



**TRABAJO FIN DE MÁSTER EN BIOESTADÍSTICA**

**Modelización bayesiana de la  
prevalencia de la enfermedad en  
una población y de las medidas de  
validez en pruebas diagnósticas  
correladas, en ausencia de gold  
estándar**

**Octubre 2020**

Pilar Sanjuán Martín

Tutoras: Julia Amador Pacheco y Rosario Susi García

# Índice

## Resumen

## Abstract

<b>1. Introducción</b>	<b>2</b>
1.1. Pruebas diagnósticas . . . . .	2
1.2. Prevalencia, sensibilidad y especificidad . . . . .	3
1.3. Inferencia estadística: enfoque frecuentista . . . . .	4
1.4. Inferencia estadística: enfoque bayesiano . . . . .	4
1.4.1. Metodología bayesiana . . . . .	6
1.4.2. Distribución Beta . . . . .	9
1.4.3. Métodos de las cadenas de Markov de Monte Carlo (MCMC) . . . . .	10
1.4.4. Estudio de la convergencia . . . . .	11
1.4.5. Deviance Information Criteria (DIC) para la comparación de modelos . . . . .	12
<b>2. Objetivos</b>	<b>12</b>
<b>3. Metodología</b>	<b>13</b>
3.1. Modelo matemático . . . . .	13
3.2. Enfoque frecuentista . . . . .	17
3.3. Enfoque bayesiano . . . . .	18
3.4. Software utilizado . . . . .	19
<b>4. Resultados</b>	<b>20</b>
4.1. Aplicación a un caso real . . . . .	21
4.2. Aplicación a datos simulados . . . . .	26
4.2.1. Aplicación a datos simulados: correlación insignificante o nula . . . . .	28
4.2.2. Aplicación a datos simulados: correlación moderada . . . . .	33
4.2.3. Aplicación a datos simulados: correlación alta . . . . .	38

---

<b>5. Estudios de convergencia</b>	<b>43</b>
5.1. Métodos gráficos . . . . .	43
5.2. Métodos analíticos . . . . .	46
<b>6. Conclusiones</b>	<b>49</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>51</b>
<b>Anexo 1: Figuras de los estudios de convergencia</b>	<b>54</b>
Métodos gráficos . . . . .	54
Métodos analíticos . . . . .	76
<b>Anexo 2: Código R de los modelos</b>	<b>86</b>

## Índice de Figuras

1.	Publicaciones anuales sobre inferencia bayesiana hasta 2019 . . . . .	6
2.	Diferentes formas de la distribución Beta [3] . . . . .	9
3.	Distribuciones Beta con misma mediana pero diferente amplitud . . . . .	10
4.	Distribuciones a priori de la publicación [5] . . . . .	22
5.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 1 . . . . .	23
6.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 1 . . . . .	23
7.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 2 . . . . .	24
8.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 2 . . . . .	24
9.	Distribuciones a priori fijadas para los datos que se van a simular . . . . .	27
10.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 3.1 . . . . .	28
11.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 3.1 . . . . .	29
12.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 3.2 . . . . .	30
13.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 3.2 . . . . .	30
14.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 3.3 . . . . .	31
15.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 3.3 . . . . .	31
16.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 4.1 . . . . .	34
17.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 4.1 . . . . .	34
18.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 4.2 . . . . .	35
19.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 4.2 . . . . .	35
20.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 4.3 . . . . .	36

21.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 4.3 . . . . .	36
22.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 5.1 . . . . .	39
23.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 5.1 . . . . .	39
24.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 5.2 . . . . .	40
25.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 5.2 . . . . .	40
26.	Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 5.3 . . . . .	41
27.	Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 5.3 . . . . .	41
28.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 1	54
29.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 1 . . . . .	55
30.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 2	56
31.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 2 . . . . .	57
32.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.1 . . . . .	58
33.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.1 . . . . .	59
34.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.2 . . . . .	60
35.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.2 . . . . .	61
36.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.3 . . . . .	62
37.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.3 . . . . .	63
38.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.1 . . . . .	64

39.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.1 . . . . .	65
40.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.2 . . . . .	66
41.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.2 . . . . .	67
42.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.3 . . . . .	68
43.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.3 . . . . .	69
44.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.1 . . . . .	70
45.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.1 . . . . .	71
46.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.2 . . . . .	72
47.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.2 . . . . .	73
48.	Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.3 . . . . .	74
49.	Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.3 . . . . .	75
50.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 1: PSRF . . . . .	76
51.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 1: Geweke . . . . .	76
52.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 2: PSRF . . . . .	77
53.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 2: Geweke . . . . .	77
54.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.1: PSRF . . . . .	78
55.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.1: Geweke . . . . .	78
56.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.2: PSRF . . . . .	79
57.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.2: Geweke . . . . .	79

---

58.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.3: PSRF . . . . .	80
59.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.3: Geweke . . . . .	80
60.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.1: PSRF . . . . .	81
61.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.1: Geweke . . . . .	81
62.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.2: PSRF . . . . .	82
63.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.2: Geweke . . . . .	82
64.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.3: PSRF . . . . .	83
65.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.3: Geweke . . . . .	83
66.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.1: PSRF . . . . .	84
67.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.1: Geweke . . . . .	84
68.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.2: PSRF . . . . .	85
69.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.2: Geweke . . . . .	85
70.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.3: PSRF . . . . .	86
71.	Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.3: Geweke . . . . .	86

## Índice de Tablas

1.	Tabla de contingencia de los resultados de dos pruebas diagnósticas . . . . .	13
2.	Resultados de la Serología y Coprocultivo [5] . . . . .	21
3.	Distribuciones a priori fijadas en [5] . . . . .	21
4.	Distribuciones a priori para $\rho_D$ y $\rho_{\bar{D}}$ . . . . .	22
5.	Resumen de los resultados del Modelo 1 y Modelo 2 . . . . .	25
6.	DIC del Modelo 1 y Modelo 2 . . . . .	26
7.	Valores de los parámetros fijados para realizar la simulación de los datos . . . . .	26
8.	Distribuciones a priori fijadas para los datos que se van a simular . . . . .	27
9.	Tabla de contingencia para Datos 1 ( $\rho_D = \rho_{\bar{D}} = 0$ ) . . . . .	28
10.	Resumen de los resultados del Modelo 3.1, Modelo 3.2 y Modelo 3.3 . . . . .	32
11.	DIC del Modelo 3.1, Modelo 3.2 y Modelo 3.3 . . . . .	33
12.	Tabla de contingencia para Datos 2 ( $\rho_D = 0.5, \rho_{\bar{D}} = 0.4$ ) . . . . .	33
13.	Resumen de los resultados del Modelo 4.1, Modelo 4.2 y Modelo 4.3 . . . . .	37
14.	DIC del Modelo 4.1, Modelo 4.2 y Modelo 4.3 . . . . .	38
15.	Tabla de contingencia para Datos 3 ( $\rho_D = \rho_{\bar{D}} = 0.8$ ) . . . . .	38
16.	Resumen de los resultados del Modelo 5.1, Modelo 5.2 y Modelo 5.3 . . . . .	42
17.	DIC del Modelo 5.1, Modelo 5.2 y Modelo 5.3 . . . . .	43

## Resumen

Disponer de una prueba diagnóstica *gold standard* puede ser complicado debido a muchas razones: inexistencia, falta de disponibilidad, falta de ética al realizarla o un coste muy alto, entre ellas. Igualmente por estos motivos, no se suele disponer de los resultados de varias pruebas para poder compararlos, lo que hace imposible la estimación a través del enfoque frecuentista por saturación de parámetros en el modelo cuando hay poca información. A esto se le añaden todavía más dificultades cuando las pruebas diagnósticas son dependientes condicionadas al verdadero estado de la enfermedad, caso que suele ocurrir de forma muy frecuente en la realidad.

Por consiguiente, se ha planteado un problema en el que se tienen dos pruebas diagnósticas que no son *gold standard* y son dependientes condicionalmente con el objetivo de estimar la prevalencia de la enfermedad, así como las sensibilidades y especificidades de ambas pruebas diagnósticas, que haremos utilizando el enfoque bayesiano.

El modelo bayesiano construido se utilizó para comparar los resultados que se obtienen al considerar diferentes distribuciones a priori en las correlaciones entre pruebas diagnósticas en una base de datos real de refugiados camboyanos en Canadá y en tres muestras simuladas donde las pruebas diagnósticas tenían una correlación nula, moderada y alta. Para todos estos modelos, se consideró que las pruebas estaban correladas positivamente, ya que por bibliografía esto es así en la mayor parte de los casos.

Los resultados obtenidos en los datos reales confirmaron una mejoría del ajuste del modelo a los datos cuando se consideraron distribuciones a priori uniformes en  $(0,1)$  para las correlaciones frente al modelo que consideraba que existía independencia condicional entre las pruebas. En cuanto a las muestras simuladas, fueron mejores las estimaciones en aquellos modelos que consideraban una distribución a priori informativa en las correlaciones de las pruebas diagnósticas. Además, exceptuando los datos de las pruebas que no estaban correladas, la incorporación de las distribuciones uniformes en  $(0,1)$  para las correlaciones resultó ser mejor alternativa que considerar independencia condicional en el modelo, ya que, en el segundo caso, los intervalos de probabilidad 0.95 de las distribuciones a posteriori en la mayoría de los parámetros no tenían incluidos sus valores reales.

A la vista de los resultados, se confirma la importancia de incorporar como parámetros las correlaciones de las pruebas diagnósticas en el modelo que se utilice para estimar la prevalencia, las sensibilidades y las especificidades, así como la repercusión que tiene considerar independencia condicional entre las pruebas diagnósticas de forma general, ya que esto puede llevar a errores de estimación, que se hacen más ingentes cuanto mayor es la correlación real entre pruebas.

**Palabras clave:** Correlación, Estadística Bayesiana, prueba diagnóstica, prevalencia, sensibilidad, especificidad.

## Abstract

Having a *gold standard* diagnostic test can be complicated due to many reasons: non-existence, lack of availability, lack of ethics when performing it or a very high cost, among them. Also for these reasons, the results of several tests are not usually available for comparison, which saturates the model with more parameters than degrees of freedom when there is little information and makes it impossible to make the estimations through the frequentist approach. On top of this, even more difficulties are added when the diagnostic tests are conditionally dependent on the true status of the disease, a case that tends to occur very frequently in reality.

Therefore, a problem has been formulated in which we have two diagnostic tests that are not *gold standard* but are conditionally dependent with the aim of estimating the prevalence of the disease, as well as the sensitivities and specificities of both diagnostic tests, which we will do using the Bayesian approach.

The bayesian model built was used to compare the results obtained when considering different a priori distributions in the correlations between diagnostic tests in a real database of Cambodian refugees in Canada and in three simulated samples where the diagnostic tests had a null, moderate and high correlation. For all these models, the tests were considered to be positively correlated, since from literature this is the case in most of the real scenarios.

The results obtained in the real data confirmed an improvement of the adjustment of the model to the data when uniform a priori distributions in  $(0,1)$  were considered for the correla-

tions compared to the model that considered that there was conditional independence among the tests. As for the simulated samples, the estimates were better in those models that considered an informative a priori distribution in the correlations of the diagnostic tests. Furthermore, except for the data of the diagnostic tests that were not correlated, the incorporation of the uniform distributions in  $(0,1)$  for the correlations turned out to be a better alternative than considering conditional independence in the model, since, in the second case, the intervals of probability 0.95 of the a posteriori distributions in most of the parameters did not have their real values included.

In view of the results, the importance of incorporating as parameters the correlations of the diagnostic tests in the model used to estimate the prevalence, sensitivities and specificities is confirmed, as well as the repercussion of considering conditional independence among the diagnostic tests in general, since this can lead to estimation errors, which become bigger the greater the real correlation among tests is.

**Keywords:** Correlation, Bayesian statistics, diagnostic test, prevalence, sensitivity, specificity.

# 1. Introducción

## 1.1. Pruebas diagnósticas

En el libro de Ruiz y Morillo, citado en [6], se define como test o prueba diagnóstica a 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 (con alguno de los cinco sentidos elementales).

Hay diferentes pruebas diagnósticas según el tipo de resultado que se obtenga de ellas: binarias o dicotómicas (padecer o no una enfermedad), ordinales (una escala de valores) o continuas. En el presente trabajo nos vamos a centrar en las del primer tipo, las pruebas dicotómicas.

Denotaremos a una prueba diagnóstica como  $T$ , tal que:

$$T = \begin{cases} 1, & \text{si el test da positivo,} \\ 0, & \text{si el test da negativo.} \end{cases}$$

A la hora de evaluar si un cierto individuo en una población posee una enfermedad o no, el escenario ideal es que exista un llamado *gold standard*, esto es, una prueba diagnóstica que defina, sin ningún tipo de error, la población enferma y sana.

Sin embargo, disponer de una prueba *gold standard* puede ser complicado debido a muchas razones: inexistencia, falta de disponibilidad, falta de ética al realizarla o un coste muy alto, entre ellas.

Cuando no hay *gold standard*, uno puede elegir entre varias opciones. Entre estas, se pueden destacar: el uso y la aceptación de una prueba imperfecta como *gold standard*; el uso de un “Composite reference standard” (CRS) [2], que combina información de diferentes pruebas imperfectas para reformular un pseudo *gold standard*; o, por último, permitir a un modelo definir implícitamente qué significa estar enfermo/a con una serie de técnicas estadísticas [5], que es lo que se realizará en este trabajo.

En este contexto, para evaluar la condición o enfermedad de un individuo, es preferible emplear varias pruebas diagnósticas. De acuerdo con [5], para simplificar los modelos se suele asumir independencia condicional entre las pruebas diagnósticas condicionada al verdadero estado de la enfermedad de la persona evaluada. No obstante, el artículo menciona que varios

autores han demostrado la importancia de considerar esta dependencia, ya que si esta no se considera al analizar los resultados de las pruebas diagnósticas, las estimaciones de la prevalencia de la enfermedad o las de la sensibilidad y la especificidad de la prueba diagnóstica pueden estar sesgadas. Esto es debido a que, en la práctica, es usual que las pruebas diagnósticas se basen en el mismo “fenómeno” biológico para evaluar la enfermedad, y puede conducir a errores ignorar esta posible dependencia [5].

## 1.2. Prevalencia, sensibilidad y especificidad

Denotaremos  $D$  como el estado real de una enfermedad en una persona, tal que:

$$D = \begin{cases} 1, & \text{si la persona está enferma,} \\ 0, & \text{si la persona está sana.} \end{cases}$$

- Se define como **prevalencia** puntual de una enfermedad en una población, y la denotaremos como  $\pi$ , a la proporción de individuos enfermos que hay en ella. Esto es:

$$\pi = P(D = 1)$$

Existen dos conceptos esenciales a la hora de evaluar la capacidad de una prueba diagnóstica en relación con la correcta identificación de un individuo como enfermo o sano, que son la sensibilidad y la especificidad.

- Se define como **sensibilidad** de una prueba diagnóstica, y la denotaremos como  $Se$ , a la probabilidad de que una prueba diagnóstica clasifique de forma correcta a un individuo enfermo. Esto es:

$$Se = P(T = 1|D = 1)$$

- Se define como **especificidad** de una prueba diagnóstica, y la denotaremos como  $Sp$ , a la probabilidad de que una prueba clasifique de forma correcta a un individuo sano. Esto es:

$$Sp = P(T = 0|D = 0)$$

Ambos conceptos son características intrínsecas de la prueba e independientes de la prevalencia de la enfermedad. La estimación de la prevalencia, la sensibilidad y especificidad en ausencia de *gold standard* en una población, se puede obtener haciendo inferencias (una vez determinado el modelo estadístico asociado a los datos o a la muestra recogida) desde dos enfoques: el frecuentista y el bayesiano, que introduciremos a continuación.

### 1.3. Inferencia estadística: enfoque frecuentista

Una forma de estimar los parámetros de un modelo, desde el enfoque frecuentista, es utilizar el método de máxima verosimilitud (MLE), que consiste en obtener los llamados estimadores de máxima verosimilitud. Estos se consiguen a partir de la función de verosimilitud, y representan los valores que más probables son dados los datos observados (en el caso de distribuciones discretas), y los valores que alcanzan mayor densidad (en el caso de distribuciones continuas). Sea  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$  una variable aleatoria tal que  $n \in \mathbb{N}$ , se define como función de verosimilitud a la función de probabilidad (o de densidad) conjunta de  $\mathbf{X}$  evaluada en  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$  vista como función de  $\theta$ , tal que:

$$P(\mathbf{X} = \mathbf{x}|\theta) \stackrel{\text{Notación}}{=} \mathcal{L}(\theta) = \mathcal{L}(\mathbf{x}; \theta) = f_{\theta}(\mathbf{x}) \quad (1)$$

donde  $\theta$  puede ser un escalar o un vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_k)$  y  $k \in \mathbb{N}$ .

Adicionalmente, se pueden calcular los llamados intervalos de confianza, que están compuestos por dos valores dentro de los cuales puede estar contenido el parámetro de interés de la población.

No siempre existe una solución usando este método, ni esta va a ser siempre única. En la práctica, es usual que no sea posible obtener una forma analítica de las soluciones de los estimadores de máxima verosimilitud, especialmente cuando el modelo está saturado con muchos parámetros [13].

### 1.4. Inferencia estadística: enfoque bayesiano

Según [4], se define bayesiano como: “todo lo relativo a los métodos estadísticos que asignan probabilidades o distribuciones a los eventos o parámetros, basándose en la experiencia previa

a la recolección de los datos experimentales, y que aplica el teorema de Bayes para revisar las probabilidades y distribuciones después de obtener los datos experimentales”. El Teorema de Bayes, que fue descubierto por el reverendo Thomas Bayes y publicado después de su muerte en 1763, se formula de la siguiente manera: “Para un par de sucesos A y B, la probabilidad de que suceda A dada la ocurrencia del suceso B equivale a”:

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)} \quad \text{siendo } P(B) > 0 \quad (2)$$

Sin embargo, al realizar una búsqueda en PubMed con los términos clave “bayesian inference” or “bayesian statistical approach” or “bayesian estimation”, se ha encontrado que la primera mención del uso de la estadística bayesiana para hacer inferencias es en 1965, 200 años después de que se formulara por primera vez el teorema.

Además, al realizar un gráfico con la distribución del número de publicaciones que contienen alguna de las tres frases clave expuestas en el párrafo anterior (Figura 1), se puede observar un crecimiento exponencial del uso de la inferencia bayesiana a lo largo de los años, desde 1965 hasta 2019.

Este intervalo de dos siglos entre la formulación en 1763 del teorema de Bayes y la primera mención encontrada en PubMed, se puede explicar debido a un cambio de terminología. El uso del adjetivo “bayesiano” que se utiliza a día de hoy, no fue popularizado hasta los años 1950, junto con el adjetivo “frecuentista” para el método de máxima verosimilitud definido por Fisher en 1922. De hecho, a la estadística bayesiana se la denominaba como probabilidad inversa, y era el método más común para hacer inferencias antes de Fisher [7]. Sin embargo, según [15], la inferencia bayesiana estaba limitada a modelos simples cuyos resultados analíticos estaban disponibles. Por tanto, [15] menciona que la creciente popularidad de los métodos bayesianos en genética y otras áreas de la biología es reciente y se debe a los grandes avances en potencia computacional, que han permitido la implementación de técnicas numéricas como las simulaciones de Monte Carlo para hacer análisis bayesianos utilizando modelos complejos. Este desarrollo de técnicas numéricas comenzó a principios de los años 1950, y tiene como método más popular el de las cadenas de Markov de Monte Carlo (MCMC) [15]. Sin embargo, el impacto de estos métodos en estadística no han sido notorios hasta principios de los años 90 [17], con un punto de inflexión en la publicación de Gelfand and Smith (1990), en el que se

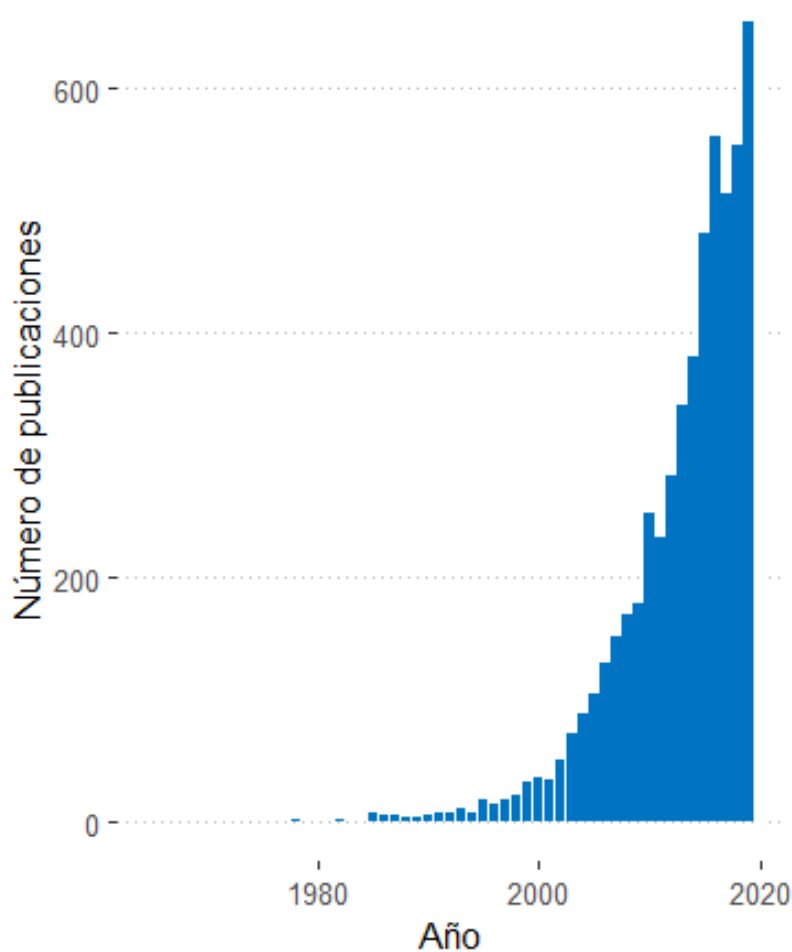


Figura 1: Publicaciones anuales sobre inferencia bayesiana hasta 2019

promueve el método del muestreador de Gibbs en una serie de métodos computacionales propuestos sencillos [23], además de la aparición del software BUGS (Bayesian inference Using Gibbs Sampling) en 1991 [17].

Por todas estas razones, se ha podido notar un crecimiento exponencial desde entonces en las publicaciones que hablan de estimaciones bayesianas en PubMed.

#### 1.4.1. Metodología bayesiana

Reemplazando en la fórmula del Teorema de Bayes (2) los conjuntos A y B por el vector  $\theta$  de los parámetros que deseamos estimar y una variable aleatoria  $X$  (respectivamente), y sea  $x$  un conjunto de datos, se tiene:

$$P(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{X} = \mathbf{x}) = \frac{\mathcal{L}(\mathbf{x}; \boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta})}{P(\mathbf{X} = \mathbf{x})} \quad \text{siendo } P(\mathbf{X} = \mathbf{x}) > 0,$$

donde  $P$  es una probabilidad si  $\mathbf{X}$  es una variable aleatoria discreta, y una función de densidad si  $\mathbf{X}$  es una variable aleatoria continua. De ahora en adelante nos referiremos a  $P$  como distribución de probabilidad en cualquiera de los dos casos para simplificar el vocabulario del documento.

Al ser los datos observados fijos,  $P(\mathbf{X} = \mathbf{x})$  va a ser una constante, por lo que:

$$P(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{x}) \propto \mathcal{L}(\mathbf{x}; \boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta}) \quad (3)$$

De este modo, se sigue que la distribución de probabilidad  $P(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{x})$  del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  dados los datos observados  $\mathbf{X} = \mathbf{x}$  (a la que se califica como distribución a posteriori) es proporcional a la función de verosimilitud  $\mathcal{L}(\mathbf{x}; \boldsymbol{\theta})$  por la distribución de probabilidad del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$ , denominada como distribución a priori  $P(\boldsymbol{\theta})$ .

El objetivo de la metodología bayesiana es complementar la información previa que se tenga sobre los valores que pueden tomar uno o varios parámetros de interés con la información que aportan los datos observados. Esta información previa sobre los parámetros de interés, debe elegirse con criterio (por ejemplo, a través de una persona experta que tenga conocimientos sobre ellos), y tiene que ser bien traducida de manera probabilística.

La elección de la distribución a priori se lleva a cabo a través de la elicitación, que es el proceso en el que se formula el conocimiento y las creencias de los expertos acerca de una o más cantidades inciertas, y se resume en una distribución. En el contexto de la estadística bayesiana, la elicitación se utiliza normalmente como método para especificar las distribuciones a priori de uno o más parámetros desconocidos en un modelo estadístico. Históricamente los primeros métodos de elicitación estaban limitados a utilizar familias de distribuciones conjugadas, pero los métodos computacionales modernos han permitido librar a este proceso de esas restricciones [8].

Una vez se ha realizado una correcta elicitación del parámetro o los parámetros, el resto de pasos a seguir son los mismos que para la estadística de enfoque frecuentista: al recoger los datos observados, se elige el modelo de probabilidad que mejor se adapte a ellos y que a la vez

se relacione con el parámetro o los parámetros que se desean estimar.

Finalmente, la distribución a posteriori es, como se ha mencionado, la multiplicación de la función de verosimilitud de los datos por la distribución a priori del parámetro o los parámetros. La distribución a posteriori, a su vez, puede convertirse en distribución a priori para volver a combinarse con nueva información observada. Este proceso se puede repetir cuantas veces se quiera, pudiendo actualizarse el conocimiento disponible del parámetro o los parámetros con nueva información que se vaya recogiendo en un futuro.

Entre las ventajas que ofrece la estadística de enfoque bayesiano frente a la frecuentista, podemos numerar las siguientes: permite incorporar toda la información existente hasta ese momento (subjética del experimentador y objetiva de experimentos previos) mediante la distribución a priori; en algunas circunstancias, la información a priori da lugar a la necesidad de menor tamaño muestral y a una duración más corta del estudio; la estadística bayesiana considera los datos fijos y los parámetros aleatorios, al contrario que la estadística de enfoque frecuentista, permitiendo que las estimaciones se hagan únicamente en base a los datos observados y no en base a los datos observados más los datos hipotéticos si se repitiera el muestreo; utiliza intervalos de probabilidad para indicar la probabilidad de que un parámetro esté dentro de un cierto intervalo; permite calcular la probabilidad asociada a una variable aleatoria, a un suceso, a un parámetro, a una hipótesis, a un modelo, etc; tiene una gran flexibilidad para tratar con datos missing, etc [20].

Aun y con todas estas ventajas, la inferencia bayesiana es uno de los enfoques más polémicos de la estadística [9]. La aplicación de la estadística bayesiana antes de los desarrollos computacionales en este campo, estaba muy limitada y esto era un impedimento y una objeción a su uso, pero, a día de hoy, es una teoría aplicable en muchísimos campos de la ciencia y sirve incluso para resolver los modelos más complejos [10]. Sin embargo, en [10] también se habla de que el hecho de que actualmente los modelos sean tan sencillos de ajustar y que se pueda hacer sin tener que pensar demasiado, se ha convertido en una de las críticas actuales. Otra de las críticas, es la que considera que el modelo está sujeto a la subjetividad de la distribución a priori, que depende de la persona encargada del estudio [10]. Es cierto que este enfoque pueda no ser adecuado en manos de una persona que carezca de experiencia y/o criterio en el momento de elegir la distribución a priori de un modelo, y a la hora de evaluar posteriormen-

te los resultados obtenidos de forma crítica; pero es una herramienta potente, que utilizada de forma correcta puede ayudarnos a entender mejor la realidad.

En este trabajo, se va a tratar de entender a través de los llamados análisis de sensibilidad cómo cambian nuestros resultados al variar las distribuciones a priori de nuestro parámetro de interés (o parámetros), y por tanto su influencia y peso frente a los datos observados.

