



TRABAJO FIN DE MASTER EN BIOESTADÍSTICA

**ESTIMACIÓN BAYESIANA DE LA
PREVALENCIA DE MAMITIS
SUBCLÍNICA EN UNA
POBLACIÓN DE VACUNO DE
LECHE ESPAÑOLA**

JULIO 2022

Javier López Paredes

Tutoras: Rosario Susi García y Julia Amador Pacheco

AGRADECIMIENTOS

Gracias a las Doctoras Rosario Susi García y Julia Amador Pacheco por su ayuda en este trabajo y por su comprensión y paciencia para su corrección, demostrando una inestimable dedicación y cuidado por su trabajo.

Gracias a la Confederación Nacional de Asociaciones de Frisona Española (CONAFE) por la cesión de los datos para su utilización en este Trabajo Fin de Máster, así como a todos los ganaderos por su trabajo diario -sine agricultura nihil-.

A Raquel Y a Luis

"Confía en el tiempo, que suele dar dulces salidas a muchas amargas dificultades".

Don Quijote de la Mancha

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	iv
INDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABLAS	xi
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Introducción general.....	3
1.2. Sensibilidad, especificidad y prevalencia.....	3
1.3. El enfoque bayesiano	4
1.3.1. Principales ventajas y diferencias de la estadística bayesiana frente al enfoque frecuentista.....	5
1.3.2. Pasos a seguir en la aplicación de la estadística bayesiana	6
1.3.3. Distribución a priori, función de verosimilitud y distribución a posteriori.....	6
1.3.4. Distribuciones utilizadas en el estudio	7
1.3.5. Métodos Montecarlo Cadenas de Markov (MCMC) y muestreador de Gibbs	9
1.4. Mamitis.....	10
1.4.1. Descripción general de mamitis y métodos de diagnóstico	10
1.4.2. Mamitis subclínica en vacuno de leche, prevalencia y efectos adversos	11
2. OBJETIVOS.....	12
3. DESARROLLO DEL TRABAJO Y PRINCIPALES RESULTADOS	13
3.1. MATERIAL Y MÉTODOS	13
3.1.1. Descripción de los datos.....	13
3.1.2. Estimación de la prevalencia de mamitis subclínica en ausencia de Gold standard	14
3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24

3.2.1.	Distribuciones posteriores de cada periodo para la prevalencia, y las sensibilidades y especificidades de las dos pruebas diagnósticas.....	24
3.2.2.	Diagnóstico de convergencia.	26
3.2.3.	Análisis de sensibilidad.....	34
3.2.4.	Discusión de los resultados	38
4.	CONCLUSIONES.....	39
5.	BIBLIOGRAFÍA.....	41
6.	APÉNDICES	47
6.1.	Código R para la elicitación de parámetros	47
6.1.1.	A partir de dos cuantiles.....	47
6.1.2.	En caso de utilizar la distribución posterior del periodo anterior	47
6.1.3.	En caso de utilizar la media y la varianza	47
6.2.	Código Winbugs para la ejecución del modelo.....	47
6.2.1.	Modelo general.....	47
6.2.2.	Estimación valores predictivos.....	47
6.3.	Tabla resumen revisión bibliográfica.....	48
6.4.	Gráficos de autocorrelación	50
6.4.1.	Periodo 1	50
6.4.2.	Periodo 2	51
6.4.3.	Periodo 3.	52
6.5.	Valores predictivos de las pruebas diagnósticas para cada periodo.....	53
6.6.	Análisis de sensibilidad II. Utilización de distribución a priori no informativa para la prevalencia en el primer periodo.	54

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Función de masa de probabilidad de una distribución Beta(α,β).....	7
Figura 2. Función de masa de probabilidad de la Distribución Binomial	8
Figura 3. Esquema general metodología.....	16
Figura 4. Esquema del proceso de elicitación de los parámetros de las distribuciones a priori para cada uno de los periodos.	17
Figura 5. Distribución Beta(1,59;3,73) considerada como distribución a priori para la prevalencia de mamitis subclínica.	18
Figura 6. Distribución a priori Beta(5,53;1,58) para la sensibilidad de test de California (Se_1)	19
Figura 7. Distribución a priori Beta(2,24;2) para la especificidad de test de California (Sp_1)	19
Figura 8. Distribución a priori Beta(3,39;2,11) para la sensibilidad de RCS (Se_2)	20
Figura 9. Distribución a priori Beta(20,94;2,11) para la especificidad de RCS (Sp_2).....	20
Figura 10. Distribuciones de probabilidad a posteriori posteriores de la sensibilidad y la especificidad de la prueba diagnóstica 1 (Se_1 y Sp_1) para cada uno de los periodos (periodo 1, periodo 2 y periodo 3).....	25
Figura 11. Distribuciones de probabilidad a posteriori de la sensibilidad y la especificidad de la prueba diagnóstica 2 (Se_2 y Sp_2) para cada uno de los periodos (periodo 1, periodo 2 y periodo 3).....	26
Figura 12. Distribuciones de probabilidad posteriores de la prevalencia para cada uno de los periodos (periodo 1, periodo 2 y periodo 3).	26
Figura 13. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 1.....	28
Figura 14. Gráfico de cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 1.....	28
Figura 15. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 1.....	29

Figura 16. Gráfico de cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 1.....	29
Figura 17. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica (π) en el periodo 1.	29
Figura 18. Gráfico de Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica (π) en el periodo 1.	29
Figura 19. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas a posteriori simuladas para la Sensibilidad (Se_1) y la especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 1.	30
Figura 20. Gráfico de cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 2.....	30
Figura 21. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 2.....	31
Figura 22. Gráfico de Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 2.....	31
Figura 23. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica en el periodo 3.....	31
Figura 24. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica en el periodo 3.....	32
Figura 25. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 3.....	32
Figura 26. Gráfico de cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 3.....	32
Figura 27. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 3.....	33
Figura 28. Gráfico de Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 3.....	33
Figura 29. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica en el periodo 3.....	33

Figura 30. Gráfico de Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica en el periodo 3	33
Figura 31. Gráfico de cajas y bigotes de las distribuciones posteriores de cada uno de los parámetros estudiados para el periodo 1 mediante el método de elicitación a partir de cuantiles y del método de elicitación a partir de la media y la varianza (se indica con * en la leyenda los valores obtenidos en el método de elicitación a partir de la media y la varianza).....	36
Figura 32. Gráfico de cajas y bigotes de las distribuciones posteriores de cada uno de los parámetros estudiados para el periodo 2 mediante el método de elicitación a partir de cuantiles y del método de elicitación a partir de la media y la varianza (se indica con * en la leyenda los valores obtenidos en el método de elicitación a partir de la media y la varianza).....	37
Figura 33. Gráfico de cajas y bigotes de las distribuciones posteriores de cada uno de los parámetros estudiados para el periodo 3 mediante el método de elicitación a partir de cuantiles y del método de elicitación a partir de la media y la varianza (se indica con * en la leyenda los valores obtenidos en el método de elicitación a partir de la media y la varianza).....	37
Figura 34. Gráfico de autocorrelación muestras de la distribución posterior de los parámetros del periodo 1.	50
Figura 35. Gráfico de autocorrelación muestras de la distribución posterior de los parámetros del periodo 2.	51
Figura 36. Gráfico de autocorrelación muestras de la distribución posterior de los parámetros del periodo 3.	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultado de test y diagnóstico de referencia.	3
Tabla 2. Efectos incluidos en el impacto económico de los casos de mamitis (Seegers, Fourichon, & Beaudeau, 2003).	11
Tabla 3. Número de datos según el resultado de cada una de las pruebas diagnósticas (T1: diagnóstico en granja y T2: recuento de células somáticas) dividido en 3 periodos de tiempo (2013-2015,2016-2018,2019-2020).	14
Tabla 4. Cuantiles 0,025 y 0,975 de las distribuciones a posteriori del periodo 1 y 2 y los hiperparámetros de las distribuciones beta a priori para el periodo 2 y 3 obtenidas a partir de ellos.	21
Tabla 5. Media, desviación estándar, cuantil 0,025 ($q_{0,025}$), mediana ($q_{0,50}$) y cuantil 0,975 ($q_{0,975}$) de las distribuciones a posteriori de cada uno de los periodos de tiempo para la sensibilidad (Se), especificidad (Sp) para el diagnóstico en granja (1) y para el diagnóstico por recuento de células somáticas (2) y la prevalencia (π).	25
Tabla 6. Criterio de Geweke para la sensibilidad del diagnóstico en granja (Se1), la especificidad del diagnóstico en granja (Sp1), la sensibilidad del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas (Se2), la especificidad del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas (Sp2) y la prevalencia de mamitis subclínica para cada una de las cadenas (1, 2 y 3) en cada uno de los periodos de tiempo (2013-2015, 2016-2018 y 2019-2020).	27
Tabla 7. Criterio de Gelman Rubin (PSRF) de cada uno de los parámetros de estudio en cada uno de los tres periodos de tiempo.	27
Tabla 8. Hiperparámetros de la distribución utilizada como a priori (α, β) para cada periodo, media, desviación estándar, cuantil 0,025 ($q_{0,025}$), mediana ($q_{0,50}$) y cuantil 0,975 ($q_{0,975}$) de las distribuciones a posteriori de cada uno de los periodos de tiempo para la sensibilidad (Se), especificidad (Sp) para el diagnóstico en granja (1) y para el diagnóstico por recuento de células somáticas (2) y la prevalencia (π).	34
Tabla 9. Criterio de Geweke para la sensibilidad del diagnóstico en granja (Se ₁), la especificidad del diagnóstico en granja (Sp ₁), la sensibilidad del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas (Se ₂), la especificidad del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas (Sp ₂) y la prevalencia de mamitis subclínica para cada una de las cadenas (1,2 y 3) en cada uno de los periodos de tiempo (2013-2015, 2016-2018 y 2019-2020).	35

Tabla 10. Criterio de Brook-Gelman-Rubin (PSRF) de cada uno de los parámetros de estudio en cada uno de los tres periodos de tiempo.....	35
Tabla 11. Criterio de desviación de la información (DIC) para cada uno de los métodos de elicitación en cada uno de los periodos.....	38
Tabla 12. Resumen de revisión bibliográfica para la prevalencia de mamitis subclínica en primera lactación (π), la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) del diagnóstico mediante test de California y la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas.....	48
Tabla 13. Valores predictivos positivos para el diagnóstico en granja (VPP_1) y para el recuento de células somáticas (VPP_2) y valores predictivos negativos para el diagnóstico en granja (VPN_1) y para el recuento de células somáticas (VPN_2) y criterio de Geweke para cada una de las 3 cadenas, y el criterio de Brooks-Gelman-Rubin (PSRF).....	53
Tabla 14. Media, desviación estándar, cuantil 0,025 ($q_{0,025}$), mediana ($q_{0,50}$) y cuantil 0,975 ($q_{0,975}$) de las distribuciones a posteriori de cada uno de los periodos de tiempo para la sensibilidad (Se), especificidad (Sp) de para el diagnóstico en granja ($_1$) y para el diagnóstico por recuento de células somáticas ($_2$) y la prevalencia (π).....	54

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue la estimación de la prevalencia de mamitis subclínica en una población de vacuno de leche en España a partir de la información de 321 ganaderías con un total de 33.182 vacas. Para ello se utilizaron dos pruebas diagnósticas, el diagnóstico en granja confirmado mediante test de California y el recuento de células somáticas (RCS). Se estimaron, además de la prevalencia de mamitis subclínica, la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas diagnósticas mediante la implementación de metodología bayesiana. Para ello se dividió a la población en tres periodos de tiempo (2013-2015, 2016-2018 y 2019-2020) y se utilizó un proceso iterativo para la elicitación de los hiperparámetros de las distribuciones a priori utilizando las distribuciones posteriores del periodo inmediatamente anterior, excepto para la elicitación de los hiperparámetros de las distribuciones a priori del primer periodo donde se utilizó la información recogida en la bibliografía. Así, se asumieron distribuciones Beta para la prevalencia, sensibilidad y especificidad y una distribución multinomial para las verosimilitudes. Se realizaron análisis de sensibilidad para estimar el impacto de las distribuciones a priori en los resultados obtenidos. La prevalencia media estimada en la población fue de entre el 5% (4,2%-7,5%) y el 15,7% (6,4%-38,7%). El diagnóstico en granja obtuvo altos valores medios de sensibilidad (87%-89%) y una baja o moderada especificidad media (54,3%-64,5%), mientras que el recuento de células somáticas se mostró como una prueba de alta especificidad, con valores medios entre un 96,4% y un 97,7%, pero con una sensibilidad baja o moderada, con resultados medios de entre el 47,3 y el 79,1%. Por tanto, las dos pruebas se muestran como complementarias para un correcto diagnóstico de mamitis subclínica, una de alta especificidad (RCS) y otra de alta sensibilidad (diagnóstico en granja), pudiendo ser utilizada RCS para un primer cribado y el diagnóstico en granja mediante confirmación con test de California como confirmación de los casos.

ABSTRACT

This work applied the Bayesian approach to estimate the prevalence of subclinical mastitis in a Spanish population which included data from 321 herds and 33.182 cows. For this estimation two tests were used: diagnosis by farmers or vets with California test confirmation and somatic cell count (SCC). In addition, sensitivity and specificity of those tests were estimated. Data was divided in 3 periods (2013-2015, 2016-2018, and 2019-2020) and an iterative process was implemented for the elicitation of the hyperparameters of the prior distributions of prevalence, and sensitivity and specificity of the two tests. Beta distributions were used for the distributions of prevalence, and sensitivity and specificity of the tests, and multinomial distribution as likelihood's functions. Prevalence of subclinical mastitis was from 5% (4.2%-7.5%) to 15.7% (6.4%-38.7%). Farmers or vets' diagnosis with California test conformation showed high average sensitivity (84%-89%) and low or moderate average specificity (54.3%-64.5%). On other hand, somatic cell count showed high average specificity (96.4-97.7%) and low or moderate sensitivity (47.3-79.1%). For instance, the use of the two tests should be complementary for the diagnosis of subclinical mastitis, firstly with the use of somatic cells count and secondly using California test for the positives' confirmations.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción general

Se define prueba diagnóstica como cualquier proceso, más o menos complejo, que pretenda determinar en un paciente la presencia de cierta condición, supuestamente patológica, no susceptible de ser observada directamente (Morales & Zárate, 2004).

1.2. Sensibilidad, especificidad y prevalencia

Para la evaluación de la fiabilidad de una prueba diagnóstica, las dos medidas utilizadas más habitualmente son la sensibilidad y la especificidad. La sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente (como positivo) a un individuo enfermo, mientras que la especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano (como negativo en la prueba diagnóstica). La Tabla 1 muestra los posibles resultados de una prueba (test) a partir de la cual se describen los dos conceptos.

Tabla 1. Resultado de test y diagnóstico de referencia.

Diagnóstico de referencia			
Resultado test diagnóstico	Enfermo	Sano	
Positivo	VP(N ₁₁)	FP(N ₀₁)	VP+FP = POSITIVOS AL TEST
Negativo	FN(N ₁₀)	VN(N ₀₀)	FN+VN = NEGATIVOS AL TEST
	VP+FN = ENFERMOS	FP+VN= SANOS	

- Verdadero Positivo (VP): número de individuos que siendo enfermos dan un resultado positivo en el test.
- Falso positivo (FP): número de individuos que siendo sanos dan un resultado positivo en el test.
- Falso negativo (FN): número de individuos que siendo enfermos dan un resultado negativo en el test.
- Verdadero negativo (VN): número de individuos que siendo sanos dan resultado negativo en el test.

Se calcula la sensibilidad (Se) como:

$$Se = VP / (VP + FN) \text{ Siendo } 1-Se \text{ la proporción de falsos negativos.}$$

Se calcula la especificidad (Sp) como $Sp = VN / (VN + FP)$, y $1-Sp$ la proporción de falsos positivos.

Se define la mejor prueba como aquella que tenga altos, tanto los valores de sensibilidad como de especificidad. No obstante, en enfermedades graves donde no tratar a un individuo puede suponer graves consecuencias, suele primar la sensibilidad, evitando un porcentaje de falsos negativos (individuos que no reciban un tratamiento necesario). Mientras que, en situaciones de enfermedades menos graves con pruebas de carácter invasivo, suele primar la especificidad, con un menor porcentaje de falsos positivos. En una situación práctica, en primer lugar, se utiliza una prueba de alta sensibilidad para asegurar que identificamos a todos los enfermos y, posteriormente, se realiza una prueba de alta especificidad en los positivos a la primera prueba, como confirmación de la enfermedad (descartar a los falsos positivos en la primera prueba). Otro de los conceptos claves a abordar, e independiente de sensibilidad y especificidad, es la prevalencia (π) de una enfermedad. Esta se define como la proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población de estudio o la probabilidad de padecer una enfermedad, por lo que los valores de sensibilidad y especificidad solo harán referencia a las técnicas diagnósticas y el de prevalencia a la población de estudio.

1.3. El enfoque bayesiano

La estadística bayesiana se basa en el uso de la probabilidad (posibilidad de que suceda un fenómeno o un hecho, dadas determinadas circunstancias) como medida de certidumbre, es decir del grado de creencia que tiene la ocurrencia de un suceso (Blasco & Blasco, 2017). El origen de la estadística bayesiana es el **teorema de Bayes**, publicado en 1763, que expresa la probabilidad de que ocurra un suceso A dado que ha ocurrido un suceso B, en función de la probabilidad de que haya ocurrido el suceso B dado que ha ocurrido el suceso A.

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} = \frac{P(B|A) \times P(A)}{P(B)} \quad \text{con } P(B) > 0$$

Una interpretación de este teorema es que permite actualizar la probabilidad de ocurrencia del suceso A una vez conocida la de B (ha ocurrido el suceso B), pudiéndose calcular así la probabilidad de A condicionada a que ha ocurrido B, $P(A|B)$ y obtener nuevas distribuciones, (Silva & Benavides, 2001) aprovechando el conocimiento de la certeza de un suceso previo. Kendal & Bucland (1971) definen inferencia Bayesiana como una forma de inferencia que considera los parámetros como variables aleatorias poseedoras de una distribución a priori que refleja el estado de conocimiento. La inclusión de este conocimiento previo es una de las fortalezas de la estadística bayesiana frente a la estadística frecuentista, lo que ha sido también uno de los puntos más atacados de esta metodología puesto que incluye una parte “subjetiva” de conocimiento. Uno de los conceptos claves, por tanto, es la definición de variable aleatoria, pudiendo definirla como una función matemática de un experimento aleatorio, siendo un experimento aleatorio un fenómeno cuyos resultados se deben completamente al azar, es decir, que se pueden obtener resultados diferentes bajo las mismas condiciones.

1.3.1. Principales ventajas y diferencias de la estadística bayesiana frente al enfoque frecuentista

Cox (2006) describe las principales diferencias de la estadística bayesiana y la estadística frecuentista. La estadística frecuentista proporciona soluciones para problemas específicos a partir de un modelo general, generando solo soluciones exactas para casos muy limitados, representando como los posibles resultados si se repitiera el experimento en las mismas condiciones. En muchos casos la estadística frecuentista necesita de aproximaciones a soluciones asintóticas que, dependiendo del número de datos, pueden no ser adecuadas. En la estadística frecuentista, en la mayoría de los casos, no se puede considerar una aplicación del concepto frecuencia como probabilidad y se introducen medidas de seguridad como p-valores o intervalos de confianza.

