TRABAJOS DE ESTADISTICA Y
DE INVESTIGACION OPERATIVA
Vol. 36. Núm. 2, 1985, pp. 3 a 26

APLICACION DE MODELOS DE WIENER-LEVY A DATOS BIOMEDICOS

C. B. Bell, F. Ramírez y E. P. Smith

1. Introducción

Para varios conjuntos de datos biomédicos, se quiere hacer inferencia sobre la función media de la población. La mayoría de los métodos clásicos para este tipo de inferencia han sido derivados bajo el supuesto de que los datos constituyen muestras aleatorias de una población normal. Pero en realidad, en el campo médico, pocas veces se tienen muestras aleatorias. El problema práctico principal es hallar un modelo de la dependencia entre los datos que aproxime la situación real y que sea manejable desde el punto de vista estadístico.

Este artículo trata con datos biomédicos tales que:

a) las medidas (en tiempo) sobre un paciente son dependientes; y

b) los pacientes son mutuamente independientes.

Un modelo, como una primera aproximación para esta situación, expresado en términos de la observación para el «j»-ésimo paciente es:

$$Z_j(t) = \mu(t) + \sigma Z_j^*(t)$$

donde;

i) $\mu(\cdot)$, función determinística, es la función media sobre la cual se propone hacer inferencia;

ii) σ es una constante positiva y desconocida que indica la variabilidad de los datos;

iii) cada $\{Z_j^*(t):t \geqslant 0\}$, $1 \leqslant j \leqslant r$ es un proceso de Wiener[1]; y

iv) los procesos de Wiener son independientes.

En la mayoría de los estudios médicos las mediciones se realizan regularmente en períodos de tiempo, es decir, a determinados intervalos Δ, 2Δ, 3Δ, ..., $c\Delta$; lo cual puede ser expresado en términos matriciales como:

$$\tilde{Z} = (Z_{ij}) \quad \text{donde} \quad Z_{ij} = Z_i(j\Delta)$$

Así se tiene que $\tilde{Z}$ es la matriz de «$r \times c$» observaciones, en donde se tienen «c» observaciones en cada uno de los «r» pacientes. De estos datos se propone hacer inferencia sobre la función $\mu(\cdot)$.

Cada fila de $\tilde{Z}$ representa un paciente, y por lo tanto, las filas son independientes, pero es de esperar que dentro de una fila las observaciones sean dependientes.

Entre las propiedades de los procesos de Wiener, se tiene que $\operatorname{Cov}[Z(s\Delta), Z(m\Delta)] = \sigma^2 \text{ mín } (s, m)$; y esta covarianza describe solamente un tipo de dependencia para variables normales.

Manteniendo en mente este tipo de dependencia se desarrollan los métodos de inferencia en este artículo, por lo que la validez de estos dependerá en la realización de tal dependencia en los datos; por tanto, se tiene interés en cuán robustos son los métodos desarrollados. Una sección de este artículo discute este punto.

Finalmente se observa que algunos conjuntos de los datos investigados tienen la propiedad de que la variabilidad «σ» varía de paciente, es decir, no es una constante; por lo que fue necesario definir un nuevo modelo para esta situación:

$$Z_j(t) = \mu(t) + \sqrt{W_j}Z_j^*(t)$$

donde W_1, W_2, W_3, ..., W_r constituyen un muestreo aleatorio de una función de distribución $J(\cdot)$, la cual es desconocida.

---

[1] Un proceso de Wiener se puede definir como cualquier conjunto de $Z's$, tal que:

a) $E[Z^*(t)] = 0$ para cada t;

b) $\operatorname{Cov}[Z_r^*(s), Z_r^*(t)] = \sigma^2$ mínimo (s, t); y

c) Cada conjunto finito $\{Z(t_1), ..., Z(t_k)\}$ tiene una distribución normal multidimensional.

Las fórmulas de este artículo siguen el artículo «Wiener-Levy Models, Spherically Exchangeable Time Series and Simultaneous Inference in Growth Curve Analysis» citado como referencia al final. El objetivo principal aquí es la presentación de las fórmulas y la ilustración de sus usos con datos reales.

El artículo se divide en cinco partes. La introducción constituye la primera sección. La Sección Dos presenta las transformaciones de los datos. En la Tercera los teoremas para inferencias son presentados e ilustrados con datos reales. En la Sección[8] Cuatro se discuten varias condiciones, bajo las cuales los resultados de la Sección Tres prevalecen y cuestiones no resueltas se discuten en Sección Cinco.

2. Transformación de los datos

Dado que el modelo está basado en un proceso de Wiener, se tienen incrementos independientes; por lo que, la primera transformación toma en cuenta únicamente diferencias, las cuales pueden ser representadas como: $\tilde{X} = \tilde{Z}\tilde{A}$,

$$\text{donde:} \quad \tilde{A} = (a_{ij}) \quad \text{y} \quad a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{si} \quad i = j \\ -1 & \text{si} \quad j = i + 1 \\ 0 & \text{en los demás casos} \end{cases}$$

Por tanto, se puede decir que $\tilde{X} = (X_{ij})$, con

$$X_{i1} = Z_i(\Delta) \quad \text{y} \quad X_{ij} = Z_i(j\Delta) - Z_i[(j-1)\Delta] \quad \text{para} \quad j \geqslant 2$$

Luego definiendo

$$\mu_j = \begin{cases} \mu(\Delta) \quad \text{si} \quad j = 1 \\ \mu(j\Delta) - \mu[(j-1)\Delta] \quad \text{si} \quad j \geqslant 2, \end{cases}$$

podemos formar el siguiente cuadro para estas diferencias:

Cuadro 2.1

Variancias \ Medias	μ_1	μ_2	...	μ_c
$\sigma^2\Delta$	X_{11}	X_{12}	...	X_{1c}
$\sigma^2\Delta$	X_{21}	X_{22}	...	X_{2c}
$\sigma^2\Delta$	X_{r1}	X_{r2}	...	X_{rc}

Para estas diferencias o datos transformados se tienen los siguientes lemas.

