



Propuesta metodológica para construir reglas de clasificación: caso de aplicación dengue

Andrés Camilo Méndez Alzate

Universidad del Valle
Facultad de Ingeniería, Escuela de Estadística
Santiago de Cali, Colombia
2017

Propuesta metodológica para construir reglas de clasificación: caso de aplicación dengue

Andrés Camilo Méndez Alzate

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Estadístico

Director:
Jose Rafael Tovar Cuevas, PhD.

Universidad del Valle
Facultad de Ingeniería, Escuela de Estadística
Santiago de Cali, Colombia
2017

(Dedicatoria)

A mi madre Merly.

Por brindarme su apoyo incondicional en todo el tiempo que tomo este proceso de formación académica, por sus consejos, por el valor mostrado para salir adelante ante cualquier situación de la vida, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre Wilfredo.

Por los ejemplos de honestidad y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por ser una persona correcta y cuyos valores han sido un ejemplo a seguir.

Agradecimientos

Agradezco al profesor Jose Rafael Tovar Cuevas por mostrarme el camino que debía seguir en la vida y por su acompañamiento incondicional en el desarrollo del presente trabajo de grado.

Agradezco a la profesora Lyda Osorio, a la doctora Diana Caicedo por tenerme en cuenta para la consecución de este grandioso proyecto, y a la Red Aedes por facilitar el archivo de datos que se utilizaron en esta investigación.

Agradezco a la Universidad del Valle, en especial a la escuela de estadística por brindarme la oportunidad de aprender esta maravillosa profesión que me permitirá alcanzar mis objetivos personales en la vida.

Contenido

Lista de Figuras	ix
Lista de Tablas	xi
1 Introducción	1
2 Planteamiento del Problema, Justificación y Objetivos del Proyecto	2
2.1 Planteamiento del Problema Clínico	2
2.2 Planteamiento del Problema Estadístico	3
2.3 Justificación Clínica	4
2.4 Justificación Estadística	4
2.5 Objetivos	5
2.5.1 Objetivo General	5
2.5.2 Objetivos Específicos	5
3 Antecedentes y Marco Teórico	6
3.1 Antecedentes Clínicos	6
3.2 Antecedentes Estadísticos	6
3.3 Marco Teórico Clínico	9
3.3.1 La enfermedad del dengue	9
3.3.2 Diagnóstico médico	9
3.3.3 Diagnóstico diferencial del dengue	9
3.3.4 Hemograma	10
3.4 Prueba “Gold Standard” para dengue	10
3.5 Marco Teórico Estadístico	11
3.5.1 Receiver operating characteristic (curvas ROC)	11
3.5.2 Remuestreo de Bootstrap	13
3.5.3 Inferencia Bayesiana	14
3.5.4 Teorema de Bayes caso discreto	15
3.5.5 Teorema de Bayes caso continuo	15
3.5.6 Distribuciones a priori	18
4 Metodología	22
4.1 Base de datos	22

4.2	Identificación de variables asociadas a la enfermedad del dengue	22
4.3	Experimento estadístico	26
4.4	Modelo estadístico	26
4.5	Prototipos de Algoritmo Clasificador	28
4.5.1	Prototipo I	28
4.5.2	Prototipo II	30
4.5.3	Prototipo III y IV	31
4.6	Puntos de corte para la probabilidad $P(Y = 1 B_j)$	33
4.7	Adición del Hemograma a los prototipos	34
4.8	Validación interna de los Prototipos	37
4.8.1	Cálculo de los parámetros de desempeño de los prototipos	38
4.8.2	Estimación de los parámetros de desempeño para los prototipos que consideran el resultado del hemograma	39
4.8.3	Cálculo de los parámetros de desempeño de los prototipos mediante re-muestreo de Bootstrap	40
4.9	Comparación de los prototipos de algoritmo clasificador propuestos	41
5	Resultados	43
5.1	Análisis descriptivo	43
5.1.1	Recodificación de las variables conteo de leucocitos y plaquetas	45
5.2	Resultados prototipo I	45
5.2.1	Validación interna del prototipo I	47
5.2.2	Validación del prototipo I usando remuestreo	48
5.3	Resultados prototipo II	49
5.3.1	Validación interna del prototipo II	49
5.3.2	Validación del prototipo II por remuestreo	50
5.4	Resultados prototipo III	51
5.4.1	Validación interna prototipo III	51
5.4.2	Validación del prototipo III por remuestreo	52
5.5	Resultados prototipo IV	53
5.5.1	Validación interna del prototipo IV	53
5.5.2	Validación del prototipo IV por remuestreo	54
5.6	Comparación entre los diferentes prototipos de algoritmo clasificador	55
6	Conclusiones y Recomendaciones	58
	Bibliografía	60

Lista de Figuras

5-1. Histogramas de las variables conteos de leucocitos y plaquetas.	44
5-2. Histograma de las probabilidades $P(Y = 1 B_j)$ bajo los tres escenarios	46
5-3. Curvas ROC	56

Lista de Tablas

4-1.	Signos y síntomas identificados con sus respectivas definiciones	24
4-2.	Categorías de signos y síntomas conformadas por los clínicos especialistas en dengue.	25
4-3.	Signos y síntomas seleccionados a un $\alpha = 0.01$	31
4-4.	Tabla de clasificación	38
5-1.	Estadísticos descriptivos conteos de leucocitos y plaquetas	43
5-2.	Puntos de corte para conteo de leucocitos y plaquetas	45
5-3.	Parámetros de desempeño del prototipo I bajo los tres escenarios	46
5-4.	Medidas de desempeño estimadas para el prototipo I	47
5-5.	Medidas de desempeño estimadas para el prototipo I por remuestreo	48
5-6.	Medidas de desempeño estimadas para el prototipo II	49
5-7.	Medidas de desempeño estimadas para el prototipo II por remuestreo	50
5-8.	Medidas de desempeño estimadas para el prototipo III	52
5-9.	Medidas de desempeño estimadas para el prototipo III por remuestreo de Bootstrap	53
5-10.	Medidas de desempeño estimadas para el prototipo IV	54
5-11.	Medidas de desempeño estimadas para el prototipo IV por remuestreo de Bootstrap	54

1 Introducción

En el presente trabajo de grado, se desarrolló una propuesta metodológica para construir algoritmos clasificadores. Mediante la flexibilidad que otorga la estadística Bayesiana se desarrollaron 4 prototipos de algoritmos clasificadores; se usó un archivo de datos de 987 pacientes con diagnóstico serológico para dengue confirmado. El uso de este archivo fue avalado por el respectivo comité de ética de la Universidad del Valle.

Los principales insumos de entrada para las propuestas de algoritmo clasificador fueron los signos y síntomas que presentaban los individuos en el archivo de datos. Mediante la experiencia de 5 expertos en el diagnóstico del dengue y revisión de la literatura se definieron los subconjuntos de signos y síntomas que debían ingresar a cada prototipo. La propuesta metodológica comprende el uso de la estadística Bayesiana para calcular probabilidades predictivas que cuantifiquen la incertidumbre de tener dengue. Los últimos dos prototipos que se desarrollaron, contaron con la propiedad de retroalimentarse una vez se cuente con nuevos datos, ya sean de nuevos estudios o con la experiencia de un especialista, de esta manera se logró una interacción más directa entre el algoritmo clasificador y el médico tratante.

Se desarrollaron un total de 4 prototipos, cada uno de ellos fue validado por dos métodos distintos. El primero es una validación interna de su capacidad predictiva y el segundo es la aproximación a una validación externa mediante técnicas de remuestreo Bootstrap, puesto que no se contó con un archivo de datos diferente al utilizado en la construcción de los prototipos para realizar una validación externa completa.

Las 4 propuestas de algoritmos clasificadores obtuvieron resultados satisfactorios en las validaciones realizadas, siendo los últimos dos prototipos los que mejores índices de rendimiento alcanzaron. La metodología aquí propuesta resultó ser pertinente para clasificar a los individuos con dengue, puesto que para el correcto diagnóstico de esta enfermedad la experiencia de los médicos que día a día tratan pacientes es de vital importancia. Dicha experiencia generalmente es obviada en la construcción de métodos de clasificación que utilizan procedimientos estadísticos como la regresión logística o árboles de decisión entre otros.

2 Planteamiento del Problema, Justificación y Objetivos del Proyecto

2.1. Planteamiento del Problema Clínico

“El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo” (Organization 2012). En Colombia por ser un país tropical, en algunas regiones esta enfermedad presenta altas tasas de incidencia. El principal problema en el diagnóstico clínico del dengue consiste en la dificultad para detectar aquellas personas que tienen presente la enfermedad de aquellas personas que no la tienen, debido a que la frecuencia con la que parecen los síntomas clínicos son muy parecidos entre las dos poblaciones, adicionalmente el cuadro clínico temprano del dengue es similar al de otras enfermedades tales como rubeola, fiebre tifoidea y leptospirosis, entre otras (Bedoya and Correa 2002). El diagnóstico preciso de esta enfermedad se logra mediante la identificación de anticuerpos específicos o mediante el aislamiento del virus, sin embargo son necesarias pruebas de laboratorio especializadas; estas pruebas tienen costos y requieren de un periodo de tiempo extendido para su elaboración, lo que implica un retraso en la obtención de los resultados dificultando el diagnóstico de la enfermedad en sus primeros días (Díaz et al. 2006).

El dengue tiene una gran repercusión en la salud global, es endémico en más de 115 países, principalmente de las regiones tropicales y subtropicales. Para el año 2013, se estimó que 390 millones de personas se infectaron por el virus del dengue anualmente en el mundo, presentándose aproximadamente más de un millón de casos severos, con un promedio anual de 9221 muertes por dengue en el mundo. En las últimas 5 décadas, la tendencia ha sido el aumento tanto de la incidencia como de la mortalidad (Stanaway et al. 2016).

Pruebas de laboratorio como ELISA NS1, IgM, IgG y el RT-PCR presentan alto rendimiento para clasificar individuos, pero necesitan de infraestructura especializada, además, de personal altamente calificado para su implementación, lo que lleva a que no estén disponibles para todos los centros de salud (Zhang et al. 2015). Actualmente, en el mercado existen diferentes pruebas rápidas fácilmente accesibles por los centros de atención, pero con desempeños cuestionables en cuanto a la exactitud del diagnóstico, incluso con un porcentaje de hasta el 50 % de falsos negativos (da Costa et al. 2014). Por otra parte, diversos estudios exponen puntajes o algoritmos clínicos para realizar el diagnóstico de dengue,

desarrollados mediante diferentes metodologías, pero su aplicación en la práctica clínica es limitada, por la falta de validación externa a través de la práctica médica rutinaria (Tuan et al. 2015).

2.2. Planteamiento del Problema Estadístico

Dada la dificultad de diagnosticar el dengue, surge la necesidad de desarrollar una metodología apropiada que permita diseñar una prueba diagnóstica, o bien podría ser llamado un algoritmo clasificador, para identificar pacientes con dengue utilizando como materia prima principalmente, los síntomas clínicos que presenta el paciente al momento de hacer consulta con el especialista.

Díaz et al. (2006) y Tuan et al. (2015) abordan el problema del diagnóstico de dengue mediante el uso de modelos logísticos, para encontrar el nivel de asociación que tienen los síntomas con la presencia o ausencia de la enfermedad; en estos modelos adicionan también los resultados del hemograma para enriquecer las estimaciones, logrando obtener una sensibilidad mayor al 70 %. Por otro lado, Sáenz et al. (2001) proceden de forma similar al ajustar un modelo logístico usando únicamente los síntomas y signos clínicos que presentaron los pacientes. Con este método se logró una sensibilidad apenas del 25 %. En este ámbito los desempeños obtenidos por los modelos de regresión logística son cuestionables cuando se utilizan en un conjunto de datos diferente al que se usó para construirlos y validarlos (Steyerberg et al. 2001), además los modelos de regresión no tienen en cuenta ningún tipo de información externa, tal como la experiencia de uno o múltiples expertos en diagnóstico de enfermedades cuyos aportes pueden mejorar la precisión diagnóstica (Silva Ayçaguer and Benavides Rodríguez 2003).

El algoritmo clasificador debe utilizar como principal insumo de entrada, el cuadro clínico que presente el individuo al momento de hacer consulta con el tomador de decisiones, en este caso sería un médico ya sea general o especialista. Las salidas del algoritmo deben brindar al tomador de decisiones una técnica de soporte de decisión acertada, debe ser fiable, es decir, contar con una sensibilidad alta; eficaz al utilizar la menor cantidad de información y lograr de este modo economizar recursos. También es importante para el tomador de decisiones comprender el cómo y por qué fue elegida la decisión sugerida por el algoritmo clasificador. En este sentido, el tomador de decisiones basado en su experiencia puede escoger si el resultado obtenido es adecuado o no (Podgorelec et al. 2002).

El desafío radica en realizar una propuesta metodológica desde el enfoque Bayesiano que permita diseñar un algoritmo clasificador de individuos con dengue, el cual mejore las debilidades presentadas por las escalas de clasificación basados en métodos de regresión logística y permita la interacción directa e indirecta con el conocimiento de expertos

y resultados de estudios anteriores. Adicionalmente la propuesta metodológica debe ser flexible para permitir ser retroalimentada cada vez que se obtenga información nueva, con el fin de mejorar las capacidades clasificatorias del algoritmo. Steyerberg et al. (2001) enfatiza en el hecho de validar las escalas diagnósticas de tal manera que los resultados obtenidos sean válidos para cualquier situación en la que se puedan desempeñar, motivo por el cual debe proponerse también una metodología para validar el desempeño del algoritmo clasificador en ausencia de archivos de datos externos.

La identificación de alternativas estadísticas para el análisis de estudios de pruebas diagnósticas será aplicada en una base de datos real de sujetos con dengue, cuya utilidad en la rutina de los servicios de salud y en la vigilancia en salud pública podrá ser evaluada en estudios futuros.

2.3. Justificación Clínica

El dengue, tanto en el 2012 como en la actualidad es uno de los problemas de salud pública que agobia aproximadamente a la mitad de los colombianos, concentrándose principalmente en ciudades endémicas. Las consecuencias que acarrea para la población enferma conllevan a una gran carga tanto social como económica. La propagación es tan compleja y obedece a tantos factores que hace imposible encontrar una solución factible para hacerle frente al problema (Padilla et al. 2012). A todo esto se le suma la gran variabilidad climática que presentan las zonas endémicas del país. Vélez et al. (2006) afirman que el factor climático influye de manera significativa sobre la propagación del vector transmisor del dengue y que posiblemente empeorará debido al cambio climático que sufre el planeta tierra.

Debido a que controlar los factores que favorecen la propagación del mosquito transmisor del dengue resulta prácticamente imposible, este proyecto de investigación está orientado a ayudar de alguna manera a los sistemas de salud a reducir su carga económica, disminuyendo el número de pruebas de laboratorios que son necesarias para diagnosticar la enfermedad en los pacientes que en una primera consulta no les fue posible diagnosticar como enfermo. También tendrá un impacto directo sobre los pacientes, al reducir el tiempo necesario para el correcto diagnóstico de la enfermedad. Esta demora en el diagnóstico durante la fase crítica o fase de efervescencia del virus en la cual se genera una permeabilidad capilar, puede desencadenar, en el peor de los casos, en hemorragias (Organization 2012).

2.4. Justificación Estadística

Actualmente, se requiere de alternativas estadísticas para modelación del tipo predictivo, lo cual es una herramienta metodológica clínica para la toma de decisiones, criterios y

estrategias a emplear para el seguimiento y la confirmación de casos de dengue en los individuos febriles (Podgorelec et al. 2002).

Mediante la construcción de algoritmos clasificadores, este estudio conlleva a resultados orientados hacia la toma de decisiones en el ámbito clínico, puesto que los algoritmos ofrecen al tomador de decisiones un soporte matemático-estadístico en el que puede confiar y le sirve como guía a través del proceso de clasificación. La necesidad de obtener escalas de clasificación confiables, con buena capacidad predictiva y que sean consistentes al momento de ser puestas a prueba en la vida real, es un objetivo ambicioso pues como menciona Steyerberg et al. (2001) los modelos de regresión implementados para crear escalas diagnósticas carecen de validez externa puesto que las validaciones son llevadas a cabo sobre la misma base de datos con la que fueron ajustados los modelos, por esta razón cuando son puestos a prueba en campo sus resultados no son los esperados.

La metodología desarrollada en el presente trabajo de grado se propone a disminuir los efectos negativos que implica utilizar los mismos datos dos veces y proponer un algoritmo clasificador flexible que se adapte a cualquier situación de la vida cotidiana en la cual pueda desempeñarse y obtenga los mejores resultados.

2.5. Objetivos

2.5.1. Objetivo General

Construir un algoritmo que permita diagnosticar individuos con dengue a partir de un conjunto de signos y síntomas clínicos.

2.5.2. Objetivos Específicos

- Construir un algoritmo para clasificar individuos con dengue utilizando métodos Bayesianos.
- Evaluar el desempeño del algoritmo, para determinar si el método de clasificación puede ser una herramienta de soporte en el diagnóstico de individuos con dengue.

3 Antecedentes y Marco Teórico

3.1. Antecedentes Clínicos

En **Low et al. (2011)** estructuraron un estudio prospectivo enfocado a individuos adultos con la finalidad de examinar los signos y síntomas característicos del dengue dependiendo de la edad de los pacientes. El estudio contó con un total de 2129 participantes de los cuales 250(11.7%) tenían dengue. Dado que su objetivo fue describir los cuadros clínicos que mayor asociación presentan con la enfermedad del dengue se llevó a cabo un análisis comparativo.

A los pacientes que ingresaron al estudio se les recolectó variables de tipo categóricas, cualitativas y cuantitativas. Entre las variables categóricas destacan el sexo, raza, grupos de edad y el estado de la enfermedad, las variables cualitativas corresponden a información recaudada sobre la presencia o ausencia de 15 signos y síntomas que presentaron los pacientes al momento de la consulta. Las 6 variables cuantitativas corresponden a resultados de exámenes de sangre así como el tiempo en días de fiebre en el individuo. El test U de Mann-Whitney se usó para comparar si las variables cuantitativas presentaban diferencias significativas entre las categorías de las variables categóricas, para las variables categóricas con más de dos categorías se aplicó el test H de Kruskal-Wallis. Se usó el test de la Chi-cuadrado con corrección de continuidad de Yates y la prueba exacta de Fisher en las comparaciones de sensibilidad y especificidad, así como las tasas de presentación de síntomas. Entre los resultados más destacables se tiene que el diagnóstico de la enfermedad basado en el cuadro clínico se dificulta a medida que aumentan los rangos de edad, adicionalmente se menciona que en los análisis comparativos por lo general hay un conjunto de signos y síntomas en específico que se encuentran con mayor frecuencia en la población de individuos con dengue, esto fue determinado a partir de la prueba Chi-cuadrado. Por último los autores ponen a prueba la clasificación de caso probable de dengue propuesta por la Organización Mundial de la Salud llegando a la conclusión que esta clasificación reduce su desempeño en la medida que la edad de los individuos es mayor a 65 años.