En el caso de la estadística bayesiana, se combina la información a priori con los datos disponibles para la obtención de una distribución posterior, sobre la que obtener conclusiones. La principal desventaja que explica Cox (2006) es la determinación de la distribución a priori, así como el peso que se le da a ese conocimiento previo, bien sea de forma subjetiva o mediante la utilización de distribuciones no informativas. Silva & Benavides (2001) describen las siguientes ventajas del enfoque bayesiano frente al enfoque frecuentista:

1. No está lastrado por el tamaño muestral en el sentido de que, si éste es pequeño, el impacto informativo también lo será, pero, en cualquier caso, cuanto mayor sea, más adecuadamente se podrá valorar la realidad que esa muestra representa.
2. Lejos de operar en un vacío total de información, el modelo de análisis bayesiano exige contemplar formal y explícitamente el conocimiento previo.
3. Valora la credibilidad o verosimilitud de las hipótesis en lugar de obligarnos a adoptar decisiones dicotómicas sobre ellas, de manera que nos permite «poner al día» la opinión que una hipótesis nos merece a la luz de nuevos datos.

Depaoli et al. (2017) describen las posibles acciones (WAMBS-checklist, When to worry and how to Avoid the Misuse of Bayesian Statistics) ante las posibles dificultades que pueda plantear la aplicación de la estadística bayesiana como la influencia de las distribuciones a priori, la malinterpretación de los resultados y un reporte incorrecto de los mismos. En su checklist, Depaoli incluye, (a) problemas para verificar antes de estimar el modelo, (b) problemas para verificar después de estimar el modelo, pero antes de interpretar los resultados, (c) comprender la influencia de los previos, y (d) acciones para tomar después interpretando resultados.

1.3.2. Pasos a seguir en la aplicación de la estadística bayesiana

De acuerdo con Gelman et al. (2013) a la hora de aplicar la estadística bayesiana se han de seguir los siguientes pasos:

1. Establecer un modelo de probabilidad, que combine de forma consistente el conocimiento previo y los datos.
 - 1.1. Definición de la distribución a priori, elicitación.
 - 1.1.1. Informativa
 - 1.1.2. Débilmente informativa
 - 1.1.3. No informativa
 - 1.2. Definición del modelo conjunto que combine los datos (función de verosimilitud) y el conocimiento previo (distribución a priori)
2. Actualización del modelo.
 - 2.1. Obtención de la distribución posterior.
 - 2.2. Interpretar de forma apropiada la distribución posterior.
3. Evaluar el ajuste del modelo y las implicaciones de la distribución a priori.

1.3.3. Distribución a priori, función de verosimilitud y distribución a posteriori

La estadística bayesiana, por tanto, realiza inferencia sobre un modelo que combina los datos (D) con el conocimiento previo (distribución a priori), de tal forma que la obtención de la distribución a posteriori se realiza a partir de:

$$P(D, \theta) = P(D | \theta) \times P(\theta) = P(\theta | D) \times P(D)$$

Donde la probabilidad a posteriori dados los datos es

$$P(\theta | D) = \frac{P(D | \theta)P(\theta)}{P(D)}$$

Donde:

$$P(D) = \int P(D | \theta) \times P(\theta) d\theta \text{ si es continua y } P(D) = \sum P(D | \theta) \times P(\theta) \text{ si es discreta}$$

Por tanto,

$$P(\theta | D) = c \times P(D | \theta) \times P(\theta).$$

Donde

$P(\theta)$, distribución a priori de θ indica qué sabemos de θ sin conocimiento de los datos muestrales.

$P(\theta | D)$, distribución a posteriori de θ dado D, indica qué sabemos de θ una vez conocidos los datos muestrales.

La constante c tiene como utilidad normalizar la suma o la integral para que sea igual a uno.

Si conocemos los datos muestrales D ; entonces $P(D|\theta)$ puede ser considerada una función de θ y entonces vista como función del parámetro, es la función de verosimilitud de θ dado D y se escribe $L(\theta;D)$ y podemos escribir el teorema de Bayes como:

$$P(\theta|D) = cL(\theta;D) \times P(\theta)$$

Esto quiere decir que la fórmula de Bayes asegura que la distribución de probabilidad de θ , conocidos los datos D , es proporcional al producto de la distribución de θ a priori y la función de verosimilitud de θ dado D .

distribución a posteriori \propto *verosimilitud* \times *distribución a priori*

$$P(\theta|D) \propto L(\theta;D) \times P(\theta)$$

La función de verosimilitud determina cómo los datos D modifican a θ , representando la información contenida en D .

1.3.4. Distribuciones utilizadas en el estudio

Es necesario, por tanto, asignar una distribución a priori al conocimiento previo que, combinada con los datos nos proporcionará una distribución a posteriori. En el caso de este trabajo se utilizaron como distribuciones a priori distribuciones Beta y, como verosimilitudes, las obtenidas a partir de datos provenientes de distribuciones multinomiales, las cuales describimos en el siguiente apartado.

1.3.4.1. Distribución Beta

La distribución Beta es una distribución de probabilidad continua que se utiliza normalmente para representar resultados de proporciones o probabilidades pues toma valores entre 0 y 1 (Figura 1). Siendo la función de densidad de probabilidad

$$f(\theta) = \frac{\theta^{\alpha-1}(1-\theta)^{\beta-1}}{B(\alpha,\beta)}$$

donde $0 \leq \theta \leq 1$ y $B(\alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha+\beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)}$, siendo $\Gamma(\cdot)$ la función Gamma, α y β son los parámetros de forma, que define la distribución (Figura 1).

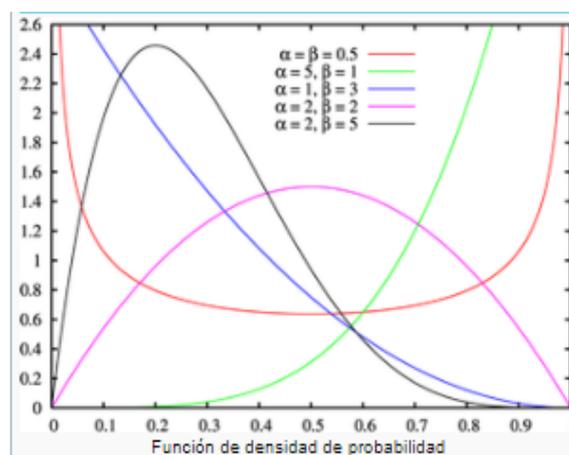


Figura 1. Función de masa de probabilidad de una distribución Beta(α,β).

1.3.4.2. Distribución binomial y multinomial

Una distribución binomial es una distribución de probabilidad discreta que describe el número de éxitos al realizar n experimentos independientes entre sí. La distribución binomial fue desarrollada por Bernoulli y es la principal distribución de probabilidad discreta para variables dicotómicas (sólo puede tomar dos valores, en nuestro caso 0 y 1, 0 para sanos y 1 para enfermos). Bernoulli definió el proceso cuando este solo se realiza una vez (D. Bernoulli) siendo la probabilidad de éxito p y la probabilidad de fracaso $q=1-p$, por lo que la variable solo puede tomar dos valores, 0 y 1 (Sinharay, 2010). Su función de masa de probabilidad es dada por:

$$P(X = x) = p^x(1 - p)^{1-x}, \quad x = 0, 1.$$

Una distribución binomial es repetir n veces el experimento que sigue una distribución de Bernoulli y cuya probabilidad de éxito es p , debiendo ser cada una de las repeticiones independiente y teniendo la misma probabilidad p cada uno de ellos. Podemos definir, por tanto, X como una variable aleatoria discreta que contabiliza el número de éxitos y sigue una distribución binomial de parámetros n y p , donde n es el número de sucesos y p es la probabilidad del éxito y su función de masa de probabilidad (Figura 2) es:

$$P(X = x) = \binom{n}{x} p^x(1 - p)^{n-x}, \quad x = 0, 1, \dots, n.$$

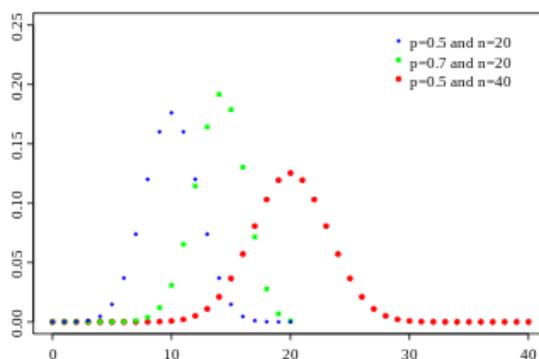


Figura 2. Función de masa de probabilidad de la Distribución Binomial

La distribución multinomial es una generalización de la distribución binomial, donde el análogo a la distribución de Bernoulli sería una distribución categórica con k categorías, con probabilidades, p_1, \dots, p_k , de forma que $p_1, \dots, p_k \geq 0$ y $\sum_1^k p_j = 1$.

Entonces se define una variable aleatoria multinomial, $(X=(X_1, \dots, X_k))$ donde X_j indica el número de veces que se da el resultado j en las n pruebas independientes. La función de masa de probabilidad viene dada por:

$$P(X_1 = x_1, X_2 = x_2 \dots X_k = x_k) = \frac{n!}{x_1! x_2! \dots x_k!} p_1^{x_1} p_2^{x_2} \dots p_k^{x_k}$$

con $\sum_1^k x_j = n$ y 0 en cualquier otro caso

1.3.5. Métodos Montecarlo Cadenas de Markov (MCMC) y muestreador de Gibbs

La aplicación de la metodología Bayesiana y su creciente incorporación a la resolución de problemas en la actualidad, ha ido asociada al desarrollo de técnicas de simulación, especialmente los MCMC. Los métodos Monte Carlo tienen su origen en los años 40 asociados al desarrollo de armas nucleares (los científicos Von Neumann y Ulam perfeccionaron la técnica y la aplicaron a problemas de cálculo de difusión de neutrones en un material). Los métodos MCMC proporcionan soluciones aproximadas a una gran variedad de problemas matemáticos, haciendo factible la resolución de estos problemas con muestreos de números pseudoaleatorios. Se aplicaron/aplican por ejemplo a la resolución de integrales o ecuaciones diferenciales. Podemos definir el método Monte Carlo como un procedimiento matemático que consiste en la generación numérica de series mediante un muestreo aleatorio de las distribuciones de probabilidad, siendo clave la generación de cada número aleatorio, debido a que debe ser totalmente independiente de los otros números de la secuencia. Además, otra de los requisitos que debe cumplir esa metodología es que dos generadores aleatorios independientes deben proporcionar estadísticamente el mismo valor promedio de salida.

El método de MCMC se basa en la propiedad de Markov, según la cual la probabilidad de que ocurra un suceso en un instante futuro $n + 1$, descrito por la variable aleatoria X_{n+1} , está condicionada por el valor de esa variable en el instante actual n , X_n , pero es independiente de su valor en cualquier instante anterior $u < n$. De tal forma que:

$$P(X_{n+1} = x_{n+1} | X_0 = x_0, \dots, X_n = x_n) = P(X_{n+1} = x_{n+1} | X_n = x_n)$$

De este modo, los métodos MCMC se basan en construir una Cadena de Markov, que tras un número de iteraciones convergerá a una distribución estacionaria que será la distribución a posteriori de interés del parámetro que estemos estudiando. Esta convergencia se alcanza tras un número elevado de iteraciones de la cadena. De estas cadenas se descarta un número de valores al principio de la cadena que se denominan burnin, debido a que estos valores no pertenecen al estado estacionario.

Un método particular de métodos de MCMC es el muestreador de Gibbs, que tuvo su origen en el procesamiento de imágenes (Geman & Geman, 1984). La clave del muestreador de Gibbs es la forma en que genera la cadena de Markov, solo considerando distribuciones condicionales univariadas. A todas las variables aleatorias menos una, se les asignan valores fijos. Estas distribuciones condicionales son mucho más fáciles de simular que las distribuciones conjuntas complejas y, por lo general, tienen formas simples (a menudo normales, χ^2 inversa u otras distribuciones previas comunes). Por lo tanto, uno simula n variables aleatorias secuencialmente a partir de las n distribuciones de probabilidad condicionadas univariadas, en

lugar de generar un solo vector n-dimensional en un solo paso usando la distribución conjunta completa (Gelfand & Smith, 1990).

1.4. Mamitis

1.4.1. Descripción general de mamitis y métodos de diagnóstico

Se define mamitis como una **reacción inflamatoria de la glándula mamaria** que se produce cuando microorganismos patógenos entran en la ubre a través del canal del pezón, venciendo los mecanismos de defensa de la vaca, generando toxinas perjudiciales para la glándula mamaria y provocando daños en el tejido mamario (International Dairy Federation, 1987; Nielsen, 2009). Esto genera una alteración en la composición de la leche, una disminución de la producción de caseínas y lactosas y una disminución de la calidad de la grasa (Harmon, 1994; Nielsen, 2009).

Según su severidad se distinguen varios tipos de mamitis; mamitis clínica donde los síntomas son visibles, en casos leves se observan coágulos en la leche, y en casos más graves se observa hinchazón, aumento de temperatura y decoloración de la ubre; y mamitis subclínica aquella cuyos síntomas no son visibles, siendo la forma más prevalente de mamitis y puede ser diagnosticada con la presencia de bacterias en la leche. El método más común para el diagnóstico es (no siendo Gold Standard) **el recuento de células somáticas (RCS)**, estableciendo normalmente como umbral 200.000-250.000 cell/mL (Sadeghi et al., 2021; Schepers et al., 1997). Otros autores consideraron como umbral o punto de corte 400.000 cel/mL (Polat et al., 2010; Sears & Heider, 1981; Sears et al., 1991). El RCS cuantifica la presencia de células somáticas de la leche, principalmente células epiteliales que se han desprendido del revestimiento de la glándula mamaria y leucocitos que se han producido como respuesta a una lesión o infección (Sharma, Singh, & Bhadwal, 2011). Por tanto, un mayor valor de RCS indica la presencia de una posible mamitis, siendo uno de sus principales indicadores (Sadeghi et al., 2021; Sharma, Singh, & Bhadwal, 2011).

Otro de los métodos más extendidos para el diagnóstico de la mamitis en granja es la prueba del **test de California** (Sargeant et al., 2001). Para la prueba se recogen muestras de leche de cada cuarto de la ubre y se depositan en el recipiente donde serán mezcladas con el reactivo que romperá las células. El test de California estima la cantidad de ADN en las secreciones de leche, debido a que la cantidad de ADN está directamente asociada la cantidad de glóbulos blancos, indicadores de una posible infección. El test de California rompe las células y gelifica el ADN. El grado de formación de gel se utiliza para estimar la cantidad de glóbulos blancos en la muestra. El resultado de la prueba se interpreta de forma subjetiva, pudiendo ser +1,+2 y +3, de acuerdo al grado de gelificación interpretada (Peek & Divers, 2018). El test de California

es uno de los principales métodos de detección de mamitis siendo de gran utilidad en la detección de mamitis subclínica.

1.4.2. Mamitis subclínica en vacuno de leche, prevalencia y efectos adversos

La mamitis, junto a los problemas de fertilidad y de cojeras, es una de las mayores preocupaciones del vacuno de leche (Pérez-Cabal, & Charfeddine, 2013). Los problemas de mamitis tienen una alta repercusión económica en las ganaderías. Estos implican un deterioro tanto de la producción de la vaca como de su bienestar (Wolfová, Štípková, & Wolf, 2006). La mamitis supone el 38% de las pérdidas económicas ocasionadas por problemas de salud que se generan, en primer lugar, debido a las consecuencias de la mamitis a corto plazo, por una pérdida de producción (de hasta 375 kg/vaca) y un deterioro de la calidad de la leche, con un mayor número de RCS. Del mismo modo, la mamitis tiene efectos a largo plazo con un empeoramiento de la longevidad de las vacas y de su supervivencia (Seegers, Fourichon, & Beaudeau, 2003). En la Tabla 2 [adaptada de Seegers, Fourichon, & Beaudeau, 2003] se muestran los efectos económicos de la ocurrencia de casos de mamitis.

Tabla 2. Efectos incluidos en el impacto económico de los casos de mamitis (Seegers, Fourichon, & Beaudeau, 2003).

CASO DESFAVORABLE	CASO FAVORABLE
Descenso de los ingresos	Incremento de los ingresos
<ul style="list-style-type: none"> -Menor venta de leche (descenso de la producción y leche descartada). -Menor precio de venta. -Descenso de la venta de carne (vacas descartadas que no son comercializadas y menor peso de la canal comercializada). -Vacas muertas. -Coste de oportunidad (hectáreas dedicadas a la producción que podrían ser destinadas a otra actividad). 	<ul style="list-style-type: none"> -Mayor venta de terneros debido a una menor reposición (menor número de vacas descartadas). -Aumento de venta de vacas de desecho destinadas a carne (más vacas de desecho y mayor peso de la canal comercializada).
Incremento de los costes	Descenso de los costes
<ul style="list-style-type: none"> -Costes por terneros extra mayores de 15 días (costes de veterinario, remplazante de la leche, coste de identificación). -Costes de reposición de las novillas desde los 15 días hasta el primer parto (costes de veterinario, remplazante de la leche, coste de identificación, coste de alimentación, coste variable del uso de la tierra utilizado para la reposición). 	<ul style="list-style-type: none"> -Menor uso de concentrados. -Menor uso de lacto remplazantes. -Costes de terneros debido a la reducción del número de terneros (costes de veterinario, remplazante de la leche, coste de identificación).

En España, Pérez-Cabal, Yaici, & Alenda, (2008) estimaron el impacto económico de la ocurrencia de episodios de mamitis, a partir de los datos recogidos en 25 explotaciones entre 2005 y 2006. En estas 25 explotaciones la incidencia de mamitis fue del 25%, ocurriendo el

29% de los casos en el primer mes de lactación. Estimaron un impacto por vaca infectada y por lactación de 117€, incluyendo en este, los medicamentos utilizados y el coste de la leche retirada no comercializada (la leche procedente de vacas tratadas no es comercializada). Estas pérdidas supondrían un impacto medio por rebaño de 3.190€/año, lo que genera una preocupación en los productores y ha motivado la inclusión en los objetivos de selección de los programas de mejora genética de la mamitis/mastitis, así como de caracteres relacionados con su ocurrencia y su diagnóstico, como el Recuento de Células Somáticas, indicador del estado de salud de la ubre. En otro estudio realizado en la República Checa, Wolfová, Štípková, & Wolf, (2006) estimaron unas pérdidas de entre 43,63€ y 84,84€ por vaca dependiendo del número de lactación en el que ocurra (siendo mayor en vacas multíparas), incluyendo en este, la pérdida de la leche comercializada, el coste de los medicamentos de tratamiento de la infección, la asistencia del veterinario, el coste de mano de obra, el coste extra de la máquina de ordeño dedicado a la recogida de la leche descartada y el coste de antibióticos para el secado de la vaca (parada de la producción de leche de la vaca). Por tanto, debido al notable impacto económico de la ocurrencia de mamitis, es necesario incrementar su conocimiento en el vacuno de leche en España, tanto de la prevalencia de la misma como de la efectividad de los indicadores que actualmente utilizamos para diagnosticarla. Por ello en este trabajo se utilizó la información disponible en la Confederación Nacional de Asociaciones de Frisona Española (www.conafe.com) para profundizar en la estimación de la prevalencia de mamitis y de la fiabilidad de los indicadores utilizados para su diagnóstico.