### 1.4.2. Distribución Beta

Sean  $\alpha$  y  $\beta$  dos escalares tales que  $\alpha, \beta > 0$ , se define la distribución de probabilidad Beta( $\alpha, \beta$ ) de una variable aleatoria  $\mathbf{X}$  como:

$$P(\mathbf{X}) = \frac{1}{B(\alpha, \beta)} \mathbf{X}^{\alpha-1} (1 - \mathbf{X})^{\beta-1} \text{ donde } \mathbf{X} \in [0, 1] \text{ y } B(\alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)}{\Gamma(\alpha + \beta)}$$

Sea  $z$  un número complejo, se define  $\Gamma(z)$  como:

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt, \text{ pudiendo ser } z \text{ un número real o complejo}$$

Las distribuciones Beta tienen un rango de valores entre 0 y 1, y puede tomar muchos aspectos diferentes según el valor que se les dé a los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , como se puede ilustrar en la Figura 2.

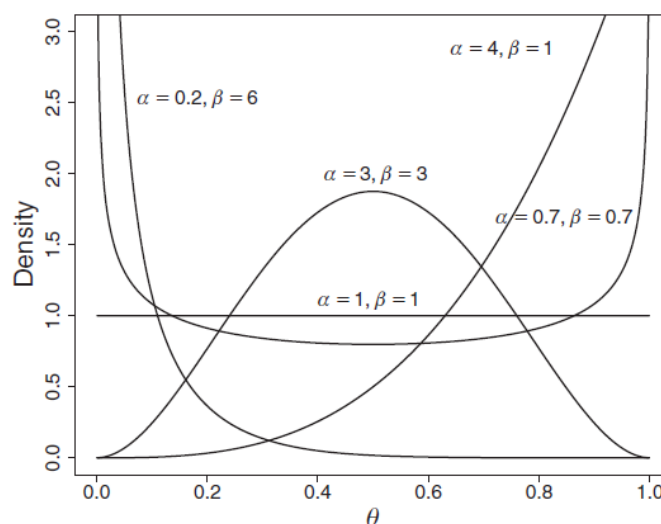


Figura 2: Diferentes formas de la distribución Beta [3]

Esta flexibilidad de tomar diversas formas de la distribución Beta y el hecho de que el rango de valores que tome esté entre 0 y 1, permite que sea una buena herramienta para describir las distribuciones a priori de los parámetros que representan probabilidades. Además, también permite añadir más o menos incertidumbre a los parámetros; de modo que, cuanto mayor sean los valores de  $\alpha$  y  $\beta$ , más estrecha se va a hacer la distribución, como podemos observar en la Figura 3.

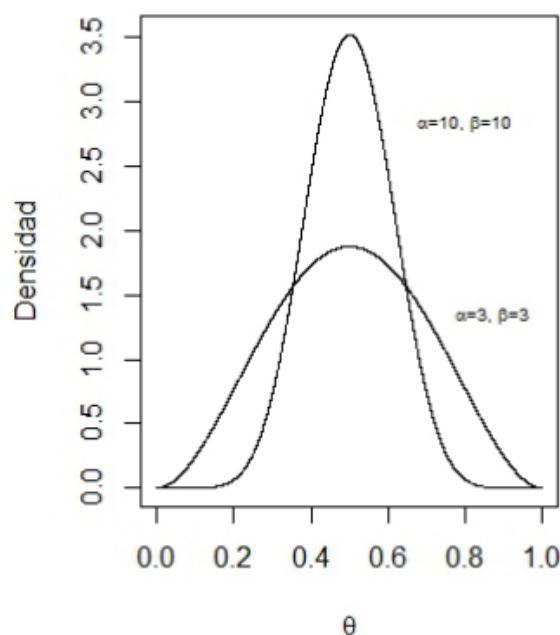


Figura 3: Distribuciones Beta con misma mediana pero diferente amplitud

Al ser nuestro objetivo la estimación de la prevalencia, sensibilidades y especificidades de una enfermedad, queda justificado el uso que vamos a hacer de las distribuciones Beta a lo largo de este trabajo para describir las distribuciones a priori de cada parámetro.

### 1.4.3. Métodos de las cadenas de Markov de Monte Carlo (MCMC)

Los métodos MCMC consisten en construir una cadena aperiódica e irreducible de Markov, cuya distribución estacionaria sea igual a la distribución a posteriori deseada. Siempre y cuando se cumplan ciertas condiciones y no importa desde donde parta, la cadena converge y llega a un estado de estacionariedad en el que la distribución marginal de los estados de la cadena va a ser igual a nuestra distribución a posteriori buscada.

Ya que teóricamente no importa el valor del estado inicial del que parta la cadena, las primeras iteraciones no tienen por qué ser valores representativos de la distribución a posteriori simulada. Es por ello que en los métodos MCMC se lleva a cabo el “burn-in”, que es el proceso por el cual las primeras iteraciones se descartan porque la cadena todavía no ha convergido [16]. Además, para comprobar que la cadena de Markov converge a la distribución estacionaria y que esto se cumple independientemente de donde parta, se suelen construir varias cadenas en paralelo con distintos puntos iniciales elegidos aleatoriamente.

La primera publicación sobre el método de Monte Carlo fue la de Metropolis and Ulam (1949) y el primer algoritmo MCMC, llamado a día de hoy como algoritmo de Metropolis, fue publicado en 1953 y generalizado en el algoritmo de Metropolis-Hastings en 1970 [17]. Posteriormente, surgió la técnica de muestreo de Gibbs, que no se desarrolló en el contexto de la estadística bayesiana hasta 1984 por los hermanos Alan Geman y Donald Jay Geman [19], y que es un caso particular del algoritmo de Metropolis-Hastings.

Actualmente, ambos algoritmos se utilizan en combinación a través de softwares computacionales como BUGS, que van a utilizarse como herramienta para la realización de este trabajo.

#### **1.4.4. Estudio de la convergencia**

Para confirmar que la cadena ha alcanzado la distribución estacionaria, es necesario comprobar la convergencia de la misma. Esto puede hacerse a través de métodos gráficos o analíticos.

Entre los métodos gráficos se pueden distinguir varios, de los cuales vamos a utilizar para el presente trabajo dos de ellos: la evaluación de la convergencia a través de las trazas (que son los valores que toman las cadenas simuladas a lo largo de las iteraciones) y los cuantiles. En el primer método, se visualizan para cada uno de los parámetros del modelo las trazas, y se observa si los valores simulados de la cadena frente al tiempo no presentan una desviación de estacionariedad y, por lo tanto, convergen. Para el método a través de la observación de los cuantiles, se estudia si estos valores son estables a lo largo del tiempo y coinciden entre cadenas, o si por el contrario fluctúan o no coinciden.

Otra forma paralela es hacerlo analíticamente, y mientras se pueden destacar diversos métodos, en el presente trabajo nos centraremos en el siguiente par: El criterio de convergencia de

Geweke y el criterio de convergencia PSRF (Potential Scale Reduction Factor).

El criterio de convergencia de Geweke hace una comparación de los valores en una misma cadena. Toma un porcentaje de valores del principio y compara la media de los mismos con la media de un porcentaje de valores del final de la cadena, de modo que si esta converge, el valor estadístico  $Z$  se tiene que encontrar dentro del intervalo  $(-1.96, 1.96)$  [14].

El criterio de convergencia PSRF compara la variabilidad entre cadenas con la variabilidad dentro de cada cadena. Si hay buena convergencia, los valores de este criterio deben de estar alrededor del 1 [14].

#### 1.4.5. Deviance Information Criteria (DIC) para la comparación de modelos

En este trabajo se va a utilizar un criterio para comparar modelos denominado Deviance Information Criteria (DIC), que se define como sigue:

$$DIC = \overline{Dev} + pDev \quad \text{ó} \quad DIC = \widehat{Dev} + 2 \cdot pDev$$

Donde la devianza se define como  $Dev = -2 \cdot \log(\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{x}))$ ,  $\overline{Dev}$  es la media a posteriori de la devianza,  $\widehat{Dev}$  la devianza de la media a posteriori y  $pDev = \overline{Dev} - \widehat{Dev}$ .

El  $DIC$  es una medida de la validez del ajuste del modelo a los datos, y es menor cuanto mejor es el ajuste. Por lo tanto, el modelo cuyo  $DIC$  sea menor de los que se estén comparando será el escogido.

## 2. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es estimar, a través de la inferencia bayesiana, la prevalencia, las sensibilidades y especificidades de dos pruebas diagnósticas correladas en ausencia de *gold standard*.

Como objetivo secundario, se van a comparar las estimaciones de la prevalencia, las sensibilidades y especificidades cuando se plantean distintas distribuciones a priori para las correlaciones entre las dos pruebas diagnósticas sobre dos tipos de datos: una base de datos reales y diferentes muestras simuladas de poblaciones en las que hay poca, media o mucha dependencia condicional.

### 3. Metodología

Dentro de este epígrafe, vamos a plantear el modelo matemático que se va a emplear para inferir sobre la prevalencia de una enfermedad y las sensibilidades y especificidades de dos pruebas diagnósticas en el caso de que haya dependencia condicional dado el verdadero estatus de la enfermedad y ausencia de *gold standard*.

#### 3.1. Modelo matemático

Supongamos que queremos estimar la prevalencia  $\pi$  de una enfermedad en una población, y que no existe o no hay ninguna prueba *gold standard* que esté disponible, pero que sí disponemos de los resultados de dos pruebas diagnósticas dicotómicas  $T_1$  y  $T_2$ . Además, consideremos por simplicidad del modelo, que las propiedades de las pruebas diagnósticas no varían entre individuos debido a un factor aleatorio.

Denotemos la sensibilidad y la especificidad de  $T_j$  como  $Se_j$  y  $Sp_j$  donde  $j = 1, 2$ . De ese modo, se definen como:  $Se_j = P(T_j = 1|D = 1)$  y  $Sp_j = P(T_j = 0|D = 0)$ .

En este contexto donde no podemos saber la eficacia de  $T_1$  y  $T_2$  para diagnosticar correctamente a una persona enferma o descartar correctamente a una persona sana, queremos estimar los parámetros  $\pi$ ,  $Se_1$ ,  $Se_2$ ,  $Sp_1$ ,  $Sp_2$  a partir de los resultados obtenidos de las pruebas diagnósticas sobre una muestra de  $n$  individuos escogida de entre la población objeto de estudio.

Si denotamos  $n_{t_1 t_2}$  al número de individuos que han obtenido un resultado  $T_1 = t_1$  y  $T_2 = t_2$  en un par de pruebas diagnósticas, donde  $t_1, t_2 \in \{0, 1\}$ , tendríamos la clasificación mostrada en la Tabla 1:

	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$	
$T_1 = 1$	$n_{11}$	$n_{10}$	$n_{11} + n_{10}$
$T_1 = 0$	$n_{01}$	$n_{00}$	$n_{01} + n_{00}$
	$n_{11} + n_{01}$	$n_{10} + n_{00}$	$n = \sum_{i=0}^1 \sum_{j=0}^1 n_{ij}$

Tabla 1: Tabla de contingencia de los resultados de dos pruebas diagnósticas

Denotando  $p_{t_1 t_2}$  como la probabilidad de haber obtenido un resultado  $T_1 = t_1$  en la primera prueba diagnóstica y un resultado  $T_2 = t_2$  en la segunda, entonces  $p_{t_1 t_2} = P(T_1 = t_1, T_2 = t_2)$ .

Sea  $X_{t_1 t_2}$  la variable aleatoria que indica el número de personas que han obtenido un resultado  $T_1 = t_1, T_2 = t_2$ , se tiene que esta sigue una distribución multinomial  $\mathbf{X} = (X_{11}, X_{10}, X_{01}, X_{00}) \sim (n, \mathbf{p})$ , tal que  $\mathbf{p} = (p_{11}, p_{10}, p_{01}, p_{00})$ , donde:

$$\sum_{i=0}^1 \sum_{j=0}^1 p_{ij} = 1, \quad \text{tal que } i, j \in \{0, 1\}$$

Por esto:

$$P(\mathbf{X} = (n_{11}, n_{10}, n_{01}, n_{00})) = \frac{n!}{n_{11}! n_{10}! n_{01}! n_{00}!} p_{11}^{n_{11}} p_{10}^{n_{10}} p_{01}^{n_{01}} p_{00}^{n_{00}} \quad (4)$$

Por el teorema de la probabilidad total, para todo  $t_1, t_2 \in \{0, 1\}$ , podemos expresar la probabilidad conjunta como:

$$\begin{aligned} p_{t_1 t_2} &= P(T_1 = t_1, T_2 = t_2 | D = 1) \cdot P(D = 1) + P(T_1 = t_1, T_2 = t_2 | D = 0) \cdot P(D = 0) = \\ &= \pi \cdot P(T_1 = t_1, T_2 = t_2 | D = 1) + (1 - \pi) \cdot P(T_1 = t_1, T_2 = t_2 | D = 0) \end{aligned} \quad (5)$$

Si considerásemos independencia condicional entre  $T_1$  y  $T_2$  dada la enfermedad, por definición obtendríamos de la anterior expresión:

$$\begin{aligned} p_{t_1 t_2} &= \pi \cdot P(T_1 = t_1 | D = 1) \cdot P(T_2 = t_2 | D = 1) + \\ &+ (1 - \pi) \cdot P(T_1 = t_1 | D = 0) \cdot P(T_2 = t_2 | D = 0), \quad \forall t_1, t_2 \in \{0, 1\} \end{aligned}$$

Al ser desarrollada  $\forall t_1, t_2 \in \{0, 1\}$ , estas expresiones quedarían en función de la prevalencia, especificidades y sensibilidades de  $T_1$  y  $T_2$ , tal que:

$$\begin{aligned} p_{11} &= \pi \cdot Se_1 \cdot Se_2 + (1 - \pi) \cdot (1 - Sp_1) \cdot (1 - Sp_2) \\ p_{10} &= \pi \cdot Se_1 \cdot (1 - Se_2) + (1 - \pi) \cdot (1 - Sp_1) \cdot Sp_2 \\ p_{01} &= \pi \cdot (1 - Se_1) \cdot Se_2 + (1 - \pi) \cdot Sp_1 \cdot (1 - Sp_2) \\ p_{00} &= \pi \cdot (1 - Se_1) \cdot (1 - Se_2) + (1 - \pi) \cdot Sp_1 \cdot Sp_2 \end{aligned} \quad (6)$$

Hemos introducido previamente que en [5] se incide sobre los errores en la estimación que ocurren al no tener en cuenta la dependencia condicional entre varias pruebas diagnósticas, por lo que se va a construir un modelo que no asuma independencia condicional entre  $T_1$  y  $T_2$  dada la enfermedad.

**Proposición 3.1.** *Sean  $Cov_D$  y  $Cov_{\bar{D}}$  la covarianza entre dos pruebas diagnósticas que hay en la población de enfermos y en la de sanos (respectivamente), se cumplen las siguientes igualdades:*

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 1) = Se_1 \cdot Se_2 + Cov_D \quad (7)$$

$$P(T_1 = 1, T_2 = 0 | D = 1) = Se_1 \cdot (1 - Se_2) - Cov_D \quad (8)$$

$$P(T_1 = 0, T_2 = 1 | D = 1) = (1 - Se_1) \cdot Se_2 - Cov_D \quad (9)$$

$$P(T_1 = 0, T_2 = 0 | D = 1) = (1 - Se_1) \cdot (1 - Se_2) + Cov_D \quad (10)$$

$$P(T_1 = 0, T_2 = 0 | D = 0) = Sp_1 \cdot Sp_2 + Cov_{\bar{D}} \quad (11)$$

$$P(T_1 = 0, T_2 = 1 | D = 0) = Sp_1 \cdot (1 - Sp_2) - Cov_{\bar{D}} \quad (12)$$

$$P(T_1 = 1, T_2 = 0 | D = 0) = (1 - Sp_1) \cdot Sp_2 - Cov_{\bar{D}} \quad (13)$$

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 0) = (1 - Sp_1) \cdot (1 - Sp_2) + Cov_{\bar{D}} \quad (14)$$

*Demostración:* De la definición de covarianza, llegamos al siguiente par de expresiones:

$$\begin{aligned} Cov(T_1, T_2 | D = 1) &= Cov_D = E(T_1 \cdot T_2 | D = 1) - E(T_1 | D = 1) \cdot E(T_2 | D = 1) \\ &= P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 1) - P(T_1 = 1 | D = 1) \cdot P(T_2 = 1 | D = 1) \\ &= P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 1) - Se_1 \cdot Se_2 \end{aligned} \quad (15)$$

$$\begin{aligned} Cov(T_1, T_2 | D = 0) &= Cov_{\bar{D}} = E(T_1 \cdot T_2 | D = 0) - E(T_1 | D = 0) \cdot E(T_2 | D = 0) \\ &= P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 0) - P(T_1 = 1 | D = 0) \cdot P(T_2 = 1 | D = 0) \\ &= P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 0) - (1 - Sp_1) \cdot (1 - Sp_2) \end{aligned} \quad (16)$$

Despejando de 15 y 16, se obtienen 7 y 14, respectivamente.

Con 7 y 14, podemos llegar a las otras seis expresiones: 8, 9, 10, 11, 12 y 13, de las que se deducirán las que corresponden a la población de enfermos (8, 9 y 10), ya que el resto se deducen de forma análoga.

Sabemos que la probabilidad marginal de que una prueba diagnóstica  $T_j$  dé un resultado  $T_j = t_j$  cuando un individuo está enfermo (sano) podemos escribirla de la siguiente manera:

$$P(T_j = t_j | D = i) = P(T_j = t_j, T_k = 0 | D = i) + P(T_j = t_j, T_k = 1 | D = i), \quad (17)$$

donde  $j \neq k$ ,  $j, k \in \{1, 2\}$ ,  $t_j, i \in \{0, 1\}$

Si fijamos  $i = 1$  y  $t_j = 1$  en 17 y valoramos  $j$  en 1 y en 2 (respectivamente  $k$  en 2 y en 1), al sustituirlas en la ecuación (7), se obtienen:

$$P(T_1 = 1 | D = 1) - P(T_1 = 1, T_2 = 0 | D = 1) = Se_1 \cdot Se_2 + Cov_D$$

$$P(T_2 = 1 | D = 1) - P(T_1 = 0, T_2 = 1 | D = 1) = Se_1 \cdot Se_2 + Cov_D$$

tal que:

$$P(T_1 = 1, T_2 = 0 | D = 1) = Se_1 \cdot (1 - Se_2) - Cov_D$$

$$P(T_1 = 0, T_2 = 1 | D = 1) = (1 - Se_1) \cdot Se_2 - Cov_D$$

Además, si sustituimos:

$$P(T_1 = 1, T_2 = 0 | D = 1) = P(T_2 = 0 | D = 1) - P(T_1 = 0, T_2 = 0 | D = 1)$$

en 8, obtenemos:

$$P(T_1 = 0, T_2 = 0 | D = 1) = (1 - Se_1) \cdot (1 - Se_2) + Cov_D$$

De forma análoga para  $D = 0$ , se haría con la expresión 14 para obtener el resto de igualdades. ■

Ya demostradas las igualdades, podemos sustituirlas en las probabilidades conjuntas (5), de

modo que estas nos quedan en función de los parámetros que queremos estimar y de  $Cov_D$  y  $Cov_{\bar{D}}$ :

$$\begin{aligned}
 p_{11} &= \pi \cdot (Se_1 Se_2 + Cov_D) + (1 - \pi) \cdot ((1 - Sp_1)(1 - Sp_2) + Cov_{\bar{D}}) \\
 p_{10} &= \pi \cdot (Se_1(1 - Se_2) - Cov_D) + (1 - \pi) \cdot ((1 - Sp_1)Sp_2 - Cov_{\bar{D}}) \\
 p_{01} &= \pi \cdot ((1 - Se_1)Se_2 - Cov_D) + (1 - \pi) \cdot (Sp_1(1 - Sp_2) - Cov_{\bar{D}}) \\
 p_{11} &= \pi \cdot ((1 - Se_1)(1 - Se_2) + Cov_D) + (1 - \pi) \cdot (Sp_1 Sp_2 + Cov_{\bar{D}})
 \end{aligned} \tag{18}$$

### 3.2. Enfoque frecuentista

Como se ha mencionado anteriormente, el enfoque frecuentista buscaría encontrar la estimación de nuestros siete parámetros ( $\pi$ ,  $Se_1$ ,  $Se_2$ ,  $Sp_1$ ,  $Sp_2$ ,  $Cov_D$ ,  $Cov_{\bar{D}}$ ) a través, por ejemplo, del método de máxima verosimilitud, que obtendría los valores más probables dados los datos disponibles (en el caso de distribuciones discretas), y los valores que alcanzan mayor densidad (en el caso de distribuciones continuas). Sin embargo, como podemos observar en la Tabla 1, nuestro modelo tiene tres grados de libertad debido a que 3 de los 4  $n_{ij}$  pueden variar libremente, ya que  $n_{11} + n_{10} + n_{01} + n_{00} = n$ ; mientras que nuestro modelo está saturado por siete parámetros. Al tener más parámetros que estimar que grados de libertad, nuestro problema no va a tener solución, ya que vamos a tener más incógnitas que ecuaciones y vamos a tener infinitas estimaciones posibles para cuatro de los siete parámetros, todas ellas válidas para el mismo conjunto de datos.

El problema tampoco se resuelve en el caso de independencia condicional, ya que según [11], en ese contexto tendríamos aun así cinco parámetros y tres grados de libertad.

Para que pudiéramos estimar la prevalencia de la enfermedad y el resto de parámetros de interés a partir de la información que nos aportasen las pruebas diagnósticas, necesitaríamos los datos de al menos cuatro pruebas diagnósticas diferentes [5]. Esto no es un caso muy frecuente, ya sea por coste o inexistencia de otras pruebas diagnósticas para la enfermedad.

Es por esto que no podemos estimar nuestros parámetros por el enfoque frecuentista. A continuación, presentaremos el mismo problema pero con el enfoque bayesiano, que sí ofrece una solución al mismo.

### 3.3. Enfoque bayesiano

Como hemos introducido previamente, el enfoque bayesiano trata de encontrar la distribución a posteriori del parámetro (o parámetros) a estimar, que se consigue combinando el conocimiento previo que se tiene sobre el parámetro (o parámetros) con la función de verosimilitud asociada a los datos observados. En este contexto pues, tenemos que estimar el conjunto de parámetros de nuestro modelo a través de su distribución a posteriori.

Con este fin, tenemos que asignar una distribución a priori a cada uno de ellos, donde recojamos el conocimiento previo que hay disponible. La mayoría de los parámetros son probabilidades y podemos resumir el conocimiento previo haciendo uso de las distribuciones Beta, exceptuando las covarianzas. Esto se debe a que los valores que pueden tomar las covarianzas abarcan todo el conjunto de números reales, dificultando no solo el resumen de la covarianza a través de una distribución Beta, sino en general el tener un conocimiento a priori sobre entre qué valores puede encontrarse. Es por ello, que vamos a expresar las covarianzas en términos de los coeficientes de correlación, que toman valores entre -1 y 1 (en general), y entre 0 y 1 si sabemos que hay correlación positiva, por lo que será más sencillo asignarles distribuciones a priori a estos coeficientes de correlación. Sean  $X_1$  y  $X_2$  dos variables aleatorias, la relación entre el coeficiente de correlación ( $\rho$ ) y covarianza es:

$$\rho = \frac{Cov(X_1, X_2)}{\sqrt{Var(X_1)Var(X_2)}}$$

de modo que:

$$Cov_D = \rho_D \cdot \sqrt{Var(T_1|D=1)Var(T_2|D=1)} = \rho_D \cdot \sqrt{Se_1(1-Se_1)Se_2(1-Se_2)}$$

$$Cov_{\bar{D}} = \rho_{\bar{D}} \cdot \sqrt{Var(T_1|D=0)Var(T_2|D=0)} = \rho_{\bar{D}} \cdot \sqrt{Sp_1(1-Sp_1)Sp_2(1-Sp_2)}$$

Para que nuestra distribución a posteriori nos reporte información que realmente sea de utilidad, se tienen que elicitarse de forma informativa al menos tantos parámetros como grados de libertad nos hubieran faltado hasta llegar al número de parámetros del modelo. Es decir, cuatro de nuestros parámetros tienen que tener al menos una distribución informativa. La influencia de las distribuciones a priori es notoria, e incluso en tamaños muestrales muy grandes no des-

aparece su influencia. Es por ello, que es importante que al menos 4 de los 7 parámetros de nuestros modelos estén bien elicidados, para poder obtener una buena estimación a posteriori de los valores tratados [5].

El modelo que vamos a utilizar para estimar nuestros parámetros en el siguiente apartado va a ser el bayesiano descrito en 3, donde la función de verosimilitud es:

$$\mathcal{L}(n_{11}, n_{10}, n_{01}, n_{00}; Se_1, Se_2, Sp_1, Sp_2, \pi, \rho_D, \rho_{\bar{D}}) \propto p_{11}^{n_{11}} \cdot p_{10}^{n_{10}} \cdot p_{01}^{n_{01}} \cdot p_{00}^{n_{00}},$$

y donde  $p_{11}$ ,  $p_{10}$ ,  $p_{01}$  y  $p_{00}$  vienen dadas por las expresiones en 19:

$$\begin{aligned} p_{11} &= \pi \cdot \left( Se_1 Se_2 + \rho_D \cdot \sqrt{Se_1(1-Se_1)Se_2(1-Se_2)} \right) + \\ &+ (1-\pi) \cdot \left( (1-Sp_1)(1-Sp_2) + \rho_{\bar{D}} \cdot \sqrt{Sp_1(1-Sp_1)Sp_2(1-Sp_2)} \right) \\ p_{10} &= \pi \cdot \left( Se_1(1-Se_2) - \rho_D \cdot \sqrt{Se_1(1-Se_1)Se_2(1-Se_2)} \right) + \\ &+ (1-\pi) \cdot \left( (1-Sp_1)Sp_2 - \rho_{\bar{D}} \cdot \sqrt{Sp_1(1-Sp_1)Sp_2(1-Sp_2)} \right) \\ p_{01} &= \pi \cdot \left( (1-Se_1)Se_2 - \rho_D \cdot \sqrt{Se_1(1-Se_1)Se_2(1-Se_2)} \right) + \\ &+ (1-\pi) \cdot \left( Sp_1(1-Sp_2) - \rho_{\bar{D}} \cdot \sqrt{Sp_1(1-Sp_1)Sp_2(1-Sp_2)} \right) \\ p_{00} &= \pi \cdot \left( (1-Se_1)(1-Se_2) + \rho_D \cdot \sqrt{Se_1(1-Se_1)Se_2(1-Se_2)} \right) + \\ &+ (-\pi) \cdot \left( Sp_1 Sp_2 + \rho_{\bar{D}} \cdot \sqrt{Sp_1(1-Sp_1)Sp_2(1-Sp_2)} \right), \end{aligned} \tag{19}$$

que vamos a combinar con las distribuciones a priori que fijemos para nuestros parámetros:

$$(Se_1, Se_2, Sp_1, Sp_2, \pi, \rho_D, \rho_{\bar{D}}).$$

### 3.4. Software utilizado

Para la estimación de las distribuciones a posteriori de nuestros parámetros, hemos utilizado el software OpenBUGS 3.2-3.2.1 a través de RStudio Version 1.3.1073. [18], que utiliza el software OpenBugs (Bayesian inference Using Gibbs Sampling), un popular software para analizar modelos estadísticos complejos utilizando métodos MCMC. Este software utiliza el muestreador de Gibbs y el algoritmo de Metropolis-Hastings (MH) para generar cadenas de Markov por

muestreo de distribuciones condicionales completas [21]. En concreto, se van a hacer uso de las librerías “R2OpenBUGS”[22] y “coda”[14] para generar las cadenas de Markov y analizar su convergencia de forma analítica, respectivamente.

## 4. Resultados

Ya planteado el modelo, vamos a hacer inferencias sobre nuestros parámetros con la metodología bayesiana para sacar conclusiones acerca de la influencia que tiene considerar dependencia condicional dado el verdadero estado de cierta enfermedad de una persona en diferentes casos.

Primero, se van a coger datos reales y se van a comparar los resultados obtenidos cuando se considera independencia incondicional frente a considerar la posibilidad de que haya dependencia condicional entre las pruebas diagnósticas.

Además, se van a simular diferentes muestras de poblaciones con las sensibilidades, especificidades y prevalencia fija, y se van a ir variando los valores de las correlaciones entre las pruebas para estudiar cómo cambian los resultados finales.