Lema 2.1.

$$\left\{\frac{X_{ij} - \mu_j}{\sigma\sqrt{\Delta}} : 1 \leqslant i \leqslant r; \quad 1 \leqslant j \leqslant c\right\} \quad \text{son i.i.d.} \quad N(0, 1)$$

Es decir, ahora se tienen «c» muestras independientes con igual variancia, por lo que se pueden utilizar los teoremas usuales para inferencias simultáneas.

Antes de hablar sobre estas inferencias simultáneas, es importante presentar como ilustración un ejemplo sobre la notación utilizada anteriormente.

Ejemplo 2.1.

Podemos considerar un caso muy simple cuando $r = 4$ y $c = 2$; es decir, tenemos cuatro pacientes y dos mediciones para cada uno. En este caso consideramos datos de calorías ingeridos por 4 pacientes durante dos días,

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \tilde{Z} = \begin{pmatrix} 4.302 & 2.467 \\ 308 & 525 \\ 644 & 1.137 \\ 2.840 & 2.475 \end{pmatrix}$$

$$\tilde{X} = \tilde{Z}\tilde{A} = \begin{pmatrix} 4.302 & -1.835 \\ 308 & 217 \\ 644 & 493 \\ 2.840 & -365 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} X_{11} & X_{12} \\ X_{21} & X_{22} \\ X_{31} & X_{32} \\ X_{41} & X_{42} \end{pmatrix}$$

Además, $(\bar{X}_{.1}; \bar{X}_{.2}) = (2.023{,}5; 236{,}5)$

Ahora podemos introducir más notación, definiendo $\tilde{D}_4$, $\tilde{L}$, $L_j(\cdot,\cdot,\cdot,\cdot)$ y T de la siguiente forma:

Definición 2.1.

a) $$\tilde{D}_4 = (d_{ij}) = \frac{1}{4}\begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & -1 & 1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 \end{pmatrix}$$

b) $\tilde{L} = \tilde{D}_4\tilde{X}$

c) $$\tilde{L} = \begin{pmatrix} L_1(X_{11}, ..., X_{41}) & L_1(X_{12}, ..., X_{42}) \\ & \\ L_4(X_{11}, ..., X_{41}) & L_4(X_{12}, ..., X_{42}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} L_{11} & L_{12} \\ & \\ L_{41} & L_{42} \end{pmatrix}$$

d) $T = (L_{11}, ..., L_{41}, \quad L_{12}, ..., L_{42})$

Cualquiera de estas dos expresiones en el teorema, pueden utilizarse para hacer inferencia acerca (μ_1, μ_2). Pero dado que la utilización de la segunda expresión necesita una transformación extra, la primera puede ser preferida cuando las variancias son iguales.

Cuando las variancias son diferentes, todo lo anterior varía. Así se tiene que para la primera transformación el correspondiente cuadro es similar al cuadro 2.1, con la diferencia de que las variancias son $W_1, ..., W_-$.

En este caso, dado que las variancias no son iguales, los métodos clásicos para inferencias simultáneas no son aplicables; pero si observamos las $L's$ del ejemplo anterior, tenemos un cuadro como el siguiente:

Cuadro 2.2

Medias / Varianzas	0	0
$1/4\ \bar{W}\Delta$	$L_{11} - \mu_1$	$L_{12} - \mu_2$
$1/4\ ^{-}\Delta$	L_{21}	L_{22}
$1/4\ \bar{W}\Delta$	L_{31}	L_{32}
$1/4\ \bar{W}\Delta$	L_{41}	L_{42}

En este cuadro se aprecia que las variancias son iguales y se podría creer que es posible utilizar los métodos clásicos. Pero, desafortunadamente, esto no es posible, dado que las $L's$ no son independientes. Lo cual puede ser demostrado utilizando el siguiente teorema.

Teorema 2.2. Condicionalmente dado $W_1, ..., W_4$, $T = (L_{11}, L_{12}, ..., L_{42})$

i) tiene una distribución normal multidimensional (es decir, de dimensión 8);

ii) $E(T) = 0$; y

iii) con matriz de covariancias $\tilde{\Sigma}_T = \frac{1}{4}\begin{pmatrix} \tilde{B} & \tilde{0} \\ \tilde{0} & \tilde{B} \end{pmatrix} = (\sigma_{ij})$ donde:

a) $\sigma_{ii} = \frac{1}{4}\bar{W}$ y

b) cada otra σ_{ij} es un elemento de $\{L_2(W), L_3(W), L_4(W)\}$

Por lo tanto, no tenemos independencia de las $L's$ y los métodos clásicos no pueden ser aplicados.

En las secciones siguientes se discute en detalle cuando se utilizan las $X's$ y cuando las $L's$.

Antes de cerrar esta sección, se nota que la matriz $\tilde{D}_4$ es solamente una modificación de la matriz del diseño de un experimento factorial 2^m.

Ejemplo 2.3. Consideremos el caso de 8 pacientes observados durante una semana, es decir, $r = 8$, $c = 7$, cuando los datos son «log calorías».

$$\tilde{Z} = \begin{pmatrix} 8,36700 & 7,8110 & 7,94700 & 8,15300 & 7,94100 & 8,27800 & 7,94900 \\ 5,73000 & 6,26300 & 6,18800 & 6,81300 & 6,91100 & 6,45000 & 6,43600 \\ 6,46800 & 7,03600 & 6,57600 & 6,72100 & 6,39000 & 7,40000 & 6,95800 \\ 7,95200 & 8,81400 & 8,11800 & 7,95400 & 7,89000 & 8,13400 & 8,01000 \\ 6,31500 & 6,14400 & 6,79700 & 6,57800 & 5,94300 & 6,30300 & 6.74500 \\ 7,57600 & 7,94100 & 7,90800 & 8,02300 & 7,86700 & 7,63800 & 8,00800 \\ 6,71100 & 6,41200 & 6,34400 & 6,31900 & 6,48200 & 6,61300 & 6,80100 \\ 7,21200 & 7,10200 & 6,89500 & 6,86800 & 7,20100 & 6,81000 & 7,14900 \end{pmatrix}$$

$$\tilde{D}_8 = 1/8 \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ -1 & 1 & -1 & 1 & -1 & 1 & -1 & 1 \\ -1 & -1 & 1 & 1 & -1 & -1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & -1 & 1 & 1 & -1 & -1 & 1 \\ -1 & -1 & -1 & -1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 & -1 & 1 & -1 & 1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 & -1 & -1 & 1 & 1 \\ -1 & 1 & 1 & -1 & 1 & -1 & -1 & 1 \end{pmatrix}$$