2. OBJETIVOS

El objetivo general del trabajo fue la estimación de la prevalencia de mamitis subclínica en primera lactación en el vacuno de leche español. Para ello se utilizaron los resultados de dos pruebas diagnósticas; el diagnóstico en granja confirmado mediante test de California (T_1) y el recuento de células somáticas procedente del control lechero (T_2), estimando para cada una de estas pruebas su sensibilidad y su especificidad. Esta estimación se realizó en el contexto de ausencia de Gold Standard bajo el paradigma bayesiano para 3 periodos de tiempo (2013-2015, 2016-2018 y 2019-2020).

3. DESARROLLO DEL TRABAJO Y PRINCIPALES RESULTADOS

3.1. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.1. Descripción de los datos

Se dispuso de la información proporcionada por la Confederación Nacional de Frisona Española (www.conafe.com) de recogida total de datos de mamitis clínica y subclínica de un total de 427 explotaciones entre los años 2013 y 2020. La base de datos recogió la información de los casos de mamitis subclínica y clínica (caso grave y severo) que fueron diagnosticados por el ganadero o veterinario de acuerdo con la información solicitada por la Asociación. Se identificó como casos positivos aquellos que presentaron una secreción visualmente anormal de leche uno o más cuartos, o una inflamación del tejido de la ubre siguiendo el procedimiento descrito en Pérez-Cabal, & Charfeddine (2013) y confirmada mediante test de California.

De la base de datos total (427 ganaderías) se extrajeron los datos procedentes de vacas en primera lactación para mamitis subclínica (resultando información de un total de 321 ganaderías). Se dispuso de un total de 33.182 datos analizados procedentes de 321 ganaderías recogidos desde 2013 a 2020.

Además, se dispuso de los datos de control lechero proporcionados por CONAFE, de los cuales se extrajeron los datos de recuento de células somáticas (RCS) de las vacas del estudio en primera lactación (33.182 vacas), con un total de 302.456 controles (se realiza un control mensual de la producción de cada vaca, incluyendo los kilogramos de leche, porcentaje de grasa, porcentaje de proteína, y el recuento de células somáticas, RCS), procedentes de las 321 ganaderías incluidas en el estudio.

Con la información proporcionada por CONAFE para el diagnóstico en granja y el RCS, se definieron dos pruebas diagnósticas de mamitis subclínica:

1. Diagnóstico en granja (T_1)

- Positivo ($T_1=1$): vaca diagnosticada como enferma por el ganadero o veterinario y contrastado mediante test de California al menos una vez en su primera lactación.
- Negativo ($T_1=0$): vaca no diagnosticada como enferma por el ganadero/veterinario o con resultado negativo en test de California en su primera lactación.

2. Diagnóstico mediante RCS (T_2)

- Positivo ($T_2=1$): vaca que supera al menos una vez en su primera lactación el valor de 200.000 células por ml (cel/ml) (Bortolami et al., 2015; Vlieghe et al., 2000)

- Negativo ($T_2=0$): vaca que no supera nunca en su primera lactación el valor de 200.000 cel/ml.

La Tabla 3 muestra los diagnósticos positivos y negativos para mamitis subclínica de ambas pruebas en la población estudiada para el diagnóstico en granja (T_1) y el diagnóstico mediante RCS del control lechero (T_2) en cada uno de los periodos de tiempo utilizados en el estudio. Se dividió a la población en 3 periodos de tiempo: el periodo 1 comprendió de 2013 a 2015, el periodo 2 de 2016 a 2018 y el periodo 3, de 2019 a 2020. Se contabilizaron un total de 2.827 positivos y 30.355 negativos para T_1 , mientras que, para el T_2 , se contabilizaron un total de 15.326 positivos y 17.856 negativos, respectivamente.

Tabla 3. Número de datos según el resultado de cada una de las pruebas diagnósticas (T_1 : diagnóstico en granja y T_2 : recuento de células somáticas) dividido en 3 periodos de tiempo (2013-2015,2016-2018,2019-2020).

		$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
2013-2015	$T_2 = 1$	610	3.832
	$T_2 = 0$	209	3.995
2016-2018	$T_2 = 1$	1.054	6.653
	$T_2 = 0$	394	8.489
2019-2020	$T_2 = 1$	389	2.788
	$T_2 = 0$	171	4.598

3.1.2. Estimación de la prevalencia de mamitis subclínica en ausencia de Gold standard

3.1.2.1. Definición de modelo estadístico

El primer paso para la implementación de la metodología bayesiana es la definición del modelo estadístico. En este trabajo se estimó la prevalencia de la mamitis subclínica (π) y la sensibilidad (Se) y la especificidad (Sp) de ambas pruebas diagnósticas suponiendo que ambas son independientes condicionalmente, dado el estado de la enfermedad y considerando que ninguna de ellas es Gold Standard, de acuerdo al desarrollo de Dendukuri, Bélisle, & Joseph (2010). Para ello se definió una variable aleatoria X el número de vacas para las que se tiene el resultado $T_1=t_1$ y $T_2=t_2$ en cada uno de los test, respectivamente, donde t_1 y t_2 son los valores 0 ó 1. Esa variable X siguió una distribución multinomial (Statistics, 1959) de la forma:

$$X \sim \text{Multinomial}(n, p_{10}, p_{01}, p_{00}, p_{11})$$

donde n es el número de vacas de la muestra y $p_{10}, p_{11}, p_{01}, p_{00}$ son las probabilidades de todos los sucesos posibles, p_{10}, p_{01}, p_{11} y p_{00} las cuales $\sum_{i=0}^1 \sum_{j=0}^1 p_{ij} = 1$

Y donde

$$P(X = (n_{11}, n_{01}, n_{10}, n_{00})) = \frac{n!}{(n_{11}! n_{01}! n_{10}! n_{00}!)} p_{10}^{n_{10}} p_{01}^{n_{01}} p_{11}^{n_{11}} p_{00}^{n_{00}}$$

Aplicando el teorema de la probabilidad total a nuestros sucesos de obtención de los resultados $t_1 t_2$ dados los sucesos estar enfermo ($D=1$) o sano ($D=0$), obtenemos la siguiente ecuación:

$$p_{t_1 t_2} = P(T_1 = t_1, T_2 = t_2 | D = 1) P(D = 1) + P(T_1 = t_1, T_2 = t_2 | D = 0) P(D = 0),$$

siendo la prevalencia $\pi = P(D=1)$, la probabilidad de estar enfermo y $1 - \pi = P(D=0)$ la probabilidad de estar sano.

$$p_{t_1 t_2} = \pi P(T_1 = t_1, T_2 = t_2 | D = 1) + (1 - \pi) P(T_1 = t_1, T_2 = t_2 | D = 0)$$

De tal forma que si asumimos independencia condicional entre las pruebas obtenemos:

$$p_{t_1 t_2} = \pi P(T_1 = t_1 | D = 1) P(T_2 = t_2 | D = 1) + (1 - \pi) P(T_1 = t_1 | D = 0) P(T_2 = t_2 | D = 0), \forall t_1, t_2 \in \{0, 1\}$$

Donde $P(T_1 = 1 | D = 1)$ es la sensibilidad del test 1 (Se_1), $P(T_2 = 1 | D = 1)$ es la sensibilidad del test 2 (Se_2), $P(T_1 = 0 | D = 0)$ es la especificidad del test 1 (Sp_1) y $P(T_2 = 0 | D = 0)$ es la especificidad del test 2 (Sp_2) y por lo tanto podemos obtener la probabilidad de los 4 resultados posibles como:

1. Probabilidad de haber obtenido un resultados positivo en los dos test:

$$p_{11} = \pi P(T_1 = 1 | D = 1) P(T_2 = 1 | D = 1) + (1 - \pi) P(T_1 = 1 | D = 0) P(T_2 = 1 | D = 0)$$

$$p_{11} = \pi Se_1 Se_2 + (1 - \pi) (1 - Sp_1) (1 - Sp_2)$$

[1]

2. Probabilidad de haber obtenido un resultados positivo en el test 1 y negativo en el test 2:

$$p_{10} = \pi P(T_1 = 1 | D = 1) P(T_2 = 0 | D = 1) + (1 - \pi) P(T_1 = 1 | D = 0) P(T_2 = 0 | D = 0)$$

$$p_{10} = \pi Se_1 (1 - Se_2) + (1 - \pi) (1 - Sp_1) Sp_2$$

[2]

3. Probabilidad de haber obtenido un resultados positivo en el test 2 y negativo en el test 1:

$$p_{01} = \pi P(T_1 = 0 | D = 1) P(T_2 = 1 | D = 1) + (1 - \pi) P(T_1 = 0 | D = 0) P(T_2 = 1 | D = 0)$$

$$p_{01} = \pi (1 - Se_1) Se_2 + (1 - \pi) Sp_1 (1 - Sp_2)$$

[3]

4. Probabilidad de haber obtenido un resultados negativo en ambos test.

$$p_{00} = \pi P(T_1 = 0 | D = 1) P(T_2 = 0 | D = 1) + (1 - \pi) P(T_1 = 0 | D = 0) P(T_2 = 0 | D = 0)$$

$$p_{00} = \pi (1 - Se_1) (1 - Se_2) + (1 - \pi) Sp_1 Sp_2$$

[4]

3.1.2.2. Aplicación de la metodología para la estimación de la prevalencia de mamitis subclínica y de la sensibilidad y la especificidad de las dos pruebas diagnósticas.

Descripción general

Se aplicó el modelo estadístico desarrollado en el apartado anterior a los tres periodos de tiempo descritos en la Tabla 3. El modelo fue desarrollado bajo el paradigma bayesiano, el cual permite actualizar el conocimiento previo (a priori) con la información contenida en los datos (verosimilitud) para obtener las distribuciones posteriores sobre las que se realiza inferencia (Figura 3).

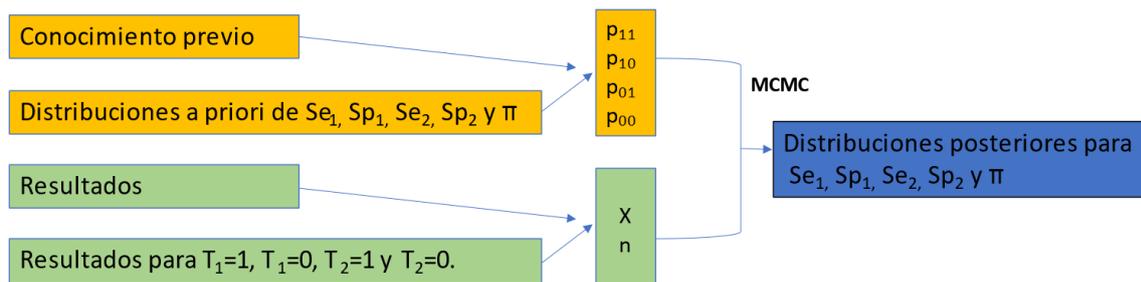


Figura 3. Esquema general metodología.

En primer lugar, se recogió la información conocida sobre la prevalencia de mamitis subclínica y la sensibilidad y la especificidad de ambas pruebas diagnósticas. Para lo cual, se realizó una revisión bibliográfica sobre estos parámetros. A partir de esta información, se definieron los hiperparámetros de las distribuciones a priori para cada uno de los parámetros, a las cuales se llegó mediante un proceso definido como elicitación. Este se define como la obtención de los hiperparámetros que definen las distribuciones a priori de los parámetros de interés. En el caso de estudio, prevalencia de mamitis subclínica y la especificidad y la sensibilidad de las dos pruebas diagnósticas. Estas distribuciones a priori representaron, por tanto, el conocimiento previo de nuestros parámetros de interés y se combinaron con la información recogida en los datos, actualizando ese conocimiento y obteniendo distribuciones posteriores de los parámetros del periodo 1 sobre las cuales se realizó inferencia.

Las distribuciones posteriores de los parámetros de interés del periodo 1 sirvieron para elicitar los hiperparámetros de las distribuciones a priori del periodo 2 (elicitación 1), que se combinaron con los datos de este periodo para obtener las distribuciones posteriores del periodo 2. Del mismo modo, se utilizaron esas distribuciones posteriores del periodo 2 para elicitar los hiperparámetros de las distribuciones a priori de los parámetros del periodo 3 (elicitación 2), que combinadas con los datos del periodo 3 permitieron obtener las distribuciones posteriores del último periodo. El proceso de elicitación se representa de manera esquemática en la Figura 4.

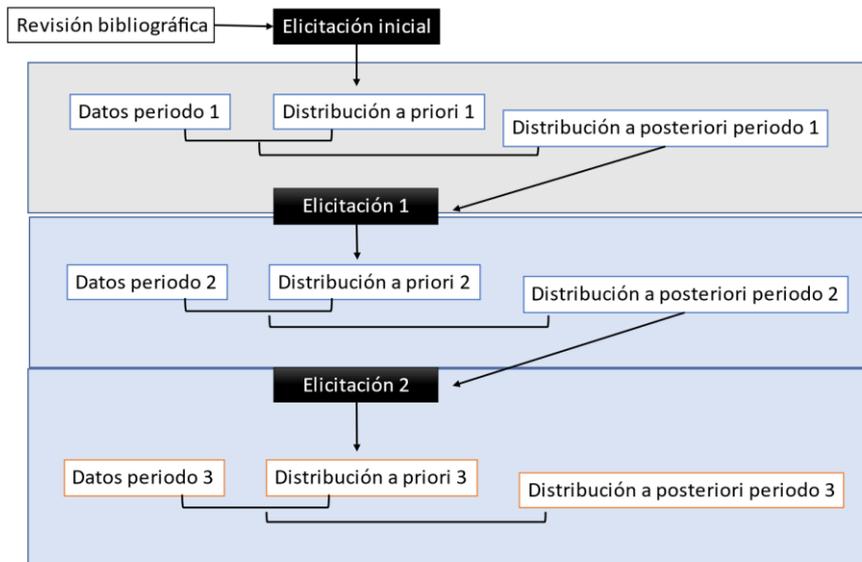


Figura 4. Esquema del proceso de elicitación de los parámetros de las distribuciones a priori para cada uno de los periodos.

Para la elicitación, dado que se trata de valores de probabilidad comprendidos entre 0 y 1, se utilizaron como distribuciones a priori distribuciones Beta cuyos parámetros α y β determinaremos utilizando el paquete de R LearnBayes (Maintainer & Albert, 2018) utilizando el código descrito en el Apéndice 7 de elicitación a partir de los cuantiles con la función *beta.select* contenida en este paquete LearnBayes.

3.1.2.2.1. Revisión bibliográfica de prevalencia de mamitis subclínica, y sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas y elicitación inicial

En este apartado se recogió el conocimiento previo de los parámetros a elicitar para las distribuciones a priori en nuestro modelo estadístico referentes a la prevalencia de mamitis subclínica, y a la sensibilidad y la especificidad del test de California (T_1) y del recuento de células somáticas (T_2). (ver apéndice 6.3)

- Prevalencia de mamitis subclínica

La prevalencia de casos de mamitis subclínica en vacas lecheras puede ser muy variable, dependiendo del estado lactación (días en lactación que lleva la vaca produciendo), el nivel de producción y el tipo de granja de cada población. Así, los valores de prevalencia varían entre 5% y 50% de acuerdo a los trabajos de Córdova-Izquierdo (2019) y Zwald et al. (2006). Otros autores reportaron valores de entre 19% y 45% (Rahman et al., 1970), entre 10,4% y 64% (Nickerson, Owens, & Boddie; 1995) y del 36,7% al 50% dependiendo del estado de lactación (Ayano et al., 2013). Para la elicitación de la distribución a priori se utilizaron los valores mínimo y máximo encontrados en bibliografía, 5% para el cuantil de orden 0,05 y el 64% para

el cuantil de orden 0,95. De esta forma la distribución Beta resultante fue Beta (1,59;3,73), la cual se presenta en la Figura 5.

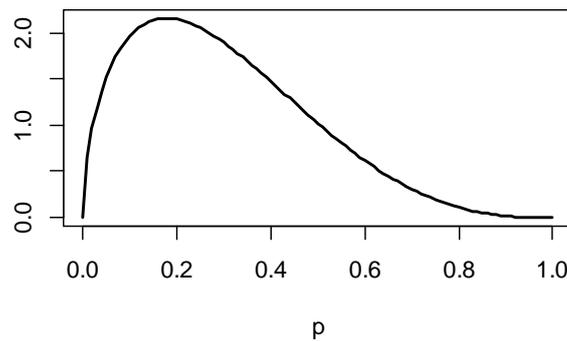


Figura 5. Distribución Beta(1,59;3,73) considerada como distribución a priori para la prevalencia de mamitis subclínica.

- Sensibilidad y especificidad del test de California (Se_1 y Sp_1)

Para el diagnóstico mediante test de California, Sargeant et al. (2001) estimaron valores de 57% y 56% para la sensibilidad y la especificidad en la identificación de infecciones intramamarias, respectivamente. No se disponía en algunos estudios de intervalos de confianza al 95% (IC95) por lo que solo referenciamos el valor para cada uno de los parámetros estimados. Fosgate, Petzer, & Karzis (2013) estimaron valores de 94,5% (85,8-99,7%) y 77% (73-82%) para la sensibilidad y la especificidad, respectivamente. Sharma, Pandey, & Sudhan (2010) estimaron valores de sensibilidad de 86,4% y de especificidad de 59,8%. Badiuzzaman et al. (2016) estimaron una sensibilidad del 80,8% y especificidad del 69,4%. Roy et al. (2009) estimaron para la detección de cualquier infección intramamaria, a nivel de diagnóstico de vacas infectadas una sensibilidad del 82,6% (64,9-72,8%) y una especificidad de 68,4% (65,6-71,0%), respectivamente, y una sensibilidad y especificidad de 91% (81,5-96,6) y 27,7% (22,8-32,6%) para infecciones causadas por patógenos importantes. Reddy, Choudhuri, & Hamza (1998) estimaron una especificidad del 73%.

Después de leer los artículos se observó que los datos encontrados en la bibliografía presentan una gran variación para los dos parámetros. Los valores de sensibilidad encontrados en bibliografía oscilaron entre 57% y 99,7%, mientras que para la especificidad los valores recogidos oscilaron entre 22,8% y 82%. Debido a esta gran variabilidad, se asumieron distribuciones amplias en ambos casos recogiendo esta incertidumbre. Se utilizó el menor valor encontrado en bibliografía como el cuantil inferior (0,10) y el valor mayor encontrado en bibliografía como el cuantil superior (0,90). Utilizamos los cuantiles 0,10 y 0,90, con un 10% en ambas colas, asumiendo una distribución más amplia que en el caso de la prevalencia. Para la sensibilidad se utilizaron los valores 57% y el 99%, obteniendo una distribución Beta de parámetros $\alpha=5,53$ y $\beta=1,58$ (Figura 6). Mientras que para la especificidad se utilizaron,

22,8% y 82%, obteniendo una distribución Beta de parámetros $\alpha=2,24$ y $\beta=2,0$ (Figura 7).