3.2. Antecedentes Estadísticos

En **Díaz et al. (2006)** realizaron un estudio cuyo objetivo principal fue construir, validar y comparar una escala diagnóstica para la identificación clínica temprana del dengue. Se utilizaron datos de una cohorte de adultos con síndrome febril agudo, constituida por un total de 125 casos de dengue confirmado y 126 con síndrome febril agudo causado por otra enfermedad. Con esta base de datos construyeron las distintas escalas de clasificación y evaluaron el desempeño de dichas escalas. Cada uno de los individuos contaba con sus respectivos recuentos de leucocitos y plaquetas. Con la finalidad de dicotomizar estas dos variables los autores establecen dos puntos de corte; para los recuentos de leucocitos el punto de corte fue de $4000 /mm^3$ y el de las plaquetas fue de $180000 /mm^3$.

La técnica estadística aplicada fue la regresión logística, se ajustó un modelo de respuesta binaria para medir la asociación de 17 signos y síntomas incluidos los recuentos de leucocitos y plaquetas dicotomizadas, con el diagnóstico de la enfermedad, de los valores-p asociados a cada covariable en el modelo ajustado se seleccionaron los que presentaron un valor- $p < 0.1$. Los signos y síntomas seleccionados fueron: Artralgias, Rinorrea, Diarrea, Exantema, prueba de torniquete positiva, plaquetas < 180000 y leucocitos < 4000 , dependiendo del nivel de asociación presentado por estas variables, se les asigna una puntuación; para el caso de las plaquetas < 180000 y leucocitos < 4000 al ser las variables con mayor asociación, se le asignó un puntaje de 3 a los recuentos leucocitos y un puntaje de 2 para las plaquetas, a los signos y síntomas restantes el puntaje asignado fue de 1.

A partir de los signos y síntomas seleccionados, se construyeron varias escalas de clasificación variando los síntomas que en ellas aparecen. En total se construyeron 6 escalas de clasificación, cada una de las escalas quedó conformada por 6 signos y síntomas, las puntuaciones se suman de acuerdo a la presencia o ausencia de los síntomas en la escala diagnóstica, es decir, los puntajes asignados a los síntomas se suman si están presentes en un individuo. a partir de estos puntajes totales se construyeron las curvas ROC para cada escala y se estimó su AUC, de esta manera quedaron validadas las escalas y se seleccionó la que mayor AUC presentó. La escala con mejor desempeño contó con un AUC de 81.04 % (IC 95 %: [75.76 %;86.33 %]) y esta conformada por los siguientes síntomas: leucocitos < 4000 (3 puntos), plaquetas < 180000 (2 puntos), exantema, prueba de torniquete positiva, sin rinorrea, artralgias y ausencia de diarrea. Se concluyó que la escala de puntuación propuesta sirve para clasificar individuos enfermos de dengue si el puntaje obtenido es por lo menos de 3.

Fernández et al. (2016), llevaron a cabo un estudio para describir las características de laboratorio de la fiebre del dengue en Singapore y construir una herramienta para diagnosticar individuos con dengue. Diseñaron un estudio prospectivo sobre la población adulta en un hospital. Contó con una muestra total de 381 pacientes de los cuales 148 fueron

diagnosticados enfermos por la prueba confirmatoria para el dengue, a cada individuo se le realizó los respectivos exámenes de laboratorio. Se recolectó un total de 36 variables clínicas para cada individuo en la muestra; del total de variables medidas 33 estaban medidas en escala binaria indicadas como presencia o ausencia, las 3 restantes fueron variables continuas, de los exámenes de laboratorio realizados a los pacientes se recolectaron 18 variables continuas.

El primer análisis llevado a cabo por los autores, consistió en un análisis univariado para medir la asociación de cada una de las variables con el diagnóstico positivo para dengue, para las variables binarias se implementó el test de la Chi-cuadrado y la prueba de independencia exacta de Fisher. Con este primer análisis descartaron 5 variables binarias y 11 variables continuas al no presentar ningún tipo de asociación con la presencia de la enfermedad de dengue en los pacientes. Un análisis multivariado, usando la regresión logística, fue llevado a cabo sobre las variables que mostraron una fuerte asociación con la enfermedad, se ajustó un modelo logístico con todas las covariables y se aplicó la metodología de selección de variables hacia atrás, para seleccionar el conjunto de variables con mayor asociación a la presencia del dengue; los síntomas seleccionados en este análisis fueron: mialgias, inyección faríngea, rash, petequias y la frecuencia del pulso. Las variables continuas seleccionadas fueron: hemoglobina, recuento de leucocitos, creatinina, bilirubina y tiempo de protrombina. Se ajustaron dos modelos logísticos distintos; el primero de ellos está conformado únicamente por las variables binarias seleccionadas anteriormente y el segundo posee únicamente las variables de laboratorio que fueron seleccionadas en el análisis multivariado.

Para formular la herramienta diagnóstica los autores utilizan los dos modelos ajustados anteriormente (sólo variables binarias y sólo variables de laboratorio) para predecir la probabilidad de presentar la enfermedad del dengue, para esto reajustan cada uno de los modelos y de esta manera obtienen las probabilidades predictivas. Las probabilidades son usadas para clasificar a los individuos, sin embargo se necesita encontrar el valor de la probabilidad para el cual se alcanza a clasificar correctamente la mayor cantidad de individuos. La validación de los modelos como una herramienta para el diagnóstico del dengue fue evaluada mediante curvas ROC no paramétricas, más específicamente por su AUC. Como resultado obtuvo que el modelo ajustado usando sólo las variables binarias alcanzó una capacidad predictiva de 82 %, contó con una sensibilidad de 74 % y una especificidad del 79 %. Por otro lado el modelo ajustado usando las variables de laboratorio contó con una AUC de 96 %, con una sensibilidad de 90 % y una especificidad de 91 %. Una de las conclusiones a la cual llegaron los autores fue que a pesar de la gran capacidad predictiva mostrada por las herramientas diagnósticas propuestas, su uso podría limitarse únicamente en Singapore.

3.3. Marco Teórico Clínico

3.3.1. La enfermedad del dengue

El dengue clásico (DC), la fiebre hemorrágica de dengue (FDH) son causados por los virus del dengue, los cuales pertenecen al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Tienen al cuerpo humano como huésped y los mosquitos *Aedes* del subgénero *Stegomyia* como vectores más importantes. La tasa de mortalidad del dengue clásico es bastante, sin embargo la tasa de letalidad de la fiebre hemorrágica es bastante alta. Existen 4 serotipos del virus de dengue que son antigénicamente distintos aunque relacionados (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4), todos estos tipos pueden causar la fiebre del dengue clásico o fiebre hemorrágica, el genoma de los virus del dengue sufre mutaciones frecuentes que explican la existencia en cada serotipo de un gran número de cepas antigénicas diferentes circulando en áreas distintas del mundo (Bedoya and Correa 2002).

El dengue es transmitido por mosquitos infectados cada vez que estos intentan realizar la picadura en un individuo desprotegido, una vez que el virus ingresa al torrente sanguíneo presenta un periodo de incubación de 3 a 14 días, siendo más común de 4 a 7 días. Los individuos enfermos suelen infectar a los mosquitos durante su fase de mayor endemidad la cual esta comprendida entre las primeras 6 a 18 horas, el síntoma que no tarde en aparecer es la fiebre, que incluso puede durar hasta 12 días (Bedoya and Correa 2002).

3.3.2. Diagnóstico médico

El diagnóstico es un proceso inferencial, realizado a partir de un cuadro clínico, destinado a definir la enfermedad que afecta a un paciente; el cuadro clínico se refiere al conjunto de síntomas y signos que presenta un paciente a raíz de la enfermedad. El diagnóstico es un elemento fundamental en la cadena de actividades que implica una buena atención médica. Si éste es incorrecto, con una alta probabilidad llevará a conductas o decisiones erróneas con implicaciones graves sobre la salud del paciente (Capurro and Rada 2007).

3.3.3. Diagnóstico diferencial del dengue

El diagnóstico diferencial es el procedimiento mediante el cual el médico identifica una determinada enfermedad mediante la exclusión progresiva de otros posibles síntomas pertenecientes a cuadros clínicos de otras enfermedades (Capurro and Rada 2007).

El diagnóstico diferencial en la etapa crítica del dengue incluye una gran cantidad de signos y síntomas pertenecientes a cuadros clínicos de otras enfermedades virales, entre ellas se encuentra el sarampión, rubéola, enterovirus etc. Dependiendo de las características del

entorno, es pertinente el considerar infecciones por virus como la influenza, hepatitis A, fiebre amarilla y otras fiebres hemorrágicas. Adicionalmente deben tenerse en cuenta infecciones bacterianas como la fiebre tifoidea, bacteremias por meningococo, leptospirosis, entre otras. Para realizar un diagnóstico adecuado de la enfermedad es de vital importancia la secuencia con la que aparecen los síntomas del cuadro clínico del dengue. (Bedoya and Correa 2002)

3.3.4. Hemograma

El hemograma o cuadro hemático del paciente es una de las pruebas de sangre más solicitadas en el ámbito clínico, es una de las pruebas que mayor información aporta al momento de hacer la evaluación médica del paciente; cuenta con varios tipos de hemogramas que dependiendo de la enfermedad del paciente pueden ser realizados. (Campuzano 1998)

El hemograma entrega datos sobre el hematocrito, concentraciones de la hemoglobina, recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, entre otros. En el diagnóstico del dengue los resultados que más se utilizan son los recuentos de leucocitos y plaquetas. (Becker et al. 2001)

- **Leucocitos:** Son células sanguíneas que ejecutan labores inmunitarias, intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o virus y infecciones. En Becker et al. (2001) mencionan que los recuentos de leucocitos en un individuo sano pueden llegar a estar alrededor de $8000/mm^3$.
- **Plaquetas:** Son trozos de células sanguíneas cuya función principal es formar coágulos de sangre que ayuden a prevenir algún tipo de sangrado, según Becker et al. (2001) los niveles normales de estos recuentos deben encontrarse entre los $160000/mm^3$ y los $700000/mm^3$.

3.4. Prueba “Gold Standard” para dengue

En Saleh et al. (2008) definen a la prueba “Gold Standard” o patrón de oro como la técnica diagnóstica que determina la presencia de alguna enfermedad con la máxima certeza posible.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por el virus del dengue puede realizarse mediante la detección de virus específicos, antígenos virales, secuencia genómica o anticuerpos. En la actualidad, los tres métodos básicos utilizados por la mayoría de laboratorios para el diagnóstico del dengue son el aislamiento y caracterización viral, la detección de la secuencia genómica. Después del inicio de la enfermedad, el virus se encuentra en suero o plasma, células sanguíneas circulantes y tejidos, especialmente los del sistema inmune. El diagnóstico molecular basado en la transcripción inversa (RT-PCR), la enzimoanálisis de absorción que captura el antígeno NS1 que produce el dengue (NS1 ELISA) y la detección cualitativa de anticuerpos (IgM) y el nivel elevado de anticuerpo (IgG), se han convertido

gradualmente en el nuevo “Gold Standard” para la detección del virus del dengue. (Shu and Huang 2004)

3.5. Marco Teórico Estadístico

3.5.1. Receiver operating characteristic (curvas ROC)

El análisis de curvas ROC fue originalmente desarrollado durante la segunda guerra mundial para analizar la precisión de la clasificación en la detección de señales por radar. Recientemente la metodología ha sido adaptada a varias áreas de las ciencias clínicas especialmente las relacionadas con las pruebas de detección y diagnóstico de enfermedades (Zou et al. 2007).

Las curvas ROC son una herramienta útil para evaluar el rendimiento de una prueba diagnóstica y más generalmente para la evaluación de la precisión de modelos estadísticos que clasifican a los individuos en dos categorías, enfermo o sano. Las curvas ROC funciona como una herramienta que muestra gráficamente la precisión de una prueba diagnóstica médica (Zou et al. 2007).

Gonçalves et al. (2014) define el área bajo la curva ROC (AUC) de la siguiente forma: sea X y Y dos variables aleatorias independientes, indican respectivamente la medida de la prueba diagnóstica para una población sana ($D = 0$) y para una población enferma ($D = 1$), clasificadas usando una prueba “Gold Standar”. Sin perdida de generalidad, y para un punto de corte apropiado c , el resultado de la prueba es positivo si la medida cuantitativa asociada a la prueba supera a c , de igual manera la prueba será negativa si es menor al punto de corte c .

Sean F y G las funciones de distribución de las variables aleatorias X y Y respectivamente. La sensibilidad del punto de corte c de la prueba está dada por $Se(c) = 1 - G(c)$, y la especificidad es identificada como $Sp(c) = F(c)$. La curva ROC es definida como un gráfico punto a punto de $se(c)$ contra $1 - Sp(c)$ para $-\infty \leq c \leq \infty$, o equivalentemente como: (Gonçalves et al. 2014)

$$ROC(t) = 1 - G(F^{-1}(1 - t)) \quad (3-1)$$

sobre $t \in [0, 1]$, donde $F^{-1}(1 - t) = \inf x \in \mathbb{R} : F(x) \geq 1 - t$.

La curva ROC es creciente e invariante sobre cualquier transformación monótona de la variable X y Y . Existen varias formas de resumir las curvas ROC, tal como el área bajo la curva (AUC) o el índice de Youden ($\max\{Se(c) + Sp(c) - 1\}$), son considerados como indicadores de la precisión diagnóstica de la prueba. El AUC esta definido como: (Gonçalves

et al. 2014)

$$AUC = \int ROC(t)dt \quad (3-2)$$

Diferentes enfoques para estimar la curva ROC conllevan a diferentes estimaciones del AUC. El AUC puede ser interpretado como la probabilidad de clasificar correctamente dos individuos de los cuales uno está sano y el otro enfermo; valores del AUC cercanos a 1 sugieren una alta precisión diagnóstica de la prueba (Gonçalves et al. 2014).

Curva ROC no paramétrica

El método empírico para crear la curva ROC implica el graficar los pares de sensibilidad contra 1-especificidad obtenidas para todos los posibles valores del punto de corte. Cuando la sensibilidad y la especificidad son calculadas de forma no paramétrica, una ventaja para este método es que los supuestos estructurales sobre la forma de la curva, y las distribuciones subyacentes de los resultados para los 2 grupos no necesitan ser especificadas. Sin embargo la curva ROC resultante no es suavizada por lo tanto la estimación del AUC puede estar sesgada (Zou et al. 2007).

Cuando la curva ROC se construye por el método no paramétrico, el área bajo la curva ROC puede aproximarse mediante la regla trapezoidal, esto es, como la suma de las áreas de todos los rectángulos y trapecios que se forman entre cada par de (*sensibilidad*; $1 - \text{especificidad}$) (de Ullbarri Galparsoro and Fernández 1998).

Intervalos de confianza para el AUC

Para muestras grandes, la distribución del AUC es aproximadamente normal, entonces a un $100(1 - \alpha) \%$ intervalo de confianza para el AUC puede ser calculado usando la distribución normal estándar como sigue. (Hanley and McNeil 1982)

$$AUC \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} SE(AUC) \quad (3-3)$$

La longitud del intervalo de confianza es $2Z_{\frac{\alpha}{2}} SE(AUC)$. La formula para $SE(AUC)$ se desarrolló en (Hanley and McNeil 1982) y es:

$$SE(AUC) = \sqrt{\frac{AUC(1 - AUC) + (N_1 - 1) - (Q_1 - AUC^2) + (N_2 - 1)(Q_2 - AUC^2)}{N_1 N_2}}, \quad (3-4)$$

donde:

$$Q_1 = \frac{AUC}{2 - AUC} \quad (3-5)$$

$$Q_2 = \frac{2AUC^2}{1 + AUC} \quad (3-6)$$

N_1 es la cantidad de individuos Sanos y N_2 es la cantidad de individuos enfermos (Hanley and McNeil 1982).

3.5.2. Remuestreo de Bootstrap

El remuestreo Bootstrap es un tipo de técnica de remuestreo de datos que permite resolver problemas de estimación de intervalos de confianza o pruebas de hipótesis estadísticas (Solanas and Olivera 1992). El Bootstrap se trata de una técnica o método general a partir del cual se generan muestras con reemplazo a partir de un archivo de datos, este método permite aproximar la distribución empírica para cualquier estadístico. (Ledesma 2008)

En la inferencia estadística clásica, la suposición de que la población sigue una distribución normal es necesaria para obtener la distribución muestral del parámetro a estimar θ , que en algunos casos no cumple con la propiedad de normalidad, motivo por el cual aplicar una técnica de remuestreo de Bootstrap paramétrico no es pertinente para aproximar la distribución empírica de θ , sin embargo existe un tipo de remuestreo de Bootstrap no paramétrico el cual permite aproximar la distribución muestral de θ empíricamente, sin la necesidad de hacer suposiciones sobre la distribución poblacional (normalidad, asimetría, etc.) (Fox 2002).

La técnica de remuestreo de Bootstrap no paramétrico consta básicamente de realizar un gran muestreo con reemplazo de los individuos del archivo de datos como si se tratase de la población, de esta manera se genera una estimación empírica de la distribución muestral. Suponga que se cuenta con una muestra $(x_1, \dots, x_n)$ de una población, y se desea hacer inferencias sobre el parámetro θ a partir del estimador de ese parámetro $\hat{\theta}$, la aproximación de la distribución empírica de $\hat{\theta}$ se realiza extrayendo B sub-muestras aleatorias con reemplazo a partir de la muestra original (Fox 2002).

El algoritmo para realizar el remuestreo de Bootstrap se especifica en (Solanas and Olivera 1992), consta básicamente de los siguientes pasos:

1. Establecer el estadístico de interés $\hat{\theta}$.
2. Obtener una muestra de tamaño n , notacionalmente esta muestra original será representada como $x_1, x_2, \dots, x_n$.
3. Generar n números aleatoriamente correspondientes a el ordenamiento de la muestra $x_1, x_2, \dots, x_n$, iterando este proceso n veces, se obtiene un subconjunto de datos que constituyen la muestra Bootstrap $x_{1i}^*, \dots, x_{ni}^*$, donde i son los datos correspondientes a la i -ésima muestra Bootstrap. Para cada una de estas muestras Bootstrap se calcula el estadístico de interés $\hat{\theta}^{*i}$.

4. Repitiendo el literal anterior un número de veces B , se obtendrá una cantidad de estimaciones del estadístico, posterior a éste es factible realizar diferentes estimaciones sobre el parámetro.

Los estimadores puntuales calculados a partir de los B remuestreos Bootstrap se calculan a partir de las siguientes fórmula:

$$\hat{\theta}^* = \frac{\sum_{b=1}^B \hat{\theta}_b^*}{B} \quad (3-7)$$

$$Var(\hat{\theta}^*) = \frac{\sum_{b=1}^B (\hat{\theta}_b^* - \hat{\theta}^*)^2}{B - 1} \quad (3-8)$$

$$Sesgo = \hat{\theta}^* - \hat{\theta}, \text{ donde } \hat{\theta} \text{ es el estimador obtenido a partir de la muestra original.} \quad (3-9)$$

Fox (2002) plantea la posibilidad de construir intervalos de confianza Bootstrap para los parámetros estimados a partir de los remuestreos, este mismo autor propone el usar el intervalo asintótico de la distribución normal, siempre y cuando la muestra original sea lo suficientemente grande, utiliza la estimación de la varianza de muestreo $Var(\hat{\theta}^*)$ para construir el intervalo de confianza con $(1 - \alpha)100\%$:

$$\theta = [\hat{\theta}^* \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{\theta}^*)}] \quad (3-10)$$

Para poder utilizar este intervalo de confianza se requiere conocer la distribución muestral del parámetro $\hat{\theta}$. Funciona bien si la distribución de muestreo del estimador Bootstrap es simétrica (Fox 2002).