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Utilizando $\tilde{L} = \tilde{D}_8\tilde{X}$, se calcula

$$\tilde{L} = \tilde{D}\tilde{X} =$$

$$
= \begin{pmatrix}
7{,}04137 & {,}14900 & -{,}09375 & {,}08200 & -{,}10050 & {,}12513 & {,}05375 \\
-{,}07613 & -{,}26350 & {,}15900 & -{,}05525 & -{,}15325 & {,}33437 & -{,}08900 \\
-{,}04438 & -{,}10625 & {,}26400 & {,}09975 & -{,}12575 & -{,}12337 & {,}06350 \\
{,}42012 & -{,}14275 & {,}06525 & -{,}13300 & -{,}04400 & {,}01237 & {,}02825 \\
{,}08787 & {,}20275 & -{,}18000 & {,}12100 & -{,}02675 & {,}15737 & -{,}28100 \\
{,}26437 & -{,}0{,}8225 & -{,}04725 & 02775 & {,}00900 & {,}05663 & -{,}06925 \\
-{,}03638 & -{,}25700 & {,}04025 & {,}11275 & {,}19600 & -{,}22112 & -{,}00775 \\
{,}61012 & -{,}05600 & -{,}07150 & -{,}04900 & {,}03325 & -{,}00438 & -{,}02750
\end{pmatrix}
$$

y

$$\sum_{i=2}^{8} \sum_{j=1}^{7} L_{ij}^2 = 1{,}493 = Q$$

3. Caso 1: σ^2 es constante

En esta sección se presentan los teoremas principales para inferencia simultánea cuando se tiene que σ^2 es constante. En este caso utilizaremos las $X's$, y no es necesario que r (el número de pacientes) sea una potencia de 2.

3.1. DEFINICIONES

En las siguientes partes del artículo utilizaremos tres diferentes distribuciones: F de Fisher, Rango Estudentizado y Módulo Máximo. La F de Fisher es una distribución bastante utilizada por lo que nos pareció no necesario definirla aquí. Sin embargo, las otras dos distribuciones se podría decir son poco conocidas, así que se creyó cómodo incluir aquí su definición.

3.1.1. Rango Estudentizado

Si tenemos que

$$R^* = [\text{máxima } Y_j - \text{mínima } Y_j]/\sqrt{V}$$

donde las Y_j son p variables aleatorias independientes con una distribución normal $[N(0, 1)]$ y, además, son independientes de mV, que tiene una distribución Chicuadrado con m grados de libertad (X^2_m), se dice que R^* tiene una distribución, Rango Estudentizado con (p, m) grados de libertad.

3.1.2. Módulo Máximo

Si tenemos que

$$M^* = \text{máximo } [|Y_i|/\sqrt{V} : 1 \leqslant i \leqslant k]$$

donde, $Y_1, \ldots, Y_k$ son variables aleatorias independientes con una distribución normal $N(0, 1)$ y mV es independiente de las $Y's$ y tiene una distribución Chicuadrado con m grados de libertad; se dice que M^* tiene una distribución Módulo Máximo con (k, m) grados de libertad.

3.1.3. Estimador de $\sigma^2 : S^2_c$

Definiremos S^2_c como:

$$S^2_c = q^{-1} \sum_{i=1}^{r} \sum_{j=1}^{c} (X_{ij} - \bar{X}_{.j})^2 \quad \text{donde} \quad q = c(r - 1)$$

Se nota inmediatamente que $Q/q = S^2_c/r$ cuando r es una potencia de 2.

3.2. Teoremas basicos

3.2.1. Scheffé

$$P\left\{\sum_1^c a_j\mu_j \in \sum_1^c a_j\bar{X}_{ij} \pm S_c\sqrt{z}\sqrt{\Sigma a_j^2}\sqrt{c/r} \quad \text{para toda} \quad (a_1, \ldots, a_c)\right\} = F(c; q; z),$$

donde z es el correspondiente percentil de la distribución F de Fisher con c y q grados de libertad.

3.2.2. *Rango Estudentizado (Tukey)*

$$P\left\{\sum_1^c b_j\mu_j \in \sum_1^c b_j\bar{X}_{ij} \pm S_c z r^{-1/2} 2^{-1} \sum_1^c |b_j| \quad \text{para toda} \quad (b_1, ..., b_c) \quad \text{con} \right.$$

$$\left. \Sigma b_j = 0 \right\} = R(c; a; z)$$

donde z es el correspondiente percentil de la distribución Rango Estudentizado, con c y q grados de libertad.

3.2.3. *Módulo Máximo (Tukey)*

$$P\left\{\sum_1^c d_j\mu_j \in \sum_1^c d_j\bar{X}_{ij} \pm S_c z r^{-1/2} \sum_1^c |d_j| \quad \text{para toda } (d_1, ..., d_c)\right\} =$$

$$= M(c; q; z)$$

donde z es el correspondiente percentil de la distribución Módulo Máximo con c y q grados de libertad.