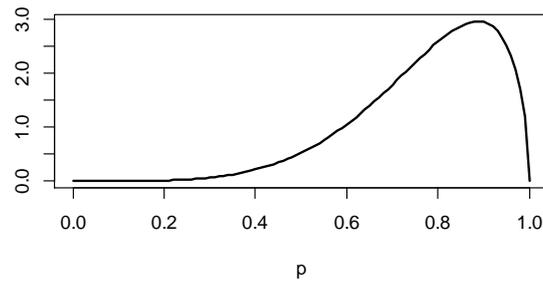


Figura 6. Distribución a priori Beta(5,53;1,58) para la sensibilidad de test de California (Se_1)

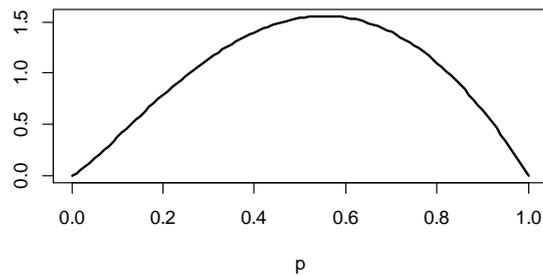


Figura 7. Distribución a priori Beta(2,24;2) para la especificidad de test de California (Sp_1)

- **Sensibilidad y especificidad del recuento de células somáticas (Se_2 y Sp_2)**

Para el diagnóstico mediante RCS estableciendo un umbral de 200.000 cel/ml, que es el umbral reconocido internacionalmente (Ashraf & Imran, 2018, Schepers et al., 1997). Schepers et al., (1997) estimaron una sensibilidad y especificidad de 74,5% y 89,6%, respectivamente, con mayores valores de sensibilidad, 82% (78-86%) para la detección de infecciones intramamarias producidas por patógenos mayores como *Staphilococos aureus* o *Strep. Agalactie*. Dohoo & Leslie (1991) estimaron una sensibilidad del 72% y una especificidad de 85% usando ese mismo umbral. Ceballos-Marquez et al. (2016) reportaron valores de sensibilidad y especificidad de 38% (35%-39%) y 85% (84-86%), respectivamente. Sharma, Pandey, & Sudhan, (2010) estimaron valores de sensibilidad de 88,6% y de especificidad del 97%. Reddy, Choudhuri, & Hamza (1998) estimaron una especificidad del 84,8%. Badiuzzaman et al. (2016) estimaron una sensibilidad del 86,8% y una especificidad de 97,8%.

Con toda esta información, los valores de sensibilidad encontrados en bibliografía estuvieron entre el 38% y el 88%, a partir de estos datos se estableció como cuantil inferior (0,10) y superior (0,90) el 38% y el 88%, obteniendo una distribución Beta de parámetros $\alpha=3,39$ y $\beta=2,11$ (Figura 8). Para la especificidad, los valores reportados en la bibliografía oscilaron entre 84% y 98%, se establecieron como valores el 84% y el 98%, dejando a ambos lados de la distribución un 10% de probabilidades, obteniendo así una distribución Beta de parámetros $\alpha=20,94$ y $\beta=1,89$ (Figura 9).

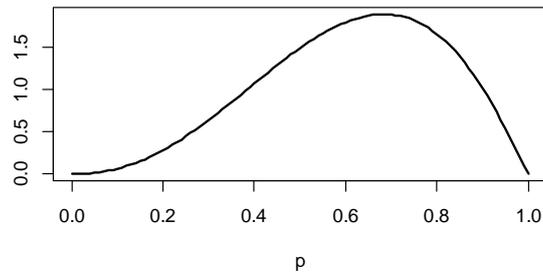


Figura 8. Distribución a priori Beta(3,39;2,11) para la sensibilidad de RCS (Se_2)

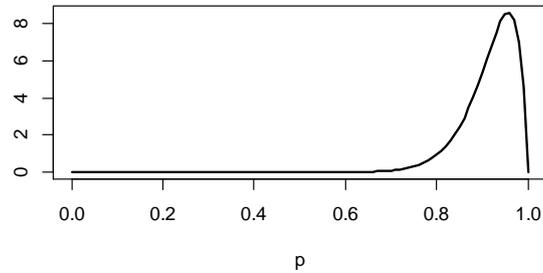


Figura 9. Distribución a priori Beta(20,94;2,11) para la especificidad de RCS (Sp_2)

3.1.2.2.2. Cálculo de las distribuciones de probabilidad posteriores del periodo 1 para los parámetros prevalencia, sensibilidad y especificidad de ambas pruebas.

Para el cálculo de las distribuciones de probabilidad posteriores de los parámetros del periodo 1 se generaron muestras de la distribución de probabilidad a posteriori de cada uno de los parámetros, utilizando el método de MCMC. Para ello se utilizó la librería de R R2OpenBUGS (Openbugs et al., 2020) que llama al programa OpenBugs a través de la función bugs. El código R utilizado se incluyó en el apéndice 6.1 (ver: [Código Winbugs para la ejecución del modelo.](#)). Para nuestro caso, para el periodo 1 se generaron 3 cadenas con un total de 300.000 iteraciones con un burnin de 100.000 y un thin de 250 (se utilizan 1 de cada 250 muestras generadas, para la definición del thin se utilizaron los gráficos de autocorrelación). mientras que para los periodos 2 y 3 se generaron 3 cadenas de 300.000 iteraciones con un burnin de 100.000 y un thin de 150 y 50, respectivamente. El número de iteraciones, burnin y thin se estableció de acuerdo con la convergencia de la cadena y a la autocorrelación entre las muestras generadas (Ver apéndice 6.4). Para determinar si la cadena ha convergido (las simulaciones obtenidas pertenecen a la distribución estacionaria) realizamos un diagnóstico de convergencia, de forma gráfica y de forma analítica. Para el análisis gráfico utilizamos gráficos de trazas y de cuantiles. Para el análisis de forma analítica utilizamos dos criterios, el criterio de Geweke (Geweke, 1992) y el Criterio de Brooks-Gelman-Rubin o PSRF, Potencial Scale Reduction Factor (Gelman & Rubin, 1992).

El criterio de convergencia de Geweke se basa en una prueba de igualdad de medias de una parte inicial y otra parte final de la cadena de Markov, por defecto en la función *geweke.diag* utilizando la librería coda utiliza el primer 10% y el último 50%. Si las dos muestras proceden

de la distribución estacionaria, esas medias son iguales y el estadístico de Geweke corresponde de forma asintótica a una distribución normal estandarizada. El estadístico se interpreta, por tanto, como un Z-score (número de desviaciones estándar respecto a la media). De tal forma que, valores fuera del rango $-1,96$ y $+1,96$, estarían fuera del 95% de los valores de la distribución, mientras que valores fuera del rango de $-2,57$ a $2,57$ estarían fuera del rango del 99%. En nuestro caso, consideramos que valores fuera del rango $-1,96-1,96$, indicarían no estacionalidad de la cadena y diremos que la cadena no ha convergido a la distribución estacionaria.

Por su parte, el estadístico de Brooks-Gelman-Rubin compara las varianzas entre cadenas y dentro de las cadenas, el estadístico debe ser cercano a 1, valores por encima de 1,05 o 1,1 indican que no hay convergencia. La interpretación propuesta por Brooks & Gelman (1998) es que si el valor del estadístico es grande, la varianza puede reducirse aún más con más simulaciones, y no se ha alcanzado por tanto, la distribución objetivo. En cambio, si es próximo a 1, se puede concluir que cada una de las m cadenas de n simulaciones ha alcanzado la distribución objetivo.

3.1.2.2.3. Elicitación periodos 2 y 3

Para los periodos 2 y 3 se utilizaron, para la elicitación de los hiperparámetros de las distribuciones a priori de cada periodo, las distribuciones posteriores de los parámetros de interés estimadas en el periodo inmediatamente anterior. Para ello se extrajeron de los resultados del periodo inmediatamente anterior los valores de los cuantiles 0,025 y 0,975 de la distribución de cada parámetro y se elicitaron los hiperparámetros alfa y beta de la distribución Beta que se utilizó como a priori. El código R utilizado para la estimación de los hiperparámetros se muestra en el apéndice 6.1. En la Tabla 4 se muestran los cuantiles 0,025 y 0,975 de las distribuciones posteriores de los periodos 1 y 2 utilizadas para la elicitación y los hiperparámetros de las distribuciones a priori utilizadas para el periodo 2 y 3.

Tabla 4. Cuantiles 0,025 y 0,975 de las distribuciones a posteriori del periodo 1 y 2 y los hiperparámetros de las distribuciones beta a priori para el periodo 2 y 3 obtenidas a partir de ellos.

Cuantiles distribución a posteriori periodo 1			Hiperparámetros de la distribución a priori del periodo 2	
	q _{0,025} periodo 1	q _{0,975} periodo 1	α	β
Se ₁	0,756	0,982	22,8	2,51
Se ₂	0,196	0,904	3,33	2,46
Sp ₁	0,509	0,703	58,30	37,56
Sp ₂	0,942	0,993	141,26	3,84
Π	0,064	0,387	4,32	17,41

Cuantiles distribución a posteriori periodo 2			hiperparámetros de la distribución a priori del periodo 3	
	q _{0,025} periodo 2	q _{0,975} periodo 2	α	β
Se ₁	0,769	0,974	24,4	2,63
Se ₂	0,263	0,730	7,98	8,11
Sp ₁	0,567	0,667	223,4	138,4
Sp ₂	0,957	0,988	376,98	9,75
Π	0,072	0,242	9,46	55,21

3.1.2.2.4. Cálculo de las distribuciones posteriores del segundo y tercer periodo

Para el cálculo de las distribuciones posteriores de la prevalencia y de la sensibilidad y la especificidad de las dos pruebas diagnósticas para el periodo 2, se combinó la información contenida en las distribuciones posteriores del periodo 1 con los datos del periodo 2. Para ello se generaron 3 cadenas de una longitud de 300.000 iteraciones, con un burnin de 100.000 y con un thin de 150 para el periodo 2 (cogiendo 1 de cada 150 muestras), obteniendo la distribución posterior de cada parámetro para este periodo. De forma análoga se extrajo la información contenida en la distribución posterior de cada parámetro del periodo 2 y se combinó con los datos del periodo 3, obteniendo su distribución posterior, generando 3 cadenas con una longitud de 300.000 iteraciones con un burnin de 100.000 y con un thin de 50. Como indicamos en el apartado 3.1.2.2.2. se utilizó el programa R2Openbugs del software R. Para la definición del thin se utilizaron los gráficos de autocorrelación (ver apéndice 6.4).

3.1.2.3. Diagnóstico de convergencia de las distribuciones posteriores de los parámetros de los periodos 2 y 3

Para el diagnóstico de la convergencia de las distribuciones posteriores de los parámetros de interés en los periodos 2 y 3, se utilizaron los mismos criterios que utilizamos para el diagnóstico de convergencia de las distribuciones posteriores del periodo 1 descrito en el apartado 3.1.2.2. de forma gráfica y analítica.

3.1.2.4. Análisis de sensibilidad

Para el análisis de sensibilidad se procedió a utilizar un segundo método de elicitación de los hiperparámetros de las distribuciones a priori, utilizando la media y la varianza de los parámetros (el código se expone en el apéndice 6.1).

Para el primer periodo de los valores encontrados en bibliografía y para el segundo y el tercer periodo, se utilizaron la media y la varianza de las distribuciones posteriores del periodo inmediatamente anterior. El código se expuso en el apartado 6.1 para el primer periodo se utilizaron 400.000 iteraciones con un burnin de 120.000 y un thin de 250. Para el segundo

periodo se utilizaron 300.000 iteraciones con un burnin de 100.000 y un thin de 200 y para el último periodo se utilizaron 450.000 iteraciones con un burnin de 200.000 y un thin de 10. Los cuales (thin) se definieron a partir de la autocorrelación entre muestras y el diagnóstico de convergencia.

Para comparar el ajuste de los modelos de un mismo periodo se utilizó el criterio de desviación de la información (DIC). El cual se basa en la distribución posterior de la deviance ($-2 \log$ -verosimilitud + algún factor de estandarización) de cada modelo (Dempster, 1997). El modelo con menor valor de DIC es el que tiene mejor ajuste. El resultado se obtiene directamente del programa OpenBugs dividido en dos términos, $Dbar$ que es la media a posteriori de deviance y $Dhat$ que es la deviance de la media a posteriori. Dados estos dos valores se define $pD = Dbar - Dhat$. El DIC se puede calcular como:

$$DIC = Dbar + pD \quad \text{ó}$$

$$DIC = Dhat + 2 * pD$$

3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.2.1. Distribuciones posteriores de cada periodo para la prevalencia, y las sensibilidades y especificidades de las dos pruebas diagnósticas

3.2.1.1. Descripción de resultados

La Tabla 4 muestra la media, la desviación estándar (d.e) y los cuantiles 0,025; 0,50 y 0,975 de las distribuciones posteriores de cada uno de los periodos para todos los parámetros estudiados. Para el diagnóstico en granja se observaron mayores valores de medias de sensibilidad (0,845-0,877) que de especificidad (0,556-0,605), implicando una mejor capacidad (promedio) de diagnosticar como positivas a las vacas enfermas. Mientras que, para el RCS, los valores medios de especificidad (0,97-0,98) fueron mayores que sensibilidad (0,47-0,52). Esto implicaría una alta especificidad del RCS, pudiendo diagnosticar de forma fiable a las vacas sanas y por tanto con el RCS obtendríamos una alta proporción de vacas sanas correctamente identificadas. Además, los valores predictivos (probabilidad de tener la enfermedad si el resultado en RCS es positivo) que expusimos en el apéndice 6.5. implicarían, por un lado, que si se obtiene un resultado positivo en RCS se asegura la presencia de la mamitis subclínica, con un valor predictivo positivo medio de entre 0,70 y 0,94 (Tabla 13) y que si se obtiene un negativo en la prueba asegura la ausencia de la enfermedad con valores predictivos negativos medios de entre 0,94 y 0,97 (probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo) lo que muestra la capacidad de diagnóstico de esta prueba. Para el diagnóstico en granja por su mayor sensibilidad (0,84-0,87) se obtendrían mejores resultados de diagnósticos correctos en enfermos que con RCS, y tendría un bajo porcentaje de falsos negativos. Comparando ambas pruebas, el diagnóstico en granja se mostró, por tanto, como una prueba con sensibilidad aceptable ($>0,80$) y con una baja especificidad, mientras que el RCS se mostró como una prueba con una especificidad muy alta ($>0,96$) y con una sensibilidad baja-moderada. La prevalencia de mamitis subclínica osciló entre 0,10(IP95%=0,07-0,15) y 0,157(IP95%=0,064-0,387).

Respecto a la variación entre periodos para los valores de sensibilidad y especificidad de ambas pruebas (Tabla 5 y figuras 10 y 11), la mayor variación fue para la especificidad de diagnóstico en granja, con un mayor valor para los periodos 2, 0,604(IP95%=0,567-0,667) y 3, 0,645(IP95%=0,629-0,675) que para el periodo 1, 0,556(IP95%=0,509-0,703). Como mencionamos previamente la prevalencia en el periodo 1 obtuvo el mayor valor, con un descenso del promedio del 0,016 y 0,043 para los periodos 2 y 3, respecto a al periodo 1 (Figura 12).

Tabla 5. Media, desviación estándar, cuantil 0,025 ($q_{0,025}$), mediana ($q_{0,50}$) y cuantil 0,975 ($q_{0,975}$) de las distribuciones a posteriori de cada uno de los periodos de tiempo para la sensibilidad (Se), especificidad (Sp) para el diagnóstico en granja ($_1$) y para el diagnóstico por recuento de células somáticas ($_2$) y la prevalencia (π).

2013-2015	Media	d.e	$q_{0,025}$	$q_{0,50}$	$q_{0,975}$
Se_1	0,866	0,063	0,756	0,865	0,982
Se_2	0,522	0,197	0,196	0,508	0,904
Sp_1	0,556	0,051	0,509	0,539	0,703
Sp_2	0,969	0,012	0,942	0,967	0,993
Π	0,157	0,085	0,064	0,133	0,387
2016-2018	Media	d.e	$q_{0,025}$	$q_{0,50}$	$q_{0,975}$
Se_1	0,877	0,055	0,769	0,878	0,974
Se_2	0,473	0,142	0,263	0,499	0,730
Sp_1	0,604	0,270	0,567	0,599	0,667
Sp_2	0,970	0,010	0,957	0,969	0,988
Π	0,141	0,046	0,072	0,135	0,242
2019-2020	Media	d.e	$q_{0,025}$	$q_{0,50}$	$q_{0,975}$
Se_1	0,845	0,051	0,736	0,849	0,950
Se_2	0,495	0,088	0,342	0,487	0,685
Sp_1	0,645	0,011	0,629	0,649	0,675
Sp_2	0,977	0,007	0,966	0,976	0,992
Π	0,104	0,021	0,067	0,102	0,151

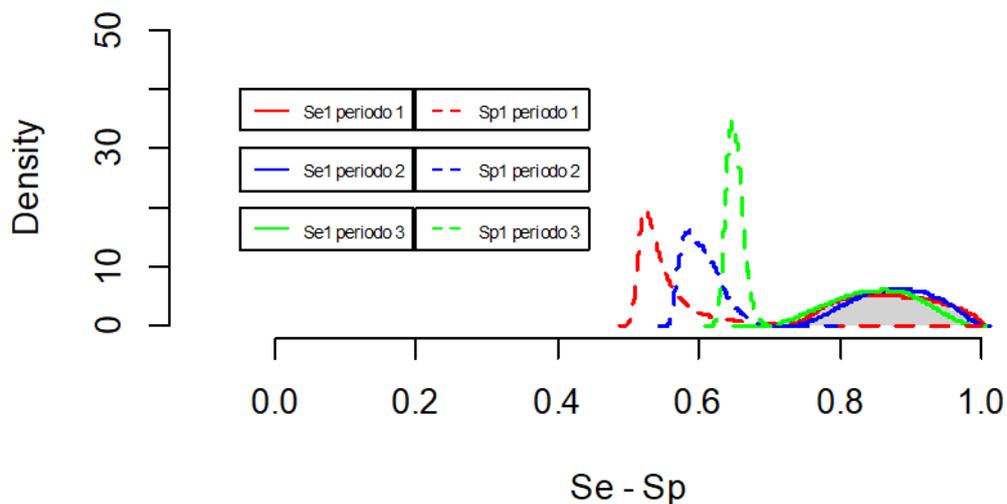


Figura 10. Distribuciones de probabilidad a posteriori posteriores de la sensibilidad y la especificidad de la prueba diagnóstica 1 (Se_1 y Sp_1) para cada uno de los periodos (periodo 1, periodo 2 y periodo 3).

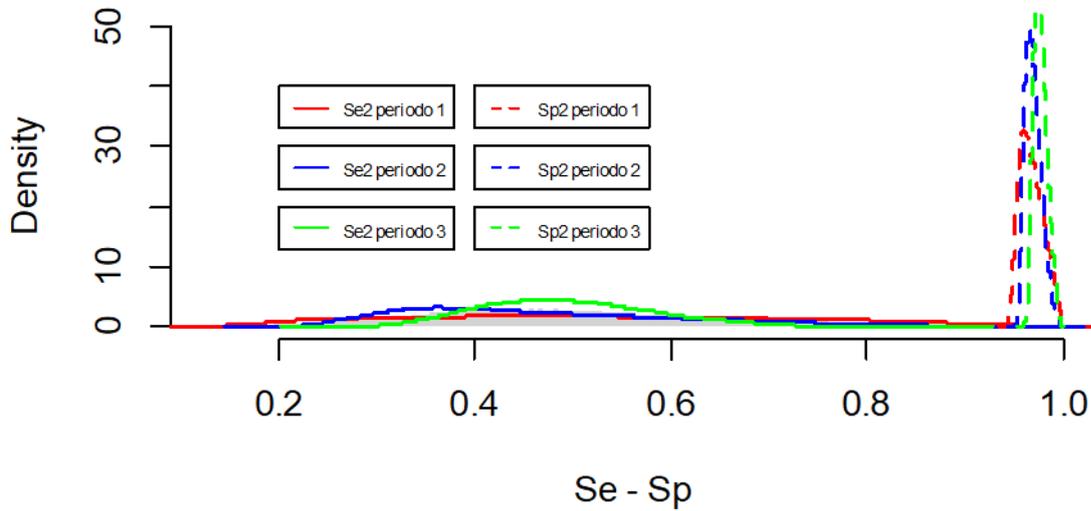


Figura 11. Distribuciones de probabilidad a posteriori de la sensibilidad y la especificidad de la prueba diagnóstica 2 (Se_2 y Sp_2) para cada uno de los periodos (periodo 1, periodo 2 y periodo 3).