3.5.3. Inferencia Bayesiana

Gelman et al. (2014) define la inferencia bayesiana como el proceso de ajustar un modelo de probabilidad a un conjunto de datos y resumir el resultado como una distribución de probabilidades sobre los parámetros del modelo y sobre valores no observables como predicciones para las nuevas observaciones.

Las conclusiones estadísticas acerca de un parámetro θ , o datos no observables $\tilde{y}$, están dados en términos de los fundamentos de la probabilidad. Estos fundamentos de probabilidad están condicionados sobre los valores observados de y , en términos de notación, la probabilidades condicionadas están definidas como $p(\theta|y)$ o $p(\tilde{y}|y)$; adicional a esto, implícitamente se tienen condicionados los valores de alguna covariable x . Este nivel fundamental de condicionamiento sobre los datos observados, es el aspecto en el que la inferencia bayesiana se diferencia en cierta medida de los demás enfoques de inferencia estadística tradicionales, los cuales están basados en una evaluación retrospectiva de el procedimiento usado para estimar $(\theta \text{ o } \tilde{y})$ (Gelman et al. 2014).

3.5.4. Teorema de Bayes caso discreto

El Teorema de Bayes es una simple declaración de probabilidades condicionales. Suponga que $A_1, \dots, A_k$ son conjuntos de eventos exhaustivos y mutuamente excluyentes, y sean los eventos de especial interés B y A_j . El Teorema de Bayes para eventos concede una forma de encontrar la probabilidad condicional de A_j dado B en términos de la probabilidad condicional de B dado A_j (Press 2009). El Teorema de Bayes para eventos esta dado por:

$$P\{A_j|B\} = \frac{P\{B|A_j\}P\{A_j\}}{\sum_{i=1}^k P\{B|A_i\}P\{A_i\}} \quad \forall j = 1, \dots, k, \quad (3-11)$$

para $P\{B\} \neq 0$. Es importante mencionar que en la ecuación (3-11) $P\{A_j\}$ es el conocimiento personal con el que se cuenta de manera a priori, sobre la probabilidad de ocurrencia del evento A_j , sin necesidad de contar con información previa acerca de la ocurrencia del evento B ; de igual manera $P\{A_j|B\}$ es la probabilidad posteriori de el evento A_j después de obtener algún tipo de información concerniente al evento B (Press 2009).

En Bolstad (2007) se define el denominador de la ecuación (3-11) ($\sum_{i=1}^k P\{B|A_i\}P\{A_i\}$), como la probabilidad total de ocurrencia del evento B , para esto se deben sumar cada una de las probabilidades de las partes disjuntas, esto se logra al aplicar la regla de la multiplicación de probabilidades sobre cada probabilidad conjunta.

Independencia condicional

Sean X y Y variables aleatorias condicionadas por la variable aleatoria Z , se dice que X y Y son condicionalmente independientes, si X es independiente de Y , y se denota como $X \perp Y|Z$, esta propiedad tiene varias expresiones equivalentes en cuanto a funciones de densidad (Dawid 1979):

$$p(x, y|z) = p(x|z)p(y|z) \quad (3-12)$$

$$p(x, y|z) = a(x, z)b(y, z) \quad (3-13)$$

$$p(x|y, z) = p(x|z) \quad (3-14)$$

$$p(x|y, z) = a(x, z) \quad (3-15)$$

$$(3-16)$$

De lo anterior se tiene que si $X \perp Y|Z$, entonces $Y \perp X|Z$ (Dawid 1979).

3.5.5. Teorema de Bayes caso continuo

Sea $y' = (y_1, \dots, y_n)$ un vector de n observaciones cuya distribución de probabilidad $p(y|\theta)$ depende de los valores de k parámetros $\theta' = (\theta_1, \dots, \theta_k)$, suponga también que θ cuenta con una distribución de probabilidad $p(\theta)$, entonces (Box and Tiao 1992).

$$p(y|\theta)p(\theta) = p(y, \theta) = p(\theta|y)p(y) \quad (3-17)$$

Dado los datos observados y , la distribución condicional de θ es:

$$p(\theta|y) = \frac{p(y|\theta)p(\theta)}{p(y)} \quad (3-18)$$

Para el caso en que la naturaleza de la variable aleatoria sea continua, el denominador de la ecuación (3-18) es definido de la siguiente forma: (Box and Tiao 1992)

$$p(\theta|y) = \frac{p(y|\theta)p(\theta)}{\int p(y|\theta)p(\theta)d(\theta)} \quad (3-19)$$

Donde la integral toma todos los valores admisibles dentro del rango de θ , y donde $E[f(\theta)]$ es la esperanza matemática de $f(\theta)$ con respecto a la distribución $p(\theta)$. En esta expresión $p(\theta)$ es llamada la distribución a priori de θ , la cual condensa la información concerniente al parámetro θ antes de obtener datos. (Box and Tiao 1992)

Función de Máxima Verosimilitud en el Teorema de de Bayes

La función de verosimilitud juega un papel muy importante en el Teorema de Bayes, ya que ésta es la función mediante la cual los datos modifican el conocimiento a priori del parámetro de interés (Box and Tiao 1992).

Los datos y pueden ser considerados como una función de θ , cuando así se considere, será llamada entonces como la función de verosimilitud de θ dado y y se puede escribir como $\ell(\theta|y)$, en este orden de ideas, el Teorema o Fórmula de Bayes en la ecuación (3-19) puede ser reescrito como (Box and Tiao 1992):

$$p(\theta|y) = \frac{\ell(\theta|y)p(\theta)}{\int \ell(\theta|y)p(\theta)d(\theta)} \quad (3-20)$$

El Teorema de Bayes expresa la distribución de probabilidad de θ , posterior a la observación de datos y , como proporcional al producto entre la distribución a priori de θ y a la verosimilitud de θ dado y , entonces (Box and Tiao 1992):

$$p(\theta|y) \propto \ell(\theta|y)p(\theta) \quad (3-21)$$

Naturaleza secuencial del Teorema de Bayes

El Teorema de Bayes en (3-11) proporciona una formulación matemática de como el conocimiento previo puede ser combinado con uno nuevo. En efecto, el Teorema permite continuar actualizando la información concerniente a un conjunto de parámetros θ en la medida que más observaciones sean tomadas (Box and Tiao 1992).

Entonces, suponga que se tiene una muestra inicial de observaciones y_1 , de allí el Teorema de Bayes esta dada por:

$$p(\theta|y_1) \propto p(\theta)\ell(\theta|y_1) \quad (3-22)$$

Ahora, suponga que se cuenta con una segunda muestra de observaciones y_2 distribuidas independientemente de la primera muestra, entonces:

$$\begin{aligned} p(\theta|y_2, y_1) &\propto p(\theta)\ell(\theta|y_1)\ell(\theta|y_2) \\ &\propto p(\theta|y_1)\ell(\theta|y_2) \end{aligned} \quad (3-23)$$

la expresión en (3-23) es precisamente de la misma forma que (3-22), excepto que $p(\theta|y_1)$, la distribución a posteriori de θ dado y_1 , juega el papel de distribución a priori para la segunda muestra. Obviamente este proceso puede ser repetido cualquier cantidad de veces. En particular si se tienen n observaciones independientes, la distribución a posteriori puede, si es deseado, ser recalculada después de cada nueva observación, así que en la m -ésima etapa la verosimilitud asociada con la m -ésima observación es combinada con la distribución a posteriori de θ después de $m - 1$ observaciones para dar la nueva distribución a posteriori (Box and Tiao 1992).

$$p(\theta|y_1, \dots, y_m) \propto p(\theta|y_1, \dots, y_{m-1})\ell(\theta|y_m) \quad \forall m = 2, \dots, n \quad (3-24)$$

Donde

$$p(\theta|y_1) \propto p(\theta)\ell(\theta|y_1) \quad (3-25)$$

Así que, el Teorema de Bayes describe, de una forma fundamental, el proceso de aprendizaje a partir de la experiencia, y muestra como el conocimiento sobre el estado de la naturaleza representada por θ es continuamente modificada una vez se cuente con nuevas observaciones. (Box and Tiao 1992)

3.5.6. Distribuciones a priori

Press (2009) define la probabilidad a priori ($p(A_j)$: Caso discreto) como los grados de creencia que el analista posee antes de observar cualquier dato concerniente al problema. La distribución a priori ($p(\theta)$: Caso continuo) para usar en el Teorema de Bayes no esta especificada en el Teorema como tal, de hecho, cuando el Teorema fue expuesto por Thomas Bayes, él lo aplico en un contexto en el cual los datos seguían una distribución binomial con parámetro desconocido θ , la probabilidad de un suceso de un único intento, y su distribución a priori para θ fue la uniforme. En otras palabras, Bayes adoptó una distribución a priori que implicaba que todos los posibles valores de θ eran equiprobables; esta en particular es un tipo de distribución a priori no informativa (Press 2009).

Berger (2013, chap. 3, p.74) afirma: “*Un elemento importante en cualquier problema de decisión es la información a priori concerniente al parámetro de interés*”, este mismo autor menciona las bondades que trae consigo el utilizar la información que el analista o investigador tiene sobre la ocurrencia de un evento, antes de tener realizaciones de este mismo; entre estas bondades se encuentra el hecho de que no siempre un evento puede tener realizaciones aleatorias independientes e idénticamente distribuidas, dicho en otras palabras no siempre el enfoque frecuentista aplica a una situación o evento de interés, motivo por el cual, el conocimiento a priori del investigador puede aportar información valiosa sobre la probabilidad de ocurrencia de un evento.

Por comodidad matemática, existe una familia de distribuciones a priori conjugadas que permiten obtener funciones de densidad posteriores simplificadas, las distribuciones de probabilidad que pertenecen a una familia exponencial poseen distribuciones a priori conjugadas. La clase $\mathcal{L}$ es una familia exponencial si todos sus miembros tienen la forma (Gelman et al. 2014):

$$p(y_i|\theta) = f(y_i)g(\theta)e^{\phi(\theta)^T u(y_i)} \quad (3-26)$$

el factor $\phi(\theta)$ y $u(y_i)$ son en general vectores de igual dimensión que θ . El vector $\phi(\theta)$ es llamado el parámetro natural de la familia $\mathcal{L}$, la verosimilitud correspondiente a la secuencia $y = (y_1, \dots, y_n)$ de observaciones independientes e idénticamente distribuidas es (Gelman et al. 2014):

$$p(y|\theta) = \left(\prod_{i=1}^n f(y_i)\right)g(\theta)^n \exp(\phi(\theta)^T \sum_{i=1}^n u(y_i)) \quad (3-27)$$

para todo n y y , tienen un forma simplificada como función de θ .

$$p(y|\theta_0) \propto g(\theta)^n \exp^{\phi(\theta)^T t(y)}, \text{ donde} \quad (3-28)$$

$$t(y) = \sum_{i=1}^n u(y_i) \quad (3-29)$$

La cantidad $t(y_i)$ es un estadístico suficiente para θ , debido a que la verosimilitud para θ depende únicamente de los datos Y a través de los valores de $t(y_i)$. Los estadísticos suficientes son útiles en las manipulaciones algebraicas de las verosimilitudes y las distribuciones posteriores. Si la función de densidad a priori es especificada como (Gelman et al. 2014):

$$p(\theta) \propto g(\theta)^\eta \exp^{\phi(\theta)^T v} \quad (3-30)$$

Entonces la densidad a posteriori es:

$$p(\theta|y) \propto g(\theta)^{\eta+n} \exp^{\phi(\theta)^T (v+t(y))} \quad (3-31)$$

De esta forma para la distribución binomial cuya verosimilitud asociada;

$$p(y|\theta, n) = \text{Bin}(y|n, \theta), \quad (3-32)$$

y con n conocido, su distribución a priori conjugada sobre θ es la distribución $\text{Beta}(\alpha, \beta)$ (Gelman et al. 2014).

La distribución a priori Beta conjugada

Considere la distribución $\text{Beta}(\alpha, \beta)$ como la a priori para la variable aleatoria θ , entonces:

$$\pi(\theta) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \theta^{\alpha-1} (1 - \theta)^{\beta-1} \quad (3-33)$$

La distribución uniforme es un caso especial de la distribución Beta, con parámetros $\alpha = \beta = 1$. La razón por la cual puede considerar usar la distribución Beta como la a priori es porque es una distribución conjugada para la distribución Binomial, así que la distribución a posteriori seguirá siendo una distribución Beta. Esto otorga unas facilidades analíticas, tal que (Zhu and Lu 2004):

$$\pi(\theta) \propto l(y_1, \dots, y_n|\theta) \pi(\theta) \quad (3-34)$$

$$\propto \theta^y (1 - \theta)^{n-y} \theta^{\alpha-1} (1 - \theta)^{\beta-1} \quad (3-35)$$

$$\propto \theta^{a+y-1} (1 - \theta)^{\beta+n-y-1} \quad (3-36)$$

Entonces (3-36) es una $\text{Beta}(\alpha + y, \beta + n - y)$, donde y es el número de éxitos obtenidos en n ensayos Bernoulli y $(n - y)$ es la cantidad de fracasos (Zhu and Lu 2004).

Distribuciones a priori informativas

El proceso para convertir el conocimiento que tiene un experto sobre los posibles valores que puede tomar un parámetro de interés, en una distribución conjunta de probabilidades, es llamado elicitación (Tovar 2012).

En Tovar (2012) se expone el porqué es posible modelar el comportamiento de un parámetro el cual esta definido en el intervalo $[0, 1]$ mediante una distribución de la familia de distribuciones Beta, el argumento principal se fundamenta en que esta familia de distribuciones en particular cuenta con una amplia variedad de formas y sus componentes son conjugados a priori naturales de la distribución binomial.

Sea la variable aleatoria continua θ la cual puede tomar valores unicamente en el intervalo $[0, 1]$, θ cuenta con una función de distribución desconocida $\Pi(\theta)$. Una elección razonable para $\Pi(\theta)$ es escoger la distribución Beta con hiperparámetros (a, b) , mediante información ofrecida por expertos se obtiene un intervalo $[\theta_1, \theta_2]$, donde se considera que el parámetro θ se observará en ese intervalo un $(1 - \alpha) \%$, la media del intervalo $[\theta_1, \theta_2]$ es igualada a el primer momento de la distribución Beta (Tovar 2012).

$$\theta_0 = \frac{\theta_1 + \theta_2}{2} \quad (3-37)$$

Tanto la media del intervalo como la varianza son igualadas al primer y segundo momento de la distribución Beta respectivamente, esto es $\theta_0 = E[\theta]$ y $\sigma^2 = V(\theta)$, entonces se tiene un sistema de ecuaciones con dos incógnitas (Tovar 2012).

Donde se tiene que:

$$w = \frac{\theta_0}{1 - \theta_0} \quad (3-38)$$

$$b = \frac{w - [(w + 1)^2 \sigma_a^2]}{(w^3 + 3w^2 + 3w + 1) \sigma_a^2} \quad (3-39)$$

$$a = w * b \quad (3-40)$$

$$(3-41)$$

a y b son los hiperparámetros que indexan la distribución Beta.

Distribuciones a priori no informativas

Cuando una distribución a priori no tiene bases en una población, ella pueden ser difícil de construir y ha existido un deseo para que las distribuciones a priori tengan un impacto

mínimo en la distribución posterior. Estas distribuciones son algunas veces llamadas “distribuciones a priori de referencia”, y su función de densidad a priori se considera como carente, plana, confusa o no informativa. El argumento principal para usar este tipo de distribuciones previas es que “permiten que los datos hablen por sí mismos”, de esta manera las conclusiones no se ven afectadas por información externa a los datos actuales (Gelman et al. 2014).

4 Metodología

A continuación se presenta la metodología empleada para construir el algoritmo clasificador de individuos con dengue. Inicialmente se realiza la definición del proceso estadístico generador de la base de datos, continúa con el planteamiento del modelo estadístico, abordado desde el enfoque Bayesiano. Adicionalmente en este capítulo se presenta de forma clara y concisa, todos y cada uno de los aspectos que surgieron durante el proceso de concepción, maduración y proposición de las ideas para la construcción del algoritmo clasificador.

4.1. Base de datos

El archivo de datos contiene información obtenida a partir de la anamnesis realizada por los médicos generales a los individuos que cumplen con los criterios de inclusión al estudio. Los pacientes fueron captados en las ciudades de: Palmira, Cali, Neiva y Bucaramanga. La anamnesis fue registrada en un formato estándar establecido por los investigadores del proyecto.

A cada individuo con sospecha de dengue, se le tomó una muestra de sangre, cuando el cuadro febril agudo, tuviese entre 46 y 96 horas de evolución, ésta muestra de sangre fue tomadas con el fin de realizar el cuadro hemático del paciente (Hemograma) y también para realizar la prueba confirmatoria del dengue.

La construcción de las distintas propuestas de algoritmo clasificador fueron realizadas con un total de registros de 987 individuos, que hicieron consulta con distintos médicos, de los cuales 662 tenían un diagnóstico confirmado para dengue, mientras que en los 325 pacientes restantes la prueba confirmatoria arrojó un resultado negativo.

4.2. Identificación de variables asociadas a la enfermedad del dengue

A partir de revisión de la literatura, sobre métodos de diagnósticos del dengue Low et al. (2011), Díaz et al. (2006) y Fernández et al. (2016), se estableció como principal insumo para el diagnóstico del dengue los signos y síntomas que presenta el paciente, así como los resultados del hemograma. De estos estudios anteriores se identificaron un total de 15

síntomas, los cuales fueron complementados con otros signos y síntomas adicionales que dos médicos generales con experiencia en el diagnóstico del dengue y dos expertas en el área de epidemiología, sugirieron. En total se identificaron 25 signos y síntomas los cuales se describen en la tabla 4-1. Adicionalmente, en esta misma tabla se describen dos síntomas asociados a los bajos conteos de leucocitos y plaquetas observados en el cuadro hemático o hemograma.

Dada la gran cantidad de signos y síntomas, la dificultad para desarrollar el algoritmo clasificador de individuos con dengue aumenta considerablemente. Con el fin de definir la mejor metodología que permita construir el algoritmo clasificador, se decidió comenzar desde su concepción más sencilla e ir aumentando la dificultad gradualmente. Para el desarrollo del presente proyecto se crearon categorías de signos y síntomas, de tal manera que las categorías agrupasen signos y síntomas cuya connotación fuese similar, con el fin de reducir la dimensionalidad de las variables sin perder la información que estas aportan al diagnóstico del dengue.

La creación de las categorías fue llevada a cabo por una médica magíster en epidemiología, una médica con doctorado en epidemiología y amplio conocimiento en enfermedades infecciosas y socializada con tres médicos generales especialistas en el diagnóstico de dengue por atender pacientes de una zona con alta endemicidad de la enfermedad en la ciudad, quienes dieron su aprobación a la categorización. En la Tabla 4-2, aparece la descripción de las categorías conformadas.