3.3. Teoremas Modificados

En el punto anterior se dieron los teoremas en términos de las μ_j's. Sin embargo, el principal interés en este artículo es en $[\mu(\Delta), ..., \mu(c\Delta)]$ en vez de las μ_j's. Así que los teoremas anteriores deben ser modificados en términos de $\mu(j\Delta)$. Para este propósito es necesario utilizar lo siguiente:

a) $\mu(j\Delta) = \mu_1 + \mu_2 + \cdots + \mu_j$ *b)* $\sum_1^c \eta_j\mu(j\Delta) = \sum_{j=1}^c \left(\sum_{m=j}^c \eta_m\right)\mu_j$

c) $\tilde{Z}(j\Delta) = \bar{X}_{.1} + \cdots + \bar{X}_{.j}$ *d)* $\sum_1^c \bar{Z}(j\Delta)\eta_j = \sum_1^c \left(\sum_{m=j}^c \eta_m\right)\bar{X}_{.j}$

Así tenemos que los teoremas modificados son:

3.3.1. Scheffé

$$P\left\{\sum_{1}^{c} \alpha_j \mu(j\Delta) \in \sum_{1}^{c} \alpha_j \bar{Z}(j\Delta) \pm S_c\sqrt{z}\sqrt{\sum_{j=1}^{c}\left(\sum_{m=j}^{c} \alpha_m\right)^2} \quad \text{para toda}\right.$$

$$\left.(\alpha_1, ..., \alpha_c)\right\} = F(c; q; z)$$

3.3.2. Rango Estudentizado

$$P\left\{\sum_{1}^{c} \beta_j \mu(j\Delta) \in \sum_{1}^{c} \beta_j \bar{Z}(j\Delta) \pm S_c z 2^{-1} r^{-1/2} \sum_{j-1}^{c} \left|\sum_{m=j}^{c} \beta_m\right|\right.$$

$$\left.\text{para toda } (\beta_1, ..., \beta_c) \quad \text{con} \quad \sum_{j=1}^{c} j\beta_j = 0\right\} = R(c; q; z)$$

3.3.3. Módulo Máximo

$$P\left\{\sum_{j=1}^{c} \eta_j \mu(j\Delta) \in \sum_{1}^{c} \eta_j \bar{Z}(j\Delta) \pm S_c\left(\sum_{j=1}^{c} \left|\sum_{m=j}^{c} \eta_m\right|\right) z r^{-1/2}\right.$$

$$\left.\text{para toda } (\eta_1, ..., \eta_c)\right\} = M(c; q; z)$$

De estos tres teoremas modificados se puede apreciar que las inferencias simultáneas basadas en la distribución de Rango Estudentizado están limitadas a un determinado tipo de contraste. Por lo tanto, no se aplican en la mayoría de los contrastes que utilizaremos. (Se nota que los trabajos recientes de Stoline (1973, 1978) posiblemente cambien esa situación.)

Es importante recordar también que en los ejemplos por utilizarse, el número de contrastes es finito, es decir, la inferencia es conservadora. Además, cuando el interés es solamente en un contraste, se utilizará el estadístico T de Student en vez de los teoremas anteriores.

3.4. APLICACION DE LOS TEOREMAS MODIFICADOS E INTERVALOS DE CONFIANZA

Los intervalos en los cuales estamos interesados en esta sección, no satisfacen las condiciones del teorema modificado de Rango Estudentizado, por lo consiguiente este estadístico no será utilizado en los siguientes teoremas.

Antes de enunciar los teoremas, tomaremos f' y v' tales que satisfacen $F(c;q;f') = 1 - \alpha$ y $M(c;q;v') = 1 - \alpha$, respectivamente, y t' será el $100(1 - \alpha)$ percentil de la distribución T con q grados de libertad (donde $q = c(r - 1)$).

3.4.1. Contrastes Simples

a) *Intervalos de Confianza para una media.*

$$P\{\mu(s\Delta) \in \bar{Z}(s\Delta) \pm t'S_c\sqrt{s/n} = 1 - \alpha$$

b) *Intervalos de Confianza para la diferencia de las medias*

$$P\{\mu(s\Delta) - \mu(m\Delta) \in \bar{Z}(s\Delta) - \bar{Z}(m\Delta) \pm t'S_c\sqrt{|s - m|r^{-1}}\} = 1 - \alpha$$

c) *Intervalos de Confianza para una combinación lineal de medias*

$$P\left\{\sum_1^c d_j\mu(j\Delta) \in \sum_1^c d_jZ(j\Delta) \pm t'S_c\sqrt{\sum_{j=1}^c\left(\sum_{m=j}^c d_m\right)^2 r^{-1}}\right\} = 1 - \alpha$$

Ejemplo 3.1. Consideremos los datos del ejemplo 2.3, con $S_c^2 = 0{,}2440$, y $t' = t(49; 1 - \alpha/2) = 2{,}311$.

Los intervalos de confianza (para un nivel de 95 % cada uno) son:

a) para $\mu(7\Delta)$:

$$7{,}257 \pm t'\sqrt{0{,}2440}\sqrt{7/8} \quad \text{ó} \quad 7{,}257 \pm 1{,}0702$$

b) para la diferencia $\mu(7\Delta) - \mu(3\Delta)$:

$$7{,}257 - 7{,}0966 \pm t'\sqrt{0{,}2440}\sqrt{|7 - 3|/8} \quad \text{ó} \quad 0{,}1604 \pm 0{,}809$$

c) para el contraste $\dfrac{\mu(7\Delta) + \mu(6\Delta)}{2} - \dfrac{\mu(2\Delta) + \mu(\Delta)}{2}$

$$\frac{7{,}257 + 7{,}2033}{2} - \frac{7{,}1904 + 7{,}0414}{2} \pm t'\sqrt{0{,}2440}\sqrt{\frac{1}{8}\left(0 + \frac{1}{4} + 1 + \frac{1}{4}\right)}$$

$$\text{ó} \quad 0{,}1143 \pm 0{,}4954$$

3.4.2. Contrastes Múltiples

a) *Región de confianza para el vector de medias**

En este caso podemos aplicar el teorema de Scheffé y el Módulo Máximo. Utilizando el teorema de Scheffé tenemos:

$$P\left\{[\mu(\Delta), ..., \mu(c\Delta)] \in \mathop{\times}_{1}^{c} \left[\bar{Z}(j\Delta) \pm S_c\sqrt{\frac{cjf'}{r}}\right]\right\} \geqslant 1 - \alpha$$

Utilizando el teorema de Módulo Máximo tenemos:

$$P\left\{[\mu(\Delta), ..., \mu(c\Delta)] \in \mathop{\times}_{1}^{c} \left[\bar{Z}(j\Delta) \pm \frac{S_c jv'}{\sqrt{r}}\right]\right\} \geqslant 1 - \alpha$$

Utilizando el teorema de Módulo Máximo tenemos:

$$P\left\{[\mu(\Delta), ..., \mu(c\Delta)] \in \mathop{\times}_{1}^{c} \left[\bar{Z}(j\Delta) \pm \frac{S_c jv'}{\sqrt{r}}\right]\right\} \geqslant 1 - \alpha$$

b) *Intervalos de confianza para todas las diferencias de medias*

En este caso también se pueden aplicar los teoremas de Scheffé y Módulo Máximo.