Todo esto se va a efectuar haciendo uso de los avances computacionales y del software disponible hoy en día para realizar MCMC. Con este objetivo, se van a realizar en principio 100,000 iteraciones y se van a descartar en el proceso burn-in las 10,000 primeras, para asegurarnos que nos hemos deshecho de las iteraciones en las cuales la cadena no ha podido alcanzar aún su distribución estacionaria (aunque habrán modelos que requerirán de más burn-in, como detallamos en el apartado 5.). Además, se van a construir siempre 3 cadenas en paralelo, para asegurarnos de la independencia que tiene el punto de partida de la cadena para que esta converja. Los estudios de convergencia de los modelos que se van a presentar en este epígrafe se podrán encontrar en la sección 5, y las gráficas y resultados de los métodos analíticos a los que hace referencia en el Anexo 1.

Por último, se va a considerar a lo largo de este apartado que las pruebas diagnósticas van a estar correladas positivamente, de modo que  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  van a tomar valores entre 0 y 1, es decir, si una detecta más positivos, la otra también y viceversa. Creemos que esto es necesario, debido a que hay pruebas diagnósticas que por haber estado basadas en un procedimiento biológico

parecido (tomar una muestra de sangre, por ejemplo), sus resultados pueden estar relacionados, más allá de que la persona esté realmente enferma o no [12]. Además, según [5], que las pruebas diagnósticas estén correladas positivamente es el caso más frecuente en la práctica.

#### 4.1. Aplicación a un caso real

Ya que hemos estado basándonos en el modelo de [5], vamos a aprovechar para estudiar los datos contenidos en la publicación. Los autores hacen alusión a un estudio conducido para estimar la prevalencia de la infección por *Strongyloides* en un grupo de refugiados camboyanos en Canadá, donde solo había disponibles dos pruebas diagnósticas que no eran *gold standard*: una prueba serológica y una prueba de coprocultivo. La Tabla 2 recoge los resultados de las pruebas diagnósticas de Serología y Coprocultivo proporcionados en la publicación.

		Stool examination (T1)		Total
		+	-	
Serology test (T2)	+	38	87	125
	-	2	35	37
Total		40	122	162

Tabla 2: Resultados de la Serología y Coprocultivo [5]

Consideramos las distribuciones informativas a priori que se exponen en la publicación, mostradas en la Tabla 3:

Parámetro	Distribución a priori	Mediana	Intervalo de probabilidad 0.95
$Se_1$	Beta(4.44, 13.31)	0.24	0.08-0.47
$Se_2$	Beta(21.96, 5.49)	0.81	0.63-0.92
$Sp_1$	Beta(71.25, 3.75)	0.95	0.89-0.99
$Sp_2$	Beta(4.1, 1.76)	0.72	0.31-0.96
$\pi$	Beta(1, 1)	0.5	0-1

Tabla 3: Distribuciones a priori fijadas en [5]

Vamos a considerar, a partir de las distribuciones a priori de la Tabla 3, dos modelos: el Modelo 1, que va a tener una distribución uniforme en el intervalo (0,1) de los parámetros  $\rho_D, \rho_{\bar{D}}$ , y un Modelo 2, que va a asumir independencia condicional, para comparar como afecta y varían los resultados al asumir que pueda existir correlación entre las pruebas diagnósticas.

A continuación, se presenta la Tabla 4 y la Figura 4, donde se van a mostrar las distribuciones a priori de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  para cada modelo y las distribuciones a priori que van a ser comunes a los dos, respectivamente.

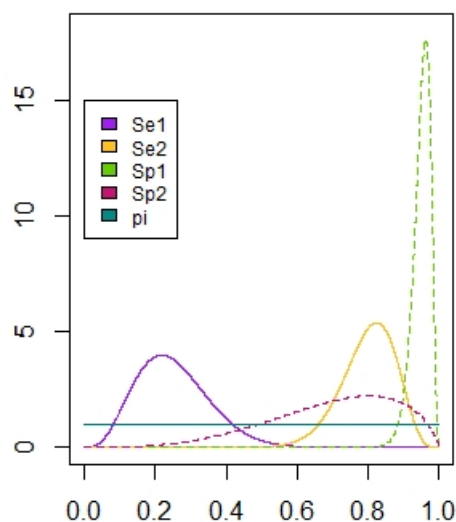


Figura 4: Distribuciones a priori de la publicación [5]

	Modelo 1 (Dependencia condicional)	Modelo 2 (Independencia condicional)
$\rho_D$	Beta(1,1)	0
$\rho_{\bar{D}}$	Beta(1,1)	0

Tabla 4: Distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$

Una vez presentados los datos que se van a manejar, se van a obtener las distribuciones a posteriori con MCMC haciendo uso del software OpenBUGS, cuyos resultados para ambos modelos (dependencia e independencia condicional) vamos a ir mostrando. Antes de analizar los resultados que el programa nos facilita (resumen de las distribuciones a posteriori y gráficas de su densidad), se ha evaluado y confirmado la convergencia de las cadenas generadas, de las que se hablarán en el apartado 5.

**Modelo 1:**

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.2843	0.04866	0.2056	0.279	0.3969	300000
Se2	0.8269	0.04717	0.7363	0.8265	0.9176	300000
Sp1	0.9491	0.02564	0.8881	0.9532	0.9867	300000
Sp2	0.6452	0.1884	0.2691	0.6599	0.9521	300000
pi	0.8398	0.11	0.5618	0.858	0.9903	300000
rhoD0	0.467	0.2852	0.02199	0.4505	0.9689	300000
rhoD1	0.1567	0.07575	0.01497	0.1599	0.2952	300000

Deviance information						
	Dbar	Dhat	DIC	pD		
y	15.58	13.32	17.84	2.255		
total	15.58	13.32	17.84	2.255		

Figura 5: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 1

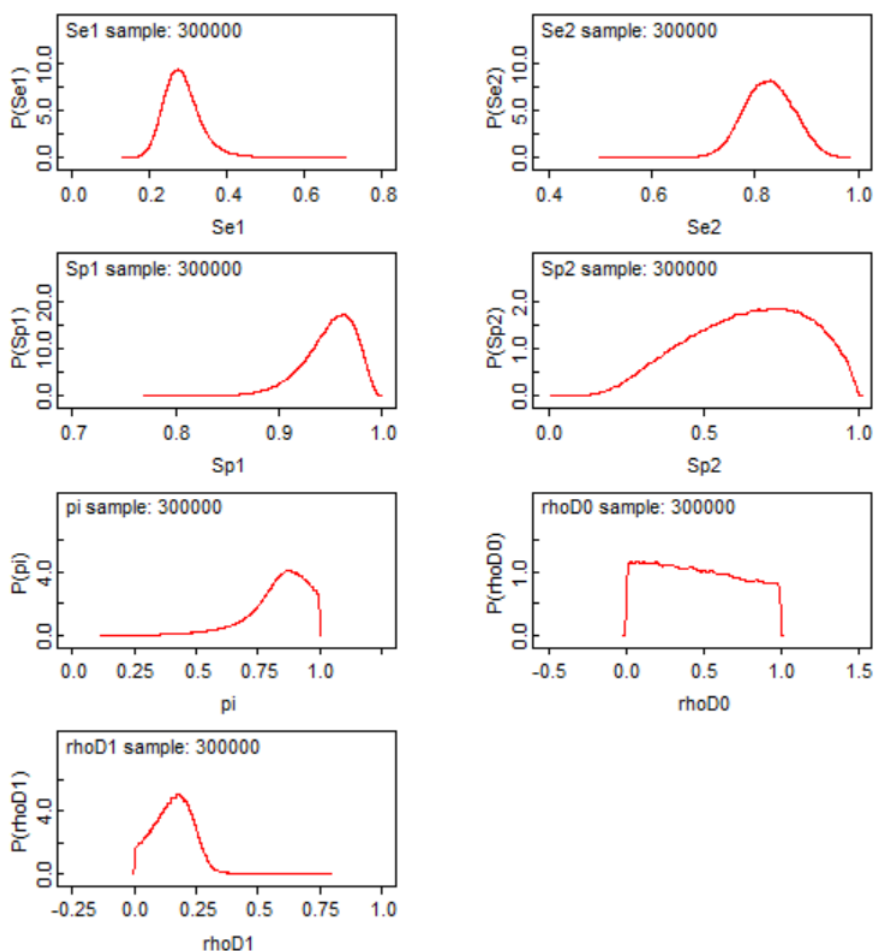


Figura 6: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 1

**Modelo 2:**

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.3101	0.05233	0.2227	0.3049	0.4291	300000
Se2	0.8837	0.04193	0.791	0.8877	0.9535	300000
Sp1	0.957	0.02139	0.9065	0.9604	0.9886	300000
Sp2	0.6883	0.161	0.3718	0.6984	0.9562	300000
pi	0.7596	0.1013	0.5203	0.774	0.925	300000

Deviance information						
	Dbar	Dhat	DIC	pD		
y	18.41	16.35	20.47	2.06		
total	18.41	16.35	20.47	2.06		

Figura 7: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 2

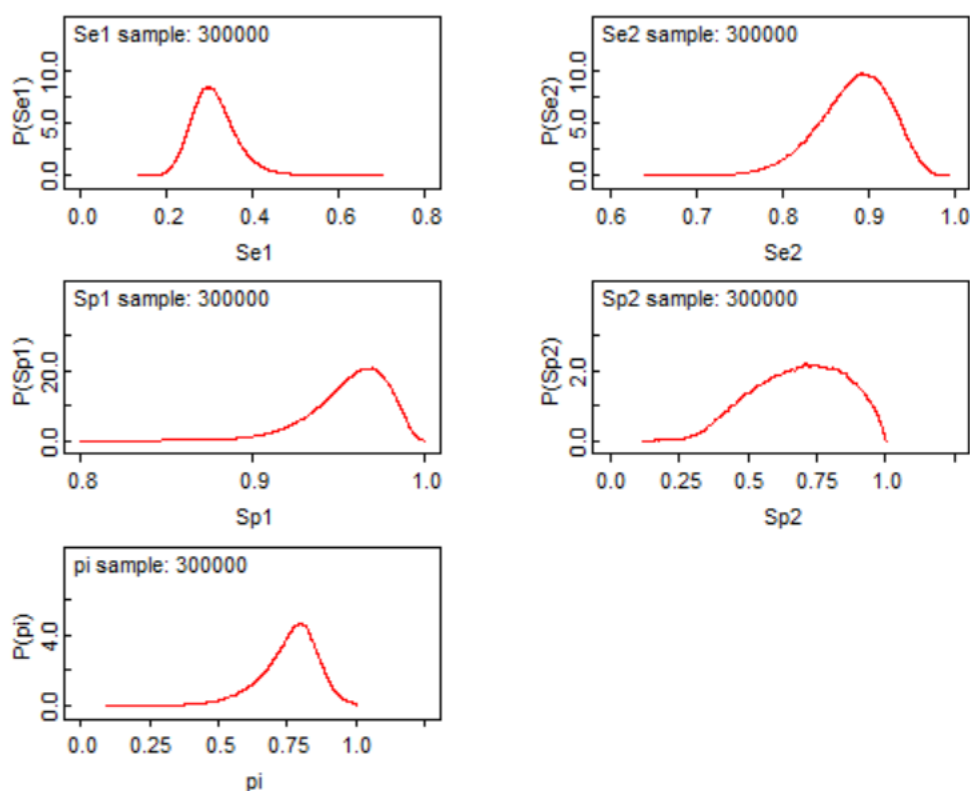


Figura 8: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 2

En la Tabla 5, se resumen los resultados del Modelo 1 y el Modelo 2 en cuanto a las medianas de las distribuciones a posteriori y amplitud del intervalo de probabilidad, en términos porcentuales, 95 %.

Como podemos observar, el modelo que considera independencia condicional (Modelo 2), ha obtenido en los resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros que tienen

	Mediana de la distribución a posteriori		Longitud del intervalo de probabilidad 0.95	
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 1	Modelo 2
$Se_1$	0.28	0.30	0.19	0.21
$Se_2$	0.83	0.89	0.18	0.16
$Sp_1$	0.95	0.96	0.1	0.08
$Sp_2$	0.66	0.7	0.68	0.58
$\pi$	0.86	0.77	0.43	0.4
$\rho_D$	0.16		0.28	
$\rho_{\bar{D}}$	0.45		0.95	

Tabla 5: Resumen de los resultados del Modelo 1 y Modelo 2

que ver con la eficiencia de las pruebas diagnósticas mayor densidad en valores más altos que el Modelo 1 y una concentración de valores más bajos en la prevalencia de la enfermedad. En cuanto a la amplitud del intervalo de probabilidad al 95 % (en términos porcentuales), en el Modelo 2 los intervalos son más estrechos por lo general. Esto es debido a que con la incorporación de las distribuciones a priori uniformes en el intervalo (0,1) en los parámetros de correlación, se ha introducido incertidumbre en nuestro modelo, ya que la distribución a priori que se les había asignado eran uniformes en el intervalo (0,1), lo que ha provocado mayor dispersión en los valores de las distribuciones a posteriori.

Al considerar en el Modelo 1 que pueda existir dependencia condicional positiva entre las pruebas diagnósticas, pero sin aportar el valor que puedan tener las correlaciones  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ , hemos llegado a que en el diagnóstico de la población sana ( $\rho_{\bar{D}}$ ) hay una correlación positiva que puede variar desde 0 hasta 1, pero con mayor densidad en los valores cercanos a cero y disminuyendo esta a medida que el valor se acerca a 1, según se puede observar en la Figura 6. En cuanto a la correlación de pruebas diagnósticas a la hora de identificar los enfermos ( $\rho_D$ ), tenemos un correlación baja, con una probabilidad de 0.95 de encontrarse en el intervalo (0,0.3).

Para ver cuál de los dos modelos ha sido más adecuado, hemos comparado los valores del DIC de ambos modelos, representados en la Tabla 6:

Como podemos observar, el DIC es menor en el modelo de dependencia condicional (Modelo 1). Por lo tanto, podemos asumir que hemos hecho una mejora en el ajuste de los datos de [5] con la incorporación de la dependencia condicional entre pruebas diagnósticas.

	DIC
Modelo 1	17.84
Modelo 2	20.43

Tabla 6: DIC del Modelo 1 y Modelo 2

## 4.2. Aplicación a datos simulados

A lo largo de los siguientes apartados, se les van a asignar diferentes distribuciones a priori a  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  en tres casos: existencia de correlación insignificante o nula, correlación moderada y correlación alta. Para obtener los datos muestrales en cada caso, se van a hacer uso de las ecuaciones 19, de las cuales vamos a calcular en cada uno de los siguientes apartados las probabilidades  $p_{11}$ ,  $p_{10}$ ,  $p_{01}$  y  $p_{00}$ . Con estas probabilidades, se van a simular a través de la función de R *rmultinom* los resultados de  $T_1$  y  $T_2$  que obtendrían 250 supuestas personas al realizarse ambas pruebas diagnósticas, cuya información resumiremos en una tabla de contingencia. Para calcular  $p_{11}$ ,  $p_{10}$ ,  $p_{01}$  y  $p_{00}$  en cada uno de los tres apartados, se van a fijar los valores que podemos ver en la Tabla 7 para nuestros parámetros a lo largo los tres casos (correlación baja, moderada o alta) por igual y se va a fijar un valor de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  diferente para cada uno de ellos.

Parámetro	Valores fijados
$Se_1$	0.86
$Se_2$	0.3
$Sp_1$	0.7
$Sp_2$	0.6
$\pi$	0.3

Tabla 7: Valores de los parámetros fijados para realizar la simulación de los datos

Para estudiar si hay diferencia en los resultados de las distribuciones a posteriori según se consideren las distribuciones a priori de las correlaciones, vamos a fijar para todos los casos las siguientes distribuciones a priori para las sensibilidades, especificidades y prevalencia de la enfermedad que se recogen en la Tabla 8.

Estas elicitaciones de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  se han llevado a cabo a partir de la librería “LearnBayes”[1] con la función *beta.select*, mediante la cual fijando dos cuantiles cualesquiera se pueden calcular los parámetros de la distribución Beta asociados a esos valores. Podemos ver gráficamente las distribuciones de la Tabla 8 en la Figura 9.

Parámetro	Distribución a priori	Mediana	Intervalo de probabilidad 0.95
$Se_1$	Beta(92.2,15.2)	0.86	0.79-0.92
$Se_2$	Beta(1.6,3.33)	0.3	0.04-0.74
$Sp_1$	Beta(20.59,9.01)	0.7	0.52-0.84
$Sp_2$	Beta(1,1)	0.5	0-1
$\pi$	Beta(38.7,90)	0.3	0.23-0.38

Tabla 8: Distribuciones a priori fijadas para los datos que se van a simular

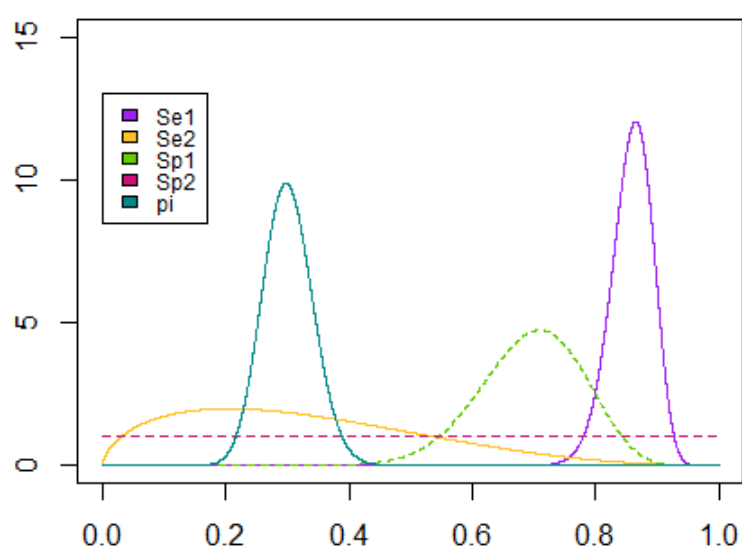


Figura 9: Distribuciones a priori fijadas para los datos que se van a simular

Nótese que se han dado distribuciones Beta informativas a 4 de los 5 parámetros (a todos menos  $Sp_2$ ), ya que como mencionamos en el apartado 3.3, tener al menos 4 distribuciones a priori informativas es necesario para obtener una buena estimación de la distribución a posteriori de los mismos. El criterio para fijar las distribuciones a priori del resto de los parámetros diferentes a  $Sp_2$ , ha sido que estuvieran centradas en los valores reales fijados para hacer las simulaciones, reflejados en la Tabla 7.

#### 4.2.1. Aplicación a datos simulados: correlación insignificante o nula

Para simular los Datos 1, se han tomado como nulos los valores de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ , de modo que se han calculado  $p_{11}$ ,  $p_{10}$ ,  $p_{01}$  y  $p_{00}$  de las ecuaciones 6. La tabla de contingencia de los Datos 1, la podemos ver en la Tabla 9:

		$T_2$		Total
		+	-	
$T_1$	+	34	80	114
	-	52	84	136
Total		86	164	250

Tabla 9: Tabla de contingencia para Datos 1 ( $\rho_D = \rho_{\bar{D}} = 0$ )

Consideremos además de las distribuciones a priori de la Tabla 8, tres tipos de distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ : uniformes en el intervalo (0,1) (Modelo 3.1), informativas (Modelo 3.2) y nulas (Modelo 3.3).

#### **Modelo 3.1: Distribuciones a priori para $\rho_D$ y $\rho_{\bar{D}}$ uniformes en el intervalo (0,1)**

En primer lugar, se van a calcular las distribuciones a posteriori considerando distribuciones a priori uniformes en el intervalo (0,1) (es decir, distribuciones Beta(1,1)) para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ . Los resultados de las distribuciones a posteriori que resultan de combinar esta incertidumbre en estos parámetros junto con los Datos 1 simulados y resumidos en la Tabla 9, podemos verlos en las Figuras 10 y 11:

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.8624	0.0322	0.7938	0.8645	0.9194	300000
Se2	0.1153	0.07148	0.013	0.1038	0.2809	300000
Sp1	0.727	0.04715	0.6357	0.7266	0.8204	300000
Sp2	0.5421	0.0538	0.4334	0.5434	0.6443	300000
pi	0.3096	0.03788	0.2368	0.3091	0.385	300000
rhoD0	0.1304	0.1086	0.004313	0.104	0.4016	300000
rhoD1	0.388	0.2752	0.01398	0.3384	0.9484	300000
Deviance information						
	Dbar	Dhat	DIC	pD		
y	19.26	16.91	21.61	2.35		
total	19.26	16.91	21.61	2.35		

Figura 10: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 3.1

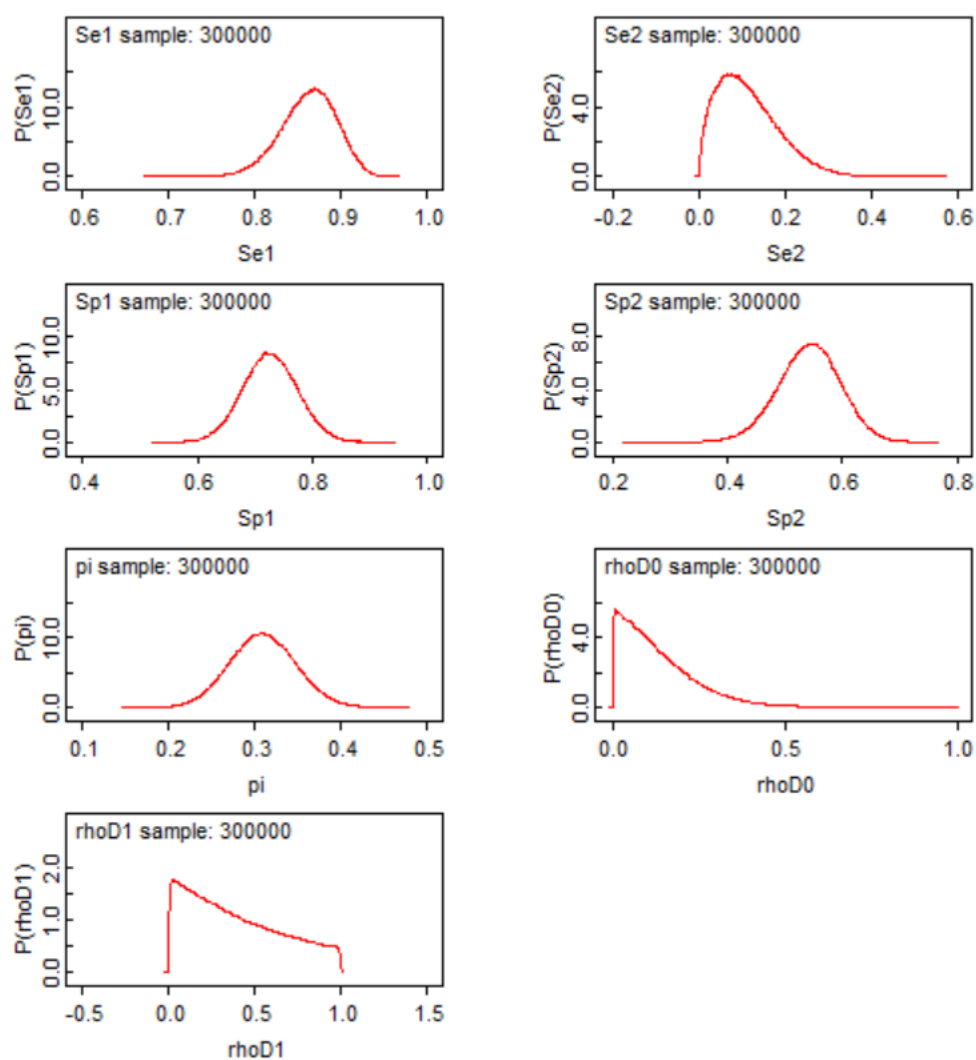


Figura 11: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 3.1

### **Modelo 3.2: Distribuciones a priori para $\rho_D$ y $\rho_{\bar{D}}$ informativas**

Para el cálculo de las distribuciones a posteriori de nuestros parámetros considerando distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  informativas, hemos elicitado  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  para que tuvieran distribuciones con mayor densidad en valores por debajo de 0.3. En consecuencia, se han tomado las distribuciones a priori Beta(1,10) para ambas. Los resultados de combinar esta información a priori con los Datos 1 simulados y resumidos en la Tabla 9, se pueden ver en las Figuras 12 y 13:

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.858	0.03307	0.7879	0.86	0.9167	270000
Se2	0.1719	0.08208	0.03035	0.1673	0.3434	270000
Sp1	0.7155	0.04612	0.6264	0.7149	0.8071	270000
Sp2	0.5758	0.04973	0.4764	0.5764	0.6709	270000
pi	0.3018	0.03722	0.2308	0.3011	0.3765	270000
rhoD0	0.06825	0.06028	0.002019	0.05184	0.2236	270000
rhoD1	0.08444	0.07816	0.002267	0.06157	0.2894	270000

Deviance information				
	Dbar	Dhat	DIC	pD
y	18.95	16.41	21.49	2.543
total	18.95	16.41	21.49	2.543

Figura 12: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 3.2

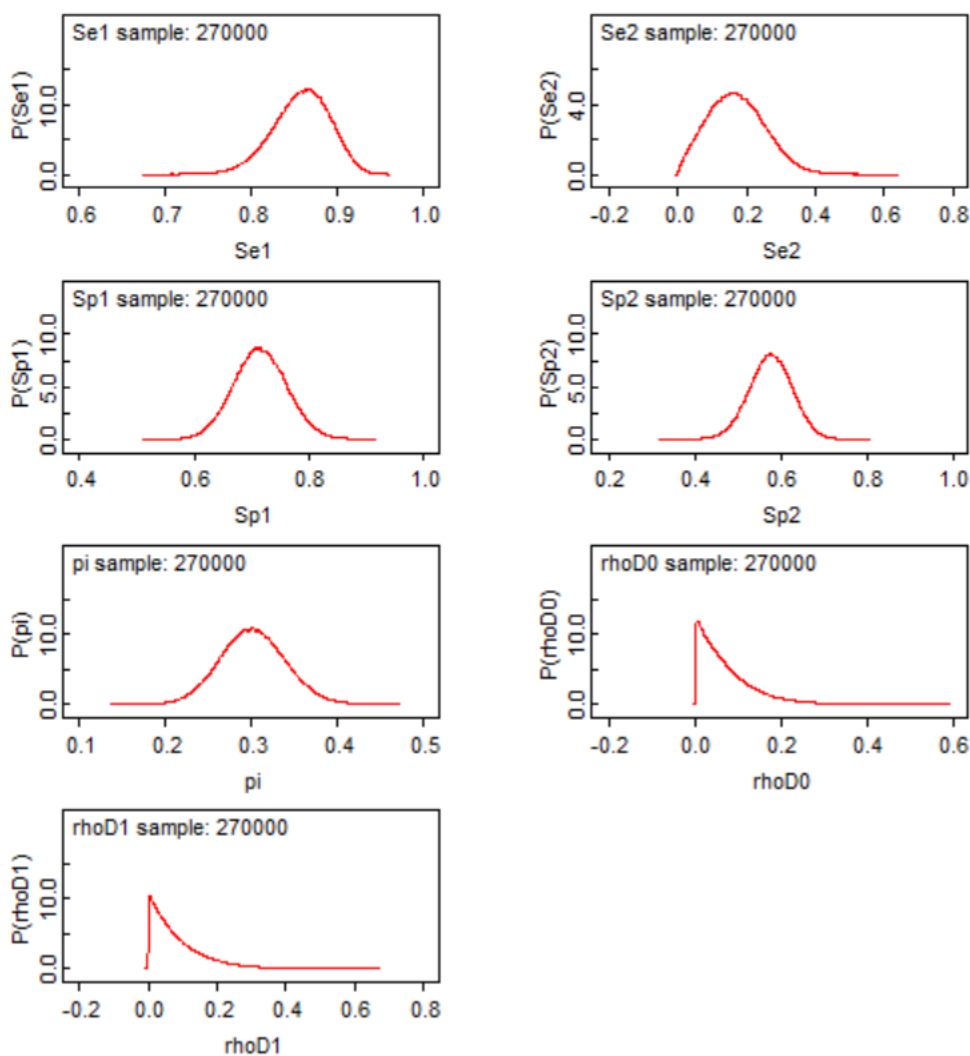


Figura 13: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 3.2

**Modelo 3.3: Valores nulos para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  a priori**

Por último, vamos a asignarle a  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  valores nulos en sus distribuciones a priori, de modo que se imponga independencia condicional entre pruebas diagnósticas en la información que se va a combinar con los Datos 1 simulados y resumidos en la Tabla 9. Los resultados pueden verse en las Figuras 14 y 15:

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.8558	0.03356	0.7842	0.858	0.9152	300000
Se2	0.2262	0.08543	0.06411	0.225	0.398	300000
Sp1	0.7094	0.04627	0.6202	0.7089	0.8016	300000
Sp2	0.6035	0.04739	0.509	0.6041	0.6946	300000
pi	0.2973	0.03761	0.2259	0.2966	0.3731	300000

Deviance information				
	Dbar	Dhat	DIC	pD
y	18.91	16.31	21.5	2.596
total	18.91	16.31	21.5	2.596

Figura 14: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 3.3

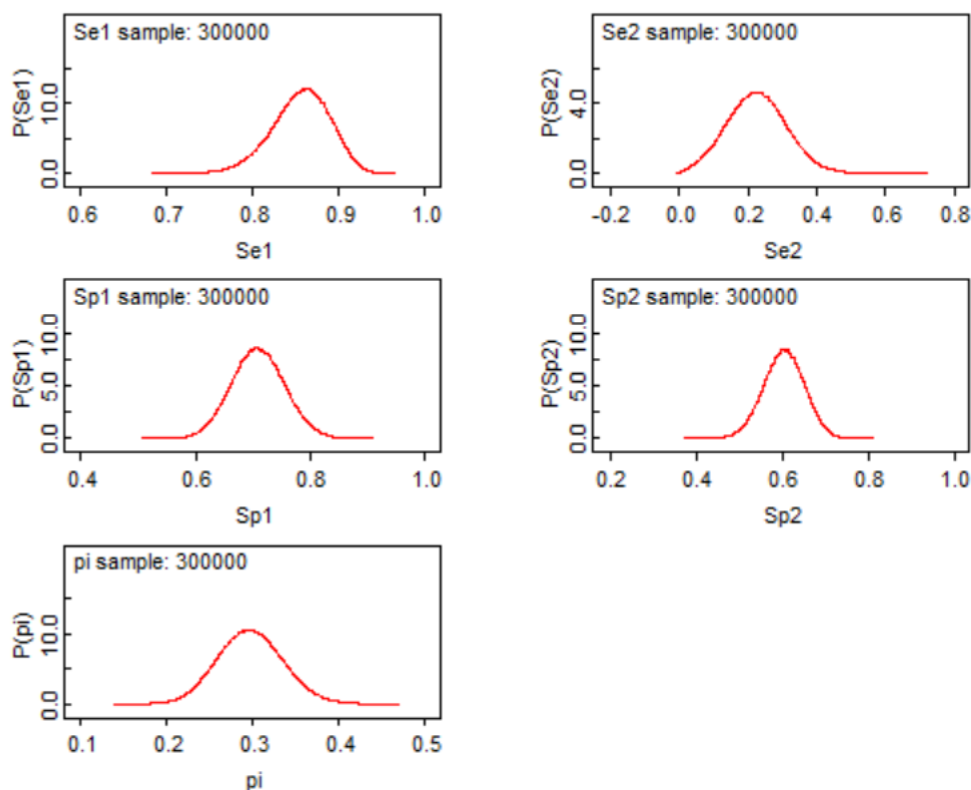


Figura 15: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 3.3

En la Tabla 10, se resumen los resultados del Modelo 3.1, Modelo 3.2 y Modelo 3.3 en cuanto a: las medianas de las distribuciones a posteriori y amplitud del intervalo de probabilidad, en términos porcentuales, 95 %.

	Mediana de la distribución a posteriori			Longitud del intervalo de probabilidad 0.95		
	Modelo 3.1	Modelo 3.2	Modelo 3.3	Modelo 3.1	Modelo 3.2	Modelo 3.3
$Se_1$	0.86	0.86	0.86	0.13	0.13	0.13
$Se_2$	0.1	0.17	0.23	0.27	0.31	0.33
$Sp_1$	0.73	0.71	0.71	0.18	0.18	0.18
$Sp_2$	0.54	0.58	0.6	0.21	0.19	0.19
$\pi$	0.31	0.3	0.3	0.15	0.15	0.15
$\rho_D$	0.34	0.06	-	0.93	0.29	-
$\rho_{\bar{D}}$	0.1	0.05	-	0.4	0.22	-

Tabla 10: Resumen de los resultados del Modelo 3.1, Modelo 3.2 y Modelo 3.3

Se puede observar en la Tabla 10 que las medianas de las distribuciones a posteriori de  $Sp_1$  y  $Sp_2$ , pero sobre todo de  $\pi$  y de  $Se_1$ , en todos modelos se asemejan mucho a los valores fijados para las simulaciones, resumidos en la Tabla 7 (aunque la mediana de la distribución a posteriori de  $Sp_2$  en el Modelo 3.1 esté ligeramente por debajo del valor real). Sin embargo, se ha subestimado el valor de  $Se_2$  en ambos modelos. Que las medianas de las distribuciones a posteriori se hayan subestimado para este parámetro y levemente para  $Sp_2$  en el Modelo 3.1 y no en el resto de ellos, es debido a que ambos tienen asignados distribuciones a priori con mayor dispersión que los parámetros de la primera prueba diagnóstica, y esto engloba como posibles una mayor cantidad de valores. Además, que la subestimación de  $Se_2$  sea más baja en el Modelo 3.1 que en el Modelo 3.2 y Modelo 3.3, incluso llegando a dejar fuera del intervalo de probabilidad 0.95 el valor real de  $Se_2$ , podría explicarse a través de la incorporación de la posibilidad de que haya correlación entre las pruebas diagnósticas, que ha dado a lugar a pensar que quizá el Modelo 3.1 es erróneo, ya que no está estimando de forma correcta uno de nuestros parámetros y sí ha estimado (como se puede ver en la Figura 11) la existencia de correlación entre ambas pruebas diagnósticas, sobre todo en la capacidad de diagnosticar enfermos. Cabe señalar que los datos simulados en este caso, Datos 1, eran incorrelados dada la enfermedad, e incorporar como a priori una distribución uniforme en el intervalo (0,1) induce a error. Sin embargo, las estimaciones del Modelo 3.2, al considerar a distribuciones a priori informativas,

han mejorado las estimaciones de la mediana de las distribuciones a posteriori de los parámetros, y aun concentrando la mayor densidad de sus valores en torno a 0.17 en la distribución a posteriori de  $Se_2$ , contiene su verdadero valor 0.3 dentro del intervalo de probabilidad 0.95.

Para ver cuál de los tres modelos ha sido más adecuado, hemos comparado los valores del DIC de los tres modelos, representados en la Tabla 11:

	DIC
<i>Modelo 3.1</i>	21.61
<i>Modelo 3.2</i>	21.49
<i>Modelo 3.3</i>	21.5

Tabla 11: DIC del Modelo 3.1, Modelo 3.2 y Modelo 3.3

Como podemos observar, el DIC es menor en el modelo que considera distribuciones a priori de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  informativas (Modelo 3.2), seguido del modelo que considera independencia condicional (Modelo 3.3), pero por una diferencia casi imperceptible con el primero, y dejando como último al Modelo 3.1, que consideró distribuciones a priori uniformes en (0,1). Esto tiene sentido ya que las correlaciones eran nulas, y una distribución a priori uniforme en (0,1) sesga de forma positiva los valores que pueden tomar estos parámetros.

#### 4.2.2. Aplicación a datos simulados: correlación moderada

Para simular los Datos 2, se han fijado unos valores de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  moderados ( $\rho_D = 0.5$  y  $\rho_{\bar{D}} = 0.4$ ). La tabla de contingencia de los Datos 2, la podemos ver en la Tabla 12:

	$T_2$		Total
	+	-	
$T_1$	+	66 58	124
	-	27 99	126
Total		93 157	250

Tabla 12: Tabla de contingencia para Datos 2 ( $\rho_D = 0.5$ ,  $\rho_{\bar{D}} = 0.4$ )

Consideremos además de las distribuciones a priori de la Tabla 8, tres tipos de distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ : uniformes en el intervalo (0,1) (Modelo 4.1), informativas (Modelo 4.2) y nulas (Modelo 4.3).

**Modelo 4.1: Distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  uniformes en el intervalo (0,1)**

En primer lugar, se van a calcular las distribuciones a posteriori considerando distribuciones a priori uniformes en el intervalo (0,1) (es decir, distribuciones Beta(1,1)) para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ . Los resultados podemos verlos en las Figuras 16 y 17:

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.8604	0.03275	0.7904	0.8624	0.9183	270000
Se2	0.3081	0.1737	0.039	0.2897	0.6787	270000
Sp1	0.6769	0.04825	0.584	0.6762	0.7736	270000
Sp2	0.598	0.08787	0.4383	0.5941	0.7737	270000
pi	0.3097	0.03867	0.2357	0.3091	0.3866	270000
rhoD0	0.4361	0.2238	0.04238	0.4308	0.8821	270000
rhoD1	0.4855	0.2864	0.02334	0.4783	0.9717	270000

Deviance information				
	Dbar	Dhat	DIC	pD
y	18.92	16.23	21.61	2.692
total	18.92	16.23	21.61	2.692

Figura 16: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 4.1

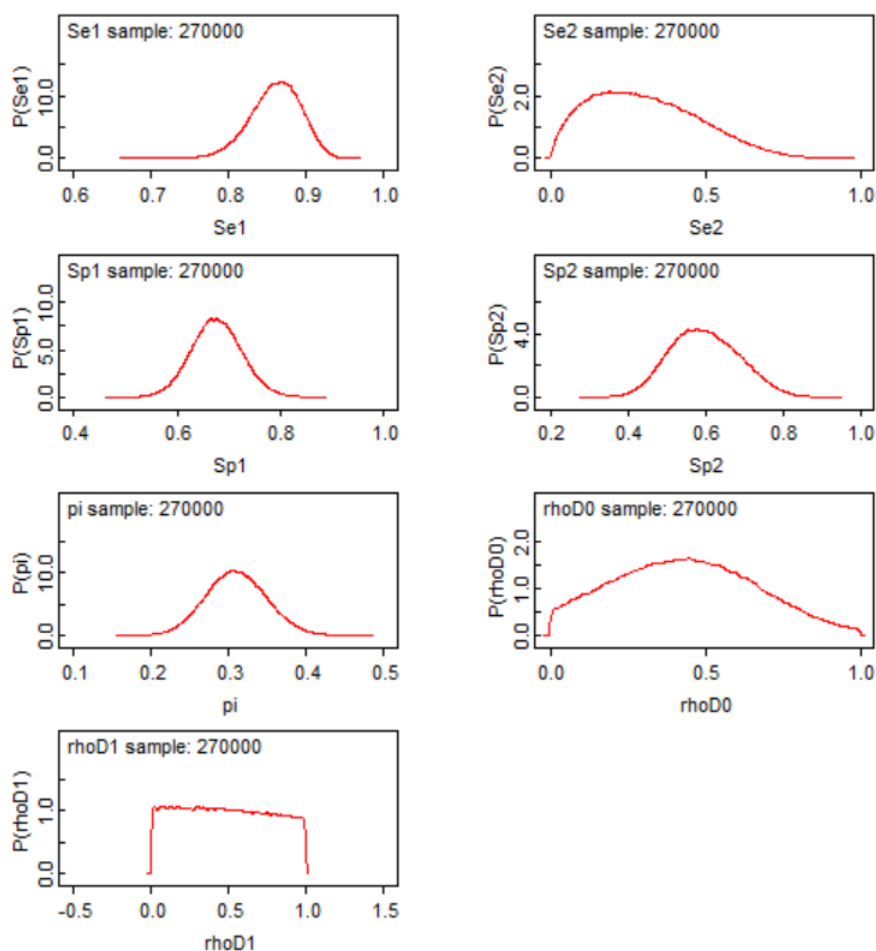


Figura 17: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 4.1

**Modelo 4.2: Distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  informativas**

Para el cálculo de las distribuciones a posteriori de nuestros parámetros considerando distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  informativas, hemos elicitado  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  para que su distribución estuviera alrededor de un valor moderado (entre 0.30 y 0.60). En consecuencia, se han obtenido las distribuciones a priori Beta(47.8,45) y Beta(12.9,16), respectivamente. Los resultados de combinar esta información a priori con los Datos 2 simulados y resumidos en la Tabla 12, se pueden ver en las Figuras 18 y 19:

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.8594	0.03286	0.7893	0.8615	0.9176	270000
Se2	0.2767	0.1088	0.07773	0.2732	0.5018	270000
Sp1	0.6713	0.04751	0.5805	0.6706	0.7668	270000
Sp2	0.5865	0.05571	0.4775	0.5864	0.6959	270000
pi	0.3047	0.03861	0.2315	0.304	0.3826	270000
rhoD0	0.4416	0.0859	0.2766	0.4406	0.6108	270000
rhoD1	0.514	0.05162	0.4128	0.514	0.6152	270000

Deviance information				
	Dbar	Dhat	DIC	pD
y	18.84	16.18	21.5	2.659
total	18.84	16.18	21.5	2.659

Figura 18: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 4.2

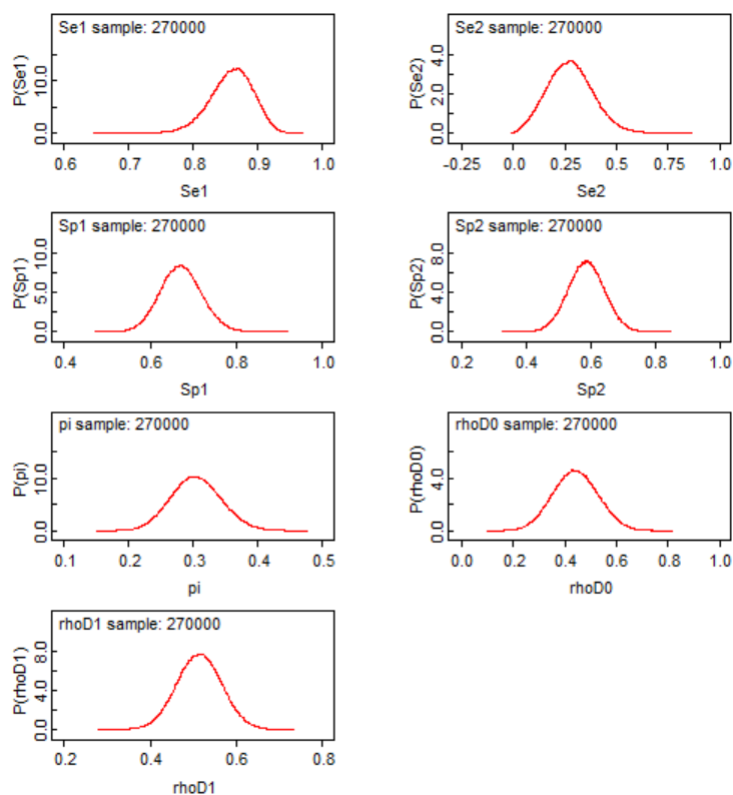


Figura 19: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 4.2

**Modelo 4.3: Valores nulos para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  a priori**

Por último, vamos a asignarle a  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  valores nulos en sus distribuciones a priori, de modo que se imponga independencia condicional entre pruebas diagnósticas en la información que se va a combinar con los Datos 2 simulados y resumidos en la Tabla 12. Los resultados son los que se muestran en las Figuras 20 y 21:

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.8665	0.03088	0.8012	0.8684	0.9214	270000
Se2	0.7273	0.08484	0.562	0.7273	0.8912	270000
Sp1	0.6996	0.04541	0.6125	0.6989	0.7906	270000
Sp2	0.8166	0.04565	0.725	0.8173	0.904	270000
pi	0.3258	0.03637	0.2566	0.3251	0.399	270000

Deviance information				
	Dbar	Dhat	DIC	pD
y	19.61	16.95	22.27	2.664
total	19.61	16.95	22.27	2.664

Figura 20: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 4.3

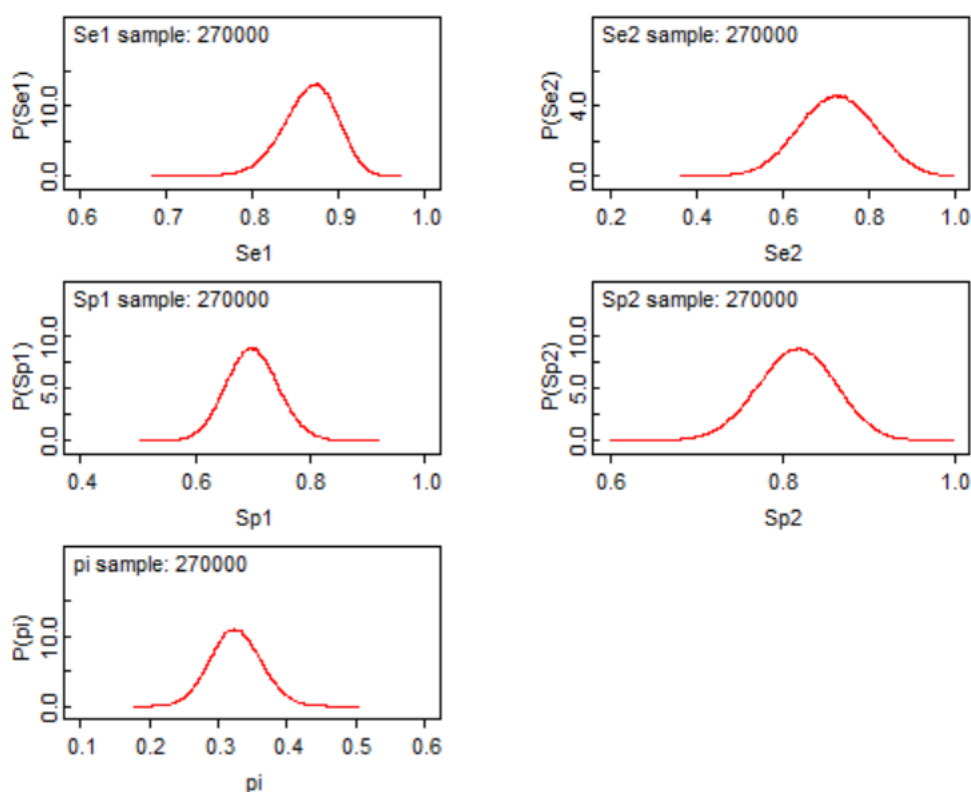


Figura 21: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 4.3

En la Tabla 13, se resumen los resultados del Modelo 4.1, Modelo 4.2 y Modelo 4.3 en cuanto a: las medianas de las distribuciones a posteriori y amplitud del intervalo de probabilidad, en términos porcentuales, 95 %.

	Mediana de la distribución a posteriori			Longitud del intervalo de probabilidad 0.95		
	Modelo 4.1	Modelo 4.2	Modelo 4.3	Modelo 4.1	Modelo 4.2	Modelo 4.3
$Se_1$	0.86	0.86	0.87	0.13	0.13	0.12
$Se_2$	0.29	0.27	0.73	0.64	0.42	0.33
$Sp_1$	0.68	0.67	0.7	0.19	0.19	0.18
$Sp_2$	0.59	0.59	0.82	0.34	0.22	0.18
$\pi$	0.31	0.3	0.33	0.15	0.15	0.14
$\rho_D$	0.48	0.51		0.95	0.2	
$\rho_{\bar{D}}$	0.43	0.44		0.84	0.33	

Tabla 13: Resumen de los resultados del Modelo 4.1, Modelo 4.2 y Modelo 4.3

Se puede observar en la Tabla 13, que entre los modelos que asumen dependencia condicional (Modelo 4.1 y Modelo 4.2), no hay diferencias en la mediana de las distribuciones a posteriori. La única diferencia está en la amplitud del intervalo de probabilidad, que en el Modelo 4.1 es mayor debido a que los parámetros  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  tienen una distribución a priori uniforme en el intervalo (0,1), que ha añadido más incertidumbre a los parámetros. Las medianas de las distribuciones a posteriori, además, son semejantes a los valores de los parámetros que se han utilizado para simular los Datos 2, resumidos en la Tabla 12.

En cuanto al modelo que asume independencia condicional en las distribuciones a priori de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  (Modelo 4.3), podemos observar un cambio notorio en las distribuciones a posteriori de  $Se_2$  y  $Sp_2$ . Como se ha mencionado previamente cuando hablábamos del Modelo 3.1 y Modelo 3.2, estos parámetros tienen una distribución a priori con más dispersión, que permiten mayor posibilidad de valores. Esto, junto con la imposición de la independencia condicional, ha hecho que la correlación que realmente existe entre ambas (según los valores que se han utilizado para simular los Datos 2, resumidos en la Tabla 7) y que no se ha contemplado en las distribuciones a priori del Modelo 4.3, haya forzado a que se sobreestimen los valores que pueden tomar la sensibilidad y especificidad de la segunda prueba en las distribuciones a posteriori para justificar el número de enfermos (sanos) que esta prueba detecta (descarta), llegando a dejar incluso fuera del intervalo de probabilidad 0.95 los valores reales de estos parámetros.

Para ver cuál de los tres modelos ha sido más adecuado, hemos comparado los valores del DIC de los tres modelos, representados en la Tabla 14:

	DIC
<i>Modelo 4.1</i>	21.61
<i>Modelo 4.2</i>	21.5
<i>Modelo 4.3</i>	22.27

Tabla 14: DIC del Modelo 4.1, Modelo 4.2 y Modelo 4.3

Como podemos observar, el DIC es menor en el modelo que considera distribuciones a priori informativas para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  (Modelo 4.2), seguido de cerca por el modelo que considera las distribuciones a priori uniformes en (0,1) (Modelo 4.1) y dejando en último lugar al modelo que considera independencia condicional (Modelo 4.3). Esto tiene sentido, ya que las distribuciones a priori informativas se han elicitado de forma que tuvieran como mediana el valor real de los parámetros, y considerar un modelo que introduzca independencia condicional en las distribuciones a priori de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  no es correcto, ya que sus valores reales eran 0.5 y 0.4 (respectivamente).

### 4.2.3. Aplicación a datos simulados: correlación alta

Para simular los Datos 3, se han fijado unos valores de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  altos (iguales a 0.8). La tabla de contingencia de los Datos 3, la podemos ver en la Tabla 15:

	$T_2$			Total
		+	-	
$T_1$	+	89	33	122
	-	12	116	128
Total		101	149	250

Tabla 15: Tabla de contingencia para Datos 3 ( $\rho_D = \rho_{\bar{D}} = 0.8$ )

Consideremos además de las distribuciones a priori de la Tabla 8, tres tipos de distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ : uniformes en el intervalo (0,1) (Modelo 5.1), informativas (Modelo 5.2) y nulas (Modelo 5.3).

**Modelo 5.1: Distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  uniformes en el intervalo (0,1)**

En primer lugar, se van a calcular las distribuciones a posteriori considerando distribuciones a priori uniformes en el intervalo (0,1) (es decir, distribuciones Beta(1,1)) para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ . Los resultados podemos verlos en las Figuras 22 y 23:

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.8576	0.03326	0.7866	0.8596	0.9166	270000
Se2	0.4354	0.1733	0.1328	0.4237	0.7938	270000
Sp1	0.6797	0.04795	0.5881	0.679	0.7754	270000
Sp2	0.6186	0.0854	0.4712	0.6115	0.8024	270000
pi	0.3032	0.03883	0.2293	0.3026	0.3809	270000
rhoD0	0.7632	0.164	0.3911	0.7887	0.9889	270000
rhoD1	0.5535	0.2813	0.03801	0.5766	0.9807	270000

Deviance information				
	Dbar	Dhat	DIC	pD
y	18.11	15.33	20.89	2.78
total	18.11	15.33	20.89	2.78

Figura 22: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 5.1

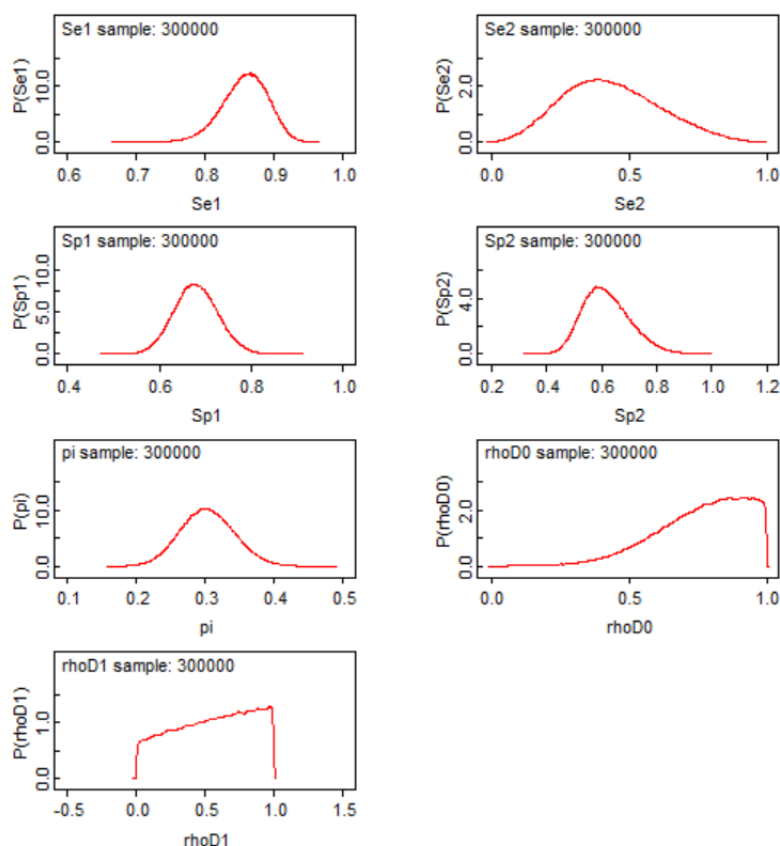


Figura 23: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 5.1

**Modelo 5.2: Distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  informativas**

Para el cálculo de las distribuciones a posteriori de nuestros parámetros considerando distribuciones a priori para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  informativas, hemos elicitado  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  para que sus distribuciones a priori estuvieran alrededor de un valor alto (aproximadamente 0.8). En consecuencia, se han obtenido las distribuciones a priori Beta(52.5,10.8) y Beta(20.2,5.3), respectivamente. Los resultados de combinar esta información a priori con los Datos 3 simulados y resumidos en la Tabla 15, se pueden ver en las Figuras 24 y 25:

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.8585	0.0328	0.7884	0.8606	0.9167	270000
Se2	0.3306	0.1066	0.1327	0.3271	0.551	270000
Sp1	0.679	0.0471	0.5887	0.6783	0.7732	270000
Sp2	0.5682	0.05384	0.465	0.5674	0.676	270000
pi	0.3023	0.03841	0.2293	0.3015	0.3797	270000
rhoD0	0.7929	0.07564	0.6287	0.7995	0.921	270000
rhoD1	0.8289	0.04683	0.7278	0.8324	0.9102	270000

Deviance information					
	Dbar	Dhat	DIC	pD	
y	17.97	15.27	20.66	2.697	
total	17.97	15.27	20.66	2.697	

Figura 24: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 5.2

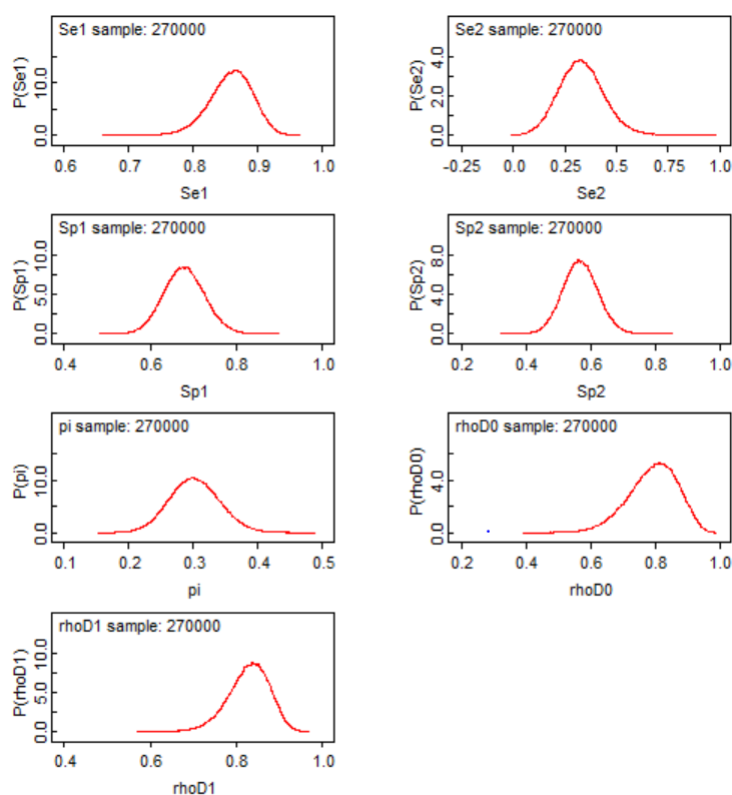


Figura 25: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 5.2

**Modelo 5.3: Valores nulos para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  a priori**

Por último, vamos a asignarle a  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  valores nulos en sus distribuciones a priori, de modo que se asuma independencia condicional entre pruebas diagnósticas en la información que se va a combinar con los Datos 3 resumidos en la Tabla 15. Los resultados son los que siguen:

	mean	sd	val2.5pc	median	val97.5pc	sample
Se1	0.8864	0.02492	0.8345	0.8876	0.9314	270000
Se2	0.8881	0.04862	0.7812	0.8927	0.9683	270000
Sp1	0.7957	0.03676	0.7223	0.7962	0.8665	270000
Sp2	0.9521	0.03035	0.8837	0.956	0.997	270000
pi	0.3764	0.02964	0.3193	0.376	0.4356	270000

Deviance information				
	Dbar	Dhat	DIC	pD
y	21.9	19.59	24.22	2.313
total	21.9	19.59	24.22	2.313

Figura 26: Resumen de resultados de las distribuciones a posteriori de los parámetros en el Modelo 5.3

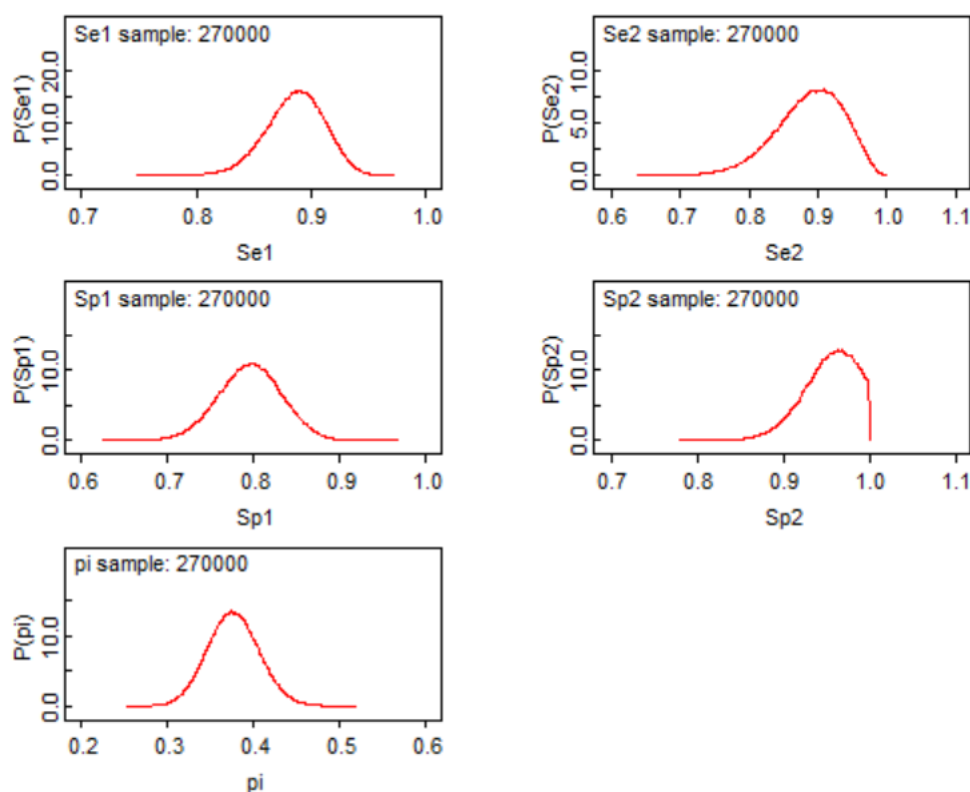


Figura 27: Distribuciones a posteriori de los parámetros del Modelo 5.3

En la Tabla 16, se resumen los resultados del Modelo 5.1, Modelo 5.2 y Modelo 5.3 en cuanto a: las medianas de las distribuciones a posteriori y amplitud del intervalo de probabilidad, en términos porcentuales, 95 %

	Mediana de la distribución a posteriori			Longitud del intervalo de probabilidad 0.95		
	Modelo 5.1	Modelo 5.2	Modelo 5.3	Modelo 5.1	Modelo 5.2	Modelo 5.3
$Se_1$	0.86	0.86	0.89	0.13	0.13	0.1
$Se_2$	0.42	0.33	0.89	0.66	0.42	0.19
$Sp_1$	0.68	0.68	0.8	0.19	0.18	0.14
$Sp_2$	0.61	0.57	0.96	0.33	0.21	0.11
$\pi$	0.3	0.3	0.38	0.15	0.15	0.12
$\rho_D$	0.58	0.83	-	0.94	0.18	-
$\rho_{\bar{D}}$	0.79	0.8	-	0.6	0.29	-

Tabla 16: Resumen de los resultados del Modelo 5.1, Modelo 5.2 y Modelo 5.3

De nuevo, podemos observar que los valores de las medianas de las distribuciones a posteriori de nuestros parámetros no se diferencian mucho entre los modelos que asumen dependencia condicional (Modelo 5.1 y Modelo 5.2), con la diferencia más notoria siendo la sobreestimación mayor que hace el Modelo 5.1 en la mediana de la distribución a posteriori del parámetro  $Se_2$ . Ambos modelos se acercan bastante a los valores reales que se exponen en la Tabla 7, exceptuando  $Se_2$  (como ya hemos mencionado) en el Modelo 5.1., cuya sobreestimación puede ser debida a que la distribución a posteriori del parámetro  $\rho_D$  se distribuye a lo largo de 0 y 1 con mayor densidad en los valores cercanos al 1, pero abarcando todo el intervalo de valores, con una mediana de 0.58 que subestima su valor real 0.8.

En cuanto a las diferencias que se muestran con el modelo que asume independencia condicional en las distribuciones a priori de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  (Modelo 5.3), exceptuando  $Se_1$ , se han sobreestimado las medianas de las distribuciones a posteriori de todos los parámetros y además se han dejado fuera de sus intervalos de probabilidad 0.95 sus valores reales, reflejados en la Tabla 7, Esto es consecuencia de haber considerado que las pruebas son independientes condicionalmente al verdadero estatus de la enfermedad. Por lo tanto, que las pruebas hayan coincidido en tantos enfermos y sanos, se debe de traducir en que la especificidad y sensibilidad deben de ser más altas para la segunda prueba diagnóstica, llegando a conclusiones erróneas sobre dónde se encuentran sus valores reales.

Para ver cuál de los tres modelos ha sido más adecuado, hemos comparado los valores del DIC de cada modelo, representados en la Tabla 17:

	DIC
<i>Modelo 5.1</i>	20.89
<i>Modelo 5.2</i>	20.66
<i>Modelo 5.3</i>	24.22

Tabla 17: DIC del Modelo 5.1, Modelo 5.2 y Modelo 5.3

Como podemos observar, el DIC es menor en el modelo que considera distribuciones a priori informativas para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  (Modelo 5.2), seguido de cerca por el modelo que considera las distribuciones a priori uniformes en (0,1) (Modelo 5.1) y dejando en último lugar al modelo que considera independencia condicional (Modelo 5.3). Esto tiene sentido, ya que las distribuciones a priori informativas se han elicitado de forma que tuvieran como mediana el valor real de los parámetros, y considerar un modelo que introduzca independencia condicional en las distribuciones a priori de  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$  no es correcto, ya que el valor real de ambas era 0.8.

## 5. Estudios de convergencia

En este apartado, se van a presentar los análisis de los resultados de las gráficas de las trazas de las observaciones a posteriori simuladas por parámetro, los cuantiles de las observaciones a posteriori simulados y los métodos analíticos de Geweke y PSRF que se han estudiado para concluir que las cadenas de Markov construidas convergen a las distribuciones a posteriori de nuestros parámetros. Esto es necesario para saber si las cadenas han llegado a sus distribuciones estacionarias y, por tanto, si las distribuciones a posteriori simuladas son representativas de nuestros parámetros. Las figuras a las que nos vamos a referir a lo largo del apartado, pueden encontrarse en el Anexo 1.

### 5.1. Métodos gráficos

Para el estudio de la convergencia a través de los métodos gráficos, se ha estudiado si las trazas de las observaciones a posteriori simuladas por parámetro son estables o si presentan una variación de estacionariedad, y si además coinciden los valores que toman las 3 cadenas

simuladas a lo largo del tiempo. Por otro lado, se ha estudiado si los valores de los cuantiles son estables a lo largo del tiempo y coinciden entre cadenas, o si por el contrario fluctúan o no coinciden. Para poder analizar esto y asegurarnos que a la cadena le ha dado tiempo a alcanzar su distribución estacionaria, se han descartado las primeras 10,000 iteraciones de las 100,000 para todos los modelos excepto para el Modelo 1 y Modelo 2, de los que se hicieron 200,000 iteraciones y se descartaron 100,000, y el Modelo 3.1, Modelo 3.2 y Modelo 5.1, de los que se hicieron 300,000 iteraciones y se descartaron 200,000, ya que se observó no ser suficiente el número de burn-in establecidos en los otros casos para que las 3 cadenas de los modelos convergieran.

### **Modelo 1:**

Podemos observar en la Figura 28 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También los cuantiles de las tres cadenas se solapan, como se muestra en la Figura 29. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 1.

### **Modelo 2:**

Podemos observar en la Figura 30 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También en la Figura 31, los cuantiles de las tres cadenas se solapan. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 2.

### **Modelo 3.1:**

Podemos observar en la Figura 32 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También los cuantiles de las tres cadenas se solapan, como se muestra en la Figura 33. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 3.1.

### **Modelo 3.2:**

Podemos observar en 34 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También en 35 los cuantiles de las tres cadenas se solapan. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 3.2.

**Modelo 3.3:**

Podemos observar en 36 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También en 37 los cuantiles de las tres cadenas se solapan. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 3.3.

**Modelo 4.1:**

Podemos observar en 38 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También los cuantiles de las tres cadenas se solapan, como se muestra en 39. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 4.1.

**Modelo 4.2:**

Podemos observar en 40 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También en 41 los cuantiles de las tres cadenas se solapan. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 4.2.

**Modelo 4.3:**

Podemos observar en 42 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También en 43 los cuantiles de las tres cadenas se solapan. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 4.3.

**Modelo 5.1:**

Podemos observar en 44 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También los cuantiles de las tres cadenas se solapan, como se muestra en 45. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 5.1.

**Modelo 5.2:**

Podemos observar en 46 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También en 47 los cuantiles de las tres cadenas se solapan. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 5.2.

**Modelo 5.3:**

Podemos observar en 48 una estabilidad de las trazas de las tres cadenas simuladas, habiendo descartado las primeras iteraciones (que no aparecen en las imágenes). También en 49 los cuantiles de las tres cadenas se solapan. Por lo tanto, vemos gráficamente una buena convergencia de nuestro Modelo 5.3.

**5.2. Métodos analíticos**

En paralelo a los métodos gráficos para la comprobación de convergencia que ya hemos visto, se va a estudiar también de forma analítica. Para ello, vamos a utilizar los métodos de Geweke y PSRF. Aquí podemos ver los resultados de ambos métodos para cada modelo.

**Modelo 1:**

Podemos observar que el Modelo 1 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF (Figura 50) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 51) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 1 converge.

**Modelo 2:**

Podemos observar que el Modelo 2 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF (Figura 52) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 53) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 2 converge.

**Modelo 3.1:**

Podemos observar que el Modelo 3.1 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF (Figura 54) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 55) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 3.1 converge.

**Modelo 3.2:**

Podemos observar que el Modelo 3.2 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF

(Figura 56) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 57) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 3.2 converge.

#### **Modelo 3.3:**

Podemos observar que el Modelo 3.3 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF (Figura 58) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 59) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 3.3 converge.

#### **Modelo 4.1:**

Podemos observar que el Modelo 4.1 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF (Figura 60) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 61) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 4.1 converge.

#### **Modelo 4.2:**

Podemos observar que el Modelo 4.2 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF (Figura 62) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 63) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 4.2 converge.

#### **Modelo 4.3:**

Podemos observar que el Modelo 4.3 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF (Figura 64) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 65) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 4.3 converge.

#### **Modelo 5.1:**

Podemos observar que el Modelo 5.1 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF

(Figura 66) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 67) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 5.1 converge.

**Modelo 5.2:**

Podemos observar que el Modelo 5.2 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF (Figura 68) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 69) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 5.2 converge.

**Modelo 5.3:**

Podemos observar que el Modelo 5.3 converge bien, pues los valores de la prueba de PSRF (Figura 70) son menores que 1.1. La prueba de Geweke (Figura 71) nos dice además que en las 3 cadenas ningún valor del estadístico Z cae fuera del intervalo  $(-1.96, 1.96)$ , con lo que los valores de las 3 cadenas son estables a lo largo del tiempo. Concluimos que el Modelo 5.3 converge.

## 6. Conclusiones

Este trabajo ha permitido valorar, a través del enfoque bayesiano, el impacto en los resultados de las estimaciones de la prevalencia, las sensibilidades y especificidades que tiene considerar diferentes distribuciones a priori en las correlaciones (que hemos considerado en todo momento positivas) existentes entre enfermos y sanos evaluados por dos pruebas diagnósticas que no son *gold standard*.

Se ha comprobado en la base de datos real de refugiados camboyanos en Canadá de [5], que el Modelo 1, que considera distribuciones a priori uniformes en  $(0,1)$  en las correlaciones  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ , se ajusta mejor a estos datos que el Modelo 2, que tiene como distribuciones a priori las degeneradas en 0, con un valor del DIC de 17.84, frente a 20.43 en el Modelo 2.

En los resultados que se han obtenido de las muestras simuladas con correlaciones nulas (Datos 1), moderadas (Datos 2) y altas (Datos 3), se ha notado una mejoría en el ajuste de los datos según el criterio DIC en aquellos modelos en los que se consideraban unas distribuciones a priori informativas que tenían de mediana el valor real de los parámetros. Además, considerar distribuciones a priori uniformes en  $(0,1)$  para  $\rho_D$  y  $\rho_{\bar{D}}$ , han sido una mejoría en los Datos 2 y Datos 3 (Modelo 4.2 y 5.2), frente a no considerar en absoluto la posibilidad de que haya dependencia condicional en el conocimiento a priori (Modelo 4.3 y Modelo 5.3), con valores de DIC iguales a 21.5 y 20.66, frente a 22.27 y 24.22, respectivamente.

Otro hecho que se ha observado, es que a medida que la correlación real entre pruebas aumenta, peores resultados se obtienen de las estimaciones de los parámetros cuando se otorga distribuciones a priori degeneradas en 0 a las correlaciones y se anula del modelo la posibilidad de que haya correlación entre pruebas.

En el caso del Modelo 3.1 en los Datos 1, al considerar distribuciones a priori uniformes en  $(0,1)$  para las correlaciones, no hemos obtenido un intervalo de probabilidad 0.95 que contuviera el valor real del parámetro  $S_{e_2}$ . Sin embargo, el resto de las distribuciones a posteriori tenían medianas muy cercanas a los valores reales de los parámetros, y el DIC, aunque por debajo, era muy similar a aquellos del Modelo 3.2 y Modelo 3.3.

Queda de manifiesto, pues, la importancia que tiene incorporar las correlaciones entre ambas pruebas como parámetros en los modelos que estimen la prevalencia, las sensibilidades y

especificidades, para no llegar a estimaciones erróneas de ellos, así como la importancia que tiene para unos resultados finales robustos una buena elicitación de los parámetros. Esto lo hemos podido hacer gracias al enfoque bayesiano y los avances computacionales en este área, mientras que con el enfoque frecuentista no hubiéramos podido obtener solución a este problema.

## Bibliografía

- [1] Jim Albert. *LearnBayes: Functions for Learning Bayesian Inference*. R package version 2.15.1. 2018. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=LearnBayes>.
- [2] Todd A Alonzo y Margaret S Pepe. «Assessing the Accuracy of a New Diagnostic Test When a Gold Standard Does Not Exist». en. En: *UW Biostatistics Working Paper Series* (oct. de 1998), pág. 31.
- [3] «Appendix: Distributions». En: Lesaffre, Emmanuel y Andrew B. Lawson. *Bayesian Biostatistics*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 5 de jul. de 2012, págs. 460-483. ISBN: 978-1-119-94241-2 978-0-470-01823-1. DOI: 10.1002/9781119942412.app1. URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119942412.app1> (visitado 10-06-2020).
- [4] *Bayesian*. En: *Diccionario Merriam-Webster*. 11ª edición. URL: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/Bayesian>.
- [5] Nandini Dendukuri y Lawrence Joseph. «Bayesian Approaches to Modeling the Conditional Dependence Between Multiple Diagnostic Tests». en. En: *Biometrics* 57.1 (mar. de 2001), págs. 158-167. ISSN: 0006-341X, 1541-0420. DOI: 10.1111/j.0006-341X.2001.00158.x. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0006-341X.2001.00158.x> (visitado 18-04-2020).
- [6] José H Donis. «Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica». es. En: 1.2 (2012), págs. 73-81.
- [7] Stephen E. Fienberg. «When did Bayesian inference become “Bayesian” ?» en. En: *Bayesian Analysis* 1.1 (mar. de 2006), págs. 1-40. ISSN: 1936-0975. DOI: 10.1214/06-BA101. URL: <http://projecteuclid.org/euclid.ba/1340371071> (visitado 18-04-2020).
- [8] Paul H Garthwaite, Joseph B Kadane y Anthony O’Hagan. «Statistical Methods for Eliciting Probability Distributions». en. En: *Journal of the American Statistical Association* 100.470 (jun. de 2005), págs. 680-701. ISSN: 0162-1459, 1537-274X. DOI: 10.1198/

016214505000000105. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1198/016214505000000105> (visitado 12-06-2020).
- [9] Andrew Gelman. «Objections to Bayesian statistics». En: *Bayesian Analysis* 3.3 (sep. de 2008), págs. 445-449. ISSN: 1936-0975. DOI: 10.1214/08-BA318. URL: <http://projecteuclid.org/euclid.ba/1340370429> (visitado 21-09-2020).
- [10] Andrew Gelman y Yuling Yao. «Holes in Bayesian Statistics». En: (2020), pág. 11.
- [11] S. L. Hui y S. D. Walter. «Estimating the Error Rates of Diagnostic Tests». en. En: *Biometrics* 36.1 (mar. de 1980), pág. 167. ISSN: 0006341X. DOI: 10.2307/2530508. URL: <https://www.jstor.org/stable/2530508?origin=crossref> (visitado 11-06-2020).
- [12] Taishun Li y Pei Liu. «Comparison of Two Bayesian Methods in Evaluation of the Absence of the Gold Standard Diagnostic Tests». en. En: *BioMed Research International* 2019 (ago. de 2019), págs. 1-9. ISSN: 2314-6133, 2314-6141. DOI: 10.1155/2019/1374748. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/1374748/> (visitado 18-04-2020).
- [13] In Jae Myung. «Tutorial on maximum likelihood estimation». en. En: *Journal of Mathematical Psychology* 47.1 (feb. de 2003), págs. 90-100. ISSN: 00222496. DOI: 10.1016/S0022-2496(02)00028-7. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022249602000287> (visitado 28-06-2020).
- [14] Martyn Plummer y col. «CODA: Convergence Diagnosis and Output Analysis for MCMC». En: *R News* 6.1 (2006), págs. 7-11. URL: <https://journal.r-project.org/archive/>.
- [15] Bruce Rannala. «Identifiability of Parameters in MCMC Bayesian Inference of Phylogeny». en. En: *Systematic Biology* 51.5 (sep. de 2002). Ed. por Rasmus Nielsen, págs. 754-760. ISSN: 1076-836X, 1063-5157. DOI: 10.1080/10635150290102429. URL: <http://academic.oup.com/sysbio/article/51/5/754/1678468> (visitado 18-04-2020).

- [16] Don van Ravenzwaaij, Pete Cassey y Scott D. Brown. «A simple introduction to Markov Chain Monte–Carlo sampling». en. En: *Psychonomic Bulletin & Review* 25.1 (feb. de 2018), págs. 143-154. ISSN: 1069-9384, 1531-5320. DOI: 10.3758/s13423-016-1015-8. URL: <http://link.springer.com/10.3758/s13423-016-1015-8> (visitado 22-08-2020).
- [17] Christian Robert y George Casella. «A Short History of Markov Chain Monte Carlo: Subjective Recollections from Incomplete Data». en. En: *Statistical Science* 26.1 (feb. de 2011). arXiv: 0808.2902, págs. 102-115. ISSN: 0883-4237. DOI: 10.1214/10-STS351. URL: <http://arxiv.org/abs/0808.2902> (visitado 10-06-2020).
- [18] RStudio Team. *RStudio: Integrated Development Environment for R*. RStudio, PBC. Boston, MA, 2020. URL: <http://www.rstudio.com/>.
- [19] Kim Seefeld y Ernst Linder. «Statistics Using R with Biological Examples». en. Tesis doct. Durham: University of New Hampshire, 2007.
- [20] Statisticat y LLC. *Bayesian Inference*. R package version 16.1.4. Bayesian-Inference.com, 2020. URL: <https://web.archive.org/web/20150206004624/http://www.bayesian-inference.com/software>.
- [21] Sibylle Sturtz, Uwe Ligges y Andrew Gelman. *R2OpenBUGS: A Package for Running OpenBUGS from R*. en.
- [22] Sibylle Sturtz, Uwe Ligges y Andrew Gelman. «R2WinBUGS: A Package for Running WinBUGS from R». En: *Journal of Statistical Software* 12.3 (2005), págs. 1-16. URL: <http://www.jstatsoft.org>.
- [23] D. M. Titterton. «Introduction to Gelfand and Smith (1990) Sampling-Based Approaches to Calculating Marginal Densities». en. En: *Breakthroughs in Statistics*. Ed. por Samuel Kotz y Norman L. Johnson. Series Title: Springer Series in Statistics. New York, NY: Springer New York, 1997, págs. 519-550. ISBN: 978-0-387-94989-5 978-1-4612-0667-5. DOI: 10.1007/978-1-4612-0667-5\_21. URL: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4612-0667-5\\_21](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4612-0667-5_21) (visitado 10-06-2020).

## Anexo 1: Figuras de los estudios de convergencia

### Métodos gráficos

#### Modelo 1:

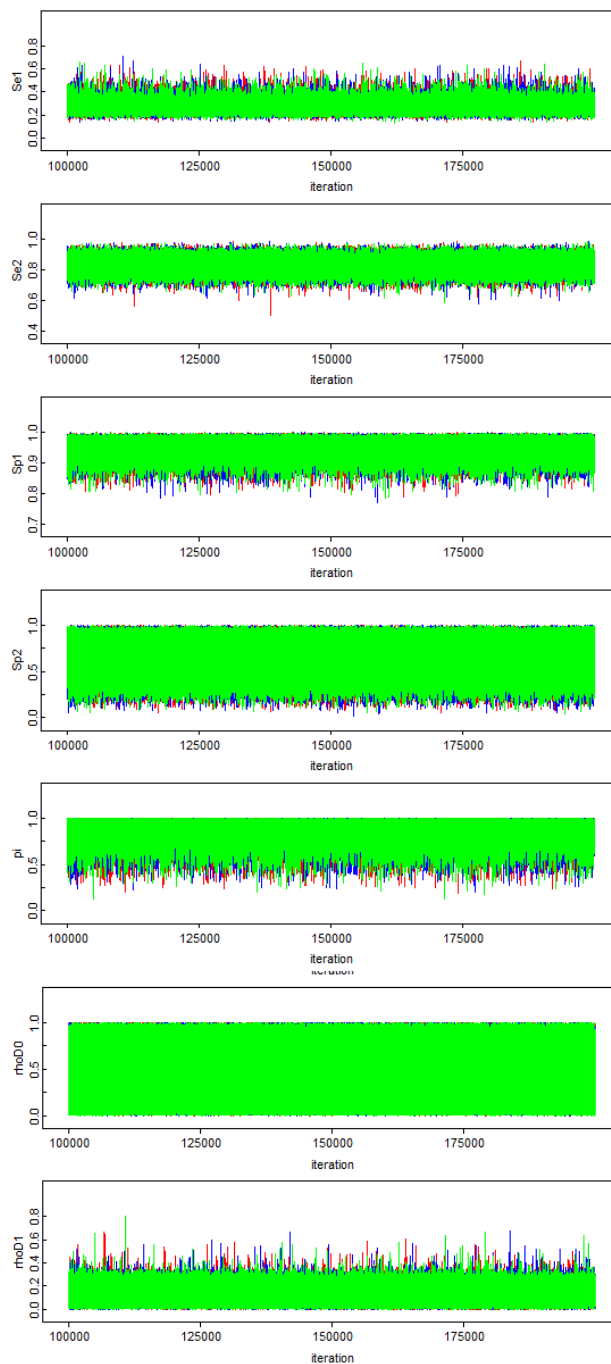


Figura 28: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 1

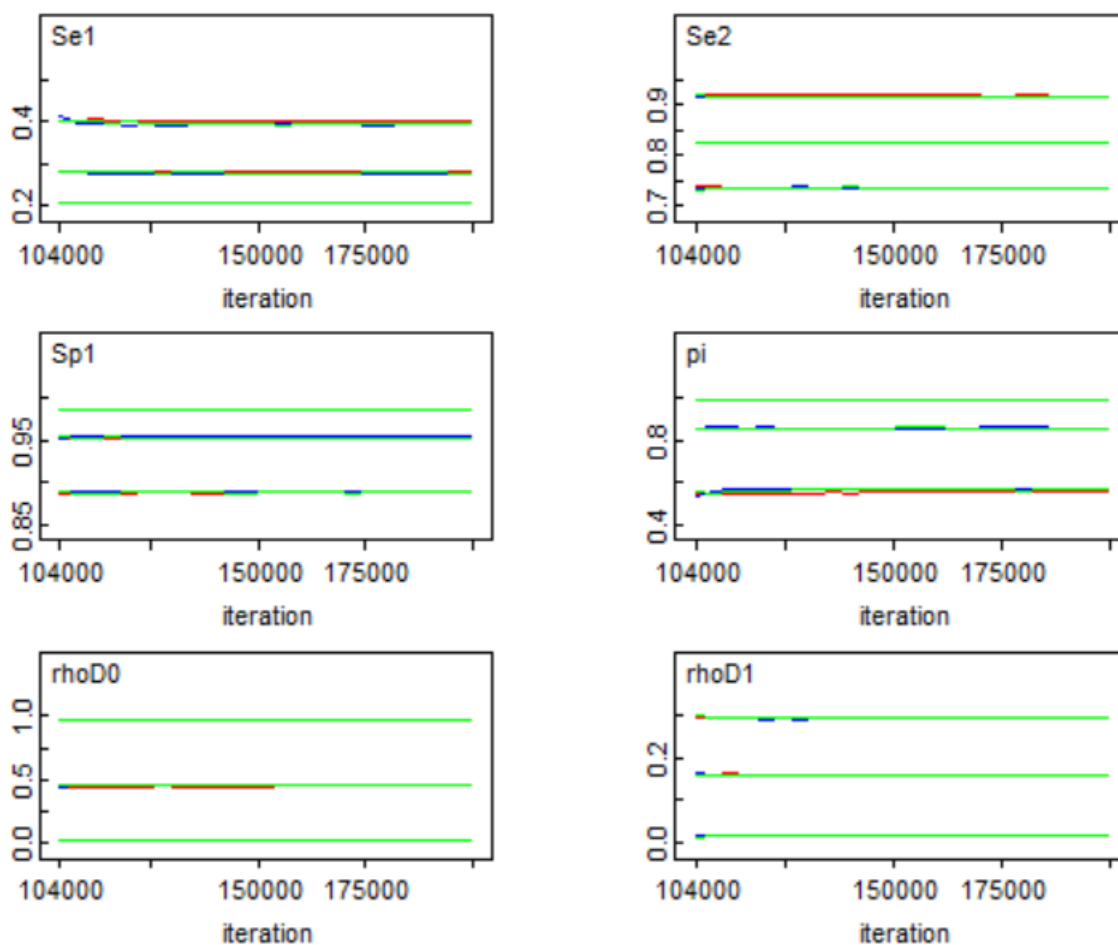


Figura 29: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 1

**Modelo 2:**

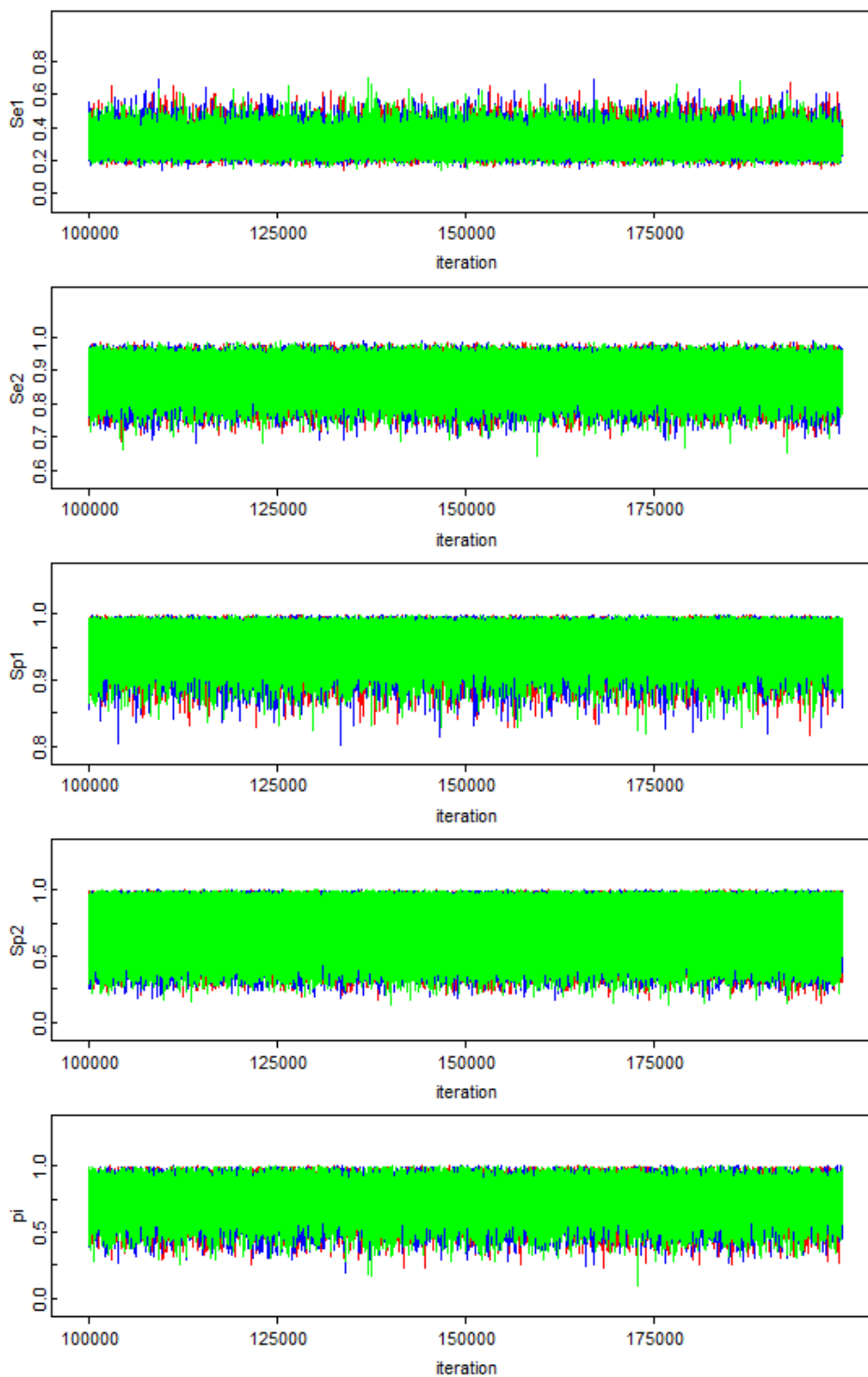


Figura 30: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 2

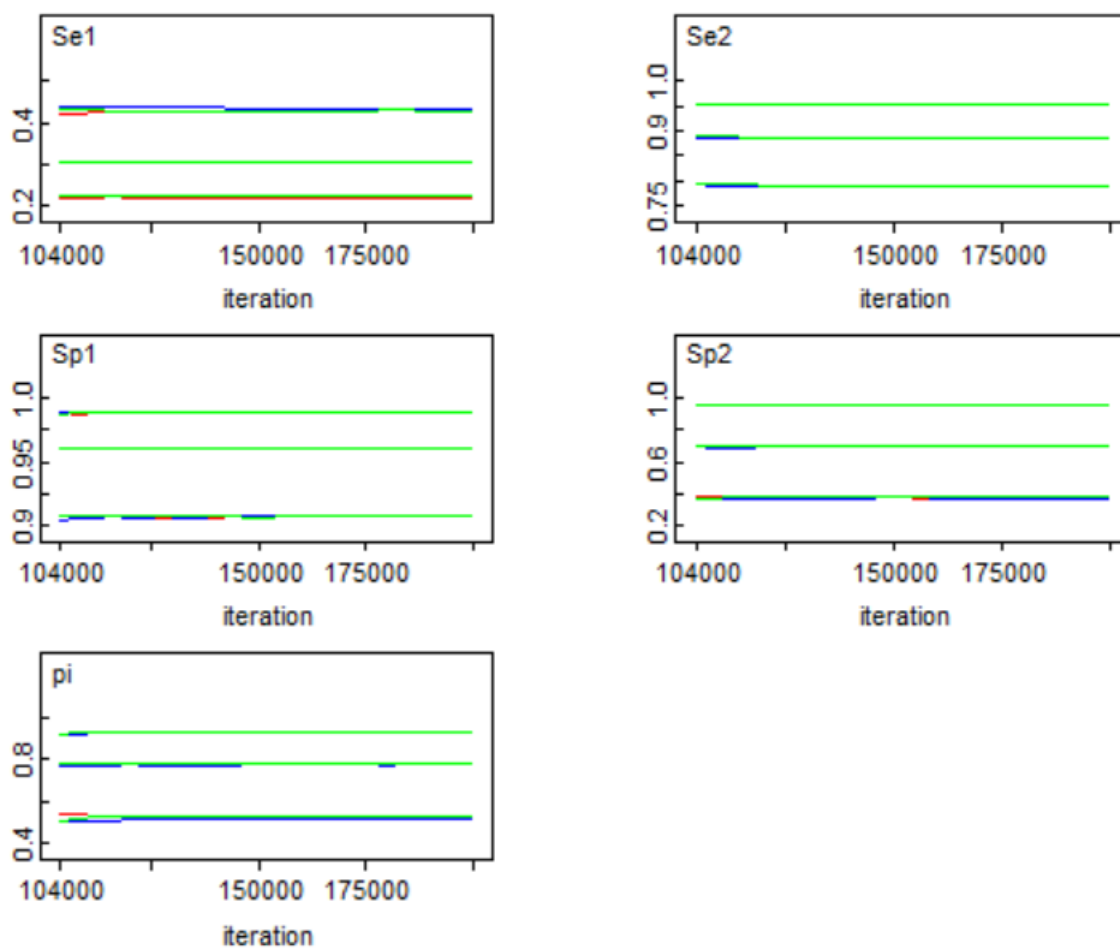


Figura 31: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 2

**Modelo 3.1:**

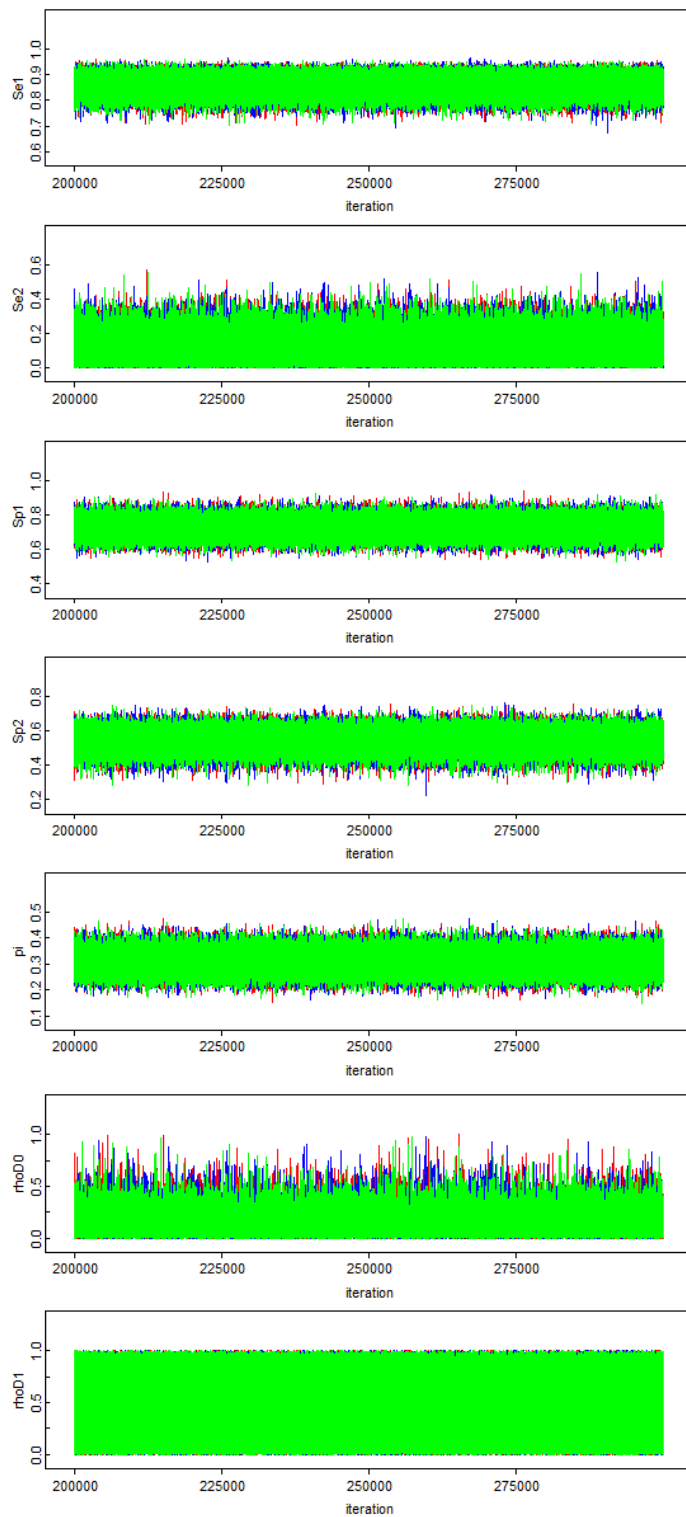


Figura 32: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.1

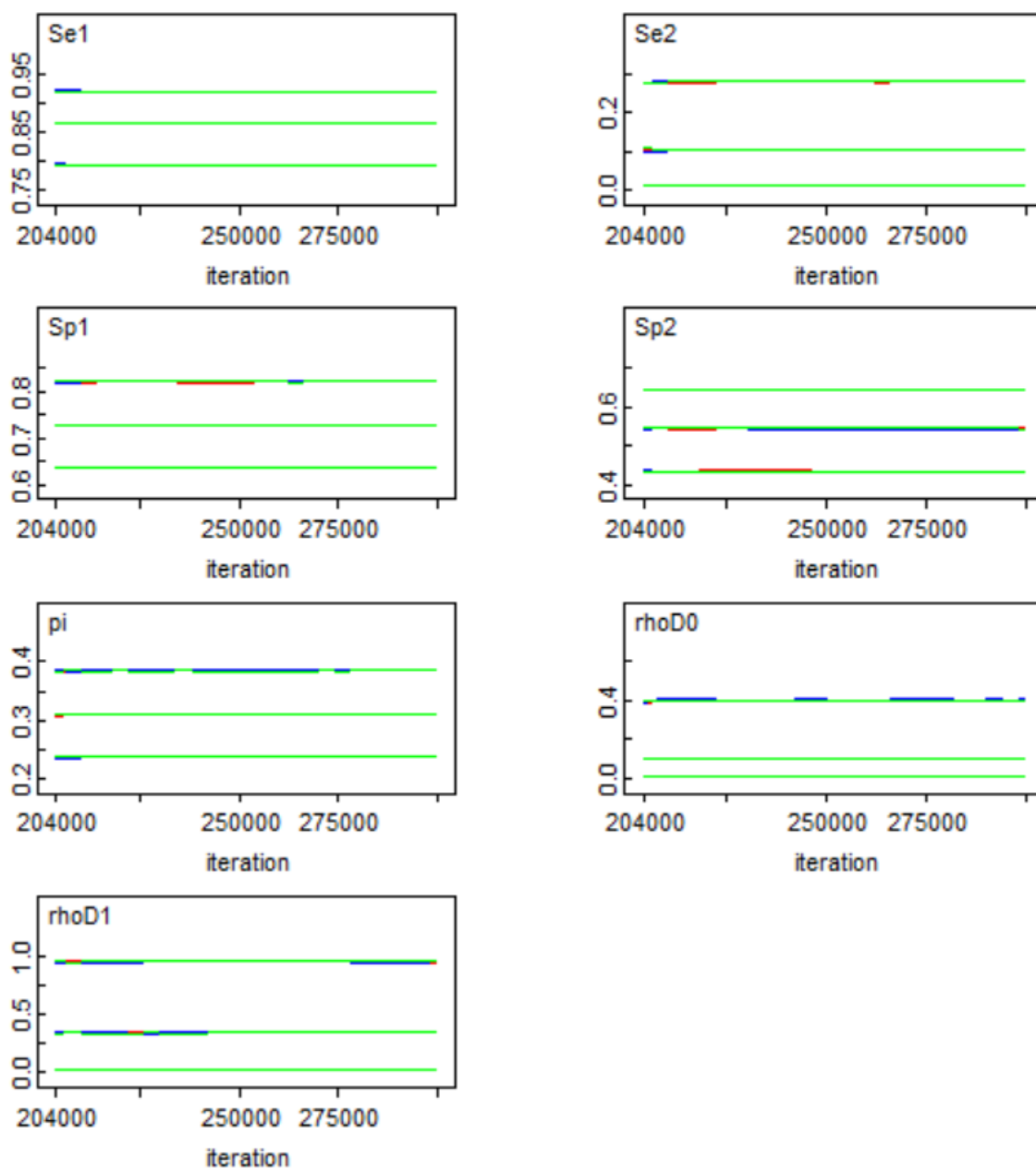


Figura 33: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.1

**Modelo 3.2:**

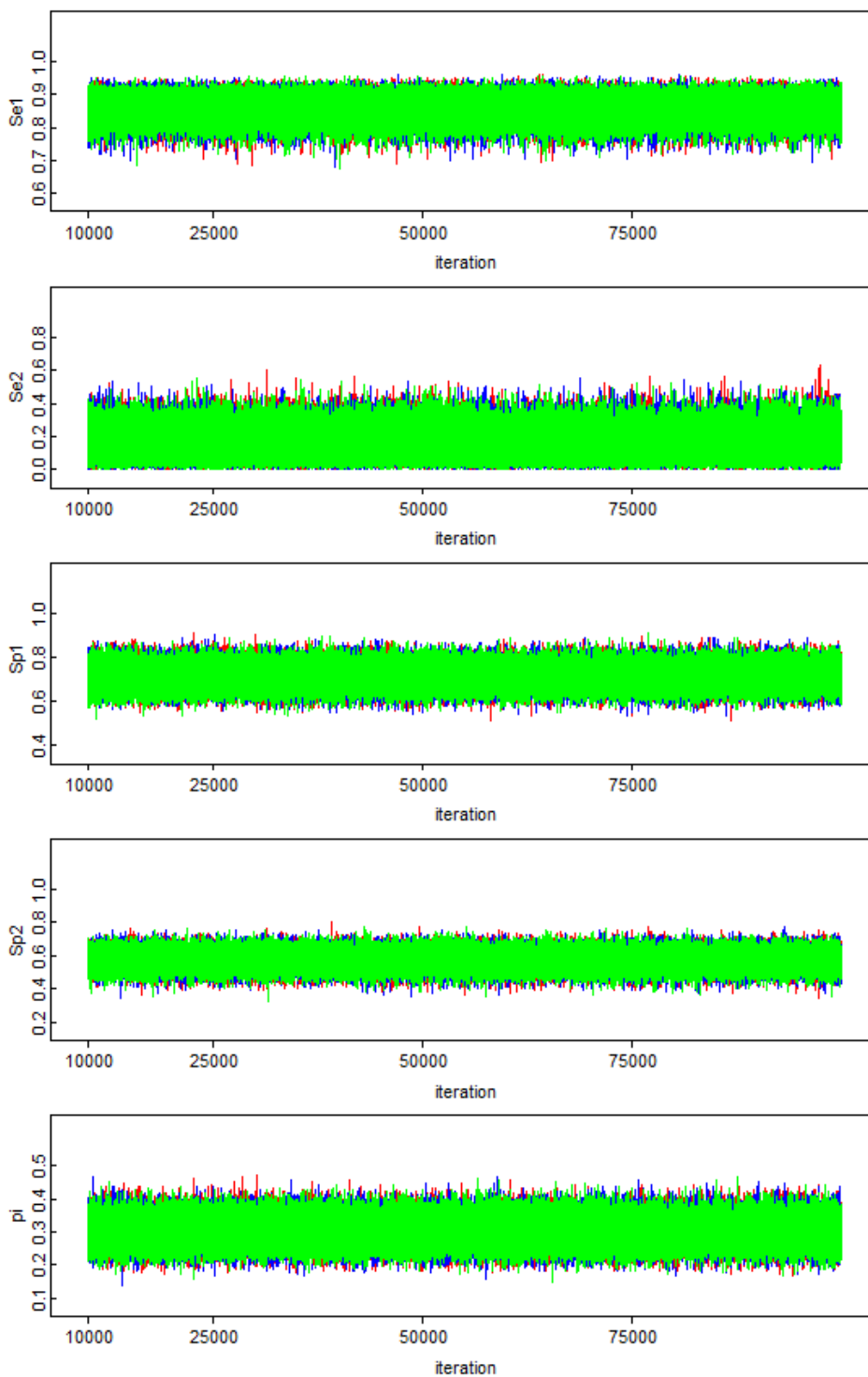


Figura 34: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.2

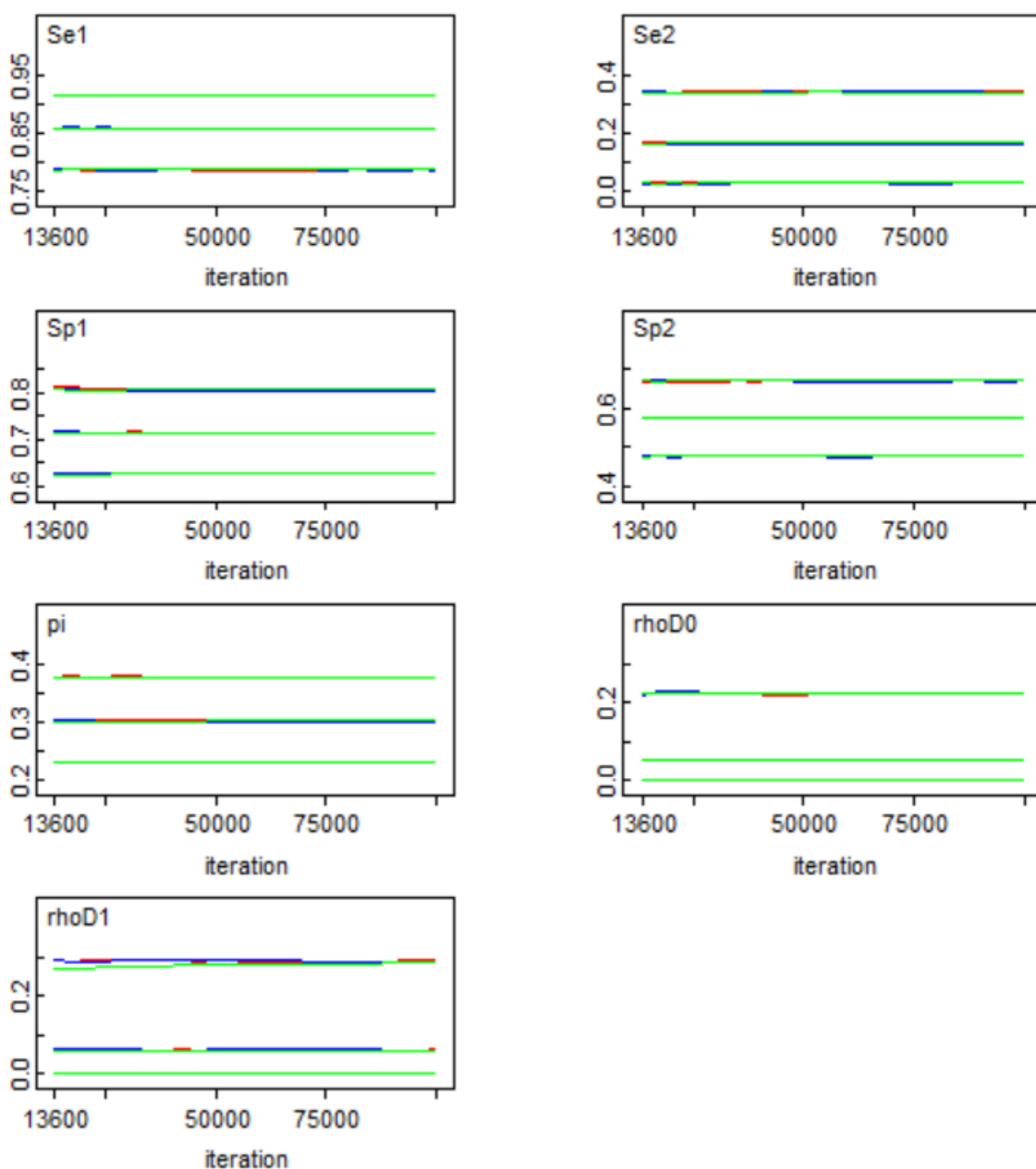


Figura 35: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.2

**Modelo 3.3:**

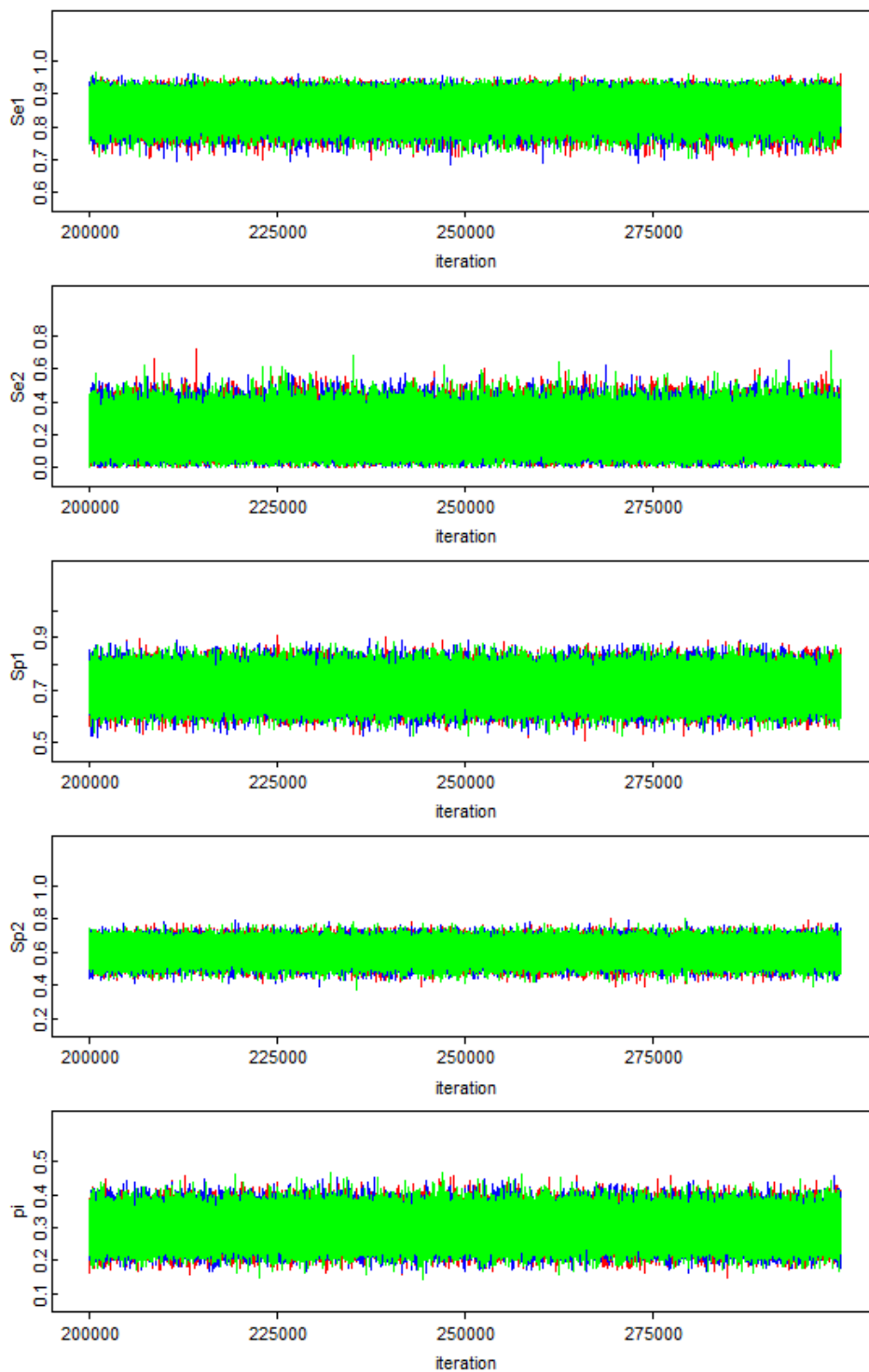


Figura 36: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.3

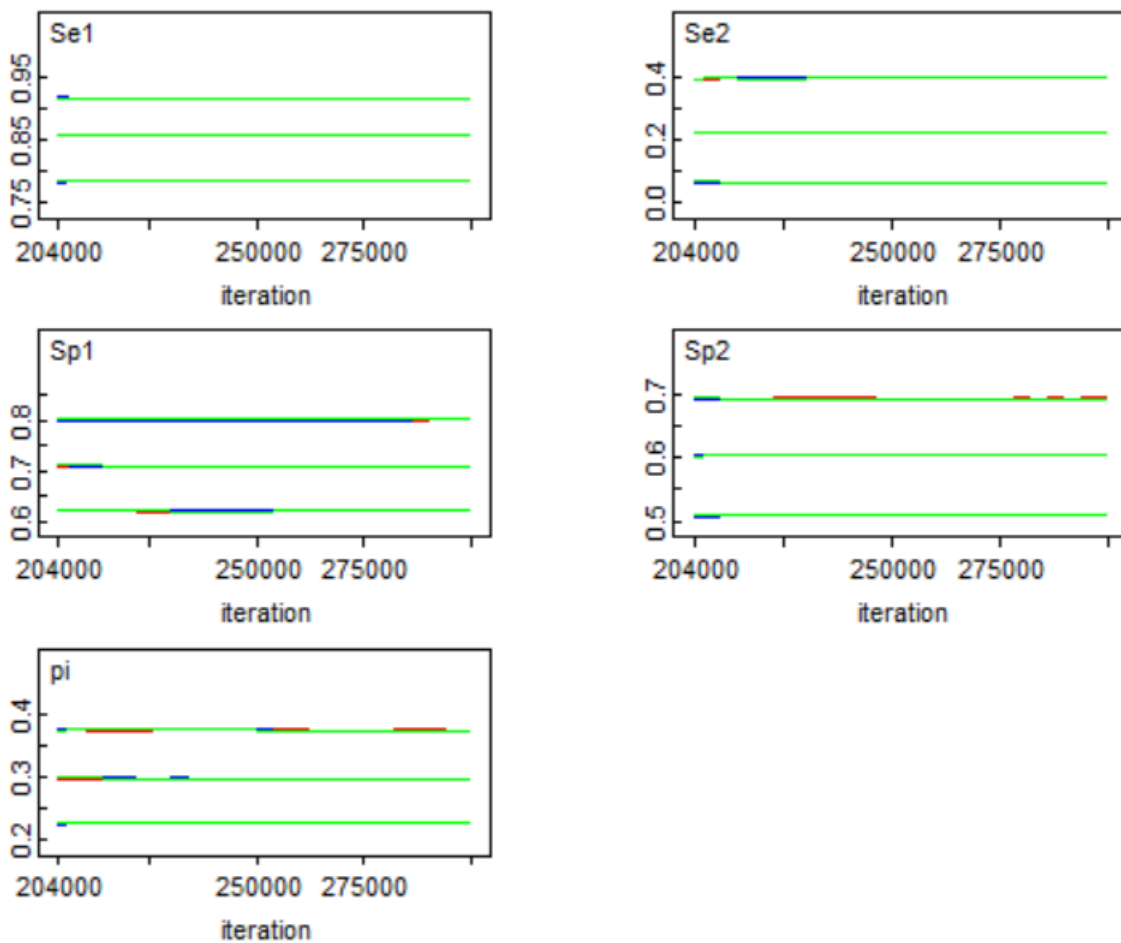


Figura 37: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 3.3

**Modelo 4.1:**

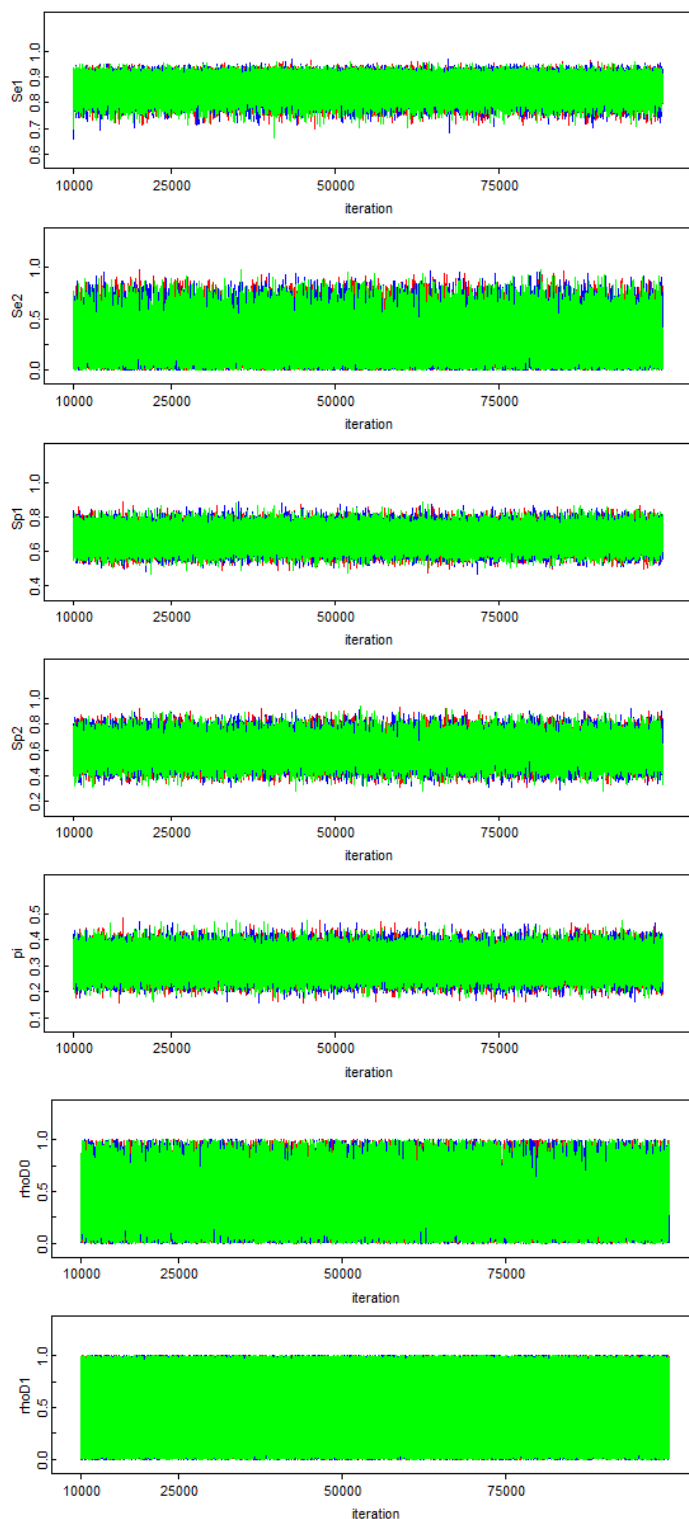


Figura 38: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.1

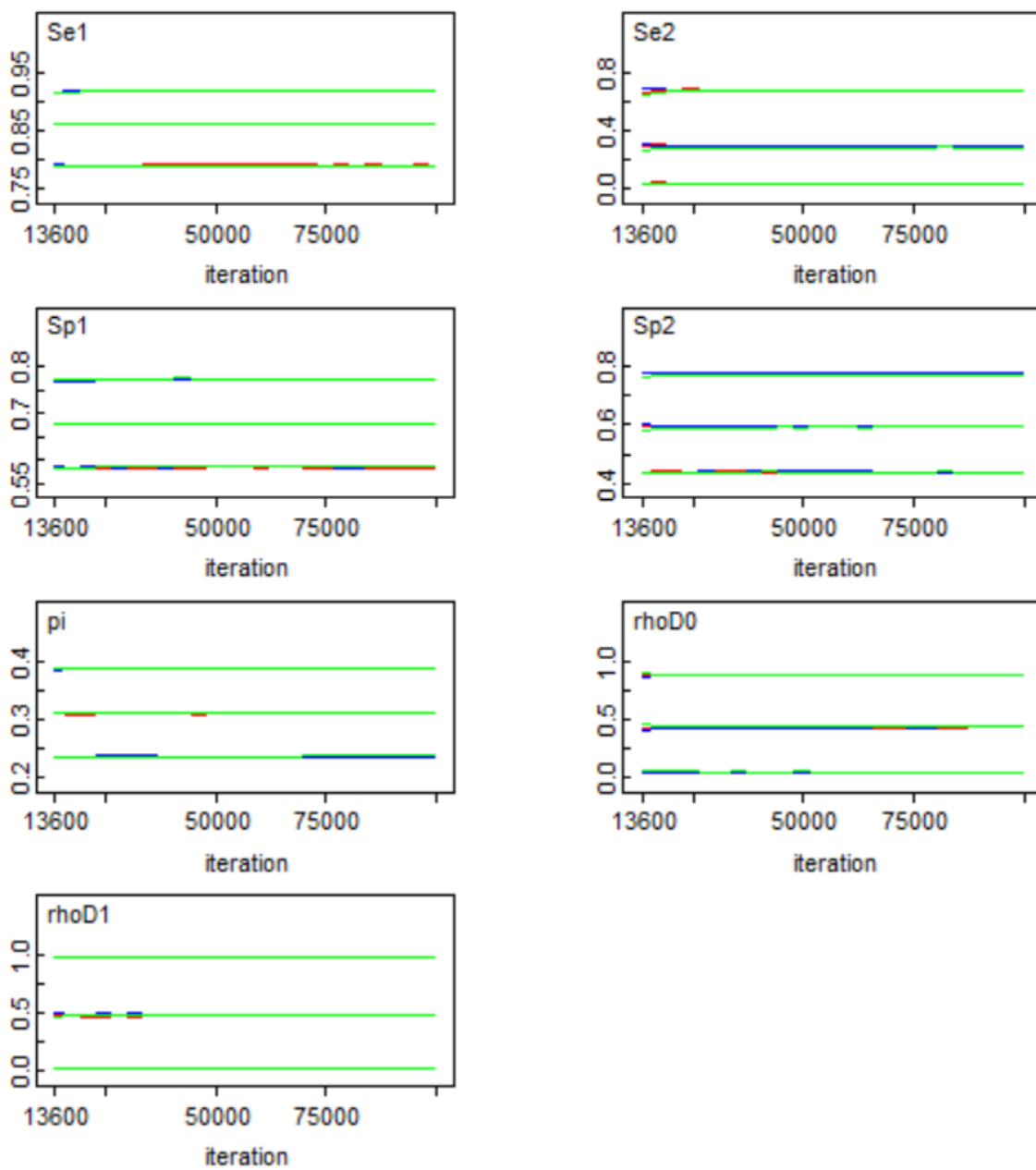


Figura 39: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.1

**Modelo 4.2:**

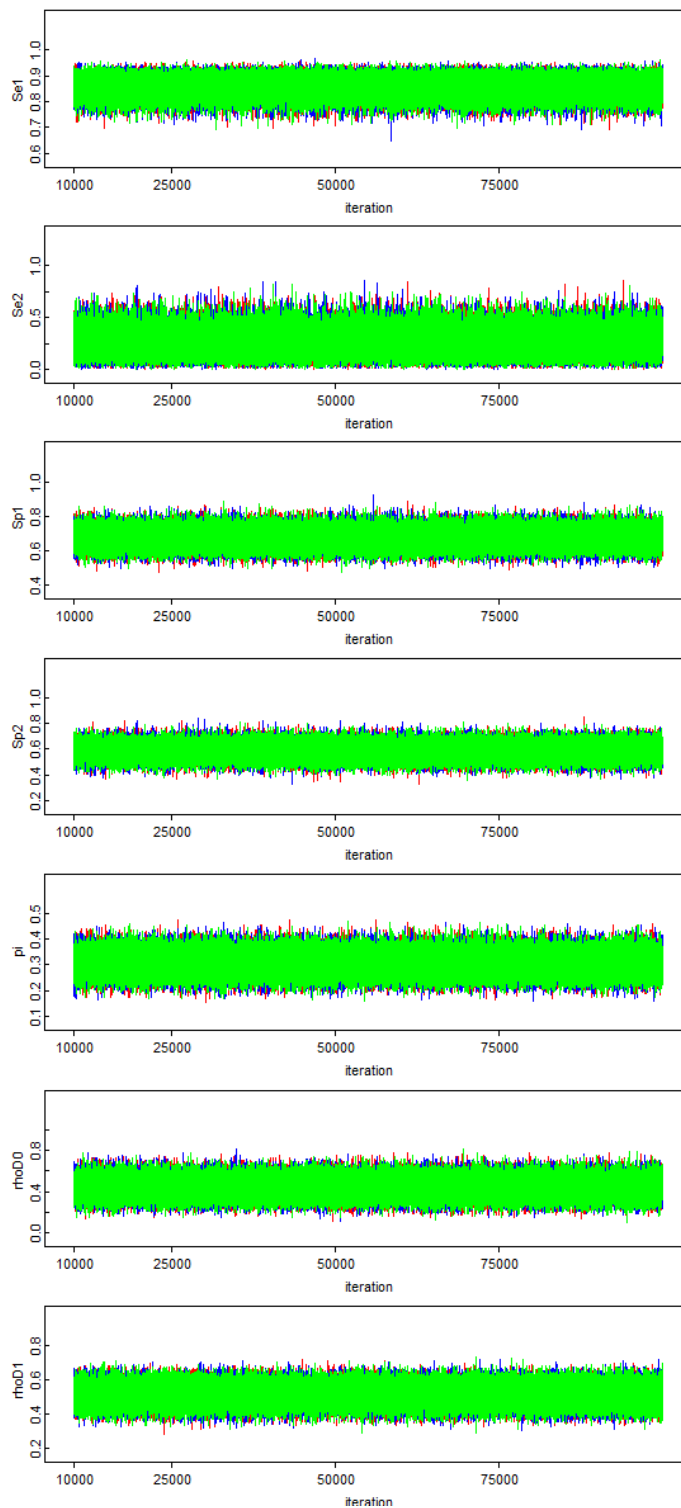


Figura 40: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.2

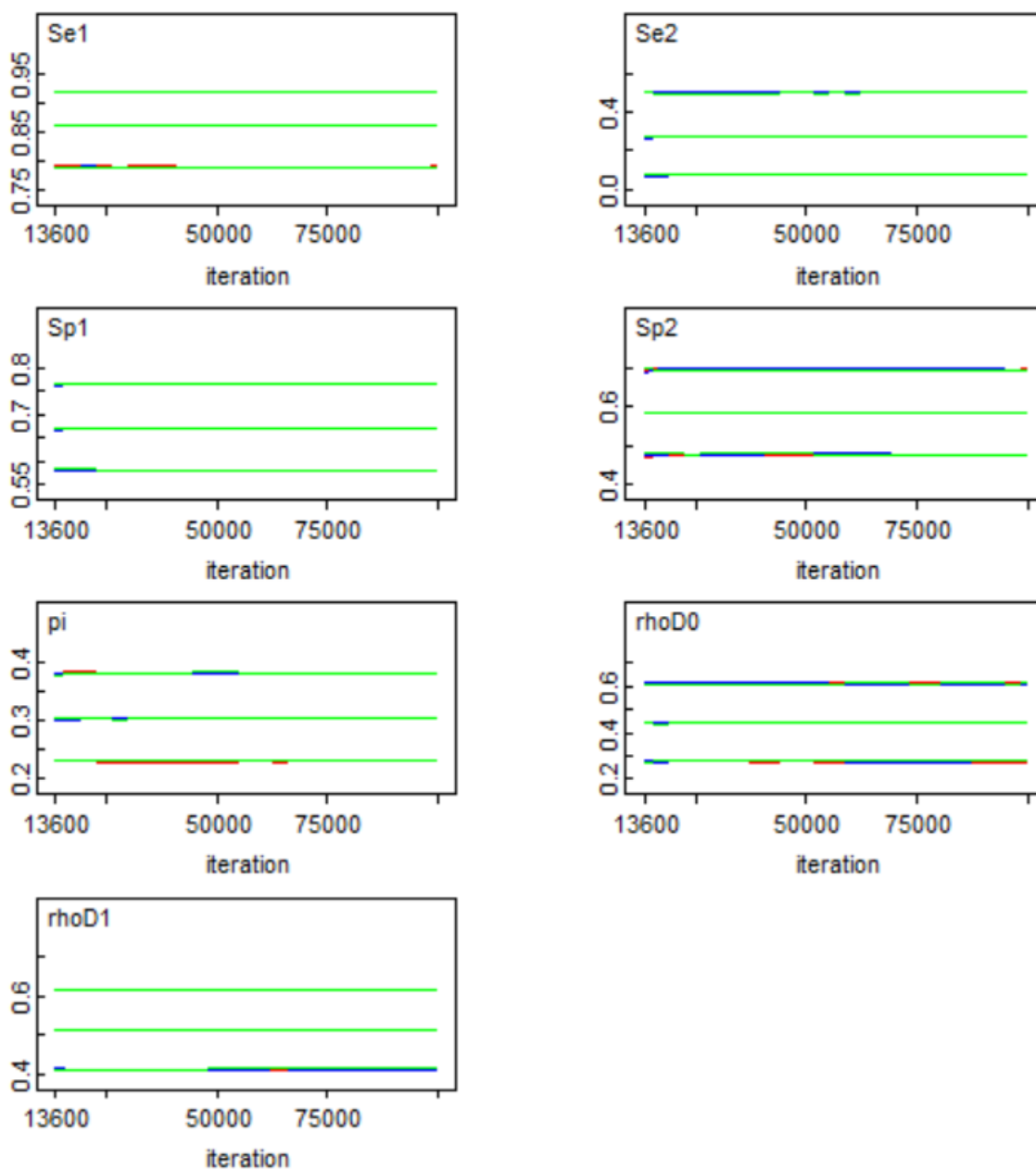


Figura 41: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.2

**Modelo 4.3:**

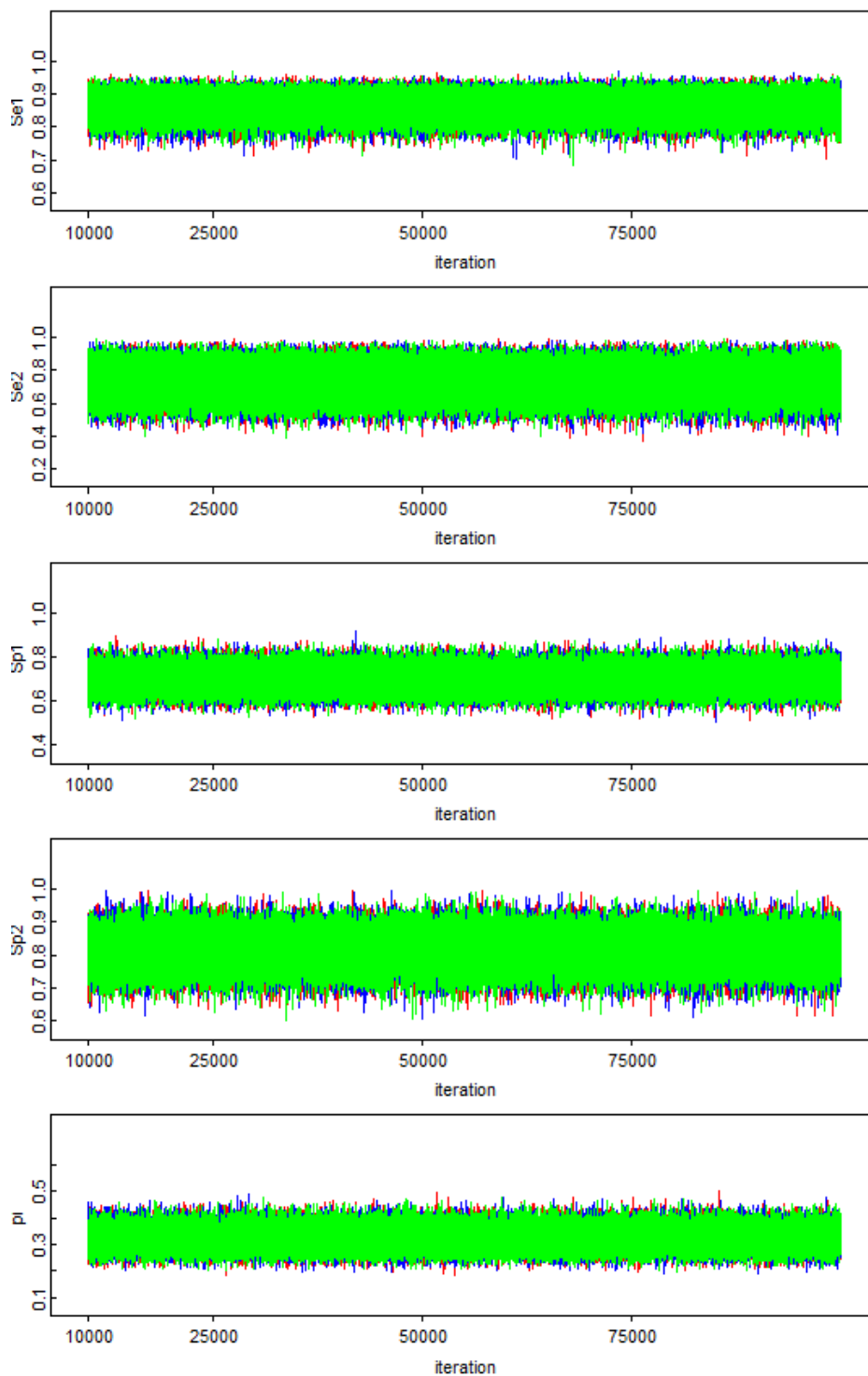


Figura 42: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.3

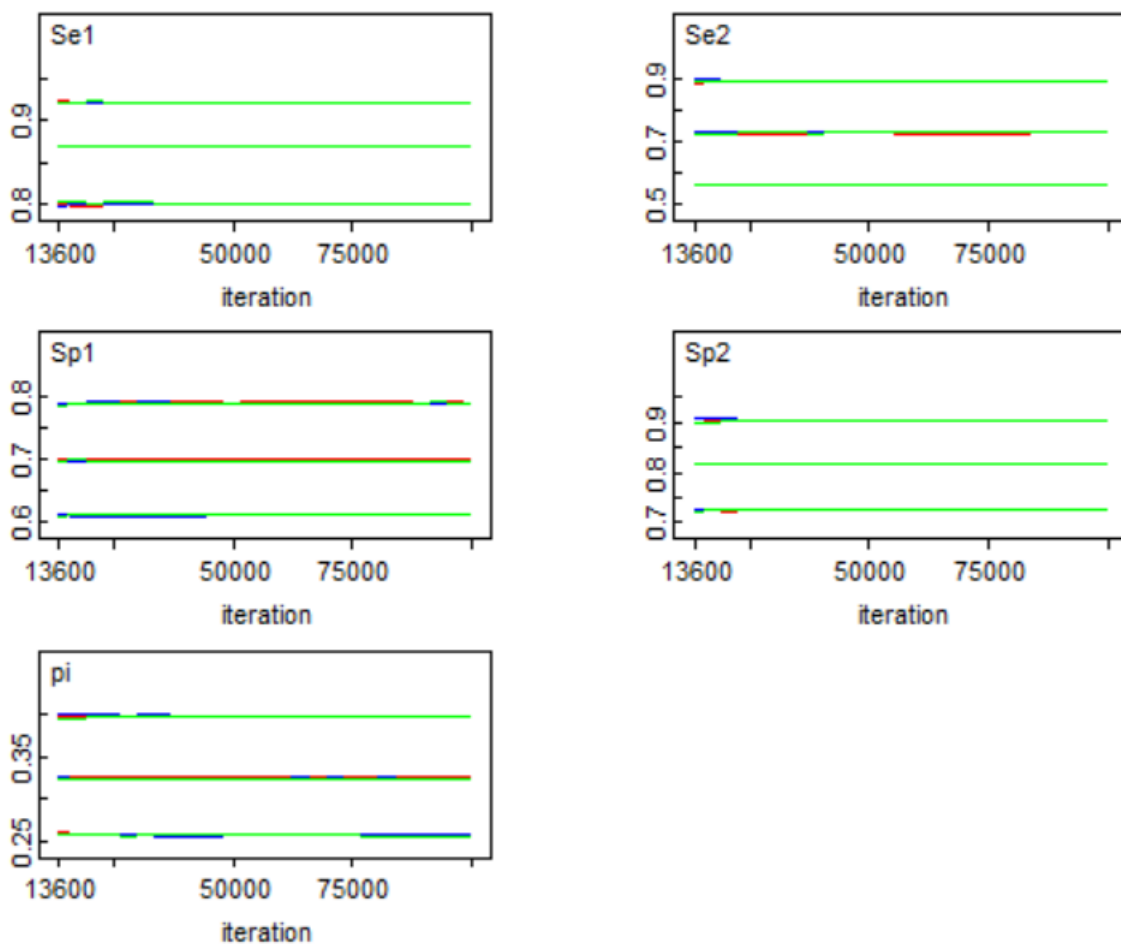


Figura 43: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 4.3

**Modelo 5.1:**

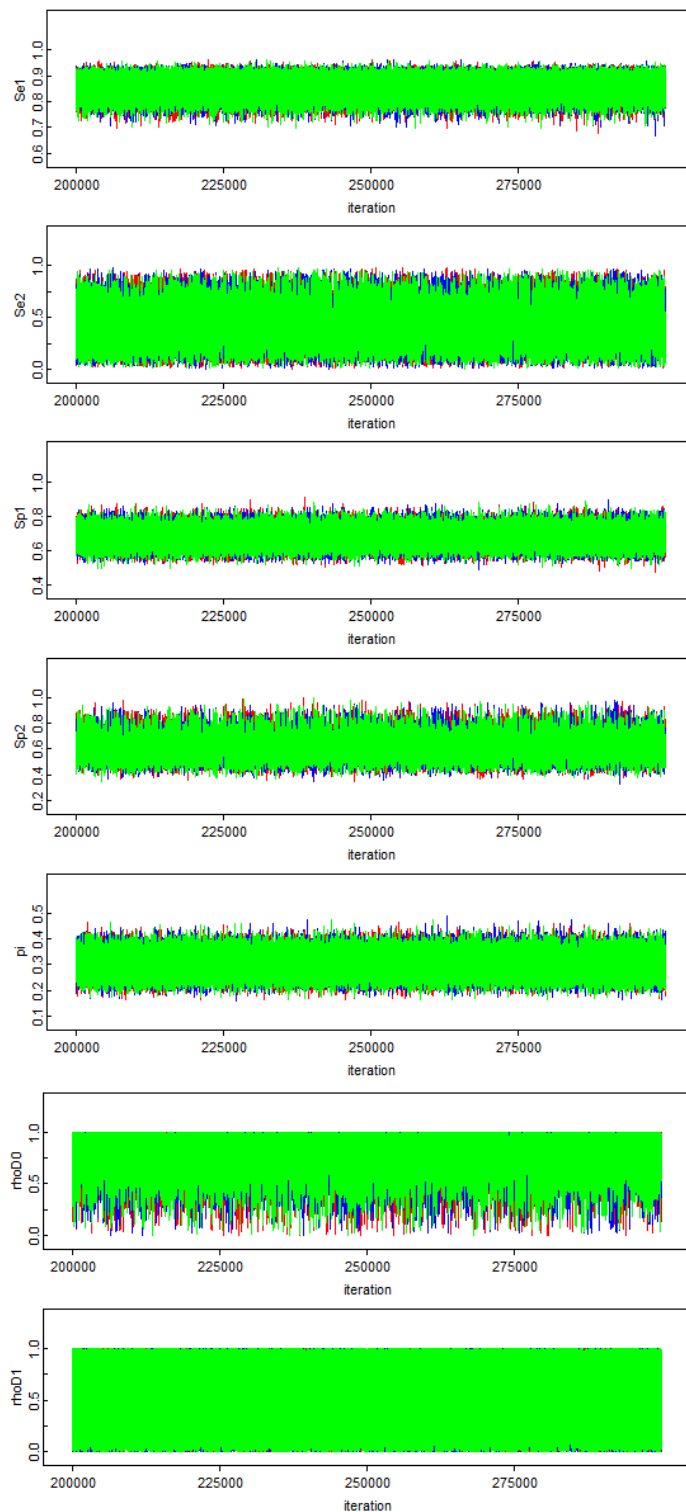


Figura 44: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.1

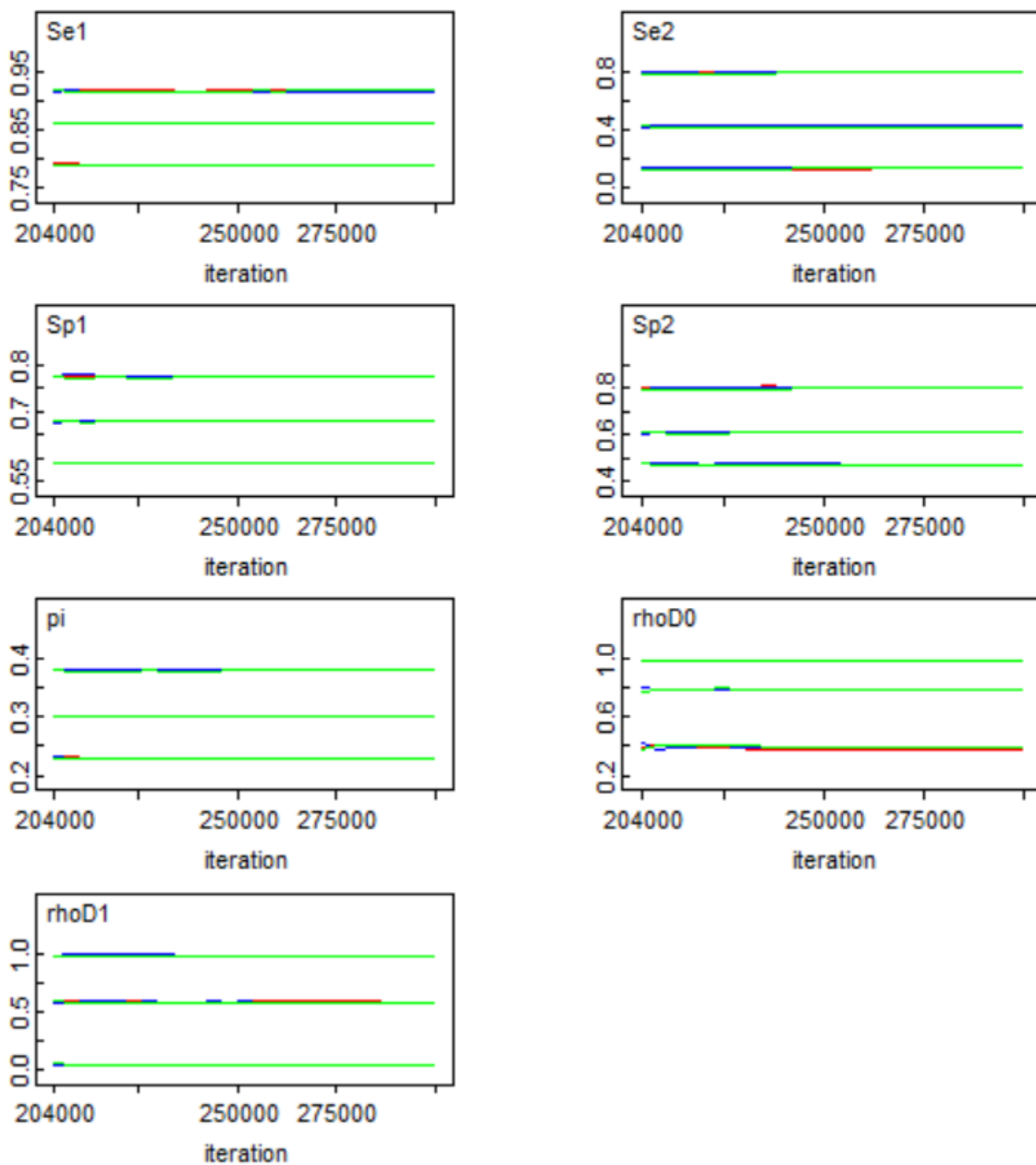


Figura 45: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.1

**Modelo 5.2:**

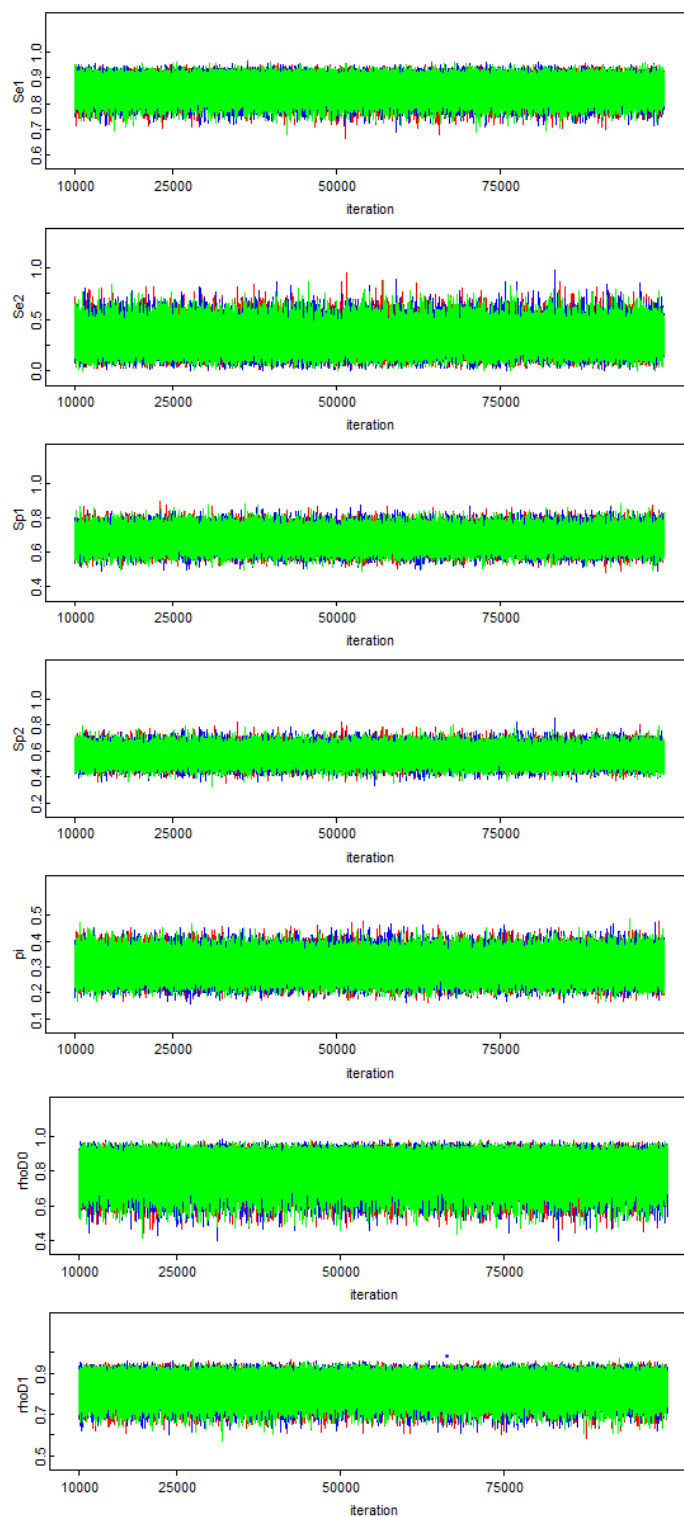


Figura 46: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.2

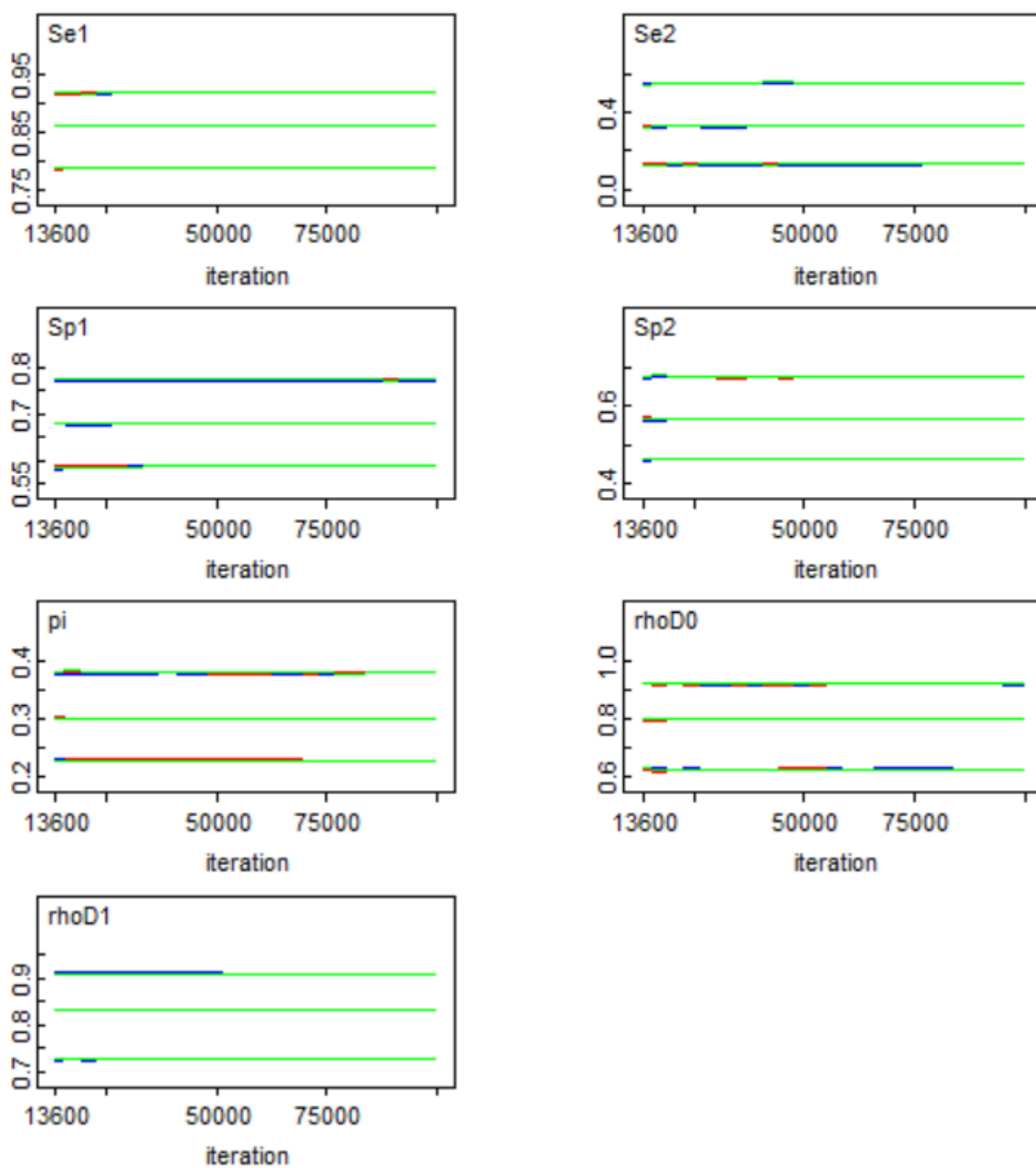


Figura 47: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.2

**Modelo 5.3:**

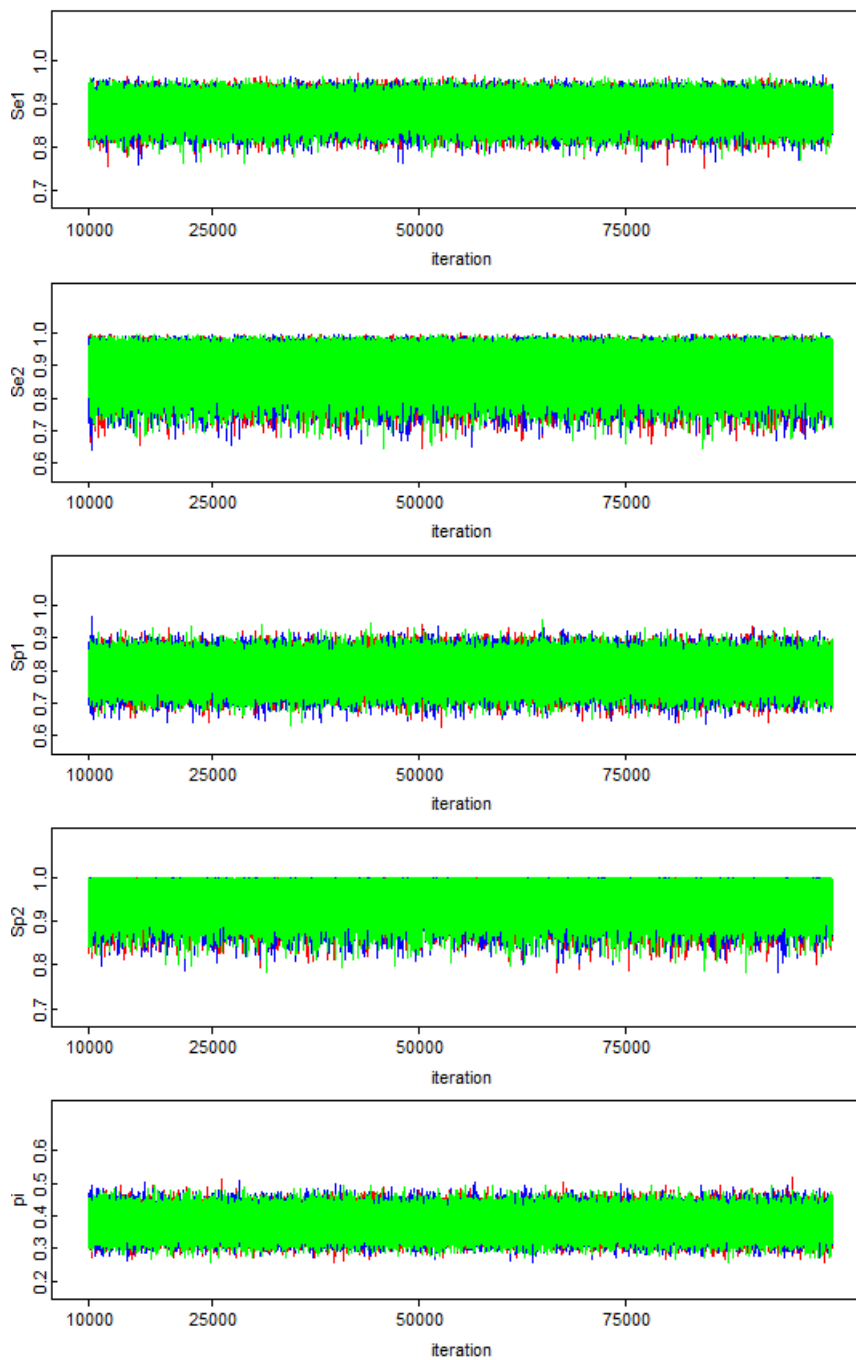


Figura 48: Trazas de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.3

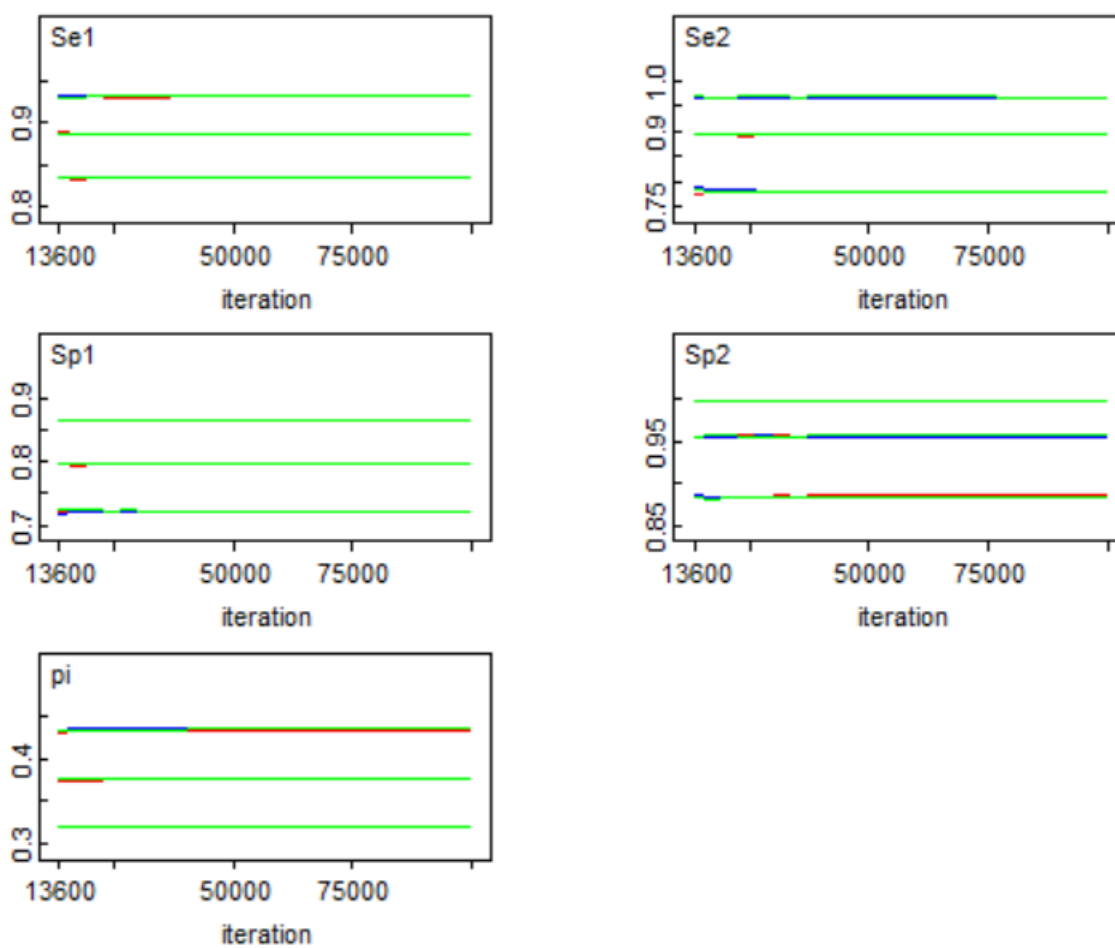


Figura 49: Cuantiles de las observaciones a posteriori simuladas de los parámetros del Modelo 5.3

## Métodos analíticos

### Modelo 1:

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
Se1	1	1
Se2	1	1
Sp1	1	1
Sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1
rhoD0	1	1
rhoD1	1	1

Multivariate psrf

Figura 50: Diagnóstico de convergencia del Modelo 1: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

Se1	Se2	Sp1	Sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
0.60263	-0.49719	-1.57079	0.06176	0.60561	-0.23684	-1.33907	1.46092

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

Se1	Se2	Sp1	Sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
0.40247	-0.31062	1.84206	-0.34187	1.18379	-0.06288	0.25659	-0.90681

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

Se1	Se2	Sp1	Sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
0.8795	-1.1237	-0.4482	-1.6047	2.3999	-0.7328	-0.1049	0.4912

Figura 51: Diagnóstico de convergencia del Modelo 1: Geweke

**Modelo 2:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
Se1	1	1
Se2	1	1
Sp1	1	1
Sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1

Multivariate psrf

Figura 52: Diagnóstico de convergencia del Modelo 2: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi
-0.9027	-0.9809	-0.8667	0.7689	0.3392	1.2962

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi
1.7020	0.4733	-1.2292	-1.7594	0.5280	-1.8984

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi
0.55939	0.38832	0.47265	-0.39115	-0.07045	-0.69159

Figura 53: Diagnóstico de convergencia del Modelo 2: Geweke

**Modelo 3.1:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
se1	1	1
se2	1	1
sp1	1	1
sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1
rhoD0	1	1
rhoD1	1	1

Multivariate psrf

Figura 54: Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.1: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
0.34223	-0.33968	1.31771	-0.29274	-1.50337	0.84114	-0.09858	0.97084

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
0.618162	-0.937616	-0.421350	-0.001279	0.900898	-0.821046	0.404184	0.307877

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-0.162261	0.968406	0.478859	1.296296	0.631862	-0.334810	0.002331	-1.194835

Figura 55: Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.1: Geweke

**Modelo 3.2:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
se1	1	1
se2	1	1
sp1	1	1
sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1
rhoD0	1	1
rhoD1	1	1

Multivariate psrf

Figura 56: Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.2: PSRF

```

[[1]]
Fraction in 1st window = 0.1
Fraction in 2nd window = 0.5

      se1      se2      sp1      sp2 deviance      pi      rhoD0      rhoD1
0.30372  0.69539  0.74559 -0.35249  0.17378  0.65738 -0.09191 -0.46791

[[2]]
Fraction in 1st window = 0.1
Fraction in 2nd window = 0.5

      se1      se2      sp1      sp2 deviance      pi      rhoD0      rhoD1
1.03244 -0.56025 -0.05053 -0.28393 -1.24638  0.38969 -0.04054  0.80328

[[3]]
Fraction in 1st window = 0.1
Fraction in 2nd window = 0.5

      se1      se2      sp1      sp2 deviance      pi      rhoD0      rhoD1
-0.91613  0.16993 -1.50682  0.64106  0.07901 -1.12288 -0.04865 -1.46664

```

Figura 57: Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.2: Geweke

**Modelo 3.3:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
Se1	1	1
Se2	1	1
Sp1	1	1
Sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1

Multivariate psrf

Figura 58: Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.3: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

Se1	Se2	Sp1	Sp2	deviance	pi
0.8920	-0.9461	-1.0543	-0.2029	-1.6392	-0.6033

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

Se1	Se2	Sp1	Sp2	deviance	pi
0.06828	0.16250	-0.33403	-0.06904	0.31815	-0.05452

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

Se1	Se2	Sp1	Sp2	deviance	pi
0.7977	1.2704	1.8914	0.6290	-1.4159	0.9563

Figura 59: Diagnóstico de convergencia del Modelo 3.3: Geweke

**Modelo 4.1:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
se1	1	1
se2	1	1
sp1	1	1
sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1
rhoD0	1	1
rhoD1	1	1

Multivariate psrf

Figura 60: Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.1: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-0.03217	1.31649	-1.00415	1.31821	-0.12502	-1.46288	-1.27403	0.19059

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-0.08046	0.66146	-0.17285	0.55153	-0.86050	0.09552	-1.06275	1.33587

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-1.5721	-0.8264	-0.1912	-0.5465	-0.5619	0.2034	0.4961	-0.5211

Figura 61: Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.1: Geweke

**Modelo 4.2:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
se1	1	1
se2	1	1
sp1	1	1
sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1
rhoD0	1	1
rhoD1	1	1

Multivariate psrf

Figura 62: Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.2: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-0.2485	-0.3773	1.3950	-0.1451	0.6101	1.4570	0.7452	-1.3380

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
0.8356	0.3964	-0.4229	0.3570	-1.3175	-0.7087	-0.3161	-0.9545

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-1.6217	-0.4653	-0.5033	-0.3278	-1.6801	-0.5646	-0.5129	0.8017

Figura 63: Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.2: Geweke

**Modelo 4.3:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
se1	1	1
se2	1	1
sp1	1	1
sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1

Multivariate psrf

Figura 64: Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.3: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1

Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi
0.1705	-0.1067	0.8651	0.4806	-1.0623	0.8748

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1

Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi
-1.0866	1.6680	-0.3512	1.9310	-0.7705	0.3590

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1

Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi
-0.1908	-1.6674	0.6550	-1.3852	0.4297	0.7214

Figura 65: Diagnóstico de convergencia del Modelo 4.3: Geweke

**Modelo 5.1:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
Se1	1	1
Se2	1	1
Sp1	1	1
Sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1
rhoD0	1	1
rhoD1	1	1

Multivariate psrf

Figura 66: Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.1: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
0.663653	-0.094211	0.715020	-0.001971	-0.020081	0.109137	-0.151175	0.631119

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-0.001349	0.544969	1.024565	0.764447	0.321798	1.305422	-0.952236	1.835210