Es importante mencionar que entre los 25 signos y síntomas identificados, una parte de ellos componen el diagnóstico diferencial del dengue, es decir, estos signos y síntomas en particular, ayudan a descartar la presencia de la enfermedad durante el proceso del diagnóstico (categorías con (*) en la Tabla 4-2).

Por último se tiene el diagnóstico final del dengue realizado por la prueba “*Gold Standard*” o patrón de oro, esta variable al igual que todas las demás esta definida en forma binaria.

¹Definiciones dadas por los expertos en el área de salud pública

Tabla 4-1: Signos y síntomas identificados y sus respectivas definiciones¹

Signos y síntomas	Descripción
ARTRALGIAS	Artralgia significa literalmente dolor de articulaciones; es un síntoma de lesión, infección, enfermedades como las reumáticas o reacción alérgica a medicamentos.
CEFALEA	Dolor de cabeza intenso y persistente que va acompañado de sensación de pesadez.
DOLOR RETROocular	El dolor ocular se puede describir como una sensación urente, pulsátil, dolorosa o lacerante en los alrededores del ojo.
MIALGIAS	Dolor muscular.
DIARREA	Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y, a menudo, volumen de las deposiciones.
DOLOR ABDOMINAL	Dolor en la zona abdominal.
HIGADO PALPABLE Ó HEPATOMEGALIA	Aumento del tamaño del hígado, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad.
VOMITO	Vomitarse es arrojar el contenido del estómago a través de la boca.
EDEMAS	Presencia de un exceso de líquido en algún órgano o tejido del cuerpo que, en ocasiones, puede ofrecer el aspecto de una hinchazón blanda.
ESCALOFRIOS	El escalofrío es un temblor involuntario y repentino asociado a una sensación de frío más o menos pronunciada.
HIPOREXIA	Pérdida o disminución parcial del apetito.
EXANTEMA	Es una erupción cutánea, como enrojecimiento, protuberancias, y a veces pústulas, que cubre un área grande del cuerpo.
ERUPCIÓN MACULOPAPULAR	Es un tipo de erupción que no se eleva por encima de la superficie de la piel. Contiene máculas, que es una mancha en la piel descolorida y pápulas que son protuberancias pequeñas, sólidas que causan la inflamación de la piel.
ERITEMA	Enrojecimiento de la piel debido al aumento de la sangre contenida en los capilares.
RAHS	El rash es una erupción que se manifiesta con cambios en el color o la textura de la piel.
HEMORRAGIAS	La hemorragia es la fuga de sangre fuera de su camino normal dentro del sistema cardiovascular provocada por la ruptura de vasos sanguíneos como venas, arterias y capilares.
PETEQUEIAS	Son pequeños derrames vasculares cutáneos del tamaño de una cabeza de alfiler.
ICTERICIA	Coloración amarillenta de la piel y las mucosas que se produce por un aumento de bilirrubina en la sangre como resultado de ciertos trastornos hepáticos.
IRRITABILIDAD	
INSOMNIO	Falta de sueño.
SOMNOLENCIA	Falta de sueño.
ODINOFAGIA	Dolor de garganta.
RINORREA	Flujo o emisión abundante de líquido por la nariz.
INYECCION CONJUNTIVAL	Enrojecimiento del glóbulo ocular.
TOS	La tos es un reflejo que mantiene despejada la garganta y las vías respiratorias. Aunque puede ser molesta, la tos ayuda al cuerpo a curarse o protegerse.
LEUCOPENIA	La leucopenia es un trastorno de la sangre caracterizado por la disminución del número de leucocitos (glóbulos blancos) en la sangre.
TROMBOCITOPENIA	Es cualquier trastorno en el cual hay una cantidad anormalmente baja de plaquetas, que son partes de la sangre que ayudan a coagularla.

Tabla 4-2: Categorías de signos y síntomas conformadas por los clínicos especialistas en dengue.

CATEGORIA	SINTOMA	ESCALA
DOLOR GENERAL	ARTRALGIAS	binaria
	CEFALEA	
	DOLOR RETROULAR	
	MIALGIAS	
SIGNO DE ALARMA	DIARREA	binaria
	DOLOR ABDOMINAL	
	HIGADO PALPABLE Ó HEPATOMEGALIA	
	VOMITO	
	EDEMAS	
MALESTAR GENERAL	ESCALOFRIOS	binaria
	HIPOREXIA	
ERUPCIÓN CUTÁNEA	EXANTEMA	binaria
	ERUPCIÓN MACULOPAPULAR	
	ERITEMA	
	RAHS	
MANIFESTACIONES HEMORRÁGICAS	HEMORRAGIAS	binaria
	PETEQUEIAS	
ICTERICIA(*)	ICTERICIA	binaria
ALTERACIÓN NEUROLÓGICA	IRRITABILIDAD	binaria
	INSOMNIO	
	SOMNOLENCIA	
SÍNTOMA RESPIRATORIO(*)	ODINOFAGIA	binaria
	RINORREA	
	INYECCION CONJUNTIVAL	
	TOS	

(*) Categorías que hacen parte del diagnóstico diferencial.

El archivo de datos se re-ordenó para ajustarse a las 8 categorías de signos y síntomas conformadas, la codificación fue llevada a cabo por una experta en el área de epidemiología con experiencia en el manejo del archivo de datos. Un aspecto a tener en cuenta son las dos categorías que hacen parte del diagnóstico diferencial, puesto que en la codificación de estas variables en la base de datos se llevó a cabo de la siguiente manera: el valor de uno se asignó a los individuos que no presentaron la categoría, puesto que el éxito en este caso es la ausencia de la categoría de signos y síntomas en el individuo. De igual manera el valor de cero se asignó a los individuos que presentaron algunos de los signos y síntomas que conforman las categorías del diagnóstico diferencial.

4.3. Experimento estadístico

El experimento estadístico que genera el archivo de datos con el cual se construyó el algoritmo clasificador, obedece a un estudio de cohorte; esta conformado individualmente, por un paciente que hizo consulta con el médico tratante y cumplía con los criterios de inclusión al estudio, al paciente se le interrogó sobre los signos y síntomas asociados al cuadro febril que presentaba, simultáneamente se fueron registrando en el formato suministrado. Posterior al examen físico realizado por el médico, a cada individuos se le realizó la prueba de sangre para obtener los resultados del hemograma (conteo de Leucocitos y Plaquetas) y la prueba confirmatoria que permite determinar la presencia de la enfermedad del dengue, los cuales fueron digitados en el archivo de datos.

4.4. Modelo estadístico

Sea $S_1, S_2, \dots, S_n$, donde n es la cantidad de categorías de signos y síntomas o solamente síntomas identificados, cuya presencia puede considerarse discriminante para clasificar a un individuo con dengue. Debido a que en el individuo algunas de las categorías de síntomas están presentes y las otras ausentes, se definieron los eventos:

$$A_n = \{\text{Individuo presentó la } S_n \text{ categoría de signos y síntomas}\}. \quad (4-1)$$

$$D = \{\text{El individuo es un enfermo de dengue.}\} \quad (4-2)$$

Al evento A_n se le puede asociar una variable aleatoria X_n tal que:

$$X_n = \begin{cases} 1 & \text{Si ocurre } A_n \\ 0 & \text{Si ocurre } A_n^c \end{cases} \quad (4-3)$$

Por otro lado, al evento D se le puede asociar una variable aleatoria que cuantifique la cantidad de individuos con dengue en el archivo de datos. Entonces, sea la variable aleatoria Y asociada al evento D tal que:

$$Y_i = \begin{cases} 1 & \text{Si ocurre el evento } D \\ 0 & \text{No ocurre el evento } D \end{cases} \quad (4-4)$$

Con $i = 1, \dots, m$, donde m es el número total de individuos en el archivo de datos. De la ecuación (4-4) se tiene que:

$$\sum_{i=1}^m Y_i \sim \text{Binomial}(m, \theta) \quad (4-5)$$

Dado que tanto en los individuos con dengue, como en los que no lo tienen, puede estar presente categoría S_n , es decir, una categoría de signos y síntomas puede observarse tanto en individuos con dengue como en los que no lo tienen, se puede entonces intuir que la probabilidad de que un individuo sea positivo para dengue, está condicionada a una mayor presencia de algunas de las S_n categoría de signos y síntomas, esto es $P(X_n = x_n | Y = 1)$. Entonces ésta probabilidad condicionada que puede estimarse de la siguiente manera: (Press 2009)

$$P(X_n = 0|Y = 1) = 1 - P(X_n|Y = 1) \quad (4-7)$$

Entonces, sea V_j el vector de dimensión n , $\forall j = 1, 2, \dots, 2^n$, donde se almacena una de las 2^n permutaciones posibles entre la presencia o ausencia de las n categorías. El vector V_1 estará compuesto por el valor de 1 en cada una de sus n componentes indicando que todas las n categorías de signos y síntomas se encontraron presentes en el individuo, mientras que el último vector, el vector V_{2^n} estará conformado en la totalidad de sus componentes por el valor de 0 indicando que no se observó la presencia de alguna de las n categorías en el individuo, a continuación se ejemplifica el ordenamiento de los 2^n vectores.

[illegible]

Por lo anterior el j – *esimo* vector puede escribirse como:

$$V_j = [X_1 = x_1, X_2 = x_2, \dots, X_n = x_n] \forall j = 1, 2, \dots, 2^n. \quad (4-8)$$

Con base en lo expuesto, se puede plantear el siguiente evento de interés:

$$B_j = \{\text{El individuo presentó la combinación } V_j \text{ de categorías de signos y síntomas}\} \quad (4-9) \\ \forall j = 1, 2, \dots, 2^n.$$

4.5. Prototipos de Algoritmo Clasificador

4.5.1. Prototipo I

La primer propuesta de algoritmo clasificador consiste básicamente en la aplicación sucesiva del Teorema de Bayes, puesto que el interés radica en cuantificar la probabilidad de tener dengue dado que el individuo presentó la combinación de categorías V_j es decir, se desea calcular $P(Y = 1|B_j)$.

Cálculo de probabilidades

Para poder aplicar el Teorema de Bayes para el caso discreto, debido a que el evento B_j está compuesto por las posibles combinaciones entre la ausencia o presencia de las 8 categorías, se asumió que los eventos $A_k \forall k = 1, \dots, 8$ son condicionalmente independientes entre si.

$$(A_n|Y = 1) \text{ independiente de } (A_{n'}|Y = 1), \forall n \neq n' \quad (4-10)$$

Por lo anterior la variable aleatoria X_n asociada a dicho evento adquiere esta propiedad de independencia. Entonces, la probabilidad $P(B_j|Y = 1)$ puede descomponerse en el producto de las probabilidades condicionadas de cada categoría de signos y síntomas.(Dawid 1979)

Este supuesto se fundamenta en el hecho de que la presencia de alguna categoría A_k no influye en la presencia de las otras; a manera de ejemplo: el hecho de que en un individuo en el cual se observó que este presentaba la categoría DOLOR GENERAL no implica que debido a ésta categoría, intrínsecamente se le deba de observar algún tipo de MANIFESTACIÓN HEMORRÁGICA o cualquiera de las demás categorías.

Usando la fórmula de Bayes (ecuación 3-11) se tiene que:

$$\begin{aligned}
P(Y = 1|B_j) &= \frac{P(X_1 = x_1, X_2 = x_2, \dots, X_n = x_n|Y = 1)P(Y = 1)}{P(B_j)} \\
&= \frac{P(B_j|Y = 1)P(Y = 1)}{\sum_{m=1}^2 P(B_j|Y = y_m)P(Y = y_m)}
\end{aligned} \tag{4-11}$$

Donde $P(Y = 1) = P(\text{individuo con dengue})$ es asumida como el conocimiento previo sobre la probabilidad de observar un individuo con dengue en la población (Press 2009); valor expresado como la prevalencia de la enfermedad. Se tiene entonces que $P(B_j|Y = 1)$ es la probabilidad de observar la j -ésima combinación de categorías en un individuo que tiene dengue; $P(B_j)$ es la probabilidad total de encontrar la combinación de síntomas que componen el j -ésimo vector en la población, entonces:

$$P(B_j) = P(Y = 1)P(B_j|Y = 1) + P(Y = 0)P(B_j|Y = 0) \tag{4-12}$$

Por la propiedad de la independencia condicional expuesta por Dawid (1979), $P(B_j|Y = 1)$ puede calcularse como el producto de las probabilidades condicionales de cada categoría que conforma al vector V_j , entonces:

$$\begin{aligned}
P(B_j|Y = 1) &= P(X_1 = x_1|Y = 1) \cdot P(X_2 = x_2|Y = 1) \cdots P(X_k = x_k|Y = 1) \\
P(B_j|Y = 1) &= \prod_{k=1}^8 P(X_k = x_k|Y = 1) \quad \forall j = 1, \dots, 2^n
\end{aligned} \tag{4-13}$$

De lo anterior la ecuación (4-11) se puede reescribir como:

$$P(Y = 1|B_j) = \frac{P(Y = 1) \prod_{k=1}^8 P(X_k = x_k|Y = 1)}{P(Y = 1) \prod_{k=1}^8 P(X_k = x_k|Y = 1) + P(Y = 0) \prod_{k=1}^8 P(X_k = x_k|Y = 0)} \tag{4-14}$$

El cálculo de las probabilidades condicionales $P(X_k = x_k|Y = 1)$, para cuando la variable aleatoria X_k toma los valores 1 ó 0, se especifica en la ecuación (4-6) y (4-7) respectivamente.

La fórmula de Bayes de la ecuación (4-14) se calculó para cada una de las combinaciones de categorías de signos y síntomas. Para el valor de la prevalencia de la enfermedad del dengue en la ciudad de Cali ($P(Y = 1)$), se establecieron tres valores, los cuales simulan tres posibles escenarios en los que el algoritmo clasificador puede desempeñarse:

- Escenario 1, en donde la cantidad de individuos con dengue en la población sea muy alta, esto es cuando la enfermedad se encuentre en epidemia.

- Escenario 2, en donde la cantidad de individuos con dengue en la población sea moderada.
- Escenario 3, en donde la cantidad de individuos con dengue en la población sea muy baja.

En total se calcularon $2^8 = 256$ probabilidades para cada uno de los escenarios propuestos.

4.5.2. Prototipo II

La segunda propuesta de algoritmo clasificador de individuos con dengue, contempla la misma metodología que el prototipo I, en lo referente al cálculo de las probabilidades $P(Y = 1|Y = 1)$, se diferencia únicamente en la selección de los signos y síntomas utilizados para el cálculo de las probabilidades, puesto que en el prototipo I se construyeron categorías que agrupasen los signos y síntomas identificados.

Teniendo en cuenta que en Low et al. (2011) y Díaz et al. (2006), el principal objetivo era encontrar los signos y síntomas que mayor relación tuviesen con la presencia del dengue, por ésta razón de los 25 síntomas identificados se llevó a cabo una selección de ellos mediante la prueba Chi-cuadrado, la elección de ésta prueba en particular se debe al hecho de ser usada para medir la relación entre dos particularidades distintas bajo las cuales se ha clasificado una población y en donde cada particularidad se encuentra subdividida en categorías exhaustivas y mutuamente excluyentes (Canavos and Medal 1987).

Se seleccionó un total de 15 signos y síntomas para los cuales se cumplía que el valor-p asociado a la prueba Chi-cuadrado era menor a 0.01, esto con el fin de ser lo más estricto posible en la selección de los signos y síntomas que mayor asociación presente con la enfermedad del dengue. En la Tabla 4-3 se encuentran los signos y síntomas seleccionados así como el valor-p asociado a cada uno de ellos.

En la Tabla 4-3 los signos y síntomas con (*) tienen connotación similar puesto que hacen parte de manifestaciones hemorrágicas las cuales están categorizadas en una variable con el mismo nombre, por este motivo en lugar de ingresar al cálculo de las probabilidades estos cuatro síntomas por separado, se ingresó únicamente la categoría de MANIFESTACIONES HEMORRÁGICAS que los agrupa, en este orden de ideas se disminuyó la cantidad de combinaciones entre la ausencia o presencias de los signos y síntomas.

El procedimiento para el cálculo de las probabilidades $P(B_j|Y = 1)$ es el mismo que el desarrollado en el Prototipo I y fueron calculadas $2^{12} = 4096$ probabilidades a partir del Teorema de Bayes.

Tabla 4-3: Signos y síntomas seleccionados a un $\alpha = 0.01$

Signo y Sintoma	<i>Valor-p</i>
GINGIVORRAGIA (*)	0,002
HEMATEMESIS (*)	0,001
CEFALEA	0.000
ESCALOFRIO	0.000
HIPOREXIA	0.000
ODINOFAGIA	0.000
EXANTEMA	0.000
PRURITO	0.000
VOMITO	0.000
ALTCONCIENCIA	0.000
EDEMAPAR	0.000
HEPATOMEG	0.000
EPISTAXIS (*)	0.000
PETEQUIAS (*)	0.000
RINORREA	0.000

4.5.3. Prototipo III y IV

La tercera y cuarta propuesta de algoritmo clasificador hace uso de la continuidad en el Teorema de Bayes; para calcular la probabilidad de presentar dengue dado que se observó la j -ésima combinación de categorías de signos y síntomas. Esta nueva propuesta hace uso de la categorización realizada para el prototipo I como insumos de entrada para el prototipo III y los síntomas seleccionados por la prueba Chi-cuadrado en el prototipo II como entradas para el prototipo IV, estos dos prototipos pueden interactuar de una forma más directa con la experiencia de los expertos, la cual hasta el momento sólo fue utilizada para agrupar los signos y síntomas en categorías. En estos dos prototipos en particular es posible el uso del conocimiento de los expertos mediante la elicitación de una distribución a priori, la cual se expresa en forma de distribución de probabilidad.

Como se menciona en Tovar (2012) para elicitar una distribución a priori informativa es necesario contar con información externa al proceso que generó los datos, la cual puede tener como origen el conocimiento adquirido por el investigador a través del tiempo, datos recolectados con anterioridad sobre el parámetro de interés ó publicaciones cuyos resultados

sean afines al parámetro analizado. Este mismo autor muestra el proceso para llevar a cabo la elicitación de los hiperparámetros que indexan la distribución de probabilidad.

En caso de no contar con ningún tipo de información a priori sobre el parámetro de interés puede optarse por el uso de distribuciones a priori no informativas. En Gelman et al. (2014) se encuentran los diferentes tipos de distribuciones a priori no informativas, entre estas destacan la distribución de Laplace y la de Jeffreys. Considerando lo expuesto anteriormente, para este prototipo se implementó una distribución no informativa puesto que no se cuenta con información a priori sobre la probabilidad de tener dengue para cada uno de las 2^n combinaciones de categorías de signos y síntomas, la distribución implementada fue la propuesta por Laplace; este tipo de distribución asume que los valores que puede tomar la variable aleatoria (probabilidad de presentar dengue) se distribuye uniforme en el espacio paramétrico (Gelman et al. 2014).