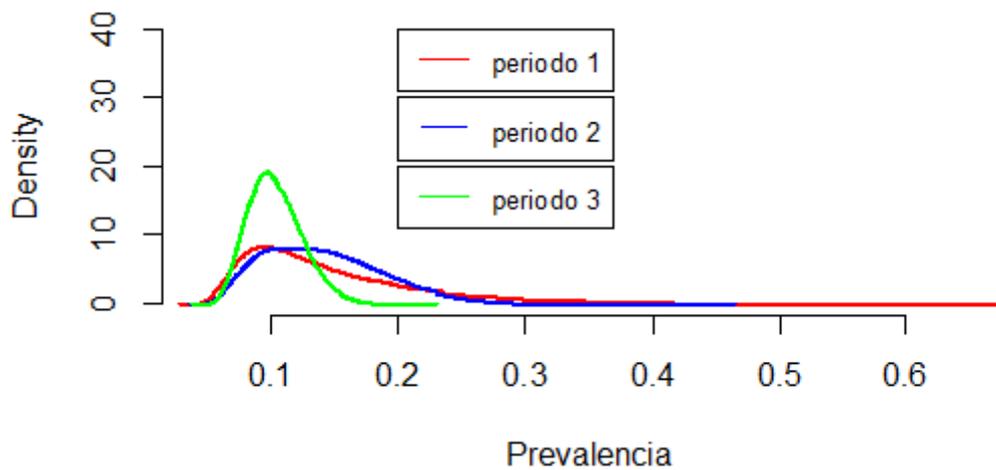


Figura 12. Distribuciones de probabilidad posteriores de la prevalencia para cada uno de los periodos (periodo 1, periodo 2 y periodo 3).

3.2.2. Diagnóstico de convergencia.

3.2.2.1. Criterio de Geweke y criterio de Gelman - Rubin (PSRF)

En la Tabla 6 se muestran los valores del criterio de Geweke para cada una de las cadenas de cada uno de los periodos de estudio. En todos los periodos se observó convergencia en todos los parámetros y, por lo tanto, todos llegaron a la distribución objetivo.

Tabla 6. Criterio de Geweke para la sensibilidad del diagnóstico en granja (Se_1), la especificidad del diagnóstico en granja (Sp_1), la sensibilidad del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas (Se_2), la especificidad del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas (Sp_2) y la prevalencia de mamitis subclínica para cada una de las cadenas (1, 2 y 3) en cada uno de los periodos de tiempo (2013-2015, 2016-2018 y 2019-2020).

Periodo	Cadena	Se_1	Sp_1	Se_2	Sp_2	Π
Periodo 1 2013-2015	1	0,42	0,51	-0,46	-0,42	0,47
	2	0,41	0,86	-1,29	-0,39	0,85
	3	0,32	-0,01	0,51	-0,28	-0,08
Periodo 2 2016-2018	1	-1,15	0,53	-0,53	1,01	0,75
	2	-0,55	-0,92	0,96	0,62	0,73
	3	-1,59	-1,67	1,56	-1,67	-1,78
Periodo 3 2019-2020	1	0,41	-0,16	0,04	-0,33	-0,46
	2	-0,46	0,50	-0,78	0,47	0,82
	3	-0,70	-0,30	0,04	0,85	0,14

Para determinar si finalmente las cadenas convergen de forma conjunta calculamos el valor del criterio PSRF para cada uno de los parámetros en cada uno de los periodos, así como, el valor “multivariate PSRF” concluyendo que las cadenas convergen de forma global en cada uno de los periodos para cada uno de los parámetros, siendo todos los valores calculados de a 1, alejándose del valor 1,05 establecido como límite. Los valores se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Criterio de Gelman Rubin (PSRF) de cada uno de los parámetros de estudio en cada uno de los tres periodos de tiempo.

		Se_1	Se_2	Sp_1	Sp_2	Π
Periodo 1 2013-2015	Point est	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Upper C.I	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Multivariate PSRF					
Periodo 2 2016-2018	Point est	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Upper C.I	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Multivariate PSRF					
Periodo 3 2019-2020	Point est	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Upper C.I	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Multivariate PSRF					

3.2.2.2. Análisis gráfico

En este apartado se muestran los gráficos de trazas y de cuantiles (Figuras 13-31) de cada una de las distribuciones posteriores de la sensibilidad y la especificidad de ambas pruebas diagnósticas y la prevalencia para cada uno de los periodos de tiempo (periodo 1, periodo 2 y periodo 3). En todos los parámetros se observó estabilidad en los gráficos de trazas y cuantiles.

3.2.2.2.1. Periodo 1

A. Prueba diagnóstica 1. Diagnóstico en granja y confirmación mediante test de California

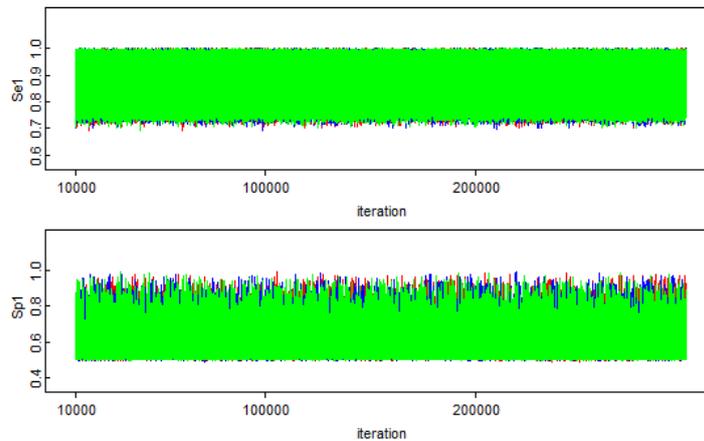


Figura 13. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 1.

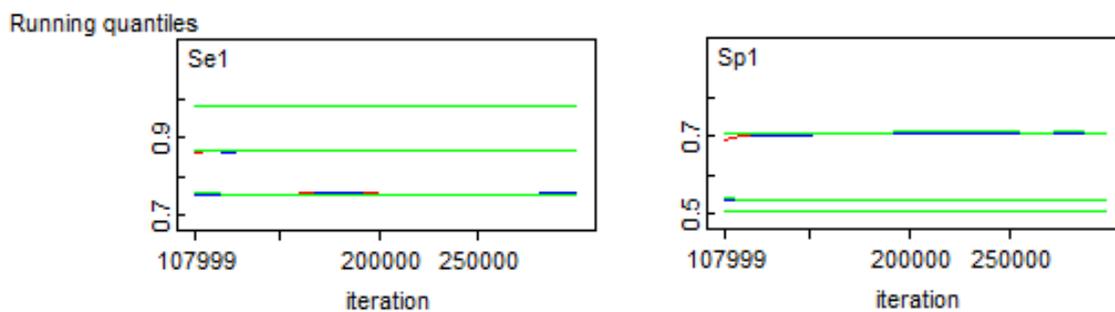


Figura 14. Gráfico de cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 1.

B. Prueba diagnóstica 2. Recuento de células somáticas

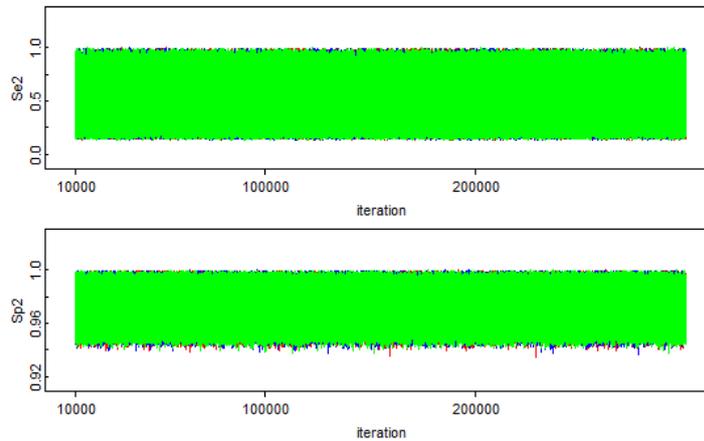


Figura 15. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 1.

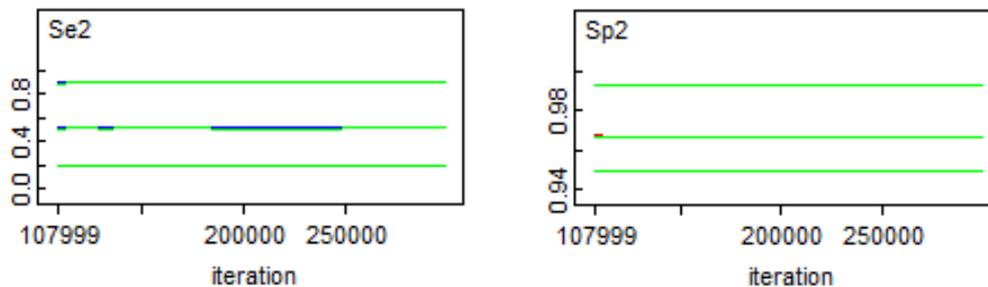


Figura 16. Gráfico de cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 1.

C. Prevalencia de mamitis subclínica

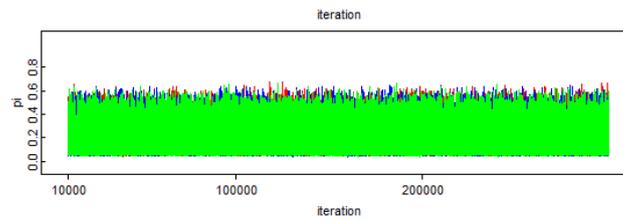


Figura 17. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica (π_i) en el periodo 1.

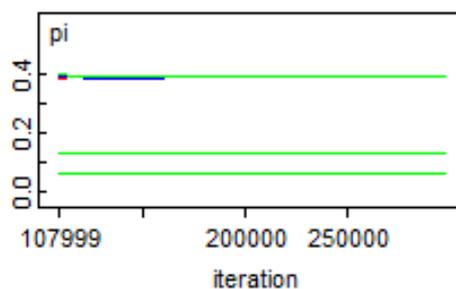


Figura 18. Gráfico de Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica (π_i) en el periodo 1.

3.2.2.2.2. Periodo 2

A. Prueba diagnóstica 1. Diagnóstico en granja y confirmación mediante test de California

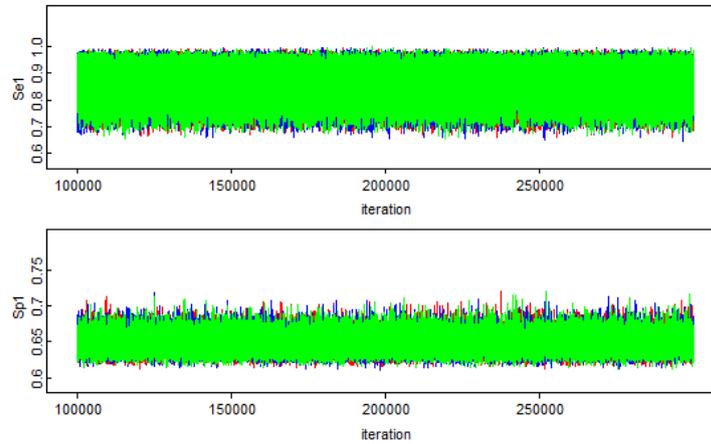


Figura 19. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas a posteriori simuladas para la Sensibilidad (Se_1) y la especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 1.

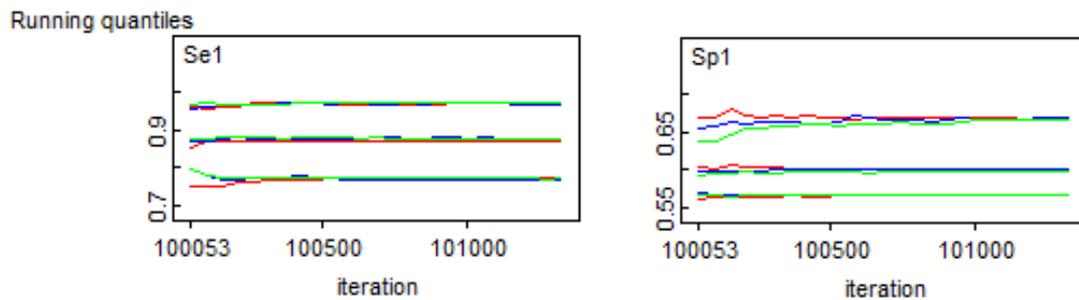


Figura 20. Gráfico de cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 2.

B. Prueba diagnóstica 2. Recuento de células somáticas

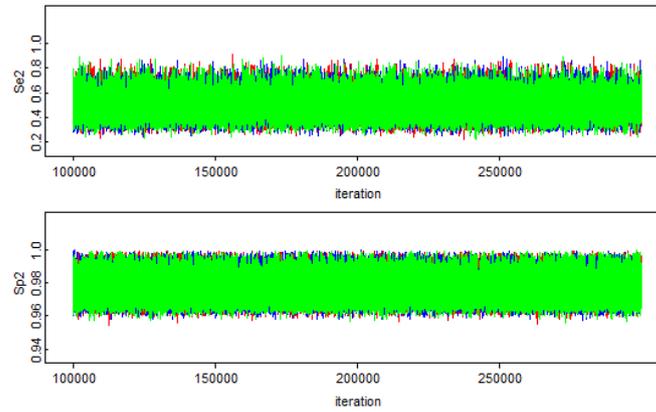


Figura 21. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 2.

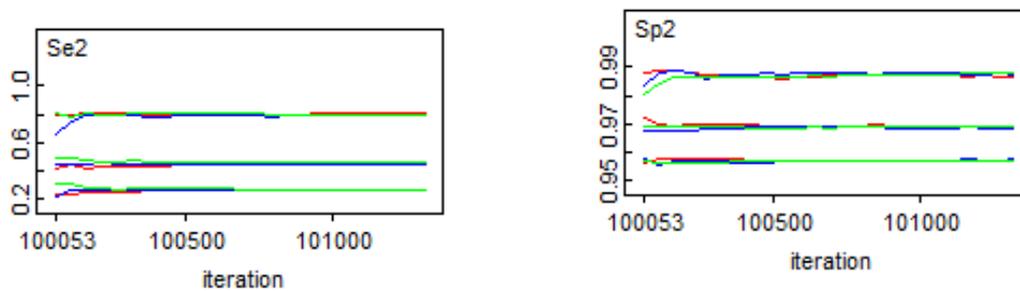


Figura 22. Gráfico de Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 2.

C. Prevalencia de mamitis subclínica

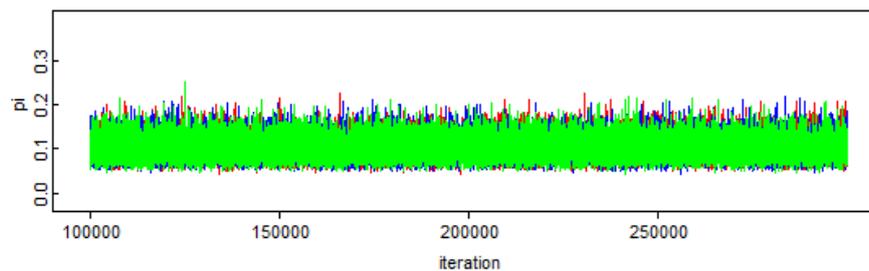


Figura 23. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica en el periodo 3.

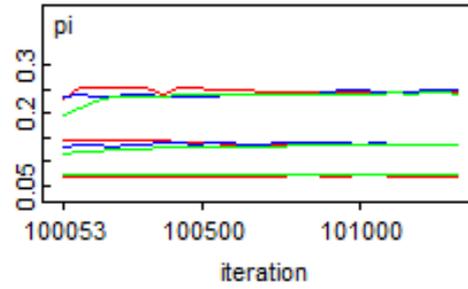


Figura 24. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica en el periodo 3.

3.2.2.2.3. Periodo 3

A. Prueba diagnóstica 1. Diagnóstico en granja y confirmación mediante test de California

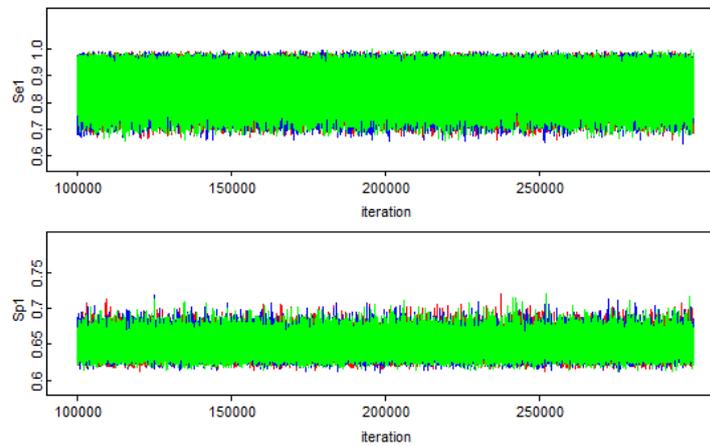


Figura 25. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 3.

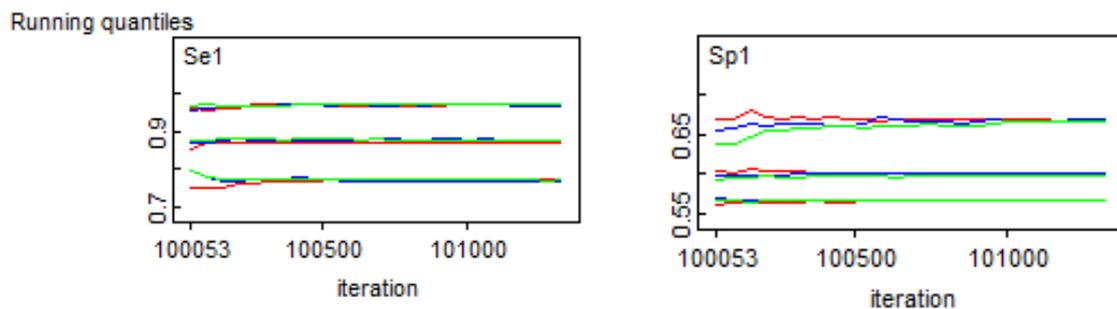


Figura 26. Gráfico de cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) de la prueba diagnóstica 1 en el periodo 3.

B. Prueba diagnóstica 2. Recuento de células somáticas

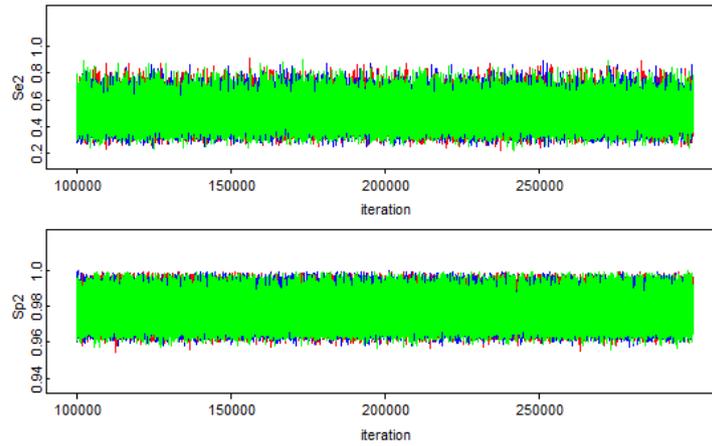


Figura 27. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 3.

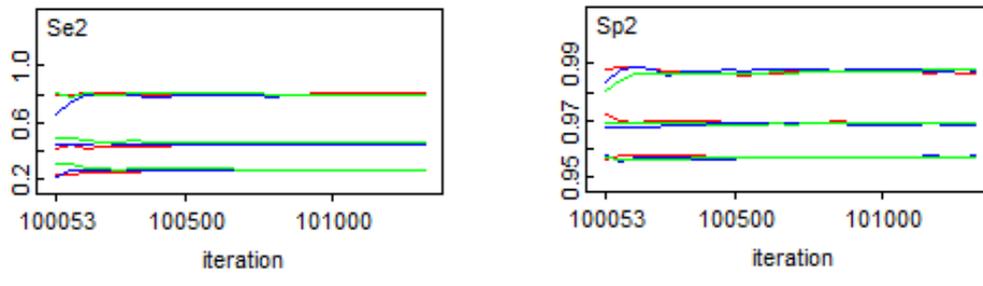


Figura 28. Gráfico de Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) de la prueba diagnóstica 2 en el periodo 3.

C. Prevalencia de mamitis subclínica

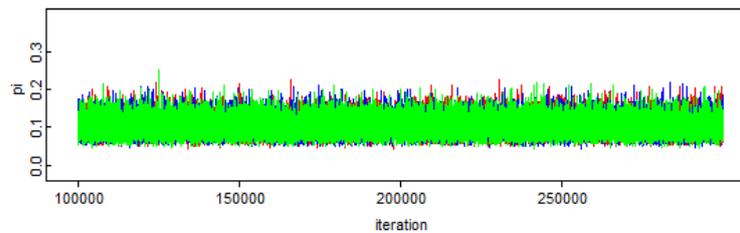


Figura 29. Gráfico de trazas de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica en el periodo 3.

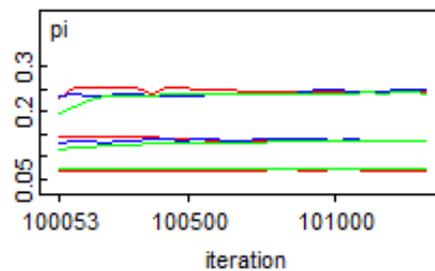


Figura 30. Gráfico de Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas para la prevalencia de mamitis subclínica en el periodo 3

3.2.3. Análisis de sensibilidad

Para determinar la influencia de las distribuciones a priori en los resultados obtenidos, se utilizaron dos formas de elicitación, la expuesta en los apartados 3.1.2.2. mediante la utilización de cuantiles, y la expuesta en el apartado 3.1.2.4. utilizando la media y la varianza, para el primer periodo de los resultados encontrados en la bibliografía y para los periodos 2 y 3, de las distribuciones posteriores del periodo inmediatamente anterior. En este apartado se muestran las distribuciones posteriores de los resultados obtenidos con el segundo método de elicitación y una comparativa con el primer método de elicitación. Además, se presenta un segundo análisis de sensibilidad en el apéndice 6.6, utilizando una distribución a priori no informativa (Beta(1,1)) para la prevalencia en el primer periodo.

3.2.3.1. Distribuciones posteriores

La Tabla 8 muestra los hiperparámetros de las distribuciones a priori utilizadas en cada periodo, la media, la desviación estándar y los cuantiles (0,025;0,50 y 0,975) de las distribuciones posteriores de cada uno de los parámetros estudiados.

Tabla 8. Hiperparámetros de la distribución utilizada como a priori (α, β) para cada periodo, media, desviación estándar, cuantil 0,025 ($q_{0,025}$), mediana ($q_{0,50}$) y cuantil 0,975 ($q_{0,975}$) de las distribuciones a posteriori de cada uno de los periodos de tiempo para la sensibilidad (Se), especificidad (Sp) para el diagnóstico en granja (1) y para el diagnóstico por recuento de células somáticas (2) y la prevalencia (π).

2013-2015	Parámetro distr. A priori		Distribución posterior				
	α	β	Media	d.e	$q_{0,025}$	$q_{0,50}$	$q_{0,975}$
Se ₁	6,02	1,32	0,892	0,062	0,772	0,897	0,991
Se ₂	3,34	1,20	0,619	0,223	0,210	0,640	0,975
Sp ₁	4,85	3,21	0,543	0,044	0,507	0,527	0,672
Sp ₂	21,24	2,38	0,964	0,011	0,948	0,962	0,988
Π	1,41	2,63	0,125	0,074	0,054	0,099	0,340
2016-2018	α	β	Media	d.e	$q_{0,025}$	$q_{0,50}$	media
Se ₁	21,9	2,68	0,895	0,052	0,801	0,895	0,987
Se ₂	2,32	1,42	0,679	0,160	0,385	0,677	0,959
Sp ₁	69,06	58,19	0,577	0,014	0,558	0,574	0,613
Sp ₂	291,10	10,78	0,966	0,006	0,956	0,966	0,980
Π	2,40	16,70	0,089	0,027	0,053	0,083	0,157
2019-2020	α	β	Media	d.e	$q_{0,025}$	$q_{0,50}$	$q_{0,975}$
Se ₁	51,67	6,06	0,893	0,034	0,822	0,895	0,954
Se ₂	5,10	2,41	0,791	0,094	0,593	0,797	0,798
Sp ₁	676,9	495,1	0,622	0,006	0,610	0,622	0,622
Sp ₂	807	25,8	0,971	0,003	0,971	0,970	0,978
Π	9,72	100,2	0,056	0,008	0,042	0,055	0,075

3.2.3.2. Diagnóstico de convergencia

La Tabla 9 muestra los valores del criterio de Geweke para cada uno de los parámetros analizados en cada una de las cadenas generadas para cada periodo. Se observó convergencia en todos los parámetros en todas las cadenas, asegurando que los resultados obtenidos pertenecen a la distribución estacionaria.

Tabla 9. Criterio de Geweke para la sensibilidad del diagnóstico en granja (Se_1), la especificidad del diagnóstico en granja (Sp_1), la sensibilidad del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas (Se_2), la especificidad del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas (Sp_2) y la prevalencia de mamitis subclínica para cada una de las cadenas (1,2 y 3) en cada uno de los periodos de tiempo (2013-2015, 2016-2018 y 2019-2020).

Periodo	Cadena	Se_1	Sp_1	Se_2	Sp_2	Π
Periodo 1 2013-2015	1	-0,21	0,22	-0,14	0,27	0,22
	2	-1,61	0,38	-1,07	1,53	0,61
	3	1,45	0,58	-0,52	-1,50	0,43
Periodo 2 2016-2018	1	0,27	0,55	-0,34	-0,30	0,50
	2	1,58	-1,34	1,25	-1,58	-1,55
	3	0,04	0,49	-0,26	0,02	0,55
Periodo 3 2019-2020	1	1,51	1,19	-1,25	-1,16	0,64
	2	0,32	0,97	0,15	0,15	-0,31
	3	-0,16	0,86	-0,81	-0,37	0,82

Además, se obtuvieron los valores del criterio de Brook-Gelman-Rubín con valores inferiores a 1,05 para todos los parámetros (Tabla 10).

Tabla 10. Criterio de Brook-Gelman-Rubin (PSRF) de cada uno de los parámetros de estudio en cada uno de los tres periodos de tiempo.

		Se_1	Se_2	Sp_1	Sp_2	Π
Periodo 1 2013-2015	Point est	1,00	1,00	1,01	1,00	1,00
	Upper C.I	1,00	1,00	1,01	1,00	1,00
	Multivariate PSRF					
Periodo 2 2016-2018	Point est	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Upper C.I	1,00	1,01	1,01	1,00	1,01
	Multivariate PSRF					
Periodo 3 2019-2020	Point est	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Upper C.I	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Multivariate PSRF					

3.2.3.3. Comparación con los resultados del método de elicitación mediante cuantiles

Las Figuras 31, 32 y 33 muestran mediante gráficos de cajas y bigotes, las distribuciones posteriores de la sensibilidad (Se) y la especificidad (Sp) de las dos pruebas diagnósticas, así como de la prevalencia de mamitis subclínica (π), utilizando los dos métodos de elicitación planteados para los 3 periodos de estudio.

Para el periodo 1 (Figura 31) no se observa una gran variación de los resultados según el modelo de elicitación, observando valores medios ligeramente mayores para las sensibilidades de ambas pruebas diagnósticas utilizando el segundo método de elicitación, y una menor prevalencia media de mamitis subclínica ($\Delta = -3\%$) estimada en el caso de la elicitación a partir de la media y la varianza de los resultados encontrados en bibliografía.

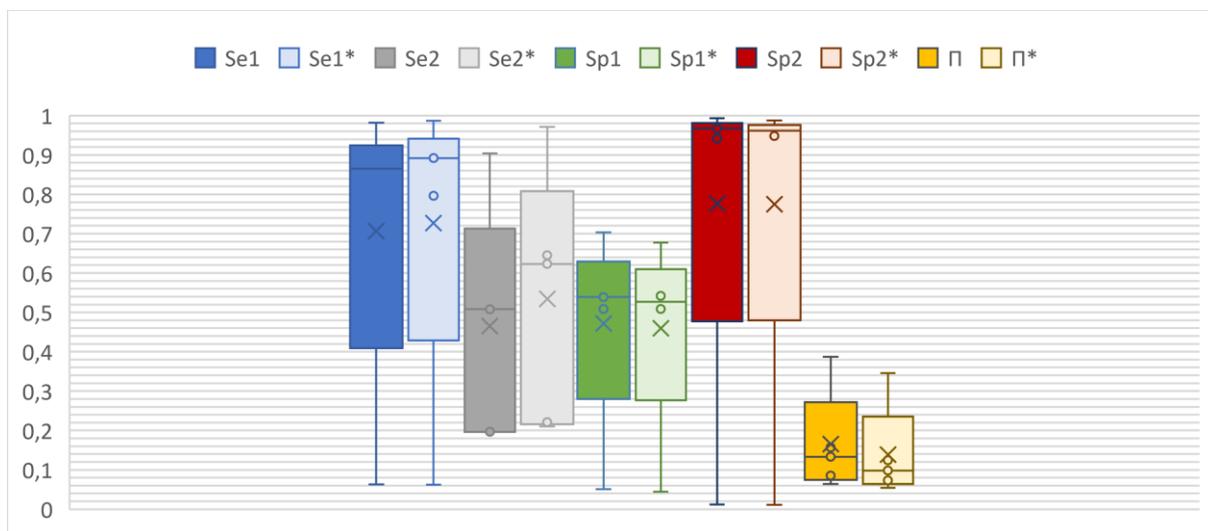


Figura 31. Gráfico de cajas y bigotes de las distribuciones posteriores de cada uno de los parámetros estudiados para el periodo 1 mediante el método de elicitación a partir de cuantiles y del método de elicitación a partir de la media y la varianza (se indica con * en la leyenda los valores obtenidos con el método de elicitación a partir de la media y la varianza).

Para el periodo 2 (Figura 32) se estimaron, al igual que en el periodo 1, valores medios mayores de sensibilidad de ambas pruebas diagnósticas (0,89 vs 0,87 y 0,69 vs 0,47) utilizando la elicitación a partir de la media y la varianza que utilizando los cuantiles. Para la especificidad del diagnóstico en granja se estimaron valores medios menores (3%). La prevalencia estimada mediante el segundo método de elicitación fue, al igual que en el periodo 1, menor (0,089 vs 0,141).

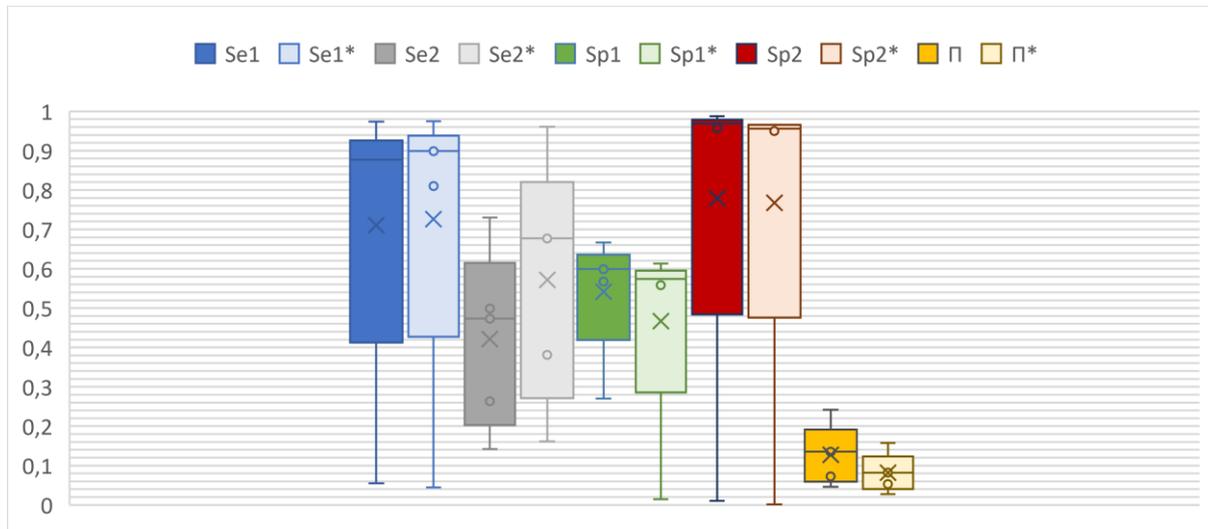


Figura 32. Gráfico de cajas y bigotes de las distribuciones posteriores de cada uno de los parámetros estudiados para el periodo 2 mediante el método de elicitación a partir de cuantiles y del método de elicitación a partir de la media y la varianza (se indica con * en la leyenda los valores obtenidos con el método de elicitación a partir de la media y la varianza).

Por último, en el caso del periodo 3 (Figura 33), se estimaron, al igual que en los otros dos periodos, mayores valores de sensibilidad y menores valores medios de especificidad de las dos pruebas diagnósticas para la elicitación cuando utilizamos el segundo medio de elicitación. Resultando una estimación de una menor prevalencia media de mamitis subclínica. En general al utilizar el segundo método de elicitación, se estimaron valores medios mayores para sensibilidad de ambas pruebas y valores muy similares de especificidad, con una estimación de la prevalencia de mamitis menor y con menor varianza de esta misma, siendo posiblemente causada por unas distribuciones a priori con una menor varianza.

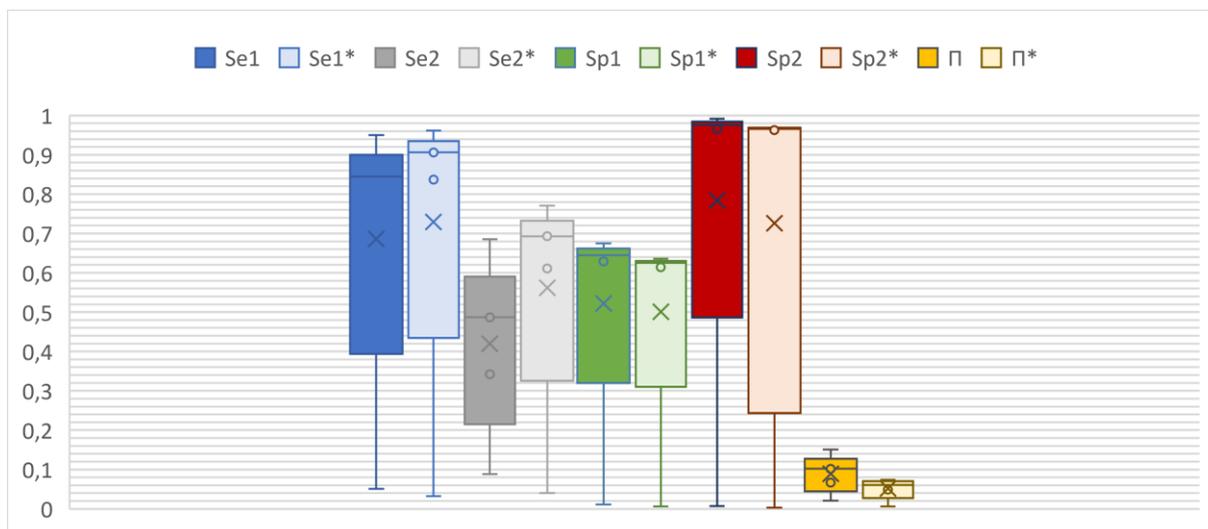


Figura 33. Gráfico de cajas y bigotes de las distribuciones posteriores de cada uno de los parámetros estudiados para el periodo 3 mediante el método de elicitación a partir de cuantiles y del método de elicitación a partir de la media y la varianza (se indica con * en la leyenda los valores obtenidos con el método de elicitación a partir de la media y la varianza).

3.2.3.4. Comparación de los modelos

Para comparar los modelos utilizamos el criterio DIC (Tabla 11), observando un menor valor y por tanto un mejor ajuste para los periodos 1 y 2 del modelo que utiliza la elicitación a partir de cuantiles. Mientras que para el periodo 3, el modelo que utilizó la elicitación a partir de la media y la varianza de los parámetros estudiados proporcionó un mejor ajuste del modelo.

Tabla 11. Criterio de desviación de la información (DIC) para cada uno de los métodos de elicitación en cada uno de los periodos.

	DIC	
	Elicitación mediante cuantiles (1)	Elicitación a partir de la media y la varianza (2)
2013-2015	8,007	8,923
2016-2018	23,21	28,52
2019-2020	39,39	31,09

3.2.4. Discusión de los resultados

Debido a su importancia económica una estimación fiable de la prevalencia de mamitis subclínica y de la fiabilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas en la actualidad para su diagnóstico, es de vital importancia para el sector ganadero. En este trabajo se estimó mediante metodología bayesiana tanto la prevalencia de mamitis subclínica, como la sensibilidad y especificidad del RCS y el diagnóstico en granja confirmado mediante test de California.

Los valores de prevalencia de mamitis subclínica estimados oscilaron entre el 5% (4,2%-7,5%) y el 15,7% (6,4%-38,7%). Estos valores estuvieron en el rango de los encontrados en la bibliografía, que se situaron entre el 5% y el 64% (Ayano et al., 2013; Córdova-Izquierdo, 2019; Nickerson et al., 1995; Rahman et al., 1970; Zwald et al., 2006). En este estudio se utilizó la información proporcionada por CONAFE identificando los casos como mamitis subclínica mediante las dos pruebas diagnósticas. Sin embargo, en este trabajo no se analizaron los casos de mamitis clínica (mamitis con sintomatología visible) que pueden detectarse y ocurrir en porcentajes similares o mayores que la mamitis subclínica. Según Pérez-Cabal, Yaci & Alenda (2008) en un estudio en vacuno de leche en España su prevalencia fue del 28%. Es necesario realizar futuros análisis de ambas patologías, con el objetivo de identificar todos los casos de mamitis (subclínica y clínica) debido a su alta repercusión económica en el vacuno de leche.

El diagnóstico en granja confirmado mediante test de California obtuvo valores de sensibilidad de entre el 84% (73-95%) y el 89% (80,1-98,7%) y de especificidad de entre 54,3% (50,7-67,2%) y 64,5% (62,9-67,5%). Estos valores fueron acordes a los valores de sensibilidad (57%-94%) y de especificidad (27% -82%) reportados de bibliografía (Badiuzzaman et al., 2016; Dingwell et al., 2003; Fosgate, Petzer, & Karzis, 2013; Sargeant et al., 2001; Sharma et al.,

2010). Los resultados de sensibilidad obtenidos muestran una alta capacidad de diagnosticar correctamente a un individuo enfermo y, por tanto, el test de California se muestra como una herramienta de control de la mamitis en nivel granja debido a su alta sensibilidad. Como inconveniente presenta una especificidad baja o moderada, pudiendo no diagnosticar de forma correcta a las vacas sanas.

El RCS es uno de los métodos más extendidos a nivel mundial como indicador de la salud de la ubre, está incluido en la mayoría de los programas de mejora genética como carácter para la selección de futuros reproductores. El organismo internacional encargado de determinar la metodología de recogida de datos en vacuno de leche lo recoge así mismo como indicador de la salud de la ubre (icar.org). Según los datos encontrados en bibliografía, su sensibilidad está entre el 37% y el 88% y su especificidad entre el 80% y el 95% (Badiuzzaman et al., 2016; Ceballos-Marquez, 2016; Dohoo & Leslie, 1991; Reddy et al., 1998; Schepers et al., 1997; Sharma et al., 2011), siendo una prueba de alta especificidad, lo que implica un bajo porcentaje de falsos positivos. En este trabajo su especificidad (valores medios(IP95%)) estimada fue del 96% (94,8-98,8%) al 98,8% (96,6-99,2%), diagnosticando de forma muy fiable a las vacas sanas como negativos a la prueba y, por tanto, obteniendo un bajo porcentaje de falsos positivos. En cambio, su sensibilidad fue baja o moderada, con valores medios del 47,3% (26,3-73,0%) al 79,1% (59,3-79,8%), implicando una menor capacidad de diagnóstico correcto de los enfermos como positivos. Actualmente el RCS se encuentra incluido en la rutina de control de rendimientos de CONAFE, y se realizan evaluaciones genéticas en base a ellas, e informes sobre el estado de la ganadería en cuanto a RCS (conafe.com) y por tanto el ganadero tiene una forma fiable de conocimiento de su ganadería para la detección de mamitis subclínica.

De acuerdo con los resultados, el diagnóstico en granja (confirmado mediante test de California) presenta una sensibilidad moderada-alta con una especificidad baja. Mientras que el RCS se muestra como una prueba de alta especificidad. Por tanto, la combinación de la información de ambas pruebas se muestra propicia para la detección de vacas con mamitis subclínica, utilizando el RCS (que se realiza cada mes gracias al control de rendimientos) como primera medida de diagnóstico y el test de California como confirmación de los positivos.

4. CONCLUSIONES

Como conclusiones, la implementación de la metodología bayesiana permitió la estimación de la prevalencia de mamitis subclínica y la fiabilidad de las dos pruebas diagnósticas, recuento de células somáticas y el diagnóstico en granja, en tres periodos de tiempo para un total de 321 granjas, incorporando el conocimiento previo sobre ellas y la información contenida en los datos aportados por CONAFE. La prevalencia media de la enfermedad se estimó entre el 5%

y el 15,7%, siendo ligeramente inferior a la encontrada en la bibliografía. Se obtuvieron los mayores valores de prevalencia en el primer periodo, 2013-2015. El recuento de células somáticas se mostró como una prueba diagnóstica de alta especificidad, mientras que el diagnóstico en granja y conformado mediante test de California obtuvo una alta sensibilidad, por lo que la combinación de ambas pruebas se muestra propicia para un correcto diagnóstico de la mamitis subclínica. Es necesario incorporar los datos de mamitis clínica en futuros análisis para un análisis global de la enfermedad de la mamitis en la población española.

5. BIBLIOGRAFÍA

Ashraf, A., & Imran, M. (2018). Diagnosis of bovine mastitis: from laboratory to farm. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1629-0>

Ayano, A. A., Hiriko, F., Simyalew, A. M., & Yohannes, A. (2013). Prevalence of subclinical mastitis in lactating cows in selected commercial dairy farms of Holeta district. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 5(3), 67–72. <https://doi.org/10.5897/JVMAH12.056>

Badiuzzaman, M., Samad, M., Siddiki, S., Islam, M., & Saha, S. (2016). Subclinical Mastitis in Lactating Cows: Comparison of Four Screening Tests and Effect of Animal Factors on Its Occurrence. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 13(2), 41–50. <https://doi.org/10.3329/bjvm.v13i2.26627>

Blasco, A., & Blasco, P. D. A. (2017). Bayesian data analysis for animal scientists (265). New York, NY, USA. Springer. Retrieved from <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-319-54274-4.pdf>

Bortolami, A., Fiore, E., Gianesella, M., Corrà, M., Catania, S., & Morgante, M. (2015). Evaluation of the udder health status in subclinical mastitis affected dairy cows through bacteriological culture, Somatic Cell Count and thermographic imaging. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 18(4), 799–805. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2015-0104>

Brooks, S. P., & Gelman, A. (1998). General methods for monitoring convergence of iterative simulations)? *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 7(4), 434–455. <https://doi.org/10.1080/10618600.1998.10474787>

Bulletin of the IDF No. 321/1997 - Recommendations for Presentation of Mastitis-Related Data - Guidelines for Evaluation of the Milking Process - IDF Publications Catalogue. (1997). Retrieved March 10, 2022, from <http://idfstore.testandgo.io/product/recommendations-for-presentation-of-mastitis-related-data-guidelines-for-evaluation-of-the-milking-process/>

Ceballos-Marquez, A. (2016). Sensitivity and Specificity of SCC in Quarter Milk Samples to Diagnose Intramammary Infections. World Buiatric Congress. Dublin, Ireland, July, 2016.

Córdova-Izquierdo, A Eulogio, J., Ruiz-Lang, C., & Villa-Mancera, A. (2019). Producción de leche y mastitis bovina. *Revista Veterinaria Argentina*. 36(378). Retrieved from:

https://www.researchgate.net/publication/343808493_Produccion_de_leche_y_mastitis_bovina

Cox, D. R. (2006). Frequentist and Bayesian statistics: A critique (keynote address). In *Statistical problems in particle physics, astrophysics and cosmology* (pp. 3-6).

Dempster, A. P. (1997). The direct use of likelihood for significance testing. *Statistics and Computing*, 7(4), 247–252. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1023/A:1018598421607>

Dendukuri, N., Bélisle, P., & Joseph, L. (2010). Bayesian sample size for diagnostic test studies in the absence of a gold standard: Comparing identifiable with non-identifiable models. *Statistics in Medicine*, 29(26), 2688–2697. <https://doi.org/10.1002/sim.4037>

Depaoli, S., & Van de Schoot, R. (2017). Improving transparency and replication in Bayesian statistics: The WAMBS-Checklist. *Psychological methods*, 22(2), 240.

Dingwell, R. T., Leslie, K. E., Schukken, Y. H., Sargeant, J. M., & Timms, L. L. (2003). Evaluation of the California mastitis test to detect an intramammary infection with a major pathogen in early lactation dairy cows. *COMMUNICATIONS BRÈVES (Traduit par Docteur André Blouin) Canadian Veterinary Journal*, 44.

Dohoo, I. R., & Leslie, K. E. (1991). Evaluation of changes in somatic cell counts as indicators of new intramammary infections. *Preventive Veterinary Medicine*, 10(3), 225–237. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(91\)90006-N](https://doi.org/10.1016/0167-5877(91)90006-N)

Fosgate, G. T., Petzer, I. M., & Karzis, J. (2013). Sensitivity and specificity of a hand-held milk electrical conductivity meter compared to the California mastitis test for mastitis in dairy cattle. *Veterinary Journal*, 196(1), 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.07.026>

Gelfand, A. E., & Smith, A. F. M. (1990). Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *Journal of the American Statistical Association*, 85(410), 398–409. <https://doi.org/10.1080/01621459.1990.10476213>

Gelman, A., Carlin, B. J., Stern, S. H., Dunson, B. D., Vehtari, A., & Rubin, D. B. (2013). *Bayesian Data Analysis* CHAPMAN & HALL/CRC Texts in Statistical Science Series Series Editors Analysis of Failure and Survival Data.

Gelman, A., & Rubin, D. B. (1992). Inference from Iterative Simulation Using Multiple Sequences. *Statistical Science*, 7(4), 457–472. Retrieved from <http://www.jstor.org/about/terms.html>.

Geman, S., & Geman, D. (1984). Stochastic Relaxation, Gibbs Distributions, and the Bayesian Restoration of Images. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, PAMI-6(6), 721–741. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.1984.4767596>

Geweke, J. (1992). Evaluating the accuracy of sampling-based approaches to the calculation of posterior moments. In J. M. Bernardo, J. O. Berger, A. P. David, and A. F. M. Smith (Eds.), *Bayesian Statistics (Vol. 4)*. Bayesian Statistics. Retrieved from <http://www.mpls.frb.org/research/SR/SR148.pdf>

Harmon, R. J. (1994). Physiology of Mastitis and Factors Affecting Somatic Cell Counts. *Journal of Dairy Science*, 77(7), 2103–2112. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77153-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77153-8)

International Dairy Federation (1987). Bovine Mastitis: Definition and Guidelines for Diagnosis. *Bulletin of the International Dairy Federation* 211, 24.

Kendall, M. G. & W. R. Buckland. (1971). *A Dictionary of Statistical Terms*. Hafner, New York.

Maintainer, A., & Albert, J. (2018). Package “LearnBayes” Type Package Title Functions for Learning Bayesian Inference.

Mastitis in cattle: SCC tests or CMT? (2022). Retrieved March 10, 2022, from <https://mastitisvaccination.com/scc-vs-california-tests-to-prevent-mastitis-in-cattle/>

Morales, A., & Zárate, L. (2004). *Epidemiología clínica: investigación clínica aplicada*. Retrieved from https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=2UN-khOULakC&oi=fnd&pg=PA163&dq=Ruiz+Morales+A,+Morrillo+Zarate+L.+Epidemiología+Clínica+Investigación+Aplicada.+Bogotá+DC+Colombia:&ots=KuNuL6gxXK&sig=R_GaZf3cAJ_8XoidZinfMh8nfhY

Nickerson, S. C., Owens, W. E., & Boddie, R. L. (1995). Mastitis in Dairy Heifers: Initial Studies on Prevalence and Control. *Journal of Dairy Science*, 78(7), 1607–1618. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(95\)76785-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(95)76785-6)

Nielsen, C. (2009). Economic Impact of Mastitis in Dairy Cows. *Acta Universitatis agriculturae Sueciae*. 29.

Gelman, A., Sturtz, S., Ligges, U., Gorjanc, G., Kerman, J., & Date, R. C. (2020). Package ‘R2OpenBUGS.’

Peek, S., & Divers, T. (2018). *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle-E-Book*. Retrieved from [https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=ByjRDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Kendall,+M.+G.+and+W.+R.+Buckland.+1971.+A+Dictionary+of+Statistical+Terms.+Hafner,+New+York.+Peek,+S.,+%26+Divers,+T.+J.+\(2018\).+Rebhun's+Diseases+of+Dairy+Cattle-E-Book.+Elsevier+Health+Sciences.&ots=0dWsBewA7H&sig=bM1AsjWa715txlUd3S0hW_tDaIc](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=ByjRDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Kendall,+M.+G.+and+W.+R.+Buckland.+1971.+A+Dictionary+of+Statistical+Terms.+Hafner,+New+York.+Peek,+S.,+%26+Divers,+T.+J.+(2018).+Rebhun's+Diseases+of+Dairy+Cattle-E-Book.+Elsevier+Health+Sciences.&ots=0dWsBewA7H&sig=bM1AsjWa715txlUd3S0hW_tDaIc)

Pérez-Cabal, M.A., & Charfeddine, N. (2013). Genetic relationship between clinical mastitis and several traits of interest in Spanish Holstein dairy cattle. *Interbull Bulletin*, 0(47), 77–81.

Pérez-Cabal, M. A., Yaici, S., & Alenda, R. (2008). Clinical mastitis in Spanish dairy cows: Incidence and costs. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 6(4), 615–622. <https://doi.org/10.5424/sjar/2008064-354>

Polat, B., Colak, A., Cengiz, M., Yanmaz, L. E., Oral, H., Bastan, A., & Hayirli, A. (2010). Sensitivity and specificity of infrared thermography in detection of subclinical mastitis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 93(8), 3525–3532. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2807>

Rahman, M., Bhuiyan, M., Kamal, M., & Shamsuddin, M. (1970). Prevalence and risk factors of mastitis in dairy cows. *Bangladesh Veterinarian*, 26(2), 54–60. <https://doi.org/10.3329/bvet.v26i2.4951>

Reddy, L., Choudhuri, P. C., & Hamza, P. A. (1998). Sensitivity, specificity and predictive values of various indirect tests in the diagnosis of sub-clinical mastitis. *Indian veterinary journal*, 75(11), 1004-1005.

Roy, J. P., Tremblay, D. Du, DesCôteaux, L., Messier, S., Scholl, D., & Bouchard, É. (2009). Evaluation of the California Mastitis Test as a precalving treatment selection tool for Holstein heifers. *Veterinary Microbiology*, 134(1–2), 136–142. <https://doi.org/10.1016/J.VETMIC.2008.09.020>

Sadeghi, H., Yáñez, U., De Prado, A. I., Gharagozlou, F., Becerra, J. J., Herradon, P. G., & Quintela, L. A. (2021). Effect of subclinical mastitis on reproductive performance of holsteidairy cows in the northwest of Spain. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 19(4), 1–8. <https://doi.org/10.5424/sjar/2021194-18058>

Sargeant, J. M., Leslie, K. E., Shirley, J. E., Pulkrabek, B. J., & Lim, G. H. (2001). Sensitivity and specificity of somatic cell count and California Mastitis Test for identifying intramammary infection in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 84(9), 2018–2024. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74645-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74645-0)

Schepers, A. J., Lam, T. J. G. M., Schukken, Y. H., Wilmink, J. B. M., & Hanekamp, W. J. A. (1997). Estimation of Variance Components for Somatic Cell Counts to Determine Thresholds for Uninfected Quarters. *Journal of Dairy Science*, 80(8), 1833–1840. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76118-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76118-6)

Sears, P. M., & Heider, L. E. (1981). Detection of mastitis. *Vet Clin Large Anim*, 3, 327–345.

Sears, P. M., Wilson, D. J., Gonzalez, R. N., & Hancock, D. D. (1991). Microbiological results from milk samples obtained premilking and postmilking for the diagnosis of bovine Intramammary infections. *Journal of dairy science*, 74(12), 4183-4188.

Seegers, H., Fourichon, C., & Beaudeau, F. (2003). Production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *Veterinary Research*, 34(5), 475–491. <https://doi.org/10.1051/VETRES:2003027>

Sharma, N., Pandey, V., & Sudhan, N. A. (2010). Comparison of some indirect screening tests for detection of subclinical mastitis in dairy cows. *Bulg J Vet Med*, 13(2), 98–103. Retrieved from <https://pdfs.semanticscholar.org/fcbe/f6811b09f586107811b3d01ad42ec25f481c.pdf>

Sharma, N., Singh, N. K., & Bhadwal, M. S. (2011). Relationship of somatic cell count and mastitis: An overview. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 24(3), 429–438. <https://doi.org/10.5713/ajas.2011.10233>

Silva, L. C., & Benavides, A. (2001). El enfoque bayesiano: otra manera de inferir. *Gaceta Sanitaria*, 15(4), 341–346. [https://doi.org/10.1016/s0213-9111\(01\)71578-6](https://doi.org/10.1016/s0213-9111(01)71578-6)

Sinharay, S. (2010). Discrete probability distributions. *International Encyclopedia of Education*, 132–134. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-044894-7.01721-8>

Statistics, M. (1959). A Property of the Multinomial Distribution Author(s): Harry Kesten and Norman Morse Source: *The Annals of Mathematical Statistics*, 30(1), 120–127. Published by: Institute of Mathematical Statistics.

De Vliegher, S., Laevens, H., Opsomer, G., De Mûelenaere, E., & de Kruif, A. (2000). Somatic cell counts in dairy heifers during early lactation. In Proceedings of the 8th annual meeting of the Flemish Society of Veterinary Epidemiology and Economics, Ukkel, Belgium, 26 October 2000 (84-87).

Wolfová, M., Štípková, M., & Wolf, J. (2006). Incidence and economics of clinical mastitis in five Holstein herds in the Czech Republic. *Preventive Veterinary Medicine*, 77(1–2), 48–64. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2006.06.002>

Zwald, N. R., Weigel, K. A., Chang, Y. M., Welper, R. D., & Clay, J. S. (2006). Genetic Analysis of Clinical Mastitis Data from On-Farm Management Software Using Threshold Models. *J. Dairy Sci* (Vol. 89). [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72098-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72098-7)

6. APÉNDICES

6.1. Código R para la elicitation de parámetros

6.1.1. A partir de dos cuantiles

```
library(LearnBayes)
cuantil1=list(p=0.5,x=0.4)
cuantil2=list(p=0.95,x=0.55)
A = beta.select(quantile1 = cuantil1, cuantil2)
alfa<-A[1]; beta<-A[2]
```

6.1.2. En caso de utilizar la distribución posterior del periodo anterior

```
posterior<- read.bugs(c("CODAchain1.txt","CODAchain2.txt","CODAchain3.txt"))
a<-summary(posterior) # lectura de resumen de la distribución posterior del periodo anterior.
cuantil1=list(p=0.025,x=a$quantiles[1,1]);cuantil2=list(p=0.975,x=a$quantiles[1,5])
A = beta.select(quantile1 = cuantil1, cuantil2)
alfa.se1<-A[1]; beta.se1<-A[2]
cuantil1=list(p=0.025,x=a$quantiles[2,1]);cuantil2=list(p=0.975,x=a$quantiles[2,5])
A = beta.select(quantile1 = cuantil1, cuantil2)
alfa.se2<-A[1];beta.se2<-A[2]
cuantil1=list(p=0.025,x=a$quantiles[3,1]);cuantil2=list(p=0.975,x=a$quantiles[3,5])
A = beta.select(quantile1 = cuantil1, quantile2 = cuantil2)
alfa.sp1<-A[1];beta.sp1<-A[2]
cuantil1=list(p=0.025,x=a$quantiles[4,1]);cuantil2=list(p=0.975,x=a$quantiles[4,5])
A = beta.select(quantile1 = cuantil1, cuantil2)
alfa.sp2<-A[1];beta.sp2<-A[2]
cuantil1=list(p=0.025,x=a$quantiles[6,1]);cuantil2=list(p=0.975,x=a$quantiles[6,5])
A = beta.select(quantile1 = cuantil1, cuantil2)
alfa.pi<-A[1];beta.pi<-A[2]
```

6.1.3. En caso de utilizar la media y la varianza

```
m: media
v: varianza
a<-m*(((m*(1-m))/v)-1)
b<-(1-m)* (((m*(1-m))/v)-1)
```

6.2. Código Winbugs para la ejecución del modelo

6.2.1. Modelo general

```
cat("
  model {
    y[1:Q, 1:Q] ~ dmulti(p1[1:Q, 1:Q], n)
    p1[1,1] <- pi*Se1*Se2 + (1-pi)*(1-Sp1)*(1-Sp2) # verdaderos +
    p1[1,2] <- pi*Se1*(1-Se2) + (1-pi)*(1-Sp1)*Sp2 # falsos +
    p1[2,1] <- pi*(1-Se1)*Se2 + (1-pi)*Sp1*(1-Sp2)
    p1[2,2] <- pi*(1-Se1)*(1-Se2) + (1-pi)*Sp1*Sp2
    pi ~ dbeta(alfa.pi, beta.pi)
    Se1 ~ dbeta(alfa.se1, beta.se1)
    Sp1 ~ dbeta(alfa.sp1, beta.sp1)
    Se2 ~ dbeta(alfa.se2, beta.se2)
    Sp2 ~ dbeta(alfa.sp2, beta.sp2)
  }
", file = "modelo.txt")
```

6.2.2. Estimación valores predictivos

```

cat("
  model {
    y[1:Q, 1:Q] ~ dmulti(p1[1:Q, 1:Q], n)
    p1[1,1] <- pi*Se1*Se2 + (1-pi)*(1-Sp1)*(1-Sp2) # verdaderos +
    p1[1,2] <- pi*Se1*(1-Se2) + (1-pi)*(1-Sp1)*Sp2 # falsos +
    p1[2,1] <- pi*(1-Se1)*Se2 + (1-pi)*Sp1*(1-Sp2)
    p1[2,2] <- pi*(1-Se1)*(1-Se2) + (1-pi)*Sp1*Sp2
    PPV1<pi*Se1/(pi*Se1+(1-pi)*(1-Sp1))
    PPV2<pi*Se2/(pi*Se2+(1-pi)*(1-Sp2))
    NPV1<-(1-pi)*Sp1/((1-pi)*Sp1+pi*(1-Se1))
    NPV2<-(1-pi)*Sp2/((1-pi)*Sp2+pi*(1-Se2))
    pi ~ dbeta(alfa.pi, beta.pi)
    Se1 ~ dbeta(alfa.se1,beta.se1)
    Sp1 ~ dbeta(alfa.sp1, beta.sp1)
    Se2 ~ dbeta(alfa.se2, beta.se2)
    Sp2 ~ dbeta(alfa.sp2, beta.sp2)
    rD ~ dunif(0,0)
    rDsanos ~ dunif(0,0)
  }
", file = "modelo.txt")

```

6.3. Tabla resumen revisión bibliográfica

La siguiente tabla (Tabla 12) muestra el rango de cada uno de los parámetros estudiados encontrados en la bibliografía.