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-0.433783	-1.196240	-1.409720	-1.189947	-0.314572	-1.236925	1.146423	0.004324

Figura 67: Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.1: Geweke

**Modelo 5.2:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
se1	1	1
se2	1	1
sp1	1	1
sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1
rhoD0	1	1
rhoD1	1	1

Multivariate psrf

Figura 68: Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.2: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-0.5451	0.0997	-0.3205	-0.1391	-1.5246	0.3471	0.2630	-1.9309

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-0.2264	-1.3184	-1.4757	-1.1523	1.9422	-1.7955	1.0100	-0.5954

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi	rhoD0	rhoD1
-1.67556	0.24159	0.16232	0.12947	1.39039	0.53324	0.07234	-1.28423

Figura 69: Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.2: Geweke

**Modelo 5.3:**

Potential scale reduction factors:

	Point est.	Upper C.I.
se1	1	1
se2	1	1
sp1	1	1
sp2	1	1
deviance	1	1
pi	1	1

Multivariate psrf

Figura 70: Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.3: PSRF

[[1]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi
-0.4666	0.3274	-0.7493	-0.6414	1.7730	-1.7445

[[2]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi
0.2889	0.5521	0.2683	0.6251	-0.5811	-0.4293

[[3]]

Fraction in 1st window = 0.1  
 Fraction in 2nd window = 0.5

se1	se2	sp1	sp2	deviance	pi
0.004239	1.256639	0.295082	0.219889	-0.935421	0.355358

Figura 71: Diagnóstico de convergencia del Modelo 5.3: Geweke

## Anexo 2: Código R de los modelos

### Modelo 1

```

y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(1,1)
Se1 ~ dbeta(4.44,13.31)
Sp1 ~ dbeta(71.25,3.75)
Se2 ~ dbeta(21.96,5.49)
Sp2 ~ dbeta(4.1,1.76)
rhoD0 ~ dbeta(1,1)
rhoD1 ~ dbeta(1,1)

```

## Modelo 2

```
y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(1,1)
Se1 ~ dbeta(4.44,13.31)
Sp1 ~ dbeta(71.25,3.75)
Se2 ~ dbeta(21.96,5.49)
Sp2 ~ dbeta(4.1,1.76)
rhoD0 <- 0
rhoD1 <- 0
```

**Modelo 3.1**

```

y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(38.7,90)
Se1 ~ dbeta(92.2,15.2)
Sp1 ~ dbeta(20.59,9.01)
Se2 ~ dbeta(1.6,3.33)
Sp2 ~ dbeta(1,1)
rhoD0 ~ dbeta(1,1)
rhoD1 ~ dbeta(1,1)

```

**Modelo 3.2**

```

y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(38.7,90)
Se1 ~ dbeta(92.2,15.2)
Sp1 ~ dbeta(20.59,9.01)
Se2 ~ dbeta(1.6,3.33)
Sp2 ~ dbeta(1,1)
rhoD0 ~ dbeta(1,10)
rhoD1 ~ dbeta(1,10)

```

**Modelo 3.3**

```

y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(38.7,90)
Se1 ~ dbeta(92.2,15.2)
Sp1 ~ dbeta(20.59,9.01)
Se2 ~ dbeta(1.6,3.33)
Sp2 ~ dbeta(1,1)
rhoD0 <- 0
rhoD1 <- 0

```

**Modelo 4.1**

```

y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(38.7,90)
Se1 ~ dbeta(92.2,15.2)
Sp1 ~ dbeta(20.59,9.01)
Se2 ~ dbeta(1.6,3.33)
Sp2 ~ dbeta(1,1)
rhoD0 ~ dbeta(1,1)
rhoD1 ~ dbeta(1,1)

```

**Modelo 4.2**

```

y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(38.7,90)
Se1 ~ dbeta(92.2,15.2)
Sp1 ~ dbeta(20.59,9.01)
Se2 ~ dbeta(1.6,3.33)
Sp2 ~ dbeta(1,1)
rhoD0 ~ dbeta(12.9,16)
rhoD1 ~ dbeta(47.8,45)

```

**Modelo 4.3**

```

y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)
p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(38.7,90)
Se1 ~ dbeta(92.2,15.2)
Sp1 ~ dbeta(20.59,9.01)
Se2 ~ dbeta(1.6,3.33)
Sp2 ~ dbeta(1,1)
rhoD0 <- 0
rhoD1 <- 0

```

**Modelo 5.1**

```
y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(38.7,90)
Se1 ~ dbeta(92.2,15.2)
Sp1 ~ dbeta(20.59,9.01)
Se2 ~ dbeta(1.6,3.33)
Sp2 ~ dbeta(1,1)
rhoD0 ~ dbeta(1,1)
rhoD1 ~ dbeta(1,1)
```

**Modelo 5.2**

```

y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(38.7,90)
Se1 ~ dbeta(92.2,15.2)
Sp1 ~ dbeta(20.59,9.01)
Se2 ~ dbeta(1.6,3.33)
Sp2 ~ dbeta(1,1)
rhoD0 ~ dbeta(20.2,5.3)
rhoD1 ~ dbeta(52.5,10.8)

```

**Modelo 5.3**

```

y[1:Q,1:Q] ~ dmulti(p[1:Q,1:Q], n)

p[1,1] <- pi*(Se1*Se2+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[1,2] <- pi*(Se1*(1-Se2)-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*((1-Sp1)*(Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,1] <- pi*((1-Se1)*Se2-rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*(1-Sp2)-rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

p[2,2] <- pi*((1-Se1)*(1-Se2)+rhoD1*sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2)))
+ (1-pi)*(Sp1*Sp2+rhoD0*sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2)))

#prior distributions of the model
pi ~ dbeta(38.7,90)
Se1 ~ dbeta(92.2,15.2)
Sp1 ~ dbeta(20.59,9.01)
Se2 ~ dbeta(1.6,3.33)
Sp2 ~ dbeta(1,1)
rhoD0 <- 0
rhoD1 <- 0

```