Cálculo de probabilidades

Sea la cantidad aleatoria $\theta_j \forall j = 1, \dots, 2^n$, que identifica la proporción de individuos con dengue que presentaron la j -ésima combinación de categorías de signos y síntomas, sea Y_j la cantidad de individuos con dengue en la j -ésima combinación de categorías de signos y síntomas, por lo tanto $Y_j \sim \text{Binom}(\theta_j, (Y_j + Y_j^c))$. Se consideró la distribución $\text{Beta}(1; 1)$ como distribución a priori para θ_j , esto es:

$$\pi(\theta_j) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \theta_j^{\alpha-1} (1 - \theta_j)^{\beta-1} \quad \theta \in (0, 1) \text{ y } \alpha, \beta > 0 \quad (4-15)$$

La fórmula para calcular distribución posterior $P(\theta_j|Y_j)$ es la siguiente:

$$P(\theta_j|Y_j) \propto \pi(\theta_j)l(\theta_j|Y_j) \quad (4-16)$$

$$P(\theta_j|Y_j) \propto \theta_j^{\alpha-1+Y_j} (1 - \theta_j)^{\beta-1+Y_j^c} \quad (4-17)$$

$$P(\theta_j|Y_j) \sim \text{Beta}(\alpha + Y_j, \beta + Y_j^c) \quad (4-18)$$

Zhu and Lu (2004) aseguran que una buena estimación puntual para el parámetro de interés a partir de la distribución Beta posterior puede ser el promedio, siempre y cuando la forma de la distribución sea simétrica. Por lo tanto $P(Y = 1|B_j)$ fue aproximada generando 1000 datos aleatorios provenientes de una distribución $\text{Beta}(\alpha + Y_j, \beta + Y_j^c)$ y calculando el promedio de esos valores. Dado que no se cuenta con información externa sobre la probabilidad de tener dengue dado la combinación de categorías para el prototipo III o la combinación de solo los 12 síntomas para el prototipo IV, se optó por usar la distribución

Beta no informativa con parámetros $\alpha = \beta = 1$ (Zhu and Lu 2004).

Por lo tanto, la estimación de la probabilidad de tener dengue dado que el individuo presentó la B_j combinación se obtiene usando la siguiente fórmula:

$$P(Y = 1|B_j) = \frac{\sum_{i=1}^{1000} \gamma_i}{1000} \quad (4-19)$$

Donde γ_i es un valor aleatorio generado a partir de la distribución $Beta(1 + Y_j; 1 + Y_j^c)$.

El procedimiento ilustrado para el cálculo de probabilidades se implementó para el prototipo III y el prototipo IV de manera equivalente, la única diferencia entre estos dos prototipos son los signos y síntomas utilizados.

4.6. Puntos de corte para la probabilidad $P(Y = 1|B_j)$

Debido a que para los prototipos I, II, III y IV se cuenta con un total de 2^n probabilidades, es necesario encontrar el valor δ para el cual la probabilidad $P(B_j|Y = 1)$ clasifica bien a los individuos con dengue. Para lograr ésta meta, se construyeron curvas ROC no paramétricas, la selección de este tipo de curvas ROC en particular, se fundamenta en el hecho de que la distribución de las 2^n probabilidades no es normal, o en caso de serlo, estaría truncada en el intervalo $[0, 1]$. (Gonçalves et al. 2014)

Mediante el AUC (Área bajo la curva ROC) se evaluó la precisión que tienen los diferentes prototipos de algoritmo clasificador para clasificar tanto a los individuos con dengue como los que no tiene dengue (Pepe et al. 2009).

Akobeng (2007) afirma que la estimación del punto de corte optimo puede realizarse mediante dos criterios, el primero consta de elegir el punto en la curva ROC más cercano a la coordenada $(0, 1)$, el segundo método que este autor propone es el índice de Youden, el cuál se calcula como la máxima distancia vertical entre la curva ROC y la diagonal; la selección del punto de corte δ se llevo a cabo mediante criterio de el índice de Youden, el cual se calcula de la siguiente forma:

$$J = MAX\{Se_j + Es_j - 1\} \forall j = 1, 2, \dots, 2^n \quad (4-20)$$

donde Se_j y Es_j son las sensibilidades y especificidades respectivamente, calculadas asumiendo que cada una de las 2^n probabilidades es un punto de corte a partir del cual se clasifica al individuo. De lo anterior se tienen 2^n tablas de clasificación como la Tabla 4-4,

de aquí se calcularon igual número de sensibilidades y especificidades.

La construcción de los intervalos de confianza para el área bajo la curva ROC se realizó a partir de metodología propuesta por Hanley and McNeil (1982).

4.7. Adición del Hemograma a los prototipos

“El hemograma o cuadro hemático es una de las pruebas que más se solicita al laboratorio clínico, y sin duda alguna, la prueba de laboratorio que más aporta al clínico en la evaluación de un paciente” (Campuzano 1998). Este examen entrega datos sobre los conteos de leucocitos y plaquetas, los cuales son tenidos en cuenta por los médicos para mejorar la precisión de su diagnóstico, como se vió en Low et al. (2011), Díaz et al. (2006) y Fernández et al. (2016), donde las escalas de clasificación de pacientes con dengue que estos autores proponen, son conformadas teniendo en cuenta el cuadro hemático o hemograma de los individuos, puesto que la enfermedad del dengue tiende a influir sobre los conteos tanto de leucocitos como de plaquetas, por lo tanto, las distintas propuestas de algoritmo clasificador deben contar con ésta variable.

En la descripción de la base de datos en la Sección 4.1, se mencionó brevemente como están codificadas estas dos variables en la base de datos, sin embargo, se llevó a cabo una recodificación en la cual la información aportada por estas dos variables se utilizó para conformar una sola variable. La escala en la que están medidas estas variables cuantitativas es en una escala continua; razón por la cual se fijó un valor tanto para los valores de conteos de leucocitos como para el de las plaquetas; los valores fijados tienen como objetivo el clasificar los individuos con leucopenia y trombocitopenia y de esta manera dicotomizar ambas variables.

Recodificación de las variables leucocitos y plaquetas

En Becker et al. (2001) mencionan los valores a partir de los cuales se puede clasificar a un individuo con leucopenia y/o trombocitopenia según los conteos de leucocitos y plaquetas observados en el hemograma; se considera leucopenia cuando el conteo de leucocitos es menor o igual a $4.000/mm^3$, por otro lado, se considera trombocitopenia si los conteos de plaquetas es inferior a $100.000/mm^3$. Esta información fue un gran aporte para establecer los valores, puesto que se socializaron con tres médicos con amplia experiencia en diagnosticar la enfermedad del dengue y con base en las sugerencias realizadas, se establecieron los valores para los cuales se clasifica a los individuos, según los conteos de leucocitos y plaquetas observados en los hemogramas.

En el archivo de datos los individuos a los cuales se les tomó la muestra de sangre es una parte del total de individuos en la base, se tiene un total de 475 registros. En la Tabla **5-1** se encuentran los estadísticos descriptivos básicos de las variables conteo de leucocitos y plaquetas para la población de individuos con dengue y sin él.

Dado que la prueba es llevada a cabo en laboratorio, no es posible tener el resultado en el preciso momento en que el médico realiza la evaluación de los signos y síntomas que presenta el paciente febril, motivo por el cual ésta variable no puede entrar al cálculo de la probabilidad Bayesiana $P(Y = 1|B_j)$ junto con las categorías de signos y síntomas. Sin embargo el Teorema de Bayes brinda la posibilidad de actualizar el conocimiento acerca de la probabilidad de tener dengue mediante el uso de su naturaleza secuencial.(Box and Tiao 1992)

Con el fin de aplicar la naturaleza secuencial del Teorema de Bayes, se define el evento H tal que, para todo $j = 1, \dots, 2^n$:

$$H_{B_j}^+ = \{ \text{Si el individuo tiene: } Leucopenia + \text{ y } Trombocitopenia + \} \quad (4-21)$$

$$H_{B_j}^- = \begin{cases} \text{Si el individuo tiene: } Leucopenia - \text{ y } Trombocitopenia + \\ \text{ó } Leucopenia + \text{ y } Trombocitopenia - \\ \text{ó } Leucopenia - \text{ y } Trombocitopenia - \end{cases} \quad (4-22)$$

Como se menciona en Box and Tiao (1992), una vez se cuente con información nueva acerca del parámetro de interés, que en este caso es la proporción de individuos con dengue, ésta puede modificar la probabilidad $P(Y = 1|B_j)$ al ser usada como información o probabilidad a priori y las nuevas observaciones como la verosimilitud en la fórmula de Bayes. Lo anterior puede escribirse de la siguiente forma:

$$P(Y = 1) = P(Y = 1|B_j) \text{ y } P(B_j|Y = 1) = P(H_{B_j}^+|Y = 1) \quad (4-23)$$

La ecuación (4-23) es conocida como la verosimilitud; hace referencia a la cantidad de individuos que presentaron la B_j combinación de categorías de signos y síntomas y tenían hemograma positivo dentro de la población de individuos con dengue. Puesto que en algunas de las combinaciones B_j no se observaron individuos con hemogramas positivos o negativos, esto representa un problema para el cálculo de $P(H_{B_j}^+|Y = 1)$ e intrínsecamente de su complemento $P(H_{B_j}^-|Y = 1)$.

Para dar solución a este inconveniente se simularon los valores de $P(H_{B_j}^+|Y = 1)$ a partir de una distribución $Beta(1 + \alpha, 1 + \beta)$, donde α es la cantidad de individuos enfermos con

hemograma positivo en la B_j combinación de categorías de signos y síntomas, mientras que β es la cantidad de individuos enfermos con resultado de hemograma negativo en la combinación. $P(H_{B_j}^+|Y = 1)$ será igual al promedio de 1000 valores aleatorios generados a partir de la distribución $Beta(1 + \alpha, 1 + \beta)$. Cabe recalcar que en algunas combinaciones de categorías de signos y síntomas a los individuos no se les realizó la prueba de sangre, en este caso el valor simulado para la probabilidad $P(H_{B_j}^+|Y = 1)$ provendrá del promedio de 1000 valores aleatorios generados por la distribución $Beta(1, 1)$. Entonces:

$$P(H_{B_j}^+|Y = 1) = \text{mean}[rBeta(1000, 1 + \alpha, 1 + \beta)] \quad (4-24)$$

$$P(H_{B_j}^-|Y = 1) = 1 - P(H_{B_j}^+|Y = 1) \quad (4-25)$$

Donde $\text{mean}[rBeta(1000, 1 + \alpha, 1 + \beta)]$ es el promedio de los 1000 datos aleatorios generados a partir de la distribución $Beta(1, 1)$.

De lo anterior, el Teorema de Bayes puede reescribirse de la siguiente manera:

$$P(Y = 1|H^+, B_j) = \frac{P(Y = 1|B_j)P(H^+|Y = 1)}{P(Y = 1|B_j)P(H^+|Y = 1) + (1 - P(Y = 1|H^+))P(H^+|Y = 0)} \quad (4-26)$$

Puede presentarse la situación en la cual un individuo presente un hemograma negativo, para este caso en particular la fórmula de Bayes de la ecuación (4-26) se reescribe de la siguiente forma:

$$P(Y = 1|H^-, B_j) = \frac{P(Y = 1|B_j)P(H^-|Y = 1)}{P(Y = 1|B_j)P(H^-|Y = 1) + (1 - P(Y = 1|H^-))P(H^-|Y = 0)} \quad (4-27)$$

Como se desea actualizar la probabilidad de tener dengue en cada una de las 2^n combinaciones de categorías de signos y síntomas, el cálculo de las ecuaciones (4-26) y (4-27) se realizó para cada una de ellas. Puesto que estas nuevas probabilidades cambian con respecto a las anteriores, es lógico pensar que tanto la sensibilidad como la especificidad de esta nueva clasificación cambie con respecto a la anterior.

Los prototipos de algoritmo clasificador I y II cuentan con este proceso de actualización de probabilidades, una vez se cuente con el hemograma del paciente. Así si en una primera consulta con el médico tratante al individuo no se le ha realizado la prueba de sangre, se debe usar el prototipo con el cálculo de las probabilidades basadas únicamente en los signos y síntomas del paciente, por el contrario, si en una primera o segunda consulta el paciente febril cuenta con los resultados del examen de sangre, se debe usar el prototipo con las probabilidades actualizadas según sea el resultado del hemograma (positivo o negativo).

Para los prototipos III y IV el procedimiento para adicionar el resultado del hemograma es similar al implementado para los otros dos prototipos, difiere unicamente en que el proceso para actualizar la probabilidad bayesiana $P(Y = 1|B_j)$ calculada a partir del la distribución posterior en la ecuación (4-19).

$$\tau_j = \text{Número de individuos con dengue y hemograma positivo en la combinación } j \quad (4-28)$$

$$\tau_j^c = \text{Número de individuos con dengue y hemograma negativo en la combinación } j$$

El proceso de actualización de las probabilidades en el Teorema de Bayes para el caso continuo a la luz de nuevas observaciones relacionadas con la presencia de dengue, es efectuado sumando los éxitos (τ_j) obtenidos en la nueva muestra a $1 + Y_j$ y los fracasos(τ_j^c) a $1 + Y_j^c$. Entonces:

$$P(Y = 1|B_j, H_j^+) \propto \text{Beta}(1 + Y_j + \tau_j, 1 + Y_j^c + \tau_j^c) \quad (4-29)$$

$$P(Y = 1|B_j, H_j^-) \propto \text{Beta}(1 + Y_j + \tau_j^c, 1 + Y_j^c + \tau_j) \quad (4-30)$$

Es de notar que para calcular $P(Y = 1|B_j, H_j^-)$ los éxitos son la cantidad de individuos con dengue que obtuvieron un resultado negativo en el hemograma.

Con este proceso de actualización de las probabilidades $P(Y = 1|B_j)$ se asegura que para las combinaciones de categorías de signos y síntomas que acumulan una mayor cantidad de individuos sanos la probabilidad de tener dengue $P(Y = 1|B_j, H_j)$ sea baja en comparación con las probabilidades de las combinaciones que cuenten con mayores proporciones de individuos enfermos y con hemogramas positivo, de esta manera se asegura que tanto la sensibilidad y especificidad de los prototipos sea la más alta.

4.8. Validación interna de los Prototipos

La validación interna de una prueba diagnóstica según Lalkhen and McCluskey (2008), puede ser llevada a cabo mediante los parámetros de desempeño del propio algoritmo clasificador, como lo son la sensibilidad y la especificidad. De igual forma, para Steyerberg et al. (2001) la validación interna de una prueba diagnóstica, se refiere al desempeño en pacientes de una población similar a la procedente de la muestra. Este mismo autor asegura que el rendimiento de un modelo predictivo es sobrestimado cuando se utiliza la misma muestra de sujetos que se utilizó para construir el modelo. Para evitar este sesgo, se puede llevar a cabo un re-muestreo, con la finalidad de obtener una mejor estimación de los parámetros de desempeño de la prueba.

En concordancia con lo expuesto, Moons (2003) argumenta que aplicar técnicas de re-muestreo, es eficiente pues permite obtener estimaciones de los parámetros de desempeño de la prueba diagnóstica prácticamente insesgados y con una varianza relativamente pequeña.

En este orden de ideas para la validación de este primer prototipo de algoritmo clasificador, se calcularon las medidas estándares de desempeño de una prueba diagnóstica, como lo son la sensibilidad, especificidad, por dos métodos distintos. El primer método consta, en utilizar la misma base de datos con la cual se calcularon las 256 probabilidades condicionales, para estimar las medidas de desempeño del algoritmo clasificador.

El segundo método radica en realizar un re-muestreo de Bootstrap, sobre los individuos que componen la base de datos y calcular la sensibilidad y especificidad en cada muestra extraída, teniendo en cuenta el punto de corte establecido en la comparación anterior, se calculó la sensibilidad y especificidad promedio.

4.8.1. Cálculo de los parámetros de desempeño de los prototipos

Para el cálculo de los parámetros de desempeño de las distintas propuestas o prototipos de algoritmo clasificador, se construyeron tablas de clasificación como la Tabla 4-4

Tabla 4-4: Tabla de clasificación

Clasificación del Prototipo I	Gold Standar		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo $P(Y = 1 B_j) \geq \delta$	a	b	a+b
Negativo $P(Y = 1 B_j) < \delta$	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Donde:

- **a**, es la cantidad de individuos con dengue bien clasificados por el prototipo (Verdaderos positivos).
- **b**, es la cantidad de individuos sin dengue que el prototipo clasifico como dengue positivo (Falso positivo).
- **c**, es la cantidad de individuos con dengue que el prototipo clasifico como no dengue (Falso negativo).
- **d**, es la cantidad de individuos sin dengue bien clasificados por el prototipo I (Verdaderos negativos).

La sensibilidad, se entiende como la proporción de individuos que son clasificados como positivos por el prototipo dado que la prueba Gold Standard fue positiva, por otro lado la especificidad es la proporción de individuos cuyo resultado fue negativo por el prototipo dado que el Gold Standard lo clasificó como negativo. La forma de estimar estas dos proporciones a partir de los datos de una muestra aparecen en las ecuaciones (4-31) y (4-32) respectivamente (Fernández and Díaz 2003).

$$\text{Sensibilidad} = \frac{a}{a + c} \quad (4-31)$$

$$\text{Especificidad} = \frac{d}{b + d} \quad (4-32)$$

Tanto la sensibilidad como la especificidad y sus intervalos de confianza fueron estimadas usando cada uno de los cuatro prototipos propuestos en el presente trabajo. La fórmula para el cálculo de los los intervalos de confianza asintóticos para la sensibilidad y especificidad, fue la siguiente (Dawid 1979):

$$\text{sensibilidad} \pm Z_{0.95} \sqrt{\frac{\text{sensibilidad}(1-\text{sensibilidad})}{a+c}} \quad (4-33)$$

$$\text{especificidad} \pm Z_{0.95} \sqrt{\frac{\text{especificidad}(1-\text{especificidad})}{b+d}} \quad (4-34)$$

4.8.2. Estimación de los parámetros de desempeño para los prototipos que consideran el resultado del hemograma

Dado que entre los individuos con dengue el resultado del hemograma puede ser positivo o negativo, los prototipos con hemograma cuentan con dos tipos de probabilidades $P(Y = 1|B_j, H^+)$ y $P(Y = 1|B_j, H^-)$, las cuales cuantifican la incertidumbre de tener dengue si se observa que algún individuo presentó la B_j ésima combinación y un hemograma positivo o negativo respectivamente. En este orden de ideas, ambas probabilidades se deben usar conjuntamente para clasificar a los individuos con dengue. Para construir la tabla de clasificación y los parámetros de desempeño acompañados con sus respectivos intervalos de confianza, se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

1. Calcular el punto de corte a partir del cual ambas probabilidades clasifican la mayor cantidad de individuos con dengue. Se estimaron un total de 2^n sensibilidades y especificidades correspondientes a cada valor de $P(Y = 1|B_j, H^+)$ y $P(Y = 1|B_j, H^-)$ asumiendo que cada uno de ellos era un punto de corte, este procedimiento se llevó a cabo para las cada probabilidad por separado.

