



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y
DE LA ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA.

MAPAS DE MORTALIDAD BAYESIANOS

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO (A) EN CIENCIAS

PRESENTA:
ROMÁN AGUIRRE PÉREZ

DIRECTOR:
EDUARDO GUTIÉRREZ PEÑA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATEMÁTICAS APLICADAS Y EN
SISTEMAS

CIUDAD DE MÉXICO, **MAYO DE 2016.**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por haberme brindado el apoyo económico para realizar mis estudios de maestría.

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM IN106114 “Análisis Bayesiano Aplicado”. Agradezco a la DGAPA-UNAM la beca recibida.

Índice general

1. Introducción	1
2. Preliminares	7
2.1. Epidemiología	7
2.1.1. Conceptos básicos	8
2.1.2. Estandarización por edad	9
2.2. El paradigma Bayesiano	13
2.2.1. Inferencia Bayesiana	14
2.2.2. Monte Carlo vía Cadenas de Markov	16
2.2.3. Modelos Jerárquicos	21
2.3. Estadística Espacial	22
2.3.1. Campos Aleatorios de Markov y el Teorema de Hammersley-Clifford	24
3. Modelos para Mapas de Mortalidad	27
3.1. Enfoques tradicionales	31
3.2. Efectos correlacionados	34
3.2.1. Distribuciones conjuntas	34
3.2.2. Distribuciones marginales	35
3.3. Modelos semi-parámétricos	38
3.3.1. Mezcla finita de distribuciones	39
3.3.2. Particiones	40
3.4. Extensiones	42
4. Mapas de mortalidad por cáncer de mama para el sur del Estado de México	45
4.1. Cáncer de mama en México	46
4.2. Distribución espacial de la mortalidad por cáncer de mama en el sur del Estado de México: 2010-2013	48
4.2.1. Metodología	48
4.2.2. Resultados	52
5. Conclusiones	59

A. Códigos	61
A.1. Mapa de mortalidad estandarizada	61
A.2. Mapa de mortalidad: BYM	62
A.3. Mapa de mortalidad: GR	63
Bibliografía	71

Índice de figuras

4.1. Media ergódica de k	53
4.2. Tasa de Mortalidad Estandarizada por cáncer de mama para los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.	55
4.3. Estimación del riesgo relativo, vía modelo BYM, por cáncer de mama para los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.	56
4.4. Estimación del riesgo relativo, vía modelo GR, por cáncer de mama para los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.	57

Índice de tablas

4.1. Casos observados y esperados de los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.	58
4.2. Estimaciones del riesgo relativo de los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.	58

Resumen

En estudios epidemiológicos, el empleo de mapas para representar la distribución geográfica de enfermedades o decesos permite generar hipótesis acerca de las posibles causas en la variación del riesgo relativo así como la identificación de regiones con riesgo alto o bajo.

Los enfoques tradicionales para la construcción de mapas de mortalidad se basan en la distribución de las tasas de mortalidad estandarizadas. Sin embargo, estos enfoques no permiten estimar la distribución de probabilidad subyacente. Recientemente, los trabajos se enfocan en plantear métodos estadísticos para proporcionar una estimación confiable del riesgo relativo tomando en cuenta la variación “extra-Poisson”, la cual puede deberse a la existencia de conglomerados y/o a la correlación espacial.

En el presente trabajo de tesis abordamos el problema de estimar la distribución espacial de una enfermedad rara desde una perspectiva bayesiana. En particular, se analiza la mortalidad por cáncer de mama en el sur del Estado de México para el periodo 2010-2013.

Capítulo 1

Introducción

La Epidemiología surgió de los esfuerzos por comprender la naturaleza de los fenómenos infecciosos colectivos que aparecieron de forma inexplicable, conocidos como plagas, pestes o epidemias. Ya en el siglo XX los estudios epidemiológicos se extendieron a las enfermedades y problemas de salud en general. Hoy en día podemos definir a la Epidemiología como la disciplina científica que estudia la distribución, la frecuencia, los factores determinantes, las predicciones y el control de los factores relacionados con la salud y con las distintas enfermedades existentes en poblaciones humanas definidas (López-Moreno *et al.*, 2000). En vista de esto, y debido a la naturaleza de dichas actividades, surge el uso de metodología estadística como herramienta fundamental para la formulación y validación de hipótesis sobre las características del fenómeno de interés. En términos generales, los procedimientos estadísticos tratan de dar sentido a un conjunto de datos y, como consecuencia natural de la simbiosis modelo-datos, surge el proceso de inferencia.

Dentro del quehacer epidemiológico, como consecuencia de que un componente causal de la enfermedad es el medio ambiente, los factores ambientales y el análisis de los patrones espaciales de la enfermedad son muy útiles en la formulación y validación de hipótesis etiológicas. Esto conlleva el uso de técnicas estadísticas para la modelación de las posibles interacciones con factores geográficos presentes en la región de estudio. Cabe resaltar que, en la práctica, además de los datos

observados no siempre se cuenta con información adicional para relacionar algún factor ambiental con las causas. Este es el caso en las enfermedades raras, referidas así por su baja incidencia en la población. El panorama anterior deja claro que no basta la formulación matemática para el análisis, así que se involucran más herramientas de otra índole; por ejemplo, el mapa de la región en donde se estudia el fenómeno de interés ofrece una fuente más de información.

El empleo de mapas para representar algunas realidades y acontecimientos relevantes en materia de salud pública, proporciona una imagen más elocuente acerca de la distribución espacial que la simple observación de datos en tablas ([Silva-Aycaguer et al., 2003](#)). En este sentido, el valor de los atlas radica en que proporcionan gran cantidad de información acerca de la relación entre causas de la enfermedad y lugar de ocurrencia de ésta. Por ejemplo, [Snow \(1955\)](#) formuló la hipótesis de la transmisión del cólera por el agua contaminada en el barrio Soho de Londres, en donde un reciente brote epidémico había matado a más de 500 personas en un lapso de diez días. Snow (a quien se considera el precursor de la epidemiología contemporánea) marcó en el mapa del barrio las defunciones con líneas de color negro que se iban apilando unas sobre las otras a medida que el número de decesos aumentaba; además georreferenció los pozos de agua. Con esta simple representación el mapa trasmit  un claro mensaje visual al conectar incidencia con concentración, la mayoría de las víctimas se concentraban en torno a la bomba de agua de Broad Street.

En estudios epidemiológicos, el empleo de mapas para representar la distribución geográfica de enfermedades o decesos permite generar hipótesis acerca de las posibles causas en la variación del riesgo e identificar regiones caracterizadas por un riesgo alto o bajo. Sin embargo, no debe perderse de vista que, detrás del uso de mapas, el análisis del fenómeno epidemiológico está directamente relacionado con el ajuste del modelo matemático, tarea que desde el contexto estadístico frecuentemente resulta complicada.

Para ejemplificar la problemática anterior, consideremos el caso en donde el total de casos observados de una enfermedad rara es asociado al área en la cual se llevó el conteo de casos. Su contexto es el siguiente: la región de estudio en donde hay prevalencia de la enfermedad está o puede ser dividida en n subregiones y se asocia una variable aleatoria Poisson al número de casos que se ha registrado en cada subregión. Entonces, el objetivo es obtener estimaciones estadísticas precisas y confiables de las tasas de riesgo local basadas en el número de casos observados dentro de las subregiones junto con la información potencialmente relevante que está disponible (este fenómeno es conocido dentro del argot estadístico como problema de estimación en áreas pequeñas).

El valor más común para estimar la tasa de riesgo es la razón de morbilidad estandarizada (con respecto a un factor de confusión). Sin embargo, esta medida puede resultar seriamente engañosa, ya que es notablemente dependiente de la reducida magnitud de los valores involucrados en el cálculo. Por tanto, los mapas de tasas estandarizadas, que se basan en la categorización de los valores observados de las tasas de morbilidad estandarizadas para la construcción del mapa, no permiten estimar la distribución de probabilidad subyacente del riesgo. Por otro lado, los mapas de significancia estadística tienen la ventaja de proporcionar estimadores de los parámetros de interés pero plantean dos problemas. El primero, la variación observada en los eventos excede la variación esperada por la inferencia Poisson (fenómeno conocido como sobredispersión). El segundo, la mayoría de los modelos no toma en cuenta ningún patrón espacial en la enfermedad ([Mollié, 1996](#)).

Haciendo hincapié en la naturaleza del problema, las soluciones basadas en diseños clásicos para este problema a menudo no son viables, ya que los tamaños de las muestras locales de cada subregión necesarios para los niveles deseados de precisión estadística no est n disponibles o son inalcanzables. En contraste, enfoques basados en modelos que asumen correlación positiva entre las observaciones y un mecanismo de “pedir prestada fuerza” (como considerar más información de regiones vecinas que de regiones más lejanas, o comportamientos espaciales de otro

fenómeno aleatorio registrado en la región) permiten la suavización de las tasas extremas ocasionadas por los tamaños de muestra pequeños. Estos enfoques se remontan al trabajo seminal para la estimación en áreas pequeñas de [Fay y Herriot \(1979\)](#) y frecuentemente son expresados como modelos lineales con efectos mixtos ([Waller y Carlin, 2010](#)). Aunque tradicionalmente estos modelos estadísticos se consideran más flexibles en la captura de la dependencia espacial cuando un gran número de observaciones puede medirse en diferentes sitios, la desventaja de éstos se presenta en la carga computacional involucrada, así como la limitación de los modelos disponibles para las estructuras de covarianza.

Estas consideraciones han llevado al desarrollo de modelos bajo el enfoque bayesiano, que proporcionen un mejor ajuste y que sean computacionalmente eficientes. A diferencia de los métodos estadísticos clásicos, los métodos estadísticos bayesianos no se reducen a operar con la información conseguida empíricamente sino que la combinan con conocimiento *a priori* que posee el investigador, producto de estudios previos o de reflexiones y juicios racionales. Como resultado de tal integración, que se realiza por conducto del teorema de Bayes, se obtiene una visión *a posteriori*. A pesar de que la Estadística Bayesiana floreció en el Siglo XIX, su desarrollo e implementación se ha visto truncado por la complejidad del cálculo matemático involucrado. Afortunadamente, el avance en materia de cómputo, a partir de los años 80 del siglo pasado, ha venido a resolver en gran parte este problema. En particular, el costo tiempo-máquina (relativamente bajo) necesario para la implementación de métodos de simulación estocástica como las técnicas de Monte Carlo vía Cadenas de Markov.

En el presente trabajo de tesis abordamos el problema de estimar la distribución espacial del riesgo de una enfermedad rara desde una perspectiva bayesiana. El esquema de trabajo es el siguiente. En el Capítulo 2 se presentan los conceptos epidemiológicos básicos involucrados en el problema de interés, se resume de manera breve el paradigma bayesiano y se introducen las estructuras y herramientas estadísticas que facilitarán el proceso de inferencia. En el Capítulo 3 se presenta

una revisión de los principales enfoques para analizar la construcción del mapa de una enfermedad rara cuando los datos son conteos de casos observados. En el Capítulo 4 se construyen los mapas (i.e., se analiza la distribución espacial) de la mortalidad por cáncer de mama para el sur del Estado de México. Por último, en el Capítulo 5 se presentan algunas conclusiones generales respecto a los modelos empleados en el capítulo anterior.

Capítulo 2

Preliminares

El propósito de este capítulo es brindar al lector un bosquejo de los elementos teóricos involucrados en el tema principal de esta tesis. En la Sección 2.1 se presentan los conceptos epidemiológicos básicos necesarios para describir e interpretar los modelos estudiados en este trabajo. Debido a que se trabajará bajo el enfoque bayesiano, en la Sección 2.2 se resume de manera breve el paradigma bayesiano y se introducen las herramientas estadísticas que facilitarán el proceso de inferencia. El desarrollo de dicha sección está basado en [Gutiérrez-Peña \(1997, 1998\)](#), así como en las notas de cursos del mismo autor. Además, en la Sección 2.3 se introduce metodología estadística para analizar datos espaciales, pues al fenómeno de interés también se le puede asociar una estructura de dependencia espacial.

2.1. Epidemiología

La Epidemiología surgió de los esfuerzos por comprender la naturaleza de los fenómenos infecciosos colectivos que aparecieron de forma inexplicable, conocidos como plagas, pestes o epidemias. Ya en el siglo XX los estudios epidemiológicos se extendieron a las enfermedades y problemas de salud en general, de donde se propone la definición técnica de Epidemiología como la disciplina que estudia la

enfermedad como un fenómeno colectivo en poblaciones humanas.

La palabra epidemiología, que proviene de los términos griegos *e*pi (encima), *demo*s (pueblo) y *logos* (estudio), etimológicamente significa el estudio de lo que “está sobre las poblaciones”. Hoy en día podemos definir a la Epidemiología como la disciplina científica que estudia la distribución, la frecuencia, los factores determinantes, las predicciones y el control de los factores relacionados con la salud y con las distintas enfermedades existentes en poblaciones humanas definidas (López-Moreno *et al.*, 2000).

2.1.1. Conceptos básicos

Los principales objetivos de la investigación epidemiológica son, por un lado, describir la distribución de las enfermedades y, por otro, la caracterización de las leyes que gobiernan o influyen en dicha distribución. Lo último se logra a partir de proponer una o varias hipótesis etiológicas que posteriormente son sometidas a contrastación empírica.

Como lo discuten Moreno-Altamirano *et al.* (2000), un rasgo característico de la contrastación es que las relaciones causales postuladas entre las variables se describen en términos probabilísticos; es decir, se trata de establecer si la probabilidad de que un evento ocurra se debe precisamente a los factores que se sospecha intervienen en su génesis y no al azar.

Para llevar a cabo dicho proceso, se construyen medidas basadas en operaciones aritméticas simples, conocidas como *razones* y *tasas*. Las tasas expresan la dinámica de un suceso en una población a lo largo del tiempo. Se pueden definir como la magnitud de cambio de una variable (enfermedad o muerte) por unidad de cambio de otra (usualmente el tiempo) en relación con el tamaño de la población que se encuentra en riesgo de experimentar el suceso. Las razones pueden definirse

como magnitudes que expresan la relación aritmética existente entre dos eventos en una misma población, o un solo evento en dos poblaciones.

Las medidas en Epidemiología se refieren a la medición del número de individuos que enferman e individuos que fallecen debido a una enfermedad en un espacio y tiempo determinado, definidos como *morbilidad* y *mortalidad*, respectivamente. Las medidas más frecuentes son la *prevalencia* y la *incidencia*. La prevalencia se refiere al número de individuos que, en relación con la población total, padecen la enfermedad en un momento específico. La incidencia, por su parte, expresa el volumen de casos nuevos que aparecen en un periodo definido. Es decir, expresa la probabilidad con la que los individuos de una población desarrollarán la enfermedad en el periodo.

2.1.2. Estandarización por edad

Los epidemiólogos siempre tienen muy presente la diversidad en la población. Literalmente, toda población grande es heterogénea con respecto a aspectos sociodemográficos (edad, género, educación), geográficos, genéticos y con respecto a otros innumerables atributos personales y factores ambientales relacionados con la salud. Una población puede ser concebida como una composición de diversos subgrupos mutuamente ajenos (en última instancia, subgrupos de tamaño uno, es decir, individuos, pero las medidas epidemiológicas no tienen sentido a ese nivel), conocidos en la literatura epidemiológica como estratos.

Como lo plantean en [Schoenbach \(1999\)](#), las tablas que contienen medidas por grupos no se interpretan fácilmente por la gran cantidad de datos que suelen contener; esto explica la necesidad de buscar medidas de resumen globales que sean prácticas para el análisis de la población de estudio. Cualquier medida general refleja el valor de esa medición para cada uno de los subgrupos que componen la

población. Una medida global que no tiene explícitamente en cuenta la composición de la población se denomina *cruda*. Su valor ser a el promedio de los valores para los subgrupos individuales ponderados por sus tamaños relativos (por ejemplo, la tasa de mortalidad cruda de una población es el promedio ponderado de las tasas de mortalidad de los grupos de edad). Cuanto más grande el subgrupo, mayor influencia tendr a en la medida cruda.

La tasa cruda es la forma de resumen más sencilla y directa de la experiencia poblacional con respecto a una enfermedad. En el caso de la mortalidad (la cual está fuertemente relacionada con la edad) las tasas específicas por edad ser an muy distintas una de otra. El resumen que produce la tasa cruda oculta la heterogeneidad de las tasas de mortalidad específica por grupo de edad. Esto se exhibe cuando se comparan las tasas entre poblaciones, porque si las poblaciones difieren en composición, por lo menos una parte de lo observado puede ser atribuible a estas diferencias. Por otra parte, operar con tasas específicas por grupos de edad, es una alternativa para contemplar esta realidad que no permite un juicio sintético. Por ejemplo, si se cotejan dos unidades, tendr an que establecerse comparaciones entre tantos pares de valores como grupos de edad se consideren, y las diferencias entre los valores de cada par podr an ser de distinta magnitud y signo. Entonces, lo más conveniente es tener una medida resumen que permitiera una comparación global “justa” que no considere las diferencias entre los subgrupos generadas por los factores que influyen en las medidas de interés, pero que no son el foco de atención, como lo es la edad en las tasas de mortalidad. Dicho mecanismo es conocido como *ajuste*.

La *estandarización* es un método de ajuste basado en promedios ponderados en el que los pesos son seleccionados de manera que presenten una base para la comparación, generalmente con respecto a una población “estándar”. La mayor parte de los textos de epidemiología presentan el tema de estandarización en relación al ajuste por edad. Esta tendencia no es coincidencia, dado que todos los eventos mórbidos ocurren con distinta frecuencia en los diferentes grupos de edad.

De modo que, con el objetivo de neutralizar el efecto de las distintas composiciones por edad en el cálculo de las tasas de morbilidad bruta, se pueden utilizar dos métodos bien conocidos: *método directo* y *método indirecto*. Para facilitar la conceptualización algebraica de ambos métodos, se introduce la siguiente notación y se trabajar a bajo el supuesto de que la población de estudio se divide en m estratos:

n_k = número de personas en el k -ésimo estrato de la población de estudio

d_k = número de enfermos en el k -ésimo estrato de la población de estudio

r_k = tasa de morbilidad en el k -ésimo estrato de la población de estudio

w_k = peso del k -ésimo estrato de la población de estudio

N_k = número de personas en el k -ésimo estrato de la población estándar

D_k = número de enfermos en el k -ésimo estrato de la población estándar

R_k = tasa de morbilidad en el k -ésimo estrato de la población estándar

W_k = peso del k -ésimo estrato de la población estándar

Por un lado, en el método directo, las tasas específicas por estrato de la población de estudio se aplican a la distribución por estrato de la población estándar. En otras palabras, la estandarización directa aplica el mismo conjunto de pesos a las tasas específicas por estrato. Es decir, la tasa directamente estandarizada es igual a

$$\sum_{k=1}^m r_k W_k.$$

Este método garantiza la comparabilidad de las tasas para distintas poblaciones, pero para que las comparaciones tengan sentido deben haber números suficientemente grandes en todos los estratos importantes. Si no es así, las estimaciones de las tasas específicas por estrato ser an demasiado imprecisas. Además, está sujeto al supuesto de que la composición por estratos es similar.

Por otro lado, cuando los números por estrato son pequeños, como suele ocurrir

en las enfermedades raras, se recurre a un procedimiento indirecto y se calcula una ‘‘razón estandarizada’’. En la estandarización indirecta, contrario a la directa, la población estándar provee las tasas y la población de estudio provee los pesos. Se puede concebir a la estandarización indirecta como el tomar el número de eventos de la población de estudio y compararlos con un número ‘‘esperado’’ de eventos en la población de estudio si su experiencia fuera la misma que para la población estándar $(\sum_{k=1}^m R_k n_k)$. La razón de casos observados a esperados se denomina ‘‘Razón de Morbilidad Estandarizada’’ (SMR, por sus siglas en inglés), y ella, más que las tasas estandarizadas, es el producto habitual de la estandarización indirecta.

$$\begin{aligned}
 SMR &= \frac{\sum_{k=1}^m r_k n_k}{\sum_{k=1}^m R_k n_k} \\
 &= \frac{\sum_{k=1}^m r_k w_k}{\sum_{k=1}^m R_k w_k}
 \end{aligned}$$

La tasa indirectamente estandarizada, llamémosle R_{ie} , puede ser obtenida de una SMR a través de la siguiente relación:

$$R_{ie} = SMR \times R,$$

donde R es la tasa cruda de la población estándar. La lógica de esta relación es la SMR produce una comparación estandarizada de la experiencia de morbilidad en la población de estudio con la experiencia en la población estándar. Aunque se ha resuelto el problema de evitar ocultar la configuración de los estratos, la única comparación permitida es entre la población de estudio y la estándar.

Entre estas dos variantes, con frecuencia se prefiere la indirecta, en buena medida porque permiten una interpretación ágil y sencilla: por ejemplo, una SMR mayor que uno para una unidad geográfica dada, significa que la morbilidad para esa unidad es mayor que la que le corresponder a si su patrón de morbilidad fuese similar al de la población de referencia. Sin embargo, este método ha sido a su

vez cuestionado debido a que las SMR pueden resultar notablemente dependientes de los tamaños poblacionales, lo cual implica un impacto sobre la variabilidad de las estimaciones. Este fenómeno ocurre con más frecuencia cuando los datos son escasos, donde se pueden producir estimaciones extremas para las SMR en cada región gracias a la reducida magnitud de los valores involucrados en el cálculo.

2.2. El paradigma Bayesiano

Quizás la mejor manera de definir una disciplina sea en términos de su objeto de estudio. En el caso de la estadística, podemos decir que su objeto de estudio son los fenómenos aleatorios; es decir, aquellos que no se pueden predecir con certeza. Para describir adecuadamente la incertidumbre asociada a este tipo de fenómenos es necesario echar mano de la teoría de la probabilidad. Aunque la definición de medida de probabilidad es una, existen varias interpretaciones de la probabilidad:

- *Clásica*

Supone que el experimento aleatorio produce resultados igualmente verosímiles y mutuamente excluyentes y propone como medida de probabilidad el cociente entre los casos favorables y los casos totales.

- *Frecuentista*

Supone que un experimento aleatorio puede ser repetido un número infinito de veces bajo condiciones similares y propone como medida de probabilidad la proporción de veces que ocurrió el evento de interés.

- *Subjetiva*

Es simplemente una medida de la incertidumbre, asociada a uno de los posibles resultados del experimento, asignada por un decisor. En otras palabras, es un juicio personal sobre la verosimilitud de que ocurra un resultado.

Es común concebir a la Estadística (Frecuentista) como un conjunto de reglas, métodos y algoritmos. Particularmente entre los usuarios, se suele visualizar a la

Estadística como una basta colección de algoritmos cuyo empleo es apropiado en forma casuística. Cabe mencionar que, aunque cada uno tiene sus propios méritos y ventajas, no necesariamente constituyen una teoría coherente debido a que cada método está diseñado para satisfacer criterios específicos y a menudo carecen de la flexibilidad necesaria para adaptarse a problemas distintos a aquellos para los cuales fueron propuestos. Más aún, tanto la bibliografía general como los programas docentes de estadística suelen eludir toda mención a las contradicciones inherentes a los métodos clásicos de inferencia y al intenso debate desarrollado durante casi todo el Siglo XX sobre el tema. Sin embargo, en la década de los años 50 Leonard J. Savage publicó su libro *The Foundations of Statistics*, en donde se construyó una teoría axiomática de la Inferencia Estadística a través de la Teoría de la Decisión, ahora conocida como Estadística Bayesiana.

2.2.1. Inferencia Bayesiana

A diferencia de lo que ocurre con los métodos clásicos, los métodos bayesianos permiten incorporar de manera natural conocimiento externo (basado en creencias personales, opinión de expertos y datos previos acerca del fenómeno de interés) a la realización del experimento sobre las cantidades desconocidas de interés, θ . Esta información *a priori* se cuantifica en términos de una distribución de probabilidad que llamaremos distribución inicial. Esta conceptualización permite, de forma implícita, tratar a θ como objeto aleatorio. Por ende, extender el proceso de inferencia a eventos que no podemos medir directamente como observaciones futuras.

El mecanismo para hacer inferencias bajo el enfoque bayesiano es el siguiente:

- *Proposición de una distribución inicial, $p(\theta)$*

A pesar de la polémica que existe por la subjetividad a la que está sujeta la información apriori, siempre debe asignarse una distribución inicial consistente con nuestra información a priori. También debemos considerar que, en caso de carecer de información inicial acerca del parámetro θ , debemos

ser capaces de reflejar esta ignorancia. Esto se hace a través de las llamadas distribuciones iniciales no informativas.

■ *Especificación de un modelo*

Con el fin de recolectar la información que los datos aportan, se ajusta un modelo estocástico para tratar de describir las características del fenómeno que generó los datos muestrales, \mathbf{x} . La cuantificación de la muestra bajo el modelo sugerido, $p(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})$, es conocido como la función de verosimilitud.

■ *Distribución final*

Una vez obtenida una muestra \mathbf{x} , podemos condicionar en su valor observado. Por lo tanto, nuestro conocimiento acerca de $\boldsymbol{\theta}$ queda descrito por medio de la distribución final $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{x})$, obtenida a través del Teorema de Bayes:

$$p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{x}) = \frac{p(\boldsymbol{\theta}) p(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})}{\int p(\boldsymbol{\theta}) p(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta}}$$

El denominador $p(\mathbf{x}) = \int p(\boldsymbol{\theta}) p(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})$, no depende de $\boldsymbol{\theta}$, por lo que es común escribir

$$p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{x}) \propto p(\boldsymbol{\theta}) p(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta}).$$

Entonces, dicho mecanismo es una herramienta capaz de, a modo de caja negra, combinar de forma coherente la información a priori con información muestral para producir información *a posteriori* en la cual se basará el investigador para dar sus conclusiones. Por esta razón, el Teorema de Bayes se interpreta como un proceso de aprendizaje y de actualización de conocimientos sobre el fenómeno de interés. Además, este artificio no sólo combina las dos fuentes de información sino que reconoce la fuerza de cada curva. Por tanto, la distribución final estará más influenciada por la distribución más informativa.

Habiendo especificado la distribución final $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{x})$, se puede presumir que hemos resuelto el problema de inferencia; ya que toda la información disponible sobre el valor de $\boldsymbol{\theta}$ queda contenida en la distribución final. Aunque aún es necesario

resumir esta información para poder interpretar los resultados y responder las preguntas de interés. Esto se puede hacer a través de procedimientos de estimación, prueba de hipótesis o pronósticos por ejemplificar algunos casos. Sin embargo, en la práctica, el cálculo de la distribución final puede ser un asunto complicado, especialmente si la dimensión del parámetro de interés es grande. Para resolver dicho problema se utilizar an técnicas computacionales relativamente sofisticadas.

2.2.2. Monte Carlo vía Cadenas de Markov

Comúnmente, para proporcionar una solución al problema planteado, se recurre al cálculo de ciertas características de la distribución final del parámetro de interés que permitan resumir de alguna forma la información contenida en ella. En muchos casos estos “resumenes inferenciales” se reducen a integrales. Por ejemplo, para pasar de una distribución conjunta a una colección de distribuciones y momentos marginales que sean útiles para hacer inferencias sobre subconjuntos de parámetros. Desafortunadamente, en la práctica, la mayoría de las implementaciones con métodos bayesianos no se pueden llevar a cabo de forma analítica. Alternativamente, se puede hacer uso de métodos computacionales para aproximar el valor de las integrales. Dentro de los más usados se encuentra el método de Monte Carlo.

La idea básica del método consiste en escribir la integral requerida de una función arbitraria, h ,

$$I = \int_{\Theta} h(\theta) d\theta,$$

como valor esperado de una función con respecto a alguna distribución de probabilidad, lo cual sugiere una solución estadística al problema de integración. Escribamos a I como un valor esperado

$$I = \int_{\Theta} \frac{h(\theta)}{s(\theta)} s(\theta) d\theta = E_{s(\theta)} \left(\frac{h(\theta)}{s(\theta)} \right),$$

donde $s(\theta)$ es una funci3n de probabilidad fácil de simular, conocida como la distribuci3n de muestreo por importancia. Despu3s se genera una muestra de $s(\theta)$, $\theta^{(1)}, \theta^{(2)}, \dots, \theta^{(M)}$, con M grande. Finalmente se aproxima I a partir de la media muestral

$$\hat{I} = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M \frac{h(\theta^{(j)})}{s(\theta^{(j)})}.$$

El m3todo de Monte Carlo permite calcular algunos res3menes inferenciales elementales tales como valores esperados de ciertas funciones del parámetro respecto a la distribuci3n final. Es posible, además, aprovechar la muestra simulada con el fin de aproximar cualquier otra característica de inter3s de la distribuci3n final. Sin embargo, la precisi3n de este estimador depende tanto del tamaño de la muestra, como de la forma de la distribuci3n de muestreo por importancia. Más a3n, no siempre es posible encontrar una distribuci3n adecuada.

Las t3cnicas de Monte Carlo vía Cadenas de Markov (MCMC, por sus siglas en ingl3s) permiten generar, de manera iterativa, observaciones de distribuciones que difícilmente podr an simularse usando m3todos directos. La idea básica es simple (basada en el Teorema 2.1), tenemos que construir una cadena de Markov homog3nea, irreducible y aperi3dica que sea fácil de simular y cuya distribuci3n de equilibrio corresponda a la distribuci3n final que nos interesa. El lector puede encontrar todos los detalles de esta teoría en [Meyn y Tweedie \(2009\)](#).

Teorema 2.1. *Sea $\theta^{(1)}, \theta^{(2)}, \dots$ una cadena de Markov homog3nea, irreducible y aperi3dica, con espacio de estados Θ y distribuci3n de equilibrio $p(\theta|\mathbf{x})$. Entonces,*

$$(i) \quad \theta^{(t)} \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{d} \theta, \quad \theta \sim p(\theta|\mathbf{x});$$

$$(ii) \quad \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N g(\theta^{(i)}) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{} \mathbb{E}(g(\theta)|\mathbf{x}).$$

El algoritmo básico propuesto en [Metropolis *et al.* \(1953\)](#) fue generalizado por [Hastings \(1970\)](#). Este algoritmo es conocido como Metropolis-Hastings y constituye la versi3n más general de la familia de algoritmos MCMC. Más tarde, [Geman](#)

y Geman (1984) elaboran un método de simulación, que también genera una cadena de Markov y que, tras ser enaltecido en Gelfand y Smith (1990), pasa a ser conocido en la literatura como muestreo de Gibbs. A continuación, se describen ambos algoritmos.

Metropolis-Hastings

Este método permite generar el siguiente estado de la cadena de una distribución objetivo, π . La invarianza de la distribución objetivo se obtiene por medio de un paso de aceptación o rechazo. Supongamos que la cadena se encuentra actualmente en ψ . Entonces el valor propuesto es $\tilde{\psi}$, que se generó por medio de la distribución propuesta $q(\cdot|\psi)$. El valor propuesto $\tilde{\psi}$ se acepta como un nuevo estado de la cadena con probabilidad

$$\alpha(\psi, \tilde{\psi}) = \min \left\{ 1, \frac{\pi(\tilde{\psi})q(\psi|\tilde{\psi})}{\pi(\psi)q(\tilde{\psi}|\psi)} \right\}. \quad (2.1)$$

Si el valor propuesto se rechaza, la cadena permanece en el estado ψ . El siguiente pseudo-algoritmo describe los pasos a seguir.

Algoritmo 1 Metropolis-Hastings

0. Inicia: fijamos $\psi^{(0)}$.
 1. Para $j = 1, \dots, N$:
 - 1.1) genera $\tilde{\psi}^{(j)}$ de $q(\cdot|\psi^{(j-1)})$;
 - 1.2) calcula $\alpha = \alpha(\psi^{(j-1)}, \tilde{\psi}^{(j)})$ de acuerdo a (2.1);
 - 1.3) genera una variable aleatoria independiente $U_j \sim \text{Bernoulli}(\alpha)$;
 - 1.4) si $U_j = 1$ hacemos $\psi^{(j)} = \tilde{\psi}^{(j)}$, en otro caso hacemos $\psi^{(j)} = \psi^{(j-1)}$.
-

Muestreo de Gibbs

Supongamos que el parámetro es multidimensional, $\psi = (\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_k)$, y que existen todas las distribuciones condicionales completas de la distribución objetivo, $\pi(\psi_i|\psi_{(-i)})$, donde $\psi_{(-i)} = (\psi_1, \dots, \psi_{i-1}, \psi_{i+1}, \dots, \psi_k)$ es el vector que se obtiene de eliminar la i -ésima entrada, $i = 1, \dots, k$. El muestreo de Gibbs inicia en un valor

arbitrario $\psi^{(0)} = (\psi_1^{(0)}, \dots, \psi_k^{(0)})$ y actualiza un componente a la vez, ψ_i , a través de la distribución condicional $\pi(\psi_i | \psi_{(-i)})$, como se describe en el siguiente pseudo-algoritmo. Un punto importante es que este algoritmo funciona incluso cuando uno o más componentes ψ_i por sí mismos son multidimensionales. En cuyo caso, el algoritmo funciona por bloques de los componentes de ψ . El muestreo de Gibbs puede verse como un caso particular del algoritmo de Metropolis-Hastings.

Algoritmo 2 Muestreo de Gibbs

0. Inicia: fijamos $\psi^{(0)} = (\psi_1^{(0)}, \dots, \psi_k^{(0)})$.
 1. Para $j = 1, \dots, N$:
 - 1.1) genera $\psi_1^{(j)}$ de $\pi(\psi_1 | \psi_2 = \psi_2^{(j-1)}, \dots, \psi_k = \psi_k^{(j-1)})$;
 - 1.2) genera $\psi_2^{(j)}$ de $\pi(\psi_2 | \psi_1 = \psi_1^{(j)}, \psi_3 = \psi_3^{(j-1)}, \dots, \psi_k = \psi_k^{(j-1)})$;
 - \vdots
 - 1.k) genera $\psi_k^{(j)}$ de $\pi(\psi_k | \psi_1 = \psi_1^{(j)}, \dots, \psi_{k-1} = \psi_{k-1}^{(j)})$.
-

El algoritmo de Metropolis-Hastings y el muestreo de Gibbs, forman los dos esquemas básicos de la metodología MCMC. A partir de éstos se han creado variantes aprovechando sus características y ventajas. Supongamos que dentro de un muestreo de Gibbs queremos simular de la distribución condicional $\pi(\psi_i | \psi_{(-i)})$, pero ésta no tiene una forma conocida o es demasiado complicado simularla. En este caso, en lugar de generar ψ_i a partir de $\pi(\psi_i | \psi_{(-i)})$, podemos hacerlo por medio de un paso del algoritmo de Metropolis-Hastings sin que la distribución de la cadena de Markov deje de ser invariante.

Cabe mencionar que, por la propiedades de la cadena, se garantiza que la cadena convergerá sin importar el valor inicial. Sin embargo, no es fácil determinar en qué momento la cadena ha convergido, por lo que usualmente se utilizan métodos empíricos para verificarlo. Por otro lado, podemos usar las funciones de autocorrelación para determinar si la muestra que generamos presenta una autocorrelación suficientemente baja como para no afectar la precisión de las aproximaciones. Con frecuencia se omite un “periodo de calentamiento” (primeros valores de la cadena)

con la finalidad de permitir que la cadena salga de una primera fase de inestabilidad y así aplicar las propiedades ergodicas que ofrece el Teorema 2.1.

RJMCMC

Una de las extensiones más importantes del algoritmo Metropolis-Hastings fue introducida en el trabajo seminal de Green (1995), en el cual se propus o un mecanismo para generar observaciones de una distribución objetivo cuyo espacio parametral puede ser escrito como la unión de subespacios, cada uno no necesariamente de la misma dimensión. Este algoritmo fue denominado MCMC con saltos reversibles (RJMCMC, por sus siglas en inglés) y su conceptualización matemática es la siguiente: sea $\mathcal{M} = \{M_1, M_2, \dots\}$ una colección numerable de posibles modelos que puedan ser ajustados y $\boldsymbol{\theta}_k \in \mathbb{R}^{n_k}$ el espacio parametral del modelo M_k , $k = 1, 2, \dots$. El algoritmo RJMCMC muestrea en todos los diferentes modelos como sigue. Primero, necesitamos una medida de probabilidad sobre \mathcal{M} , denotada por p , y una probabilidad de saltar del modelo M_i al modelo M_j , denotada como $p(i, j)$, $i, j \in \{1, 2, \dots\}$. Segundo, sea π_k la distribución final bajo M_k . Finalmente, sea q_{ij} una densidad propuesta para generar \mathbf{u}_i y g_{ij} una función predeterminada que mapea uno a uno los espacios $(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{u}_i)$ y $(\boldsymbol{\theta}_j, \mathbf{u}_j)$ de tal forma que $\dim(\boldsymbol{\theta}_i) + \dim(\mathbf{u}_i) = \dim(\boldsymbol{\theta}_j) + \dim(\mathbf{u}_j)$. El siguiente pseudo-código describe la metodología para llevar a cabo su implementación.

Algoritmo 3 RJMCMC

0. Inicia: Eligir $j \in \{1, 2, \dots\}$ y generar \mathbf{u}_j .
1. Proponer un nuevo modelo con probabilidad $p(i, j)$.
2. Generar \mathbf{u}_i de la densidad propuesta $q_{ij}(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta}_i)$.
3. Hacer $(\boldsymbol{\theta}_j, \mathbf{u}_j) = g_{ij}(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{u}_i)$.
4. Aceptar el movimiento propuesto con probabilidad

$$\min \left\{ 1, \frac{\pi_j(\boldsymbol{\theta}_j|\mathbf{y})p(j, i)q_{ji}(\mathbf{u}_j|\boldsymbol{\theta}_j)}{\pi_i(\boldsymbol{\theta}_i|\mathbf{y})p(i, j)q_{ij}(\mathbf{u}_i|\boldsymbol{\theta}_i)} \left| \frac{\partial g_{ij}(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{u}_i)}{\partial(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{u}_i)} \right| \right\}$$

A pesar de la enorme utilidad de este método, aún no ha sido tan ampliamente implementado, debido a la complejidad teórica y computacional que conlleva. De hecho, las complicaciones se presentan en la elicitación de las densidades propuestas y las funciones de mapeo que garantizan los saltos entre los modelos.

2.2.3. Modelos Jerárquicos

Muchas aplicaciones estadísticas involucran colecciones de parámetros que pueden considerarse como relacionados o conectados entre sí debido a la estructura del problema. Por ejemplo, en un estudio sobre la efectividad de un tratamiento, si los pacientes del hospital i tienen una probabilidad de supervivencia θ_i entonces parece razonable suponer que las estimaciones de las probabilidades de supervivencia en k hospitales est n relacionadas entre sí.

Una manera natural de modelar esta situación consiste en usar una distribución inicