{\alpha}'_0 \underline{Z}\}, \quad (16)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (1) de [13]) donde X es una covariable unidimensional y \underline{Z} es p -dimensional, en este modelo se agrega una constante después de alcanzar un umbral. Los parámetros que se tienen que estimar son θ_0 , β_0 y $\underline{\alpha}_0$. Ellos prueban consistencia de los estimadores de máxima verosimilitud parcial. Por último, aplican el método anterior a una cohorte de pacientes con leucemia de linaje B tratados en el Hospital de Investigación Infantil St. Jude.

Luo, Chen y Boyett [14] también estudian el modelo (16), presentan distribuciones asintóticas para los estimadores de máxima verosimilitud y aplican sus resultados a datos simulados y datos de pacientes tratados por leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada.

Pons [21] introdujo el modelo

$$h(t) = \lambda_0(t) \exp\{\underline{\alpha}' \underline{Z}_1(t) + \underline{\beta}' \underline{Z}_2(t) I_{\{Z_3 \leq \zeta\}} + \underline{\gamma}' \underline{Z}_2(t) I_{\{Z_3 > \zeta\}}\}, \quad (17)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (1.1) de [21]) donde la influencia de una covariable salta en un cierto límite ζ . En este caso se mostró que el estimador del parámetro de punto de cambio salto es n -consistente, los estimadores de los parámetros de regresión son $n^{1/2}$ -consistentes y estableció las distribuciones asintóticas de los estimadores.

He, Fang y Su [9] estudiaron el siguiente modelo de punto de cambio

$$\beta(t) = \begin{cases} \beta_1, & \text{si } 0 \leq t \leq \tau_1, \\ \beta_2, & \text{si } \tau_1 < t \leq \tau_2, \\ \vdots & \\ \beta_{k+1}, & \text{si } \tau_k < t, \end{cases} \quad (18)$$

donde $\beta(\cdot)$ es la función logarítmica de la razón de riesgo, $0 = \tau_0 < \tau_1 < \dots < \tau_k < \tau_k + 1 = \infty$ son los puntos de cambio, k es el número de puntos de cambio en el modelo y β_j es el valor del logaritmo del cociente de riesgo entre los puntos de tiempo τ_{j-1} y τ_j . Ellos proponen maximizar

la función de log verosimilitud parcial para obtener las estimadores y un procedimiento de prueba secuencial para determinar el número de puntos de cambio en la función logarítmica de la razón de riesgo.

Dupuy [6] estudia el siguiente modelo de riesgo con un punto de cambio:

$$h(t|\underline{Z}) = (\alpha + \theta 1_{\{t>\tau\}}) \exp\{(\underline{\beta} + \underline{\gamma} 1_{\{t>\tau\}})' \underline{Z}\}, \quad (19)$$

(la función $h(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda(\cdot)$ de la ecuación (3) de [6]) donde $\alpha > 0$, $\alpha + \theta > 0$ y τ es un punto de cambio desconocido en el tiempo; además, $\underline{\beta}$ y $\underline{\gamma}$ son coeficientes de regresión desconocidos. También considera la siguiente función de riesgo, que permite que las covariables dependan del tiempo, las cuales aparecen a menudo en la literatura del análisis de supervivencia:

$$h(t|\underline{Z}) = (\alpha + \theta 1_{\{t>\tau\}}) \exp\{(\underline{\beta} + \underline{\gamma} 1_{\{t>\tau\}})' \underline{Z}(t)\}. \quad (20)$$

Dupuy [6] obtuvo estimadores consistentes para los modelos (19) y (20) y demostro que bajo algunas condiciones establecidas, los estimadores convergen en probabilidad, esto se prueba mediante la teoría de procesos empíricos modernos. Posteriormente Palmeros, Tajonar y Juárez [20] desarrollan el caso de covariables dependientes del tiempo ya que Dupuy [6] solo menciona que se deben considerar para realizar las demostraciones en este caso.

Palmeros [19] propone el siguiente modelo paramétrico combinado:

$$h(t|Z, \underline{X}) = (\alpha + \theta 1_{t>\tau}) \lambda \zeta (\lambda t)^{\zeta-1} \exp\{[\beta + \gamma 1_{t>\tau}] Z + \underline{\rho}' \underline{X}\}, \quad (21)$$

donde $\alpha > 0$, $\alpha + \theta > 0$, $\lambda > 0$, $\zeta > 0$, τ es el parámetro de punto de cambio, $\beta \in \mathbb{R}$, $\gamma \in \mathbb{R} - \{0\}$ y $\underline{\rho} \in \mathbb{R}^q$ es el coeficiente de regresión, Z es la covariable encargada de registrar un tratamiento y $\underline{X} \in \mathbb{R}^q$ es un vector de otros factores de riesgo asociados con el evento de interés. Palmeros [19] desarrolló el proceso de estimación y demostró la consistencia de los estimadores propuestos.

Gandy, Jensen y Lütkebohmert [7] estudian la siguiente variante del modelo de Cox con un punto de cambio suave en un límite desconocido

$$h_i(t, \underline{\theta}) = \lambda_0(t) R_i(t) \exp\{\underline{\beta}'_1 \underline{Z}_{1i}(t) + \beta_2 Z_{2i} + \beta_3 (Z_{2i} - \xi)^+\}, \quad (22)$$

(la función $h_i(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda_i(\cdot)$ de [7]) donde $\underline{\theta} = (\xi, \underline{\beta}')'$ con $\underline{\beta} = (\underline{\beta}'_1, \beta_2, \beta_3)'$ $\in B \subset \mathbb{R}^{p+2}$ es el vector de los parámetros de regresión y $\lambda_0(\cdot)$ es la función de riesgo basal y $R_i(\cdot)$ es un proceso que sólo toma los valores 1 o 0 que indica si un individuo está en riesgo o no. El punto de cambio esta indicado por ξ , que es un parámetro que pertenece a un intervalo compacto $[\xi_1, \xi_2]$ de parámetros conocidos ξ_1 y ξ_2 . Se supone que el verdadero valor del parámetro, $\underline{\theta}_0 = (\xi_0, \underline{\beta}'_0)'$, donde $\underline{\beta}_0 = (\underline{\beta}'_{10}, \beta_{20}, \beta_{30})'$, es identificable, con $\beta_{30} \neq 0$. En este modelo $\underline{\theta}_0$ es estimado por el valor $\hat{\underline{\theta}}_n$ que maximiza el logaritmo de la verosimilitud parcial. Por último, Gandy, Jensen y Lütkebohmert [7] demuestran

que bajo algunas condiciones existe una vecindad Θ_0 de $\underline{\theta}_0$ tal que si $\hat{\underline{\theta}}_n$ pertenece a Θ_0 , se sigue que $\hat{\underline{\theta}}_n$ converge en probabilidad a $\underline{\theta}_0$ cuando $n \rightarrow \infty$.

El modelo propuesto por Jensen y Lütkebohmert [11] es una extensión adicional del sugerido en Gandy, Jensen y Lütkebohmert [7]. Ahora se permite que más de un solo punto de cambio esté en el modelo, que las covariables sean dependientes del tiempo y que el proceso de conteo pueda saltar más de una vez. El modelo involucra m puntos de cambio y p covariables ordinarias (sin puntos de cambio), y está dado cómo sigue

$$h_i(t, \theta) = \lambda_0(t) R_i(t) \exp\{\underline{\beta}'_1 \underline{Z}_{1i}(t) + \underline{\beta}'_2 \underline{Z}_{2i}(t) + \underline{\beta}'_3 (\underline{Z}_{2i}(t) - \xi)^+\}, \quad (23)$$

(la función $h_i(\cdot)$ corresponde a la función $\lambda_i(\cdot)$ de la ecuación (1) de [11]) donde $\underline{\theta} = (\underline{\xi}', \underline{\beta}')'$ con $\underline{\xi} \in \Xi \subset \mathbb{R}^m$ y $\underline{\beta} = (\underline{\beta}'_1, \underline{\beta}'_2, \underline{\beta}'_3)'$ $\in B \subset \mathbb{R}^{p+2m}$. Aquí $\underline{\xi}$ y $\underline{\beta}$ son los vectores de puntos de cambio y de los parámetros de regresión, respectivamente, $\lambda_0(\cdot)$ es la intensidad basal y $R_i(\cdot)$ es un proceso que toma sólo los valores 1 y 0 para indicar si el sujeto está en riesgo o no.

$$\lambda_i(t, \theta) = \lambda_0(t) R_i(t) \exp\{\underline{\beta}' \tilde{Z}_i(t; \underline{\xi})\}, \quad (24)$$

dónde $\tilde{Z}_i(t; \underline{\xi}) = (\underline{Z}'_{1i}(t), \underline{Z}'_{2i}(t), ((\underline{Z}_{2i}(t) - \xi)^+))'$. Se asume que el vector de puntos de cambio pertenece a un rectángulo conocido $\Xi := [\xi_{11}, \xi_{21}] \times [\xi_{12}, \xi_{22}] \times \dots \times [\xi_{1m}, \xi_{2m}]$. El supuesto de que los valores $\xi_{11}, \xi_{21}, \xi_{12}, \xi_{22}, \dots, \xi_{1m}, \xi_{2m}$ son conocidos no es una gran restricción en aplicaciones reales. El parámetro fundamental $\underline{\theta}_0$ de este modelo tipo Cox se puede estimar con el valor $\hat{\underline{\theta}}_n$ que maximiza el logaritmo de la verosimilitud parcial. Jensen y Lütkebohmert [11] muestran que los estimadores de los parámetros de regresión y de los puntos de cambio son \sqrt{n} -consistentes, demostraron normalidad asintótica y aplicaron su modelo a tres conjuntos de datos: actuariales, de cirrosis biliar primaria (PBC) y de motores electricos.

5. Conclusión

El problema del punto de cambio se ha estudiado en diferentes tipos de modelos, en particular, en los modelos de supervivencia. El primer modelo de supervivencia con punto de cambio que se estudio fue el que tiene función de riesgo constante por partes con un punto de cambio, en este caso la función de log verosimilitud es no acotada cuando el punto de cambio es cercano al tiempo observado más grande, por lo que se realizaron diferentes estudios con alternativas para eliminar este problema y posteriormente se estudio el modelo con varios puntos de cambio. Dado que en la mayoría de los casos el riesgo constante no es adecuado también se incluyeron puntos de cambio en otro tipo de funciones de riesgo, entre las cuales se encuentran las que corresponde a los modelos de regresión tipo Cox, al introducir puntos de cambio en estos modelos se definieron diferentes funciones de riesgo pues el punto de cambio puede ocurrir en un tiempo desconocido o depender de una covariable. Otra alternativa

que se ha estudiado es la función de riesgo continua con un punto de cambio pues un cambio brusco no es muy realista para la mayoría de las aplicaciones. Como resultado de todos estos estudios se tiene una variedad de modelos de supervivencia con puntos de cambio, en la mayoría, la estimación se basa en la función de verosimilitud aunque recientemente se han explorado otras opciones y se han propuesto algoritmos que permiten identificar más de un punto de cambio.

Referencias

- [1] Anderson, J. A.; Senthilselvan, A. 1982. *A two-step regression model for hazard functions*. Journal of the Royal Statistical Society, 31(1), 44-51.
- [2] Brazzale A. R.; Küchenhoff, H.; Krügel, S.; Schiergens, T. S.; Trentzsch, H.; Hartl, W. 2019. *Nonparametric change point estimation for survival distributions with a partially constant hazard rate*. Lifetime Data Anal, 25, 301–321.
- [3] Chang, I. S.; Chen, C. H.; Hsiung, C. A. 1994. *Estimation in change-point hazard rate models with random censorship*. Change-point problems, 23, 78-92.
- [4] Chen, X.; Baron, M. 2014. *Change-Point Analysis of Survival Data with Application in Clinical Trials*. Open Journal of Statistics, 4, 663-677.
- [5] Cox, D. R.; Oakes, D. *Analysis of Survival Data*. 1ª ed., Chapman & Hall, Gran Bretaña, 1984.
- [6] Dupuy, J. F. 2006. *Estimation in a change-point hazard regression model*. Statistics & Probability Letters, 76, 182–190.
- [7] Gandy A.; Jensen U.; Lütkebohmert C. 2005. *A Cox model with a change-point applied to an actuarial problem*. Brazilian Journal of Probability and Statistics, 19, 93–109.
- [8] Goodman, M. S.; Li, Y.; Tiwari, R. C. 2011. *Detecting multiple change points in piecewise constant hazard functions*. Journal of Applied Statistics, 38(11), 2523-2532.
- [9] He, P.; Fang, L.; Su, Z. 2012. *A sequential testing approach to detecting multiple change points in the proportional hazards model*. Statistics in medicine, 32(7), 1239-1245.
- [10] Hinkley, D. V. 1970. *Inference About the Change-Point in a Sequence of Random Variables* Biometrika, 57(1), 1-17.
- [11] Jensen, U.; Lütkebohmert, C. 2008. *A Cox-type regression model with change-points in the covariates*. Lifetime Data Anal, 14, 267–285.
- [12] Liang K.; Self S.; Liu X. 1990. *The Cox proportional hazard model with change-point: An epidemiologic application*. Biometrics, 46(3), 783–793.
- [13] Luo X.; Boyett J. 1997. *Estimations of a threshold parameter in cox regression*. Communications in Statistics - Theory and Methods, 26(10), 2329-2346.
- [14] Luo X., Chen G., Boyett J.M. 1996. *Application of Cox regression with a change point in clinical studies*. In: Jewell N.P., Kimber A.C., Lee M.L.T., Whitmore G.A. (eds) Lifetime Data: Models in Reliability and Survival Analysis. Springer, Boston, MA., 213-217.
- [15] Matthews, D. E.; Farewell, V. T. 1982. *On testing for a constant hazard against a change-point alternative*. Biometrics, 38(2), 463-468.
- [16] Matthews, D. E.; Farewell, V. T. 1985. *On a singularity in the likelihood for a change-point hazard rate model*. Biometrika, 71(3), 703-704.
- [17] Matthews, D. E.; Farewell, V. T.; Pyke, R. 1985. *Asymptotic score-statistic processes and tests for constant hazard against a change-point alternative*. The Annals of Statistics, 13(2), 583-591.
- [18] Nguyen, H. T.; Rogers, G. S.; Walker, E. A. 1984. *Estimation in change-point hazard rate models*. Biometrika, 71(2), 299-304.
- [19] Palmeros, O. *Estimación en el modelo de riesgo proporcional de Cox con un punto de cambio mediante regresión Weibull*. Tesis de Doctorado, Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2012.
- [20] Palmeros, O.; Tajonar, F. S.; Juárez, B. 2011. *Modelo de riesgo con un punto de cambio y covariables dependientes del tiempo*. Revista Investigación Operacional, 32, 114-122.
- [21] Pons, O. 2003. *Estimation in a Cox regression model with a change-point according to a threshold in a covariate*. The Annals of Statistics, 31(2), 442–463.
- [22] Worsley, K. J. 1988. *Exact percentage points of the likelihood-ratio test for a change-point hazard-rate model*. Biometrics, 44(1), 259-263.
- [23] Wu, C. Q.; Zhao, L. C.; Wu, Y. H. 2003. *Estimation in change-point hazard function models*. Statistics & Probability Letters, 63, 41-48.
- [24] Yao, Y. C. 1986. *Maximum likelihood estimation in hazard rate models with a change-point*. Communications in Statistics - Theory and Methods, 15(8), 2455-2466.
- [25] Yao, Y. C. 1987. *A note on testing for constant hazard against a change-point alternative*. Ann. Inst. Statist. Math. 39 , Part A, 377-383.