2. Mediante el criterio del índice de Youden especificado en la ecuación (4-20) se seleccionaron los puntos de corte δ_1 y δ_2 óptimos para cada una de las dos probabilidades.
3. Realizar los conteos de individuos para construir la Tabla 4-4 y estimar la sensibilidad y especificidad del prototipo. De la siguiente manera:
 - **a:** Es igual a la cantidad de individuos con dengue, con hemograma positivo y $P(Y = 1|B_j, H^+) \geq \delta_1$, sumado a la cantidad de individuos con dengue, con hemograma negativo y $P(Y = 1|B_j, H^-) \geq \delta_2$.
 - **b:** Es igual a la cantidad de individuos sin dengue, con hemograma positivo y $P(Y = 1|B_j, H^+) \geq \delta_1$, sumado a la cantidad de individuos sin dengue, con hemograma negativo y $P(Y = 1|B_j, H^-) \geq \delta_2$.
 - **c:** Es igual a la cantidad de individuos con dengue, con hemograma positivo y $P(Y = 1|B_j, H^+) < \delta_1$, sumado a la cantidad de individuos con dengue, con hemograma negativo y $P(Y = 1|B_j, H^-) < \delta_2$.
 - **d:** Es igual a la cantidad de individuos sin dengue, con hemograma positivo y $P(Y = 1|B_j, H^+) < \delta_1$, sumado a la cantidad de individuos con dengue, con hemograma negativo y $P(Y = 1|B_j, H^-) < \delta_2$.
4. Calcular la sensibilidad, especificidad e intervalos de confianza como se muestra en la ecuaciones (4-31), (4-32), (4-33) y (4-34) respectivamente.
5. Construir la curva ROC y calcular el área bajo la curva por el método trapezoidal, con su respectivo intervalo de confianza.

4.8.3. Cálculo de los parámetros de desempeño de los prototipos mediante re-muestreo de Bootstrap

Teniendo en cuenta lo expuesto en Moons (2003) y Steyerberg et al. (2001), se aplicó una técnica de re-muestreo sobre la base de datos, con el propósito de corregir el sesgo que se da al utilizar la misma base de datos con la cual se calcularon las probabilidades, para validar los distintos prototipos de algoritmo clasificador.

El algoritmo para obtener estimaciones Bootstrap de los parámetros de desempeño para este primer prototipo, se deducen a partir de la metodología especificada en Fox (2002).

Para la aplicación de la técnica de re-muestreo de Bootstrap en la estimación de los parámetros de desempeño de las distintas propuestas de algoritmos clasificadores, se tomó como base el archivo de datos codificado con las categorías de signos y síntomas. Considere al i ésimo individuo en la base de datos, el cual presentó la V_j ésima combinación de

categorías de signos y síntomas. El algoritmo Bootstrap se aplica de la siguiente forma:

1. Asignar a cada individuo la probabilidad $P(Y = 1|B_j)$ correspondiente a la B_j combinación, independientemente si el individuo esta enfermo o no.
2. Determinar el punto de corte δ para el cual $P(Y = 1|B_j)$ clasifica correctamente la mayor cantidad de individuos.
3. Extraer una muestra de individuos de tamaño 475 con sustitución.
4. Realizar los conteos para construir la tabla 4-4 de la siguiente forma:
 - **a:** Sumar la cantidad de individuos para los cuales se cumple que $P(Y = 1|B_j) \geq \delta$ y son clasificados como dengue por el Gold Standard.
 - **b:** Sumar la cantidad de individuos para los cuales se cumple que $P(Y = 1|B_j) \geq \delta$ y son clasificados como no dengue por el Gold Standard.
 - **c:** Sumar la cantidad de individuos para los cuales se cumple que $P(Y = 1|B_j) < \delta$ y son clasificados como dengue por el Gold Standard.
 - **d:** Sumar la cantidad de individuos para los cuales se cumple que $P(Y = 1|B_j) < \delta$ y son clasificados como no dengue por el Gold Standard.
 - En el caso de los prototipos con hemograma los conteos se realizan siguiendo el procedimiento mostrado en la Sección 4.8.2.
5. Calcular la sensibilidad y especificidad de la clasificación realizada por el prototipo mediante las fórmulas (4-31), (4-32), (4-33) y (4-34) respectivamente.
6. Repetir de forma independiente los pasos 3 y 4, un total de B veces.
7. Calcular el estimador e intervalo Bootstrap tanto para la sensibilidad como para la especificidad

Se generaron re-muestreos con reemplazo de tamaños $B = 1000$, $B = 10000$ y $B = 100000$, sin embargo las estimaciones de los parámetros así como sus intervalos de confianza dieron resultados muy similares, motivo por el cual se considero suficiente realizar re-muestreos de tamaño $B = 1000$.

4.9. Comparación de los prototipos de algoritmo clasificador propuestos

Uno de los objetivos del presente trabajo de grado comprende la evaluación de los diferentes prototipos clasificadores. Para dar respuesta a este objetivo intrínsecamente se debe

comparar los parámetros de desempeño obtenido por los distintos prototipos de algoritmo clasificador. Aunque cada prototipo es único y cuenta con bondades específicas, se propuso un método para comparar los distintos prototipos basados en los parámetros de desempeño obtenidos por cada uno de ellos.

De acuerdo con de Ullibarri Galparsoro and Fernández (1998), la comparación de la capacidad predictiva de dos o más pruebas diagnósticas puede realizarse siempre y cuando los parámetros de desempeño de cada prueba, sean calculados usando el mismo conjunto de datos o individuos. Si las pruebas diagnósticas han sido aplicadas al mismo conjunto de individuos, la comparación entre ellas se puede realizar mediante la capacidad predictiva global de las pruebas, calculando el área bajo la curva ROC (Zou et al. 2007). En este orden de ideas la comparación de los diferentes prototipos de algoritmo clasificadores propuesto en el presente trabajo de grado, se llevó a cabo mediante el cálculo del AUC estimada a partir del un unico archivo de datos. Se concluye entonces que el mejor prototipo será el que asegure el AUC más alto.

Puesto que las diferentes propuestas de algoritmo clasificador están divididas en prototipos sin hemograma y prototipos con hemograma, el cálculo de los parámetros de desempeño para cada prototipo se realizó usando el archivo de datos en el cual todos los individuos tenían los resultados la prueba de sangre, la cantidad de registros en este archivo de datos es de 475.

5 Resultados

En este capítulo se presenta el análisis descriptivo de las variables cuantitativas conteo de leucocitos y plaquetas, los parámetros de desempeño de cada uno de los tres prototipos de algoritmos clasificadores, así como la validación interna de los prototipos mediante remuestreo de Bootstrap.

5.1. Análisis descriptivo

El análisis descriptivo es llevado a cabo con la intención de observar el comportamiento de los conteos de leucocitos y plaquetas en las poblaciones de individuos con y sin dengue, estas dos variables cuentan con un tamaño de muestra de 475. En la Tabla **5-1** se encuentran los principales estadísticos descriptivos de las dos variables; del total de individuos a los cuales se les extrajo la muestra de sangre 347(73 %) tenían dengue, mientras que 128 (27 %) no presentaban la enfermedad.

Tabla 5-1: Estadísticos descriptivos conteos de leucocitos y plaquetas

Población	Variable	Min	Max	Media	Mediana	Desv.est	Coef.Var
Dengue	LEUCOCITOS	1100	18200	3986	3400	2262.652	56.7 %
	PLAQUETAS	11500	434000	131000	137000	66763.1	50.9 %
No dengue	LEUCOCITOS	1500	17000	5289	4800	2287.443	43.2 %
	PLAQUETAS	22000	474000	204819	201250	77593.94	37.8 %

Al observar los promedios de los conteos de leucocitos en la población de individuos con dengue y sin dengue, se observa que son bastante diferentes, siendo mucho mayor la media de los conteos de leucocitos en la población de individuos sin dengue ($5289/mm^3$), lo que permite inferir que esta variable puede aportar información a la clasificación de individuos con dengue. De igual manera para la variable conteo de plaquetas se observa que en promedio los conteos de plaquetas en los individuos sanos ($204819/mm^3$) son más altos que en los individuos con dengue ($131000/mm^3$).

En cuanto al rango en el que se observaron los conteos de leucocitos para las dos poblaciones, no son muy diferentes puesto que para los individuos con dengue, los conteos se encuentran entre $1100/mm^3$ y $18200/mm^3$, para los individuos sin dengue los conteos estuvieron entre

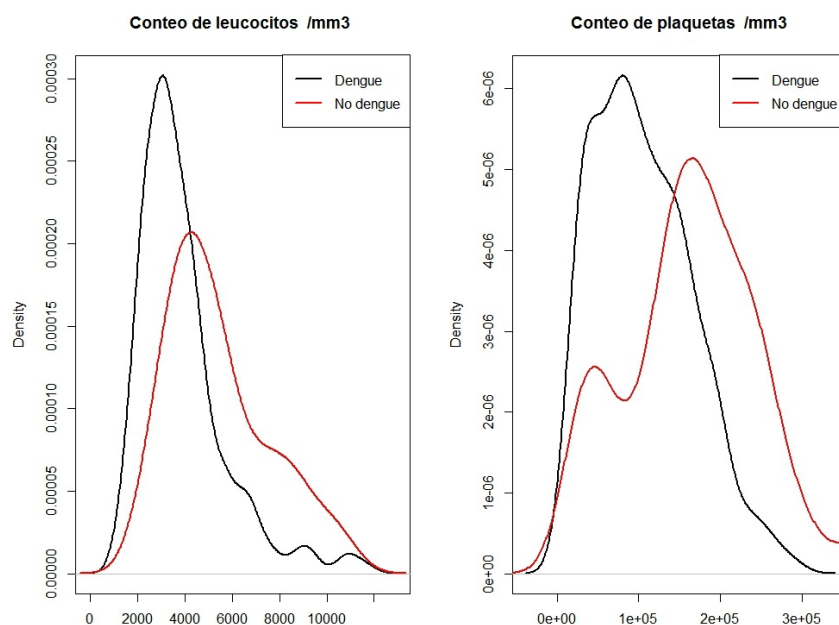


Figura 5-1: Histogramas de las variables conteos de leucocitos y plaquetas.

$1500/mm^3$ y $17000/mm^3$. En los conteos de plaquetas el comportamiento es similar, sin embargo el valor mínimo observado para los conteos de plaquetas en los individuos sin dengue ($22000/mm^3$) es mucho mayor que el valor mínimo observado en los individuos con dengue ($11500/mm^3$).

En cuanto a la variabilidad presentada en las muestras de sangre, se observa que la mayor dispersión presentada tanto en los conteos de leucocitos como en los de plaquetas se dio en los individuos con dengue, este hecho se verifica en la Tabla 5-1 los coeficientes de variación de 56.7 % y 50.9 % respectivamente. En la muestra de individuos sin dengue los coeficientes de variación para conteos de leucocitos fue de 43.2 % y para los conteos de plaquetas fue de 37.8 %, así mismo en la Figura 5-1 se observa que la distribución de estos conteos es bastante amplia.

En la muestra de individuos con dengue el 50 % presentó conteos de leucocitos menores a $3400/mm^3$ mientras que el 50 % restante presentó valores mayores, en la población de individuos sin dengue la mediana de los conteos de leucocitos es mayor a la mediana de los conteos de leucocitos en la población de individuos con dengue ($4800/mm^3$). Para los conteos de plaquetas el comportamiento de las medianas es similar al presentado por los conteos de leucocitos, puesto que la mediana más grande se observó en la población de individuos sin dengue ($13700/mm^3$).

En la Figura 5-1 se observa que la distribución de los conteos de leucocitos en los individuos con dengue es asimétrica, la mayoría de las individuos con dengue presentaron conteos entre los $2000/mm^3$ y $6000/mm^3$, la distribución de los conteos de leucocitos en los individuos sin dengue por otro lado presenta cierto grado de simetría. En los conteos de plaquetas las diferencias entre las distribuciones de los individuos con dengue y sin él son marcadas, se observa que la mayoría de individuos con dengue presentan conteos entre $58000/mm^3$ y $147800/mm^3$ a diferencia de los conteos en los individuos sin dengue los cuales estuvieron entre $121000/mm^3$ y $221000/mm^3$.

5.1.1. Recodificación de las variables conteo de leucocitos y plaquetas

Con base en los estadísticos descriptivos, se observó principalmente que el comportamiento en los conteos de leucocitos y plaquetas varia dependiendo de la población en la cual sean observados. En este orden de ideas, teniendo en cuenta los expuesto en los artículos Low et al. (2011), Díaz et al. (2006), Fernández et al. (2016) y la opinión de cinco expertos en el área de salud con amplia experiencia en el diagnóstico del dengue, se definieron dos puntos de corte, los cuales permiten dicotomizar estas dos variables. Ver Tabla 5-2.

Tabla 5-2: Puntos de corte para conteo de leucocitos y plaquetas

Variable	Punto de corte ($/mm^3$)	Sensibilidad	Especificidad
LEUCOCITOS	4200	75.5 %	68.3 %
PLAQUETAS	165000	68.2 %	63.4 %

Del proceso de clasificación anterior, se procedió a construir la variable **HEMOGRAMA** como se establece en la ecuación (4-21). De esta nueva clasificación la cantidad de individuos con hemograma positivo (H^+) dado estaban enfermos fue de 311, los individuos con hemograma negativo (H^-) dado que fueron clasificados positivos por el Gold Standard fueron 36, mientras que la cantidad de individuos con hemograma positivo (H^+) dado no estaban enfermos fue de 79, por último, los individuos con hemograma negativo (H^-) dado que el Gold Standar arrojó un resultado negativo fueron 49.

5.2. Resultados prototipo I

Inicialmente para este prototipo, el cual esta conformado por 8 categorías de signos y síntomas, las probabilidades se calcularon bajo 3 posibles escenarios: alta endemicidad de la enfermedad, cantidad moderada de individuos con dengue y por último está el escenario en que los casos de dengue sean muy pocos. Para el primer escenario se fijó un valor para la prevalencia 0.5 , en el segundo escenario se estableció un valor de 0.3 y para el último

escenario, el valor fijado fue de 0.1. En la Tabla 5-3 se muestra la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC para cada uno de los tres escenarios.

Tabla 5-3: Parámetros de desempeño del prototipo I bajo los tres escenarios

Escenario	Prevalencia	Punto de corte $P(Y = 1 B_j)$	Sensibilidad	Especificidad	AUC
1	0.5	0.096	66.6 %	59 %	65.9 %
2	0.3	0.288	66.6 %	59 %	65.9 %
3	0.1	0.485	66.6 %	59 %	65.9 %

Con base en los parámetros de desempeño del primer prototipo de algoritmo clasificador obtenidos en bajo los tres escenarios propuestos, se observó que tanto la sensibilidad como la especificidad y AUC obtenidas por el algoritmo, eran invariantes al valor que tomase la prevalencia de la enfermedad $P(Y = 1)$, aunque los valores que tomaban las probabilidades $P(Y = 1|B_j)$ cambiaban dependiendo del escenario en el que se encontrasen.

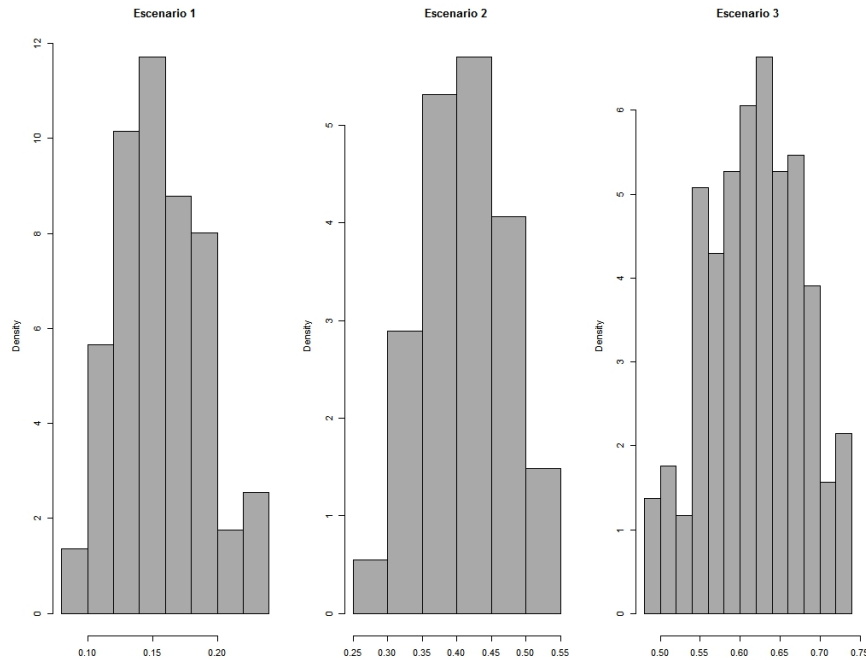


Figura 5-2: Histograma de las probabilidades $P(Y = 1|B_j)$ bajo los tres escenarios

En la Figura 5-2, se presentan los histogramas de las probabilidades calculadas en cada uno de los tres escenarios, se puede apreciar que el valor de la prevalencia en el cálculo de las probabilidades $P(Y = 1|B_j)$, actúa como un factor de escala, modificando solamente el rango en el que se observan las probabilidades más no la capacidad predictiva del prototipo. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la Tabla 5-3 y los histogramas, la validación

subsecuente de los diferentes prototipos de algoritmos clasificadores se llevaron a cabo unicamente para las probabilidades calculadas a partir de una prevalencia del 10 % (0.1), puesto que para los demás escenarios, la capacidad predictiva de los prototipos será la misma.

5.2.1. Validación interna del prototipo I

La primera validación realizada al primer prototipo consta de calcular la sensibilidad, especificidad y el AUC con sus respectivos intervalos de confianza, a partir del archivo de datos con los registros de 475 pacientes.

Tabla 5-4: Medidas de desempeño estimadas para el prototipo I

Medida de desempeño	Prototipo I		Prototipo I + hemograma	
	Valor	IC 95 %	Valor	IC 95 %
Sensibilidad	0.666	0.446; 0.885	0.642	0.591; 0.692
Especificidad	0.590	0.553; 0.628	0.656	0.573; 0.738
AUC	0.659	0.624; 0.693	0.708	0.659; 0.756
Punto de corte	0.096		$\delta_1 = 0.161; \delta_2 = 0.129$	

En la Tabla 5-4 se encuentran los parámetros de desempeño para el primer prototipo. Este prototipo contó con una capacidad predictiva o área bajo la curva ROC de 65.9 % (IC 95 %: [62.4 – 69.3]), esto quiere decir que si llegase un individuo enfermo con dengue y un individuo sano, este primer prototipo tendría una probabilidad de 65.9 % de clasificar correctamente a ambos individuos. La sensibilidad alcanzada fue de 66.6 % (IC 95 % : 44.6 – 88.5), entre todos los individuos enfermos el prototipo I clasificó correctamente al 66.6 % y del total de individuos sanos clasificó correctamente al 59 %.

Al adicionar el resultado del hemograma al prototipo I, el área bajo la curva ROC (AUC) fue de 70.8 % (IC 95 %: [65.9 %; 75.6 %]), y la sensibilidad alcanzada por el punto de corte ($P(Y = 1|H^+B_j) = 0.147$) fue de un 64.4 % (IC 95 %: [59.1 %; 0.692 %]), a su vez la proporción de individuos enfermos correctamente clasificados por este nuevo punto de corte es de 65.6 % (IC 95 %:[57.3 %; 73,8 %]). Los resultados de esta primera validación muestran que la capacidad predictiva de este primer prototipo se ve afectada positivamente al introducir el resultado del hemograma puesto que el AUC aumenta al igual que lo hace la especificidad.

El punto de corte para la probabilidad de tener dengue dado que el individuo presentó la B_j ésima combinación de categorías de signos y síntomas, o $P(Y = 1|B_j)$, que maximiza la sensibilidad y la especificidad para el prototipo I sin hemograma fue de 0,096. Para el prototipo I con hemograma se tienen dos puntos de corte para las probabilidades: $P(Y = 1|B_j, H^+) = \delta_1$ y $P(Y = 1|B_j, H^-) = \delta_2$, de estos dos valores $\delta_1 = 0,161$ se puede interpretar

como el punto de corte que maximiza la sensibilidad y especificidad del prototipo al momento de clasificar un individuo con dengue y hemograma positivo, análogamente $\delta_2 = 0,130$ es el valor que maximiza la sensibilidad y especificidad del prototipo al momento de clasificar a un individuo con dengue y hemograma negativo. Estos dos puntos de corte (δ_1, δ_2) son usados para aumentar la capacidad de clasificación del prototipo cuando se cuenta con el resultado del hemograma, como se observó en la Tabla 5-4 el área bajo la curva ROC aumentó después de adicionar el hemograma.

5.2.2. Validación del prototipo I usando remuestreo

El procedimiento remuestreo realizado para la validación de este prototipo con y sin hemograma, contó con un total de $B = 1000$ muestras, en cada una de ellas se calcularon las sensibilidades e especificidades de todos los posibles puntos de corte para construir la curva ROC no paramétrica y estimar su área bajo la curva usando el método trapezoidal (Hanley and McNeil 1982).

Tabla 5-5: Medidas de desempeño estimadas para el prototipo I por remuestreo

	Prototipo I		Prototipo I + hemograma	
Medida de desempeño	Valor	IC 95 %	Valor	IC 95 %
Sensibilidad	0.665	0.630; 0.700	0.635	0.582; 0.687
Especificidad	0.592	0.538; 0.646	0.677	0.586; 0.767
AUC	0.656	0.622; 0.691	0.663	0.6105; 0.7162
Punto de corte	0.096		$\delta_1 = 0.161; \delta_2 = 0.129$	
	EE	Sesgo	EE	Sesgo
Sensibilidad	0.017	0.001	0.02	0.007
Especificidad	0.02	0.02	0.04	-0.01
AUC	0.003	0.03	0.02	-0.03

En la Tabla 5-5 se presentan las medidas de desempeño calculadas a partir del remuestreo. El prototipo I sin hemograma obtuvo una sensibilidad de 66.5 % (IC 95 %: [63 % – 70 %]) y una especificidad de 59.2 % (IC 95 %:[53, 8 % – 64, 6 %]), tanto la sensibilidad como la especificidad obtenidas corresponden al promedio de las sensibilidades y especificidades calculadas en las 1000 muestras. En promedio, la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo según el estado de la enfermedad fue de 65.6 % (IC 95 %: [63, 2 % – 69, 1 %]) para el prototipo I sin hemograma.

Al adicionar el resultado del hemograma al prototipo I, la sensibilidad promedio alcanzada fue de un 63,5 %, su intervalo de confianza Bootstrap del 95 % es de [58, 2 % – 68, 7 %]. Este prototipo en promedio clasificó adecuadamente al 67,7 % de los individuos sanos con un

intervalo de confianza Bootstrap del 95 % de [58,6 % – 76,7 %]. Es importante notar que al adicionar el hemograma este prototipo aumenta su capacidad para clasificar correctamente a los individuos enfermos y esto se traduce en un aumento del área bajo la curva ROC 66.3 % (IC 95 %: [61,05 % – 71,6 %]), este aumento en el AUC a pesar de la leve disminución en la sensibilidad, se debe a que el aumento en la especificidad fue más marcado que la disminución en la sensibilidad.

Los parámetros de desempeño de este primer prototipo calculados por remuestreo de Bootstrap de la Tabla 5-5, presentan errores estándar (EE) mínimos y los sesgos que son la diferencia entre la medida de desempeño Bootstrap y la estimada a partir del archivo de datos presentan diferencias mínimas, lo cual muestra que las estimaciones Bootstrap son consistentes y que sus aproximaciones son asintóticas a los estadísticos de primer orden obtenidos con el remuestreo.

5.3. Resultados prototipo II

El prototipo II está conformado por un total de 12 síntomas asociados a la presencia de la enfermedad, estos fueron seleccionados con base en los resultados obtenidos después de aplicar la prueba de la Chi-cuadrado para asociación de variables. Se contaba con un total de 4096 combinaciones entre la presencia o ausencia de estos síntomas, lo que implica una cantidad igual de probabilidades Bayesianas $P(Y = 1|B_j)$. El aumento de la cantidad de síntomas incrementa únicamente la carga computacional necesaria para realizar los conteos de individuos y calcular las probabilidades predictivas.

5.3.1. Validación interna del prototipo II

La primera validación llevada a cabo a este segundo prototipo consta de calcular la sensibilidad, especificidad y el AUC con sus respectivos intervalos de confianza, a partir del archivo de datos con los registros de 475 pacientes.

Tabla 5-6: Medidas de desempeño estimadas para el prototipo II

	Prototipo II		Prototipo II + hemograma	
Medida de desempeño	Valor	IC 95 %	Valor	IC 95 %
Sensibilidad	0.672	0.643; 0.700	0.760	0.728; 0.7933
Especificidad	0.677	0.646; 0.707	0.724	0.688; 0.758
AUC	0.720	0.705; 0.749	0.811	0.787; 0.834
Punto de corte	0.101		$\delta_1 = 0.098; \delta_2 = 0.092$	

La Tabla 5-4 contiene los parámetros de desempeño estimados para el prototipo II. Este prototipo presentó una capacidad predictiva o área bajo la curva ROC de 72 % (IC 95 %:

$[0.705 - 0.749]$). La proporción de individuos con dengue correctamente clasificada fue de 67.2 % (IC 95 % : $[64.3 - 70.0]$); en la población de individuos no enfermos el prototipo II clasificó correctamente al 67.7 % (IC 95 % : $[64,6 - 70.7]$).

Al actualizar las probabilidades con el resultado del hemograma, el área bajo la curva ROC (AUC) incrementó hasta alcanzar un 81.1 % (IC 95 % $[78,7 \%; 83,4 \%]$), este mismo comportamiento se observó en la sensibilidad alcanzada por el prototipo (76 % IC 95 %: $[72,8 \%; 79,3 \%]$) y en la especificidad o proporción de individuos sanos correctamente clasificados por el prototipo 72.4 % (IC 95 %: $[68,8 \%; 75,8 \%]$). A la luz de estos nuevos resultados, el prototipo II mejora notablemente la capacidad de clasificar a los individuos correctamente, indicando que la adición del hemograma aumenta el desempeño del prototipo.

5.3.2. Validación del prototipo II por remuestreo

El remuestreo de Bootstrap realizado para la validación de este prototipo contó con un total de $B = 1000$ iteraciones, para cada parámetro de desempeño se usó el estimador puntual Bootstrap (promedio) y su respectivo intervalo de confianza para el estimador puntual Bootstrap, incluyendo al área bajo la curva ROC (AUC).

Tabla 5-7: Medidas de desempeño estimadas para el prototipo II por remuestreo

	Prototipo II		Prototipo II + hemograma	
Medida de desempeño	Valor	IC 95 %	Valor	IC 95 %
Sensibilidad	0.663	0.627; 0.698	0.742	0.709; 0.774
Especificidad	0.694	0.657; 0.729	0.723	0.687; 0.759
AUC	0.672	0.526; 0.705	0.798	0.780; 0.815
Punto de corte	0.101		$\delta_1 = 0.098; \delta_2 = 0.092$	
Medida de desempeño	EE	Sesgo	EE	Sesgo
Sensibilidad	0.02	-0.008	0.01	-0.017
Especificidad	0.01	0.017	0.02	-0.001
AUC	0.07	-0.048	0.005	-0.013

En la Tabla 5-7 aparecen las medidas de desempeño estimadas para el prototipo II a partir del remuestreo. Esta propuesta de algoritmo clasificador sin adicionar el resultado del hemograma contó con una sensibilidad media de 66.3 % (IC 95 %: $[62,7 \% - 69,8 \%]$) y una especificidad media de 69.4 % (IC 95 %: $[65,7 \% - 72,9 \%]$) en el total de remuestreos llevados a cabo. La probabilidad promedio de clasificar correctamente a un individuo según el estado de la enfermedad fue de 67.2 % (IC 95 %: $[52,6 \% - 70,5 \%]$) para el prototipo II sin hemograma.

El prototipo II con hemograma, alcanzó una sensibilidad promedio de un 74.2 %, su intervalo de confianza Bootstrap del 95 % es de [70.9 % – 77,4 %]. Esta propuesta de algoritmo clasificador en los 1000 remuestreos clasificó adecuadamente en promedio al 72.3 % de los individuos sanos con un intervalo de confianza Bootstrap del 95 % de [68,7 % – 75,9 %], por otro lado la capacidad general del prototipo II para clasificar correctamente a los individuos enfermos y sanos, es decir, el área bajo la curva ROC promedio fue de 79.8 % (IC 95 % : [78 % – 81,5 %]) .

Los parámetros de desempeño de esta segunda propuesta de algoritmo clasificador, calculados por remuestreo de Bootstrap de la Tabla 5-7, presentan errores estándar (EE) mínimos y los sesgos de cada uno de ellos presentan diferencias mínimas, lo cual muestra que las estimaciones Bootstrap son consistentes.

5.4. Resultados prototipo III

El prototipo III está conformado por las 8 categorías de signos y síntomas que fueron conformadas por los expertos en diagnóstico del dengue. Al asumir que la proporción de individuos con dengue es una variable aleatoria continua que toma valores en el espacio paramétrico $[0, 1]$ y cuenta con una distribución $Beta(1; 1)$ que permite modelar su comportamiento de manera uniforme, el Teorema de Bayes brinda la posibilidad de combinar esta información sobre el parámetro de interés con la función de verosimilitud asociada a la muestra, con el fin de estimar la probabilidad de tener la enfermedad del dengue en cada una de las posibles combinaciones de categorías de signos y síntomas.

5.4.1. Validación interna prototipo III

La primera validación interna desarrollada para el prototipo III, mostró que este prototipo clasificó correctamente a aproximadamente el 72 % de los individuos con dengue (IC 95 %: [68.7 %- 75.06 %]), con respecto a la la sensibilidad alcanzada, el prototipo III clasificó adecuadamente al 60.3 % (IC 95 %: [54.9 %-65.6 %]) de los individuos sanos. Este prototipo resulta ser más eficiente para clasificar individuos con dengue. En la Tabla 5-8 se encuentran los resultados de esta primera validación.

Tabla 5-8: Medidas de desempeño estimadas para el prototipo III

Medida de desempeño	Prototipo III		Prototipo III + hemograma	
	Valor	IC 95 %	Valor	IC 95 %
Sensibilidad	0.722	0.687; 0.756	0.858	0.820; 0.895
Especificidad	0.603	0.549; 0.656	0.520	0.432; 0.607
AUC	0.720	0.687; 0.751	0.738	0.691; 0.783
Punto de corte	0.65		$\delta_1 = 0.570; \delta_2 = 0.513$	

El área bajo la curva ROC estimada para el prototipo III fue de 72 % (IC 95 %: [68.7 %-75.1 %]), lo cual indica que la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo febril según el verdadero estado de la enfermedad usando únicamente el cuadro clínico presentado al momento de la consulta es de 72 %. Cuando se adicionó el resultado del hemograma al prototipo III, se produjo un aumento considerable 85.8 % IC(95 %: [82 %-89.5 %]) en la cantidad de pacientes con dengue correctamente clasificados, sin embargo la especificidad decrece en igual medida llegando a un 52 % (IC 95 %: [43.2 %-60.7 %]), esto debido a que las probabilidades asociadas a las combinaciones que están por encima del punto de corte acumulan una mayor cantidad de individuos sanos. El intervalo de confianza para la especificidad presenta una gran amplitud con respecto a los demás, indicando una mayor dispersión en la proporción de individuos sanos correctamente clasificados; la capacidad predictiva o AUC del prototipo III aumentó después de actualizar las probabilidades posteriores de cada combinación con el resultado del hemograma a un 73.8 % (IC 95 %: [69.1 %-78.3 %]), aunque a simple vista este aumento no es significativo.

5.4.2. Validación del prototipo III por remuestreo

Los parámetros de desempeño estimados por la técnica de remuestreo en la Tabla 5-9, muestran que el prototipo III sin hemograma presentó una sensibilidad promedio de 64.6 % (IC 95 %: [44.5 %;85.8 %]) siendo inferior a la calculada en la Tabla 5-8. Adicionalmente se observa que la longitud del intervalo de confianza Bootstrap del 95 % es considerablemente grande, un comportamiento similar fue observado en la especificidad 60.8 % (IC 95 %: [38.6 %-83.1 %]). En la Tabla 5-9 se encuentran también los errores estándar para las estimaciones de estos parámetros en los 1000 remuestreos, es de notar que las desviaciones de estos dos parámetros en particular son bastante grandes a comparación de las calculadas en las Tablas 5-5 y 5-7.

La probabilidad promedio de clasificar a un individuo febril correctamente para esta propuesta de algoritmo clasificador sin contar con el resultado del hemograma fue de 65.2 % (IC 95 %:[60 %;70.5 %]), siendo menor a la obtenida por este mismo prototipo en la validación realizada en la Tabla 5-8, al adicionar de manera secuencial el resultado del hemograma la

Tabla 5-9: Medidas de desempeño estimadas para el prototipo III por remuestreo de Bootstrap

	Prototipo III		Prototipo III + hemograma	
Medida de desempeño	Valor	IC 95 %	Valor	IC 95 %
Sensibilidad	0.646	0.445; 0.858	0.884	0.850; 0.918
Especificidad	0.608	0.386; 0.831	0.496	0.405; 0.585
AUC	0.652	0.599; 0.705	0.765	0.714; 0.817
Punto de corte	0.65		$\delta_1 = 0.570; \delta_2 = 0.513$	
	EE	Sesgo	EE	Sesgo
Sensibilidad	0.10	-0.076	0.017	0.026
Especificidad	0.12	0.005	0.045	0.03
AUC	0.02	-0.048	0.026	0.027

capacidad predictiva del prototipo esta aumenta a 76.5 % (IC 95 %:[71.4 %;81.7 %]), al igual que lo hizo la capacidad predictiva de los demás prototipos de algoritmo clasificador y los parámetros de desempeño, a excepción de la especificidad.

Los parámetros que permiten juzgar los estimadores calculados a partir de los remuestreos de Bootstrap se encuentran en la Tabla 5-9, como se mencionó anteriormente los errores estándar calculados a partir de las 1000 sensibilidades y especificidades son bastante grandes, sin embargo el sesgo de cada parámetro continua siendo despreciable.

5.5. Resultados prototipo IV

El prototipo IV esta conformado por 11 síntomas y una categoría de signos y síntomas al igual que el prototipo II. La aplicación del Teorema de Bayes para el caso continuo le permite a este algoritmo clasificar con mayor precisión los individuos enfermos y a los sanos. Mediante remuestreos Bootstrap se estimaron los parámetros de desempeño para este prototipo.

5.5.1. Validación interna del prototipo IV

La selección de los signos y síntomas mediante la prueba Chi-cuadrada resultó en una mejora considerable en la capacidad predictiva del algoritmo clasificador, como se vió con el prototipo II, era de esperarse que para esta nueva propuesta el comportamiento fuera el mismo o incluso mejor. En la Tabla 5-10 se encuentran los parámetros de desempeño para el prototipo IV calculados a partir del archivo de datos con 459 registros.

En ésta primera validación el prototipo IV alcanzó una sensibilidad de 75.7 % (IC 95 %:[73.1 %;78.2 %]) superando a la obtenida por el prototipo II (66.3 %). La especificidad fue de

Tabla 5-10: Medidas de desempeño estimadas para el prototipo IV

Medida de desempeño	Prototipo IV		Prototipo IV + hemograma	
	Valor	IC 95 %	Valor	IC 95 %
Sensibilidad	0,757	< 0.731; 0.782 >	0,813	< 0.783; 0.842 >
Especificidad	0,816	< 0.790; 0.841 >	0,882	< 0.856; 0.907 >
AUC	0,853	< 0.836; 0.869 >	0,903	< 0.886; 0.920 >
Punto de corte	0,54		$\delta_1 = 0.510; \delta_2 = 0.514$	

un 81.6 % (IC 95 %: [79 %;84.1 %]) siendo la más alta observada en comparación con todos los demás prototipos sin hemograma, su área bajo la curva ROC aproximada por el método trapezoidal es de 85.3 % (IC 95 %: [83.6 %-86.9 %]), esto implica que si llegasen un individuo sano y un individuo enfermo, este prototipo tendría una probabilidad aproximada de 85.3 % de clasificar correctamente a ambos individuos según el estado de la enfermedad. Al adicionar el resultado del hemograma al prototipo IV la sensibilidad incrementa aún mas, llegando a 81.3 % (IC 95 %: [78.3 %;84.2 %]) de individuos enfermos correctamente clasificados, es importante notar que la especificidad 88.2 % (IC 95 %: [85.6 %;90.7 %]) es más alta que la sensibilidad, esto quiere decir que este prototipo clasifica con mayor precisión a los individuos enfermos. La capacidad predictiva global para este prototipo aumento a 90.3 % (IC 95 %: [88.6 %;92.0 %]) después de haber agregado el resultado del hemograma, este AUC es la más alta observada en las validaciones de los diferentes prototipos de algoritmos clasificadores.

5.5.2. Validación del prototipo IV por remuestreo

Tabla 5-11: Medidas de desempeño estimadas para el prototipo IV por remuestreo de Bootstrap

Medida de desempeño	Prototipo IV		Prototipo IV + hemograma	
	Valor	IC 95 %	Valor	IC 95 %
Sensibilidad	0.74	0.685; 0.795	0.779	0.747; 0.810
Especificidad	0.84	0.780; 0.901	0.894	0.870; 0.918
AUC	0.85	0.827; 0.873	0.906	0.879; 0.934
Punto de corte	0.65		$\delta_1 = 0.510; \delta_2 = 0.514$	
Medida de desempeño	Prototipo III		Prototipo III + hemograma	
	EE	Sesgo	EE	Sesgo
Sensibilidad	0.03	-0.017	0.016	-0.034
Especificidad	0.009	0.001	0.012	0.012
AUC	0.016	-0.003	0.002	0.003

Los resultados de los parámetros de desempeño del prototipo IV a través de los 1000 remuestreos, ofrecen una perspectiva general del posible desempeño que este algoritmo clasificador pudiese tener en otro conjunto de datos diferente al que se ha utilizado para realizar los cálculos. Los parámetros de desempeño estimados como un promedio en los remuestreos se encuentran en la Tabla 5-11, de aquí se puede observar que para el prototipo IV sin hemograma la sensibilidad promedio fue de 74 % (IC 95 %: [68.5 %-79.5 %]), simultáneamente la especificidad promedio alcanzó un valor de 84 % (IC 95 %: [78.0 %-90.1 %]) y su área bajo la curva ROC fue de 85 % (IC: [82.7 %-87.3 %]). A pesar de no contar con la información de la prueba de sangre este prototipo logra una capacidad predictiva aceptable.

Al igual que los prototipos I, II y III cuando el resultado del hemograma es agregado mediante la secuencialidad de la formula de Bayes, los parámetros de desempeño tienden a incrementarse y este prototipo no es la excepción; los 1000 remuestreos de Bootstrap realizados mostraron que la capacidad predictiva de este prototipo con hemograma en promedio fue de 90.6 % (IC 95 %: [87.9 %;93.4 %]), en otras palabras, este algoritmo posee una probabilidad de clasificar correctamente a un individuo como enfermo o sano de 90.6 %, siendo la más alta de todos los demás prototipos. Esta estimación es consistente con la realizada en la Tabla 5-10 puesto que la diferencia entre el parámetro estimado en el archivo de datos con el estimado en los remuestreos es mínima, este hecho se verifica en la Tabla 5-11 al observar el sesgo entre estas dos estimaciones. Los remuestreos indican que el prototipo IV con hemograma clasifica correctamente en promedio al 77.9 % (IC 95 %: [74,7 %-81 %]) del total de individuos enfermos, del mismo modo, la proporción promedio de individuos sanos correctamente clasificados en los remuestreos es de 89.4 % (IC 95 %:[87,9 %-93,4 %]), ya que la especificidad es mayor que la sensibilidad, se puede decir que el prototipo IV clasifica con mayor eficiencia los individuos no enfermos.

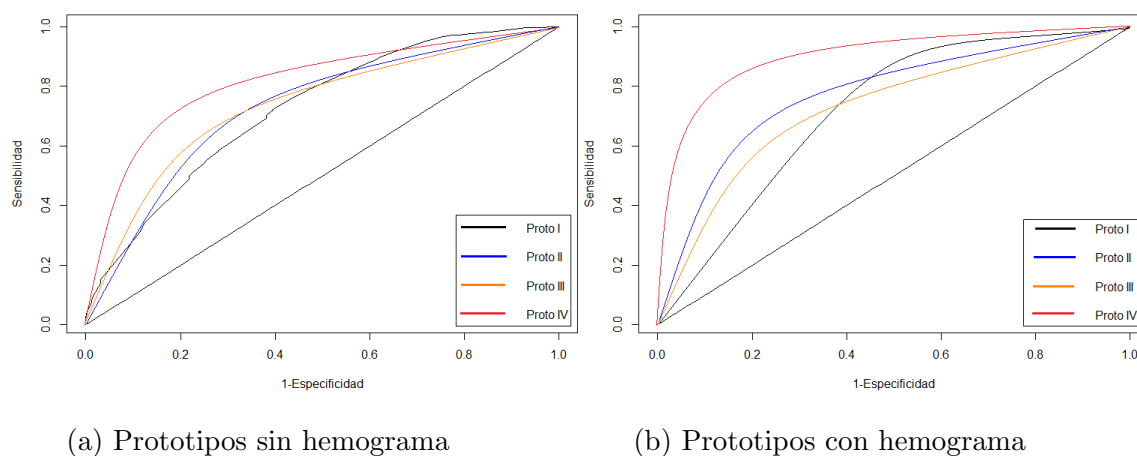
5.6. Comparación entre los diferentes prototipos de algoritmo clasificador

Cada prototipo de algoritmo clasificador propuesto en el presente trabajo de grado, cuenta con características únicas que le permiten obtener ventajas en posibles escenarios donde deban desempeñarse, es decir, es posible que para el archivo de datos con el cual se validaron los prototipos el mejor desempeño lo obtuviese el prototipo IV, es de esperar que si se validara este mismo prototipo en otro archivo de datos recolectados bajo otras condiciones los resultados fueran similares, pero no necesariamente debe suceder esto, puede darse el caso en que el prototipo I alcance una capacidad discriminatoria aun mayor que la del prototipo IV, posiblemente porque en ese nuevo archivo de datos los individuos presentaron signos o síntomas que no se encontraban entre los 12 del prototipo IV. Por lo anterior,

la comparación entre los prototipos se realizó con el propósito de ilustrar el cambio en la capacidad predictiva de ellos al variar los insumos de entrada (signos, síntomas o categorías de de signos y síntomas).

El prototipo I presentó la menor área bajo la curva ROC (66.6 %) por lo que su capacidad para clasificar a los individuos no es muy buena, por otro lado el prototipo II contó con un AUC 72 % mayor a la del prototipo I; entre los prototipos III y IV el AUC máxima fue obtenida por el IV llegando a 85.3 %. En general para cada una de las propuestas de algoritmos clasificadores al adicionar el resultado del hemograma, como se observa en la Figura 5-3 (b) hay un incremento en la capacidad predictiva, en algunos este incremento es más marcado que en otros y tiene un efecto directo sobre la especificidad de los prototipos, como se observó en la validación del prototipo II el cual presentó un incremento en su área bajo la curva ROC de aproximadamente 10 puntos porcentuales, esto es, el AUC fue 67.2 % y al adicionar el resultado del hemograma aumento a 79.8 %.

Figura 5-3: Curvas ROC



Un hecho bastante interesante observado en los resultados, es el cambio que presenta el AUC de los prototipos que hacen uso del Teorema de Bayes para el caso continuo, y a los cuales se les designó como distribución a priori una $Beta(1; 1)$ con respecto a los prototipos que tienen la forma discreta del Teorema de Bayes. En el caso del prototipo I sin hemograma su AUC fue de 65.9 % mientras que el AUC del prototipo III llegó a un 72 %, de esta misma manera se observa un cambio en el AUC de estos dos prototipos cuando se les adiciona el resultado del hemograma 70.8 % y 73.8 % respectivamente. En los prototipos II y IV estas diferencias son más notables, tanto para los que no cuentan con el resultado del hemograma como para los que si lo hacen, el prototipo II sin hemograma contó con un AUC de 72 % mientras que el prototipo IV alcanzó un AUC de 85.3 %, cuando se les adiciona el hemograma a ambos

prototipos, el primero de ellos aumenta su AUC hasta llegar a 81.1% a su vez el AUC del segundo prototipo aumenta hasta 90.3% siendo el más grande observada en todos los demás prototipos con hemograma (Ver **5-3**).

6 Conclusiones y Recomendaciones

El uso de procedimientos propios del enfoque Bayesiano de la estadística facilitó de manera significativa la construcción de reglas de clasificación que permitan diagnosticar la enfermedad del dengue con alta precisión; la flexibilidad otorgada por este enfoque permitió condensar la experiencia de diferentes expertos en el área de salud pública para mejorar las capacidades clasificadoras de los prototipos, de esta manera los diferentes prototipos propuestos tienen en consideración factores que no se limitan únicamente a la forma, estructura, limitaciones, etc. Que pueda tener la muestra de individuos y que son vitales al momento de realizar el diagnóstico de la enfermedad.

La metodología propuesta en el presente trabajo de grado no está limitada únicamente a la construcción de algoritmos para diagnosticar pacientes con dengue, por el contrario es susceptible de ser implementada para diseñar y validar distintos tipos de algoritmos enfocados a diagnosticar cualquier tipo de enfermedad con un cuadro clínico definido.

La técnica de remuestreo (Bootstrap) resultó ser una herramienta muy valiosa para obtener una primera aproximación del rendimiento que pudiesen alcanzar los 4 prototipos en trabajo de campo. El remuestreo permitió validar los prototipos de algoritmo clasificador propuestos ante la ausencia de un segundo conjunto de datos independiente al archivo de datos usado para calcular las probabilidades predictivas o posteriores. Las estimaciones realizadas por este método mostraron ser consistentes por lo que puede inferirse que el desempeño de los prototipos cuando sean puestos a prueba con otro archivo de datos, o en consulta con pacientes febriles, será similar al observado en los resultados del presente trabajo de grado.

Cada prototipo de algoritmo clasificador cuenta con cualidades propias, las cuales provienen de la experiencia aportada por los expertos en la selección de los signos y síntomas que debían hacer parte de cada uno de ellos. En efecto el prototipo I cuenta con 8 categorías que agrupan la mayor cantidad de signos y síntomas asociados a la enfermedad del dengue; en las validaciones llevadas a cabo a este prototipo sus parámetros de desempeño fueron los más bajos, en comparación a los parámetros obtenidos por el prototipo IV conformado por 12 signos y síntomas, sin embargo si a consulta con el médico llegase algún individuo febril que no tenga ninguno de los 12 signos y síntomas presentes en el prototipo IV, este no podría ser clasificado por el algoritmo, aunque posea la tasa de clasificación correcta más alta, pero sí podría ser clasificado usando el prototipo I. No obstante los signos y síntomas

del prototipo IV fueron seleccionados mediante la prueba Chi-cuadrado al presentar una fuerte asociación con el diagnóstico final de la enfermedad, en consecuencia la capacidad predictiva de este prototipo al ser validado con el mismo archivo de datos puede ser la razón por la cual presente una alta probabilidad de clasificar a los individuos correctamente, sin embargo la metodología propuesta para crear los prototipos permite que los signos y síntomas puedan cambiar dependiendo del entorno en el que se desenvuelva el prototipo.

La adición del hemograma a los prototipos tuvo un efecto positivo en cada uno de ellos teniendo un impacto mayor en la capacidad predictiva de los prototipos II y IV. Esta variable juega un papel muy importante en el diagnóstico del dengue y gracias a la naturaleza secuencial del Teorema de Bayes fue posible agregarla a los 4 prototipos de algoritmo clasificador.

La concepción final que se tiene acerca de los prototipos de algoritmo clasificador es que las probabilidades posteriores continuas puedan ser actualizadas frecuentemente ante la aparición de nuevos casos de dengue y no dengue confirmados, los prototipos III y IV hacen uso del Teorema de Bayes para el caso continuo y pueden fácilmente cumplir con esta condición. Para el presente trabajo de grado no se contó con información externa que pudiese ser usada como información a priori sobre la probabilidad de tener dengue para cada uno de las 2^n combinaciones, por esta razón se usó una distribución a priori conjugada no informativa $Beta(1; 1)$ para calcular las probabilidades, y aunque se obtuvo una mejora en los parámetros de desempeño de los prototipos III y IV pudo haber sido mayor, si se hubiese tenido algún tipo de información externa que permitiese elicitar una distribución a priori informativa $Beta(a, b)$ para cada combinación, en lugar de utilizar la distribución $Beta(1; 1)$. Se dejó entonces planteada la metodología que debe ser seguida en caso de contar con información externa.

A la luz de los resultados obtenidos por los 4 prototipos, se recomienda para trabajos posteriores, realizar un estudio para validar externamente cada uno de los prototipos de algoritmos clasificadores propuestos y proponer una prueba formal estadística para comparar las capacidades predictivas de los prototipos. También se recomienda proponer un estudio mediante el cual se pueda definir los signos y síntomas que permitan maximizar los parámetros de desempeño del prototipo que mejor se ajuste, pues se vio en los prototipos I y II que al cambiar los signos y síntomas que conforman las combinaciones, la capacidad predictiva de los prototipos puede variar considerablemente.

Bibliografía

- Akobeng, A. K. (2007), 'Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves', *Acta paediatrica* **96**(5), 644–647.
- Becker, K. et al. (2001), 'Interpretación del hemograma', *Revista chilena de pediatría* **72**(5), 460–465.
- Bedoya, H. & Correa, J. (2002), *Dengue Y Fiebre Amarilla*, Vol. 1, ASCOFAME, Medellin.
- Berger, J. O. (2013), *Statistical decision theory and Bayesian analysis*, Springer Science & Business Media, New York.
- Bolstad, W. M. (2007), *Introduction to Bayesian statistics*, second edn, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
- Box, G. E. & Tiao, G. C. (1992), *Bayesian inference in statistical analysis*, Vol. 1, first edn, John Wiley & Sons, New York.
- Campuzano, G. (1998), 'El hemograma', *Med. lab* **8**(1), 19–32.
- Canavos, G. C. & Medal, E. G. U. (1987), *Probabilidad y estadística*, McGraw Hill.
- Capurro, D. & Rada, G. (2007), 'El proceso diagnóstico', *Revista médica de Chile* **135**(4), 534–538.
- Cortes, C. & Mohri, M. (2005), Confidence intervals for the area under the roc curve, in 'Advances in neural information processing systems', pp. 305–312.
- da Costa, V. G., Marques-Silva, A. C. & Moreli, M. L. (2014), 'A meta-analysis of the diagnostic accuracy of two commercial ns1 antigen elisa tests for early dengue virus detection', *PloS one* **9**(4), e94655.
- Dawid, A. P. (1979), 'Conditional independence in statistical theory', *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* pp. 1–31.
- de Ullibarri Galparsoro, L. & Fernández, P. (1998), 'Curvas roc', *Atención Primaria en la Red* **5**(4), 229–35.

- Díaz, F. A., Martínez, R. A. & Villar, L. A. (2006), 'Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad.', *Biomédica* **26**(1), 22–30.
- Fernández, E., Smieja, M., Walter, S. D. & Loeb, M. (2016), 'A predictive model to differentiate dengue from other febrile illness', *BMC infectious diseases* **16**(1), 694.
- Fernández, P. & Díaz, S. P. (2003), 'Pruebas diagnósticas', *Cad Aten Primaria* **10**(1), 120–4.
- Fox, J. (2002), 'Bootstrapping regression models', *An R and S-PLUS Companion to Applied Regression: A Web Appendix to the Book. Sage, Thousand Oaks, CA. URL <http://cran.r-project.org/doc/contrib/Fox-Companion/appendix-bootstrapping.pdf>*.
- Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S. & Rubin, D. B. (2014), *Bayesian data analysis*, Vol. 2, Chapman & Hall/CRC Boca Raton, FL, USA.
- Gonçalves, L., Subtil, A., Oliveira, M. R. & Bermudez, P. (2014), 'Roc curve estimation: An overview', *REVSTAT-Statistical Journal* **12**(1), 1–20.
- Hanley, J. A. & McNeil, B. J. (1982), 'The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (roc) curve.', *Radiology* **143**(1), 29–36.
- Lalkhen, A. G. & McCluskey, A. (2008), 'Clinical tests: sensitivity and specificity', *Continuing education in anaesthesia, critical care & pain* **8**(6), 221–223.
- Ledesma, R. (2008), 'Introducción al bootstrap. desarrollo de un ejemplo acompañado de software de aplicación', *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* **4**(2), 51–60.
- Low, J. G., Ong, A., Tan, L. K., Chaterji, S., Chow, A., Lim, W. Y., Lee, K. W., Chua, R., Chua, C. R., Tan, S. W. et al. (2011), 'The early clinical features of dengue in adults: challenges for early clinical diagnosis', *PLoS neglected tropical diseases* **5**(5), e1191.
- Moons, S. B. H. M. E. S. A. D. G. D.-L. D. G. K. (2003), 'External validation is necessary in prediction research:: A clinical example', *Journal of Clinical Epidemiology* **56**.
URL: [http://gen.lib.rus.ec/scimag/index.php?s=10.1016/s0895-4356\(03\)00207-5](http://gen.lib.rus.ec/scimag/index.php?s=10.1016/s0895-4356(03)00207-5)
- Organization, W. H. (2012), 'Global strategy for dengue prevention and control', *Geneva: World Health Organization*.
- Padilla, J. C., Rojas, D. P. & Gómez, R. S. (2012), *Dengue en Colombia: epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia*, Guías de Impresión Ltda.
- Pepe, M., Longton, G. & Janes, H. (2009), 'Estimation and comparison of receiver operating characteristic curves', *The Stata Journal* **9**(1), 1.
- Podgorelec, V., Kokol, P., Stiglic, B. & Rozman, I. (2002), 'Decision trees: an overview and their use in medicine', *Journal of medical systems* **26**(5), 445–463.

- Press, S. J. (2009), *Subjective and objective Bayesian statistics: principles, models, and applications*, Vol. 590, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
- Sáenz, E., Maranda, L. & González, L. (2001), 'Adecuación de la definición de casos sospechosos de dengue, basado en la asociación de síntomas y signos según los registros médicos, costa rica, 1998', *Revista Costarricense de Ciencias Médicas* **22**(3-4), 131–140.
- Salech, F., Mery, V., Larrondo, F. & Rada, G. (2008), 'Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados', *Revista médica de Chile* **136**(9), 1208–1208.
- Shu, P.-Y. & Huang, J.-H. (2004), 'Current advances in dengue diagnosis', *Clinical and diagnostic laboratory immunology* **11**(4), 642–650.
- Silva Ayçaguer, L. C. & Benavides Rodríguez, A. (2003), 'Apuntes sobre subjetividad y estadística en la investigación en salud', *Revista Cubana de Salud Pública* **29**(2), 170–173.
- Solanas, A. & Olivera, V. (1992), 'Bootstrap: fundamentos e introducción a sus aplicaciones', *Anuario de psicología/The UB Journal of psychology* (55), 143–154.
- Stanaway, J. D., Shepard, D. S., Undurraga, E. A., Halasa, Y. A., Coffeng, L. E., Brady, O. J., Hay, S. I., Bedi, N., Bensenor, I. M., Castañeda-Orjuela, C. A. et al. (2016), 'The global burden of dengue: an analysis from the global burden of disease study 2013', *The Lancet infectious diseases* **16**(6), 712–723.
- Steyerberg, E. W., Harrell, F. E., Borsboom, G. J., Eijkemans, M., Vergouwe, Y. & Habbema, J. D. F. (2001), 'Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis', *Journal of clinical epidemiology* **54**(8), 774–781.
- Tovar, J. R. (2012), 'Eliciting beta prior distributions for binomial sampling', *Rev. Bras. Biom* **30**(1), 159–172.
- Tuan, N. M., Nhan, H. T., Chau, N. V. V., Hung, N. T., Tuan, H. M., Van Tram, T., Le Da Ha, N., Loi, P., Quang, H. K., Kien, D. T. H. et al. (2015), 'Sensitivity and specificity of a novel classifier for the early diagnosis of dengue', *PLoS neglected tropical diseases* **9**(4), e0003638.
- Vélez, S., Núñez, C. P. & Ruiz, D. (2006), 'Hacia la construcción de un modelo de simulación de la transmisión del dengue en colombia', *Revista EIA* (5), 23–43.
- Zhang, B., Salieb-Beugelaar, G. B., Nigo, M. M., Weidmann, M. & Hunziker, P. (2015), 'Diagnosing dengue virus infection: rapid tests and the role of micro/nanotechnologies', *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **11**(7), 1745–1761.
- Zhu, M. & Lu, A. Y. (2004), 'The counter-intuitive non-informative prior for the bernoulli family', *Journal of Statistics Education* **12**(2), 1–10.

-
- Zou, K. H., OMalley, A. J. & Mauri, L. (2007), ‘Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models’, *Circulation* **115**(5), 654–657.