Tabla 12. Resumen de revisión bibliográfica para la prevalencia de mamitis subclínica en primera lactación (π), la sensibilidad (Se_1) y especificidad (Sp_1) del diagnóstico mediante test de California y la sensibilidad (Se_2) y especificidad (Sp_2) del diagnóstico mediante el recuento de células somáticas.

AUTOR		0	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	0.95	1	
II	Rahman, Bhuiyan, Kamal, & Shamsuddin (1970)																						
	Nickerson, Owens, & Boddie; 1995																						
	Ayano, Hiriko, Simyalew, & Yohannes, 2013																						
	Córdova-izquierdo (2019) y Zwald et al. (2006)																						

AUTOR		0	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	0.95	1	
Se_1	Sargeant et al. (2001)																						
	Fosgate, Petzer, & Karzis (2013)																						
	Sharma, Pandey, & Sudhan (2010)																						
	Badiuzzaman, Samad, Siddiki, Islam, & Saha (2016)																						
	Roy et al. (2009)																						

AUTOR		0	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	0.95	1	
Sp_1	Sargeant et al. (2001)																						
	Fosgate, Petzer, & Karzis (2013)																						
	Sharma, Pandey, & Sudhan (2010)																						
	Badiuzzaman, Samad, Siddiki, Islam, & Saha (2016)																						
	Roy et al. (2009)																						
	Reddy et al. (1998)																						

AUTOR		0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1	
Se ₂	Sharma et al. (2010)																						
	Badiuzzaman et al. (2016)																						
	Schepers et al., (1997)																						
	Dohoo & Leslie (1991)																						
	Ceballos-marquez et al. (2016)																						

Sp ₂	Sharma et al. (2010)																						
	Reddy et al. (1998)																						
	Badiuzzaman et al. (2016)																						
	Schepers et al., (1997)																						
	Dohoo & Leslie (1991)																						
	Ceballos-marquez et al. (2016)																						

6.4. Gráficos de autocorrelación

6.4.1. Periodo 1

La siguiente figura muestra la autocorrelación entre muestras para distintos intervalos (thin) entre muestras (thin=1, thin=100, thin=200 y thin=250).

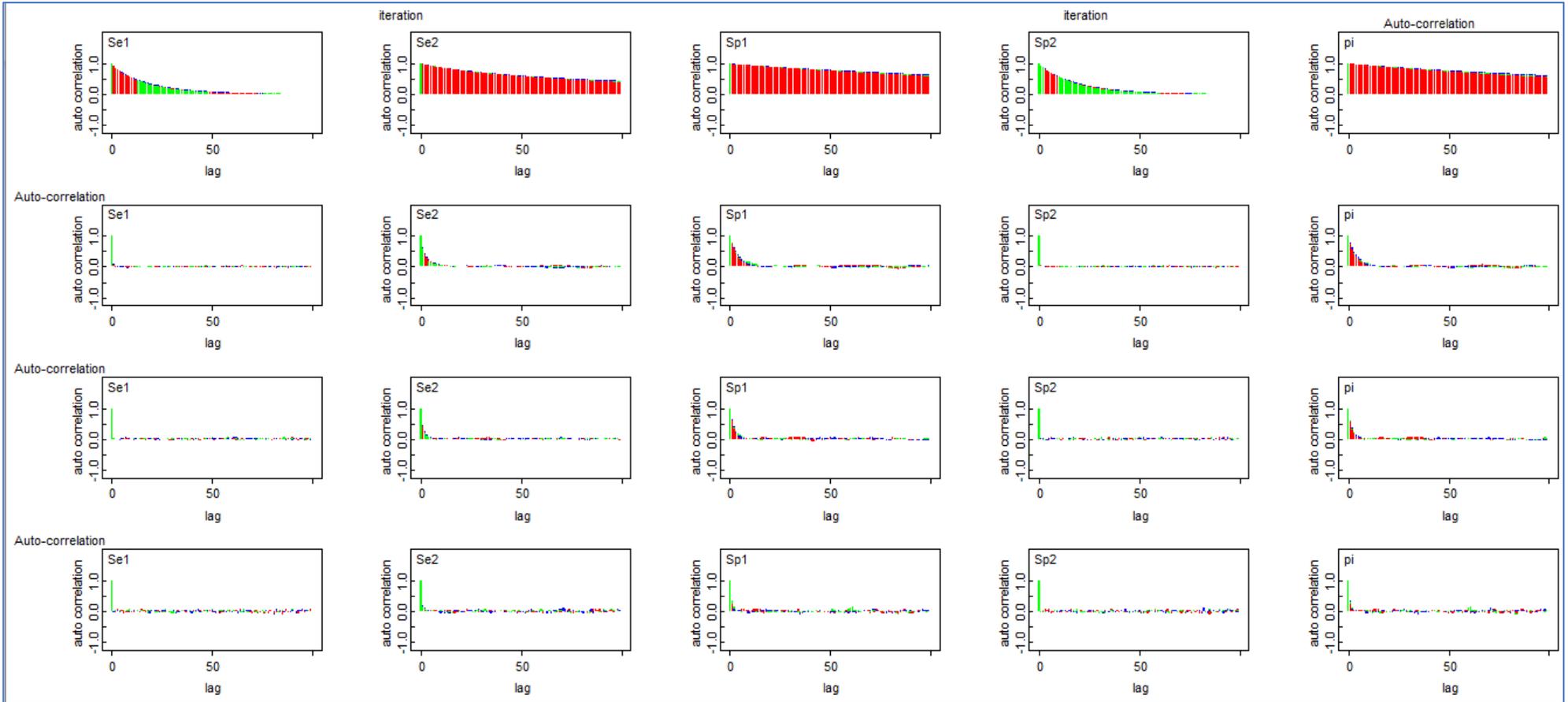


Figura 34. Gráfico de autocorrelación muestras de la distribución posterior de los parámetros del periodo 1.

6.4.2. Periodo 2

La siguiente figura muestra la autocorrelación entre muestras para distintos intervalos (thin) entre muestras (thin=1, thin=50, thin=100 y thin=150).

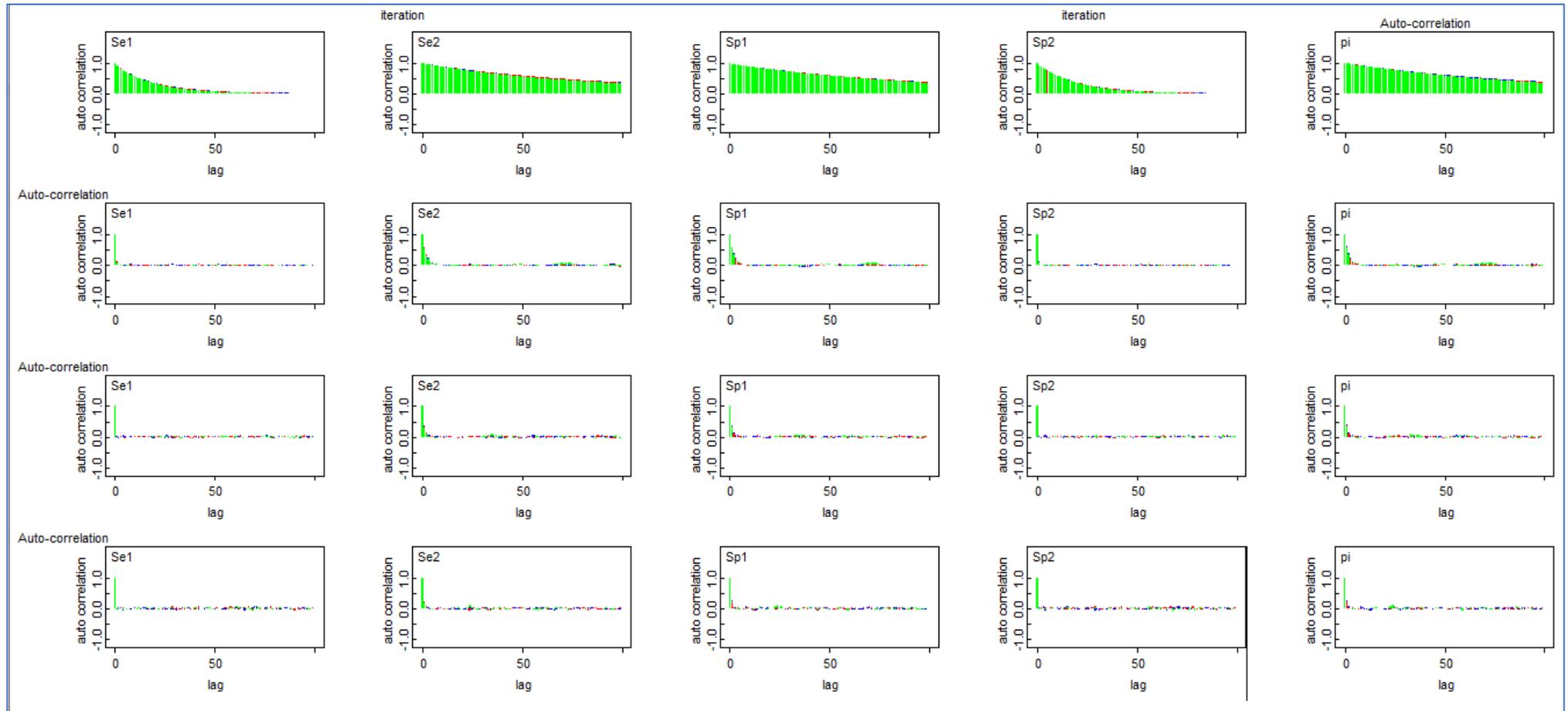


Figura 35. Gráfico de autocorrelación muestras de la distribución posterior de los parámetros del periodo 2.

6.4.3. Periodo 3.

La siguiente figura muestra la autocorrelación entre muestras para distintos intervalos (thin) entre muestras (thin=1, thin=50).

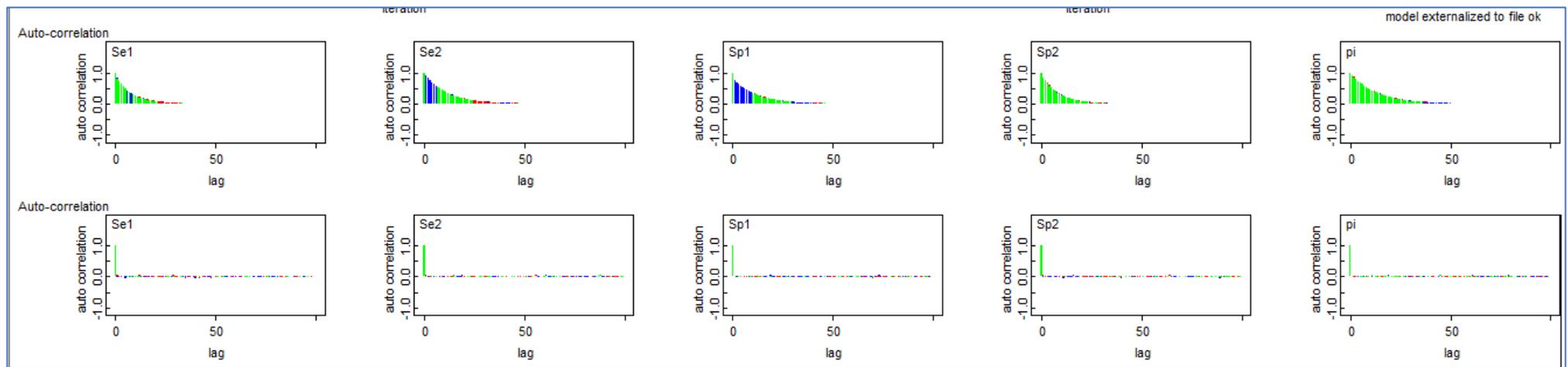


Figura 36. Gráfico de autocorrelación muestras de la distribución posterior de los parámetros del periodo 3.

6.5. Valores predictivos de las pruebas diagnósticas para cada periodo

Valor predictivo positivo (VPP): Se define valor predictivo positivo como probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo y se calculan como:

$$VPP = \frac{Se \pi}{Se \pi + (1 - \pi)(1 - Sp)}$$

Valor predictivo negativo (VPN): Se define valor predictivo negativo como probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo y se calcula como:

$$VPN = \frac{Sp (1 - \pi)}{Sp (1 - \pi) + \pi(1 - Se)}$$

La siguiente tabla muestra los valores predictivos para los tres periodos obtenidos de acuerdo con el código expuesto en el apartado 6.2.1. y de acuerdo con los resultados de prevalencia, sensibilidad y especificidad de ambas pruebas expuestas en el [apartado 3.2.1 y 3.2.2.](#), además muestra el Criterio de convergencia de Geweke y el de Brooks-Gelman-Rubin.

Tabla 13. Valores predictivos positivos para el diagnóstico en granja (VPP₁) y para el recuento de células somáticas (VPP₂) y valores predictivos negativos para el diagnóstico en granja (VPN₁) y para el recuento de células somáticas (VPN₂) y criterio de Geweke para cada una de las 3 cadenas, y el criterio de Brooks-Gelman-Rubin (PSRF).

2013-2015	Media	d.e	q _{0,025}	q _{0,50}	q _{0,975}	Geweke			PSRF	
						1	2	3		
VPP ₁	0,263	0,139	0,116	0,225	0,641	0,45	0,85	-0,10	1	1
VPP ₂	0,719	0,114	0,528	0,707	0,946	0,06	0,43	-0,42	1	1
VPN ₁	0,945	0,036	0,859	0,963	0,996	-0,39	-0,77	-0,06	1	1
VPN ₂	0,901	0,088	0,662	0,923	0,993	-0,45	-0,862	-0,07	1	1
2016-2018	Media	d.e	q _{0,025}	q _{0,50}	q _{0,975}	Geweke			PSRF	
VPP ₁	0,267	0,085	0,138	0,254	0,456	0,61	-0,91	-1,61	1	1
VPP ₂	0,702	0,083	0,567	0,964	0,872	1,34	0,24	-2,27	1	1
VPN ₁	0,966	0,021	0,915	0,969	0,994	-1,20	0,31	2,12	1	1
VPN ₂	0,912	0,048	0,804	0,919	0,984	-0,62	0,81	0,16	1	1
2019-2020	Media	d.e	q _{0,025}	q _{0,50}	q _{0,975}	Geweke			PSRF	
VPP ₁	0,218	0,041	0,148	0,214	0,305	-0,32	0,73	-0,09	1	1
VPP ₂	0,942	0,088	0,562	0,699	0,897	-0,35	0,50	-0,70	1	1
VPN ₁	0,973	0,014	0,941	0,975	0,993	0,63	-0,75	-0,64	1	1
VPN ₂	0,942	0,024	0,879	0,944	0,976	0,39	-0,80	0,07	1	1

6.6. Análisis de sensibilidad II. Utilización de distribución a priori no informativa (Beta (1,1)) para la prevalencia en el primer periodo.

Tabla 14. Media, desviación estándar, cuantil 0,025 ($q_{0,025}$), mediana ($q_{0,50}$) y cuantil 0,975 ($q_{0,975}$) de las distribuciones a posteriori de cada uno de los periodos de tiempo para la sensibilidad (Se), especificidad (Sp) de para el diagnóstico en granja (1) y para el diagnóstico por recuento de células somáticas (2) y la prevalencia (π).

	Media	d.e	$q_{0,025}$	$q_{0,50}$	$q_{0,975}$	Geweke		PSRF	
						1	2		
2013-2015									
Se_1	0,868	0,064	0,758	0,867	0,982	-0,54	-0,80	1	1
Se_2	0,517	0,207	0,179	0,515	0,907	0,41	-2,06	1	1
Sp_1	0,561	0,061	0,509	0,538	0,538	-0,96	0,70	1	1
Sp_2	0,969	0,012	0,945	0,967	0,967	0,57	0,74	1	1
π	0,165	0,097	0,064	0,131	0,434	-0,79	1,17	1	1
2016-2018	Media	d.e	$q_{0,025}$	$q_{0,50}$	$q_{0,975}$	Geweke		PSRF	
Se_1	0,869	0,054	0,769	0,869	0,964	-0,52	0,47	1	1
Se_2	0,440	0,149	0,234	0,413	0,795	-0,13	-1,71	1	1
Sp_1	0,613	0,033	0,567	0,606	0,692	0,25	1,78	1	1
Sp_2	0,971	0,008	0,957	0,957	0,969	0,58	-0,52	1	1
π	0,158	0,053	0,075	0,150	0,282	0,29	1,68	1	1
2019-2020	Media	d.e	$q_{0,025}$	$q_{0,50}$	$q_{0,975}$	Geweke		PSRF	
Se_1	0,871	0,047	0,776	0,838	0,957	0,28	-0,98	1	1
Se_2	0,467	0,103	0,298	0,390	0,697	-1,18	0,32	1	1
Sp_1	0,656	0,015	0,630	0,644	0,690	0,88	-0,23	1	1
Sp_2	0,974	0,004	0,965	0,970	0,984	0,02	1,07	1	1
π	0,107	0,026	0,065	0,088	0,164	0,84	-0,19	1	1