---

* La notación $\mathop{\times}_{1}^{c}$ indica que los intervalos son calculados para todos los

$$Z(j\Delta), \quad \text{i.e.,} \quad \text{para} \quad j = 1, ..., c$$

Scheffé:

$$P\{\mu(s\Delta) - \mu(m\Delta) \in \bar{Z}(s\Delta) - \bar{Z}(m\Delta) \pm S_c\sqrt{f'c}|s - m|r^{-1}$$
$$\text{para toda} \quad s \text{ y } m\} \geqslant 1 - \alpha$$

M.M.:

$$P\left\{\mu(s\Delta) - \mu(m\Delta) \in \bar{Z}(s\Delta) - \bar{Z}(m\Delta) \pm \frac{S_c v'|s - m|}{\sqrt{r}}\right.$$
$$\left.\text{para toda } s \text{ y } m\right\} \geqslant 1 - \alpha$$

c) *Intervalos de confianza para todos los posibles contrastes*

Scheffé:

$$P\left\{\sum_1^c d_j\mu(j\Delta) \in \sum_1^c d_j\bar{Z}(j\Delta) \pm S_c\sqrt{\frac{f'c}{r}}\sqrt{\sum_{j=1}^c\left(\sum_{m=j}^c d_m\right)^2}\right.$$
$$\left.\text{para toda } (d_1, ..., d_c)\right\} = 1 - \alpha$$

M.M.:

$$P\left\{\sum_1^c d_j\mu(j\Delta) \in \sum_1^c d_j\bar{Z}(j\Delta) \pm S_c v' r^{-1/2}\left(\sum_{j=1}^c \sum_{m=j}^c d_m\right)\right.$$
$$\left.\text{para toda} \quad (d_1, ..., d_c)\right\} = 1 - \alpha$$

Ejemplo 3.2. Considerar los datos del ejemplo 2.3 en que $r = 8$; $c = 7$; $Q/q = 0{,}0305 = S_c^2/r$; el vector de medias es

$$[Z(\Delta), ..., Z(7\Delta)] = [7{,}041, 7{,}190, 7{,}096, 7{,}178, 7{,}078, 7{,}023, 7{,}257]$$

y los valores críticos son

$$f' = F_{.95}(4, 49) = 2{,}2 \quad \text{y} \quad v' = M_{.95}(7, 49) = 2{,}795$$

(A) *La región de confianza (al nivel 95 %) para el vector de medias:*

La región consiste de los intervalos simultáneos siguientes:

Intervalos de Confianza

Scheffé	Módulo Máximo
7,041 $\pm$ 0,687	7,041 $\pm$ 0,489
7,190 $\pm$ 0,971	7,190 $\pm$ 0,979
7,097 $\pm$ 1,189	7,096 $\pm$ 1,469
7,178 $\pm$ 1,373	7,178 $\pm$ 1,958
7,078 $\pm$ 1,535	7,078 $\pm$ 2,448
7,023 $\pm$ 1,682	7,078 $\pm$ 2,938
7,257 $\pm$ 1,817	7,257 $\pm$ 3,427

Se calculan inmediatamente los intervalos simultáneos para todos los contrastes.

(B) *Intervalos de confianza al 95 % para todos los posibles contrastes.*

Medias							*Intervalos de Confianza*	
$Z(\Delta)$	$Z(2\Delta)$	$Z(3\Delta)$	$Z(4\Delta)$	$Z(5\Delta)$	$Z(6\Delta)$	$Z(7\Delta)$	Scheffé	Módulo Máximo
7,041	7,190	7,096	7,178	7,078	7,023	7,257		
Coeficientes de contrastes								
d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6	d_7		
+1	−1	0	0	0	0	0	−0,149 $\pm$ 0,687	−0,149 $\pm$ 0,489
+1	0	−1	0	0	0	0	−0,055 $\pm$ 0,971	−0,055 $\pm$ 0,979
+1	0	0	−1	0	0	0	−0,137 $\pm$ 1,189	−0,137 $\pm$ 1,469
+1	0	0	0	−1	0	0	−0,036 $\pm$ 1,374	−0,036 $\pm$ 1,958
+1	0	0	0	0	−1	0	−0,162 $\pm$ 1,536	−0,162 $\pm$ 2,448
+1	0	0	0	0	0	−1	−0,216 $\pm$ 1,683	−0,216 $\pm$ 2,938
0	+1	−1	0	0	0	0	−0,094 $\pm$ 0,687	−0,094 $\pm$ 0,489
0	+1	0	−1	0	0	0	+0,012 $\pm$ 0,971	+0,012 $\pm$ 0,979
0	+1	0	0	−1	0	0	+0,112 $\pm$ 1.189	+0,112 $\pm$ 1,469
0	+1	0	0	0	−0	1	−0,013 $\pm$ 1,374	−0,013 $\pm$ 1,958
10	0	+1	−1	0	0	0	−0,067 $\pm$ 0,0687	−0,067 $\pm$ 0,489
10	+1	0	0	0	0	−1	−0,082 $\pm$ 1,536	−0,082 $\pm$ 2,448

Medias							Intervalos de Confianza	
$Z(\Delta)$	$Z(2\Delta)$	$Z(3\Delta)$	$Z(4\Delta)$	$Z(5\Delta)$	$Z(6\Delta)$	$Z(7\Delta)$	Scheffé	Módulo Máximo
7,041	7,190	7,096	7,178	7,078	7,023	7,257		
Coeficientes de contrastes								
d_1	d_2	d_3	d_4	d_5	d_6	d_7		
0	0	+1	0	−1	0	0	+0,019 ± 0,971	+0,019 ± 0,979
0	0	+1	0	0	−1	0	+0,017 ± 1.189	−0,107 ± 1,469
0	0	+1	0	0	0	−1	−0,160 ± 1,374	−0,160 ± 1,958
0	0	0	+1	−1	0	1	+0,101 ± 0,687	+0,101 ± 0,489
0	0	0	+1	0	−1	0	−0,025 ± 0,971	−0,025 ± 0,979
0	0	0	+1	0	0	−1	−0,078 ± 1,189	−0,078 ± 1,469
0	0	0	0	+1	−1	0	−0,125 ± 0,687	−0,125 ± 0,489
0	0	0	0	+1	0	−1	−0,179 ± 0,971	−0,179 ± 0,979
0	0	0	0	0	+1	−1	−0,054 ± 0,687	−0,054 ± 0,489
1/4	1/4	1/4	1/4	−1/3	−1/3	−1/3	−0,053 ± 1,071	−0,053 ± 0,763
1/7	1/7	1/7	1/7	1/7	1/7	1/7	7,145 ± 1.161	7.145 ± 0.828

3.5. APLICACION DE LOS TEOREMAS MODIFICADOS A PRUEBAS DE HIPOTESIS

Las siguientes pruebas de hipótesis corresponden a los intervalos de confianza presentados anteriormente.

3.5.1. Para una media

$$\text{Ho}: \mu(s\Delta) = a^*$$

Dejar:

$$T_c = [\bar{Z}(s\Delta) - a^*]S_c^{-1}\sqrt{r/s} = [\bar{Z}(s\Delta) - a^*]\sqrt{\frac{q}{sQ}}$$

T_c, bajo la hipótesis nula, tiene una distribución t con q grados de libertad.

3.5.2. Para el vector de medias

$$\text{Ho: } [\mu(\Delta), \mu(2\Delta), ..., \mu(c\Delta)] = (a_1^*, a_2^*, ..., a_c^*)$$

Dejar:

$$F_c = \left[r \sum_1^c [\bar{X}_{.j} - a_j^* + a_{j-1}^*]^2 \right] / cS_c^2 \quad \text{donde} \quad a_0^* = 0$$

F_c, bajo la hipótesis nula, tiene una distribución F con c y q grados de libertad.

3.5.3. Para la diferencia de dos medias

$$\text{Ho: } \mu(s\Delta) - \mu(m\Delta) = b^*$$

Dejar:

$$T_c' = [\bar{Z}(s\Delta) - \bar{Z}(m\Delta) - b^*]/[S_c\sqrt{|s - m|}]$$

T_c, bajo la hipótesis nula, tiene una distribución t con q grados de libertad.

3.5.4. Para una combinación lineal de medias

$$\text{Ho: } \sum_1^c d_j\mu(j\Delta) = e^*$$

Dejar:

$$T_c'' = \left[\sum_1^c d_j\bar{Z}(j\Delta) - e^* \right] \sqrt{r} \left[S_c \sqrt{\sum_1^c \left(\sum_{j=m}^c d_m \right)^2} \right]^{-1}$$

T_c, bajo la hipótesis nula, tiene una distribución t con q grados de libertad.

Ejemplo 3.3. Utilizando los datos del ejemplo 3.2, se pueden probar las hipótesis siguientes. (Debe recordarse que: $a = 1{,}493$, $S_c^2 = 0{,}2440$, $r = 8$; $q = 49$.)

(A) *Para una media* ($\alpha = 0{,}05$) (vea *3.5.1*)

$$\text{Ho}: \mu(2\Delta) = 5 \quad ; \quad \bar{Z}(2\Delta) = 7{,}190 \quad ; \quad T_c = \frac{7{,}190 - 5{,}0}{\sqrt{,2440}\sqrt{2/8}} = 8{,}867 \quad ;$$

$$t_{49,,95} = 2{,}311$$

Se puede rechazar Ho.

(B) *Para el vector de medias* ($\alpha = 0{,}05$) (vea *3.5.2*)

$$\text{Ho}: [\mu(\Delta), \mu(2\Delta), .., \mu(7\Delta)] = (5, 5, 5, 5, 5, 5, 5)$$

$$\bar{X} = (7{,}041, ,149, -,094, ,082, -,100, ,125, ,054)$$

$$F_c = \left[r \sum_{j=1}^{7} \left[\bar{X}_{.j} - a_j^* - a_{j-1}^* \right]^2 \right] / cS_c^2 = \frac{8(5{,}98)}{(7)(,2440)} = 28{,}01$$

Se puede rechazar Ho.

(C) *Para la diferencia de dos medias* ($\alpha = 0{,}05$)(vea *3.5.3*)

$$\text{Ho}: \mu(7\Delta) - \mu(\Delta) = 0 \quad ; \quad \bar{Z}(7\Delta) = 7{,}257 \quad ; \quad \bar{Z}(\Delta) = 7{,}041 \quad ;$$

$$T_c' = \frac{7{,}257 - 7{,}041}{\sqrt{(,2440)(7-1)}} = ,1785$$

No se puede rechazar Ho.

(D) *Para una combinación lineal de medias* ($\alpha = 0{,}05$) (vea *3.5.4*)

$$\text{Ho}: \sum_{j=1}^{7} d_j \mu(j\Delta) = 0$$

donde

$$d_1 = d_2 = d_3 = d_4 = 1/4 \quad \text{y} \quad d_5 = d_6 = d_7 = -1/3$$

$$T_c' = \frac{\sqrt{8}\left(\dfrac{\bar{Z}(\Delta) + \bar{Z}(2\Delta) + \bar{Z}(3\Delta) + \bar{Z}(4\Delta)}{4} - \dfrac{\bar{Z}(5\Delta) + \bar{Z}(6\Delta) + \bar{Z}(7\Delta)}{3}\right)}{\sqrt{,2440\left(0 + \dfrac{9}{16} + \dfrac{1}{4} + \dfrac{1}{16} + 1 + \dfrac{4}{9} + \dfrac{1}{9}\right)}} =$$

$$= -,1946$$

No se puede rechazar Ho.

4. Series de Tiempo Esféricamente Cambiables (E.C.)

Para la utilización de los teoremas de la Sección Tres, son necesarias ciertas condiciones mínimas. Por ejemplo, las $X's$ deben ser independientes y normales. Estas condiciones son suficientes pero no necesarias, como se demostrará enseguida.

Definición 4.1. Una serie de tiempo $\{Y_n : n \geqslant 1\}$ es F.C. si para cada k, cada

$$i_1 < \cdots < i_k$$

y cada matriz ortogonal $\tilde{C}_K$,

$$(Y_1, \ldots, Y_K)' \stackrel{d}{=} \tilde{C}_K(Y_{i_1}, \ldots, Y_{i_k})'$$

es decir, los dos vectores tienen la misma función de distribución.

En los siguientes ejemplos se puede apreciar que todos satisfacen la definición anterior.

Ejemplo 4.1. $Y_1, \ldots, Y_n, \ldots$ i.i.d. $N(0, \sigma^2)$.

Ejemplo 4.2. $Y_1, \ldots, Y_n, \ldots$ son condicionalmente i.i.d. $N(0, W)$ y

$$W \sim J(\cdot) \quad \text{con} \quad J(w) = \frac{w}{1 + w} \quad ; \quad w > 0$$

Es importante observar que del último ejemplo es posible obtener una distribución F de la siguiente forma:

Consideremos el ejemplo 4.3 anterior con $J(w) = 1 - e^{-w}$, para $w > 0$. Así tenemos:

$$P\left(2\left[\sum_1^4 Y_j^2\right]\left[\sum_5^{12} Y_j^2\right]^{-1} \leqslant z \middle| W = w\right) = F(4, 8, z) \quad ; \quad \text{si} \quad w > 0$$

Luego podemos concluir que incondicionalmente

$$(2)\left[\sum_2^4 Y_j^2\right]\left[\sum_5^{12} Y_j^2\right]^{-1} \sim F(4, 8)$$

Lord (1954) y Kelker (1970) han indicado que lo anterior puede ser generalizado con el siguiente teorema.

Teorema 4.1. Si definimos $\{Y_n\}$ como una serie de tiempo E.C., finita o infinita; se tiene que

$$k(m-k)^{-1}\left[\sum_1^k Y_j^2\right]\left[\sum_{k+1}^{m} Y_j^2\right]^{-1} \sim F(k; m-k)$$

Anteriormente, Schoenberg (1938) había mostrado también que el ejemplo 4.3 anterior puede ser generalizado con el siguiente teorema.

Teorema 4.2. Si definimos $\{Y_n\}$ como una serie de tiempo infinita y E.C., luego existe una f.d. $J(\cdot)$ con $J(0) = 0$; tal que para toda n y para toda $X_1, ..., X_n$ se cumple que:

$$P\{X_1 \leqslant x_1; ..., X_n \leqslant x_m\} = \int_0^\infty \prod_1^n \Phi(x_j w^{-1/2}) dJ(w)$$

Así tenemos que una serie de tiempo infinita y E.C. es siempre una mixtura de variancias de normales i.i.d. con media cero. Para el caso de series finitas el resultado anterior no es válido; pero para ambos casos, es decir, series finitas e infinitas, se tiene el siguiente teorema.

Teorema 4.3. Para series de tiempo E.C., finitas o infinitas,

$$Y = (Y_1, ..., Y_K)$$

i) tiene media 0, si el primer momento existe, y

ii) tiene matriz de variancias y covariancias la cual es una constante múltiple de la matriz identidad de orden k, (es decir, aI_k) si los segundos momentos existen.

Se puede observar que debido al teorema 5.2, en el caso de series infinitas, se tiene una estructura condicional más detallada.

Otro importante teorema de las series infinitas es el siguiente.

Teorema 4.4. Sea $\{Y_n\}$ una serie de tiempo infinita y E.C.; luego para cada k e $Y = (Y_1, ..., Y_k)'$, se tiene que:

i) el vector de medias condicionales existe y es igual al vector nulo;

ii) la matriz de variancias y covariancias condicionales existe y es de la forma aI_k, como se definió anteriormente; y

iii) Y es condicionalmente normal.

Utilizando los teoremas 4.1 y 4.2 podemos enunciar el siguiente teorema.

Teorema 4.5. Si decimos $\{X_{ij} - \mu_j : l \leqslant i \leqslant n; i \leqslant j \leqslant c\}$ es E.C., luego todos los resultados de las Secciones Tres y Cuatro son válidos es decir, intervalos de confianza y pruebas de hipótesis.

Aquí podemos concluir, que los «errores» no necesariamente deben ser i.i.d. Es suficiente tener que la totalidad de los errores para el grupo de pacientes sean E.C.

A propósito, es conveniente presentar una simple formulación en términos de los pacientes individuales, la cual cumpla exacta o aproximadamente la propiedad de E.C.

Tomando como base el cuadro 2.2 de la Sección Dos podemos introducir algunas modificaciones pertinentes. Tomemos $\{W_1, ..., W_n\}$ y $\{[Z_j^*(t): t \geqslant 0]; j = 1, 2, ..., n\}$ estadísticamente independientes, donde las $\{Z_j^*(t)\}$ poseen una distribución como se definió en la primera sección y $W_1, ..., W_n$ i.i.d. $J(\cdot)$ con $J(0) = 0$. Ahora podemos definir $Z_j(t) = \mu(t) + \sqrt{W_j} Z_j^*(t)$.

Luego, si tomamos las diferencias, X_{ij}, obtenemos el cuadro 2.2 donde las $\mu_j's$ fueron definidas anteriormente y las $W_j\Delta$ son las variancias condicionales.

Utilizando estas modificaciones podemos enunciar los siguientes lemas.

Lema 4.6.

i) $\{[X_{ij} - \mu_j]/\sqrt{W_i\Delta}: 1 \leqslant i \leqslant n; 1 \leqslant j \leqslant c\}$ son condicionalmente i.i.d., dado $W^{(r)} = (W_1, ..., W_r)'$;

ii) $\{[X_{il} - \mu_1, ..., X_{ic} - \mu_c]; i = 1, 2, ..., n\}$ son series de tiempo i.i.d. E.C.; y

iii) $\{X_{ij} - \mu_i: 1 \leqslant i \leqslant n, 1 \leqslant j \leqslant c\}$ no es E.C.

Este último punto del teorema nos indica que los resultados de la Sección Tres no son aplicaciones exactas.

Para tratar de obtener la robustez, se puede utilizar la definición 2.1 presentada en la Sección Dos. Luego cabe hacer la pregunta: ¿está muy cerca T de satisfacer la propiedad de E.C.?

Utilizando el teorema 4.2, tenemos que los puntos i) y ii) del teorema 4.3 e i) y iii) del teorema 4.4 se cumplen para T. Sin embargo, el punto ii) del teorema 4.4 se cumple únicamente en sentido asintótico. Así podemos concluir que los elementos fuera de la diagonal de B no llegan a ser ceros. Sin embargo, estos elementos tienen una propiedad muy interesante que se da a continuación en el siguiente lema.

Lema 4.7. Utilizando la misma notación del teorema 2.2 y el siguiente teorema 4.8, tenemos:

$$4\sigma_{ij}(W^{(4)}) \stackrel{d}{=} (w_1 + w_2 - w_3 - w_4)/4 \quad \text{para cada} \quad i \neq j$$

Esto nos da un resultado asintótico de importancia, pues si consideramos $\{\tilde{D}_r^*: r = 4, 8, 16, 32\}$, es decir, utilizando diseños factoriales 2^m y si definimos $\tilde{D}_r = \frac{1}{r}\tilde{D}_r^*$, como se utilizó en la definición 2.1 para $r = 4$, se obtiene el siguiente resultado relacionado con la mencionada robustez.

Teorema 4.8. Supóngase que el segundo momento existe y que $T^{(r)}$ está adecuadamente relacionada a $\tilde{D}\tilde{X}$, para c fija y $r = 4, 8, 16, ...$; y $W^{(r)} = (W_1, ..., W_r)'$. Entonces la matriz de variancias y covariancias condicionales de $T^{(r)}$ tiene las siguientes propiedades:

i) $r\sigma_{ij}$ tiende en probabilidad a $\mu_j = \int_0^\infty w dJ(w)$; y

ii) $r\sigma_{ij}$ (para $i \neq j$) tiende a cero en probabilidad.

Con base en este teorema y experiencia con los estadísticos usados en la inferencia, es razonable suponer que los procedimientos anteriores son robustos si se aplican a $\{L_{ij}: 1 \leqslant i \leqslant r,\ 1 \leqslant j \leqslant c\}$, donde, $L_{ij} = \bar{X}_{j\cdot}$; S_c^2 es reemplazada por Qr/q en los resultados de la Sección Tres.

5. Problemas no resueltos.

Por supuesto existen una serie de problemas, aún no resueltos, referentes al tema central de este artículo, los cuales podrían centrarse específicamente en preguntas sobre robustez y modificaciones del modelo, así por ejemplo:

a) *Robustez.* ¿Qué resultados específicos de robustez pueden ser establecidos? ¿Qué pasa cuando $J(\cdot)$ es una función Gamma, o Chi, o Pareto?

b) *Extensión a casos de dos o más muestras.* ¿Cómo puede extenderse esta metodología para casos de dos o más muestras?

c) *Procedimientos de muestreo.* ¿Cómo pueden ser modificados estos procedimientos para incorporar otros tipos de muestreo no uniformes? ¿Cuáles son los tipos de muestreo óptimos?

d) *Datos perdidos.* En la práctica, casi siempre una porción considerable de los datos se pierden por diferentes razones. Esto no se tomó en consideración en este artículo. ¿Qué modificaciones son necesarias cuando se presenta esta situación?

e) *Regresión paramétrica.* Los casos de una función media constante y de una función media lineal fueron tratados aquí. Sin embargo, basándose en los datos y otras consideraciones, podría ser importante considerar otras formas funcionales paramétricas no-lineales para $\mu(\cdot)$ o polinomiales. ¿Cuáles formas pueden ser incorporadas adecuadamente a los procedimientos desarrollados?

f) *Un modelo mixto.* Algunas de las discusiones de los datos sugieren que: algunos pacientes permanecen por arriba (o debajo) del promedio total, y su variabilidad es aproximadamente proporcional a esta desviación. Esto sugiere un modelo de la forma $Z_j(t) = \mu(t) + V_j + \sigma V_j Z_j^*(t)$ donde las V's son variables aleatorias. ¿Cómo podría tratarse este modelo mixto Bayesiano-homocedasticidad?

BIBLIOGRAFIA

BELL, C. B.; WOODROFFE, M. F., y AVADHANI, T. V. (1970): «Nonparametric inference for stochastic processes» in *Nonparametric Techniques in Statistical Interence*, Ed. by Madan Lal Puri, Cambridge University Press.

BELL, C. B.; RAMIREZ, F., y SMITH (ERIC) (1980): «Wiener-Levy Models, Spherically Exchangeable Time Series and Simultaneous Inference on Growth Curve Analysis» in *Asymptotic Theory of Statistical Tests and Estimation*, pp. 127-146, Ed. by I. M. Chakravarti, Academic Press.

KELKER, DOUGLAS (1970): «Distribution theory of spherical distributions and a location-scale parameter generalization» *Sankhya:* Series A, 32, 419-430.

KELKER, DOUGLAS (1971): «Infinite divisibility and variance mixtures of the normal distribution», *Ann. Math. Statist.*, 42, 824-827.

LORD, R. D. (1954): «The use of Hankel transforms in statistics».

MILLER, RUPERST G., Jr., (1966): *Simultaneous Statistical Inference*, McGraw-Hill Book Co., New York.

MILLER, RUPERT G., Jr. (1977): «Developments in multiple comparisons. 1966-76», *JASA*, 72, 779-788.

SCHOENBERG, I. J. (1938): «Metric spaces and completely monotone functions», *Ann. Math.*, 39, 811-841.

SPOJTVOLL, EMIL, y STOLINE, MICHAEL R. (1973): «An extension of the *T* method of multiple comparison to include cases with unequal samples sizes», *JASA*, 68, 975-978.

STOLINE, MICHAEL R. (1978): «Tables of the Studentized Augmented Range and Applications to Problems of Multiple Comparison», *JASA*, 73, 656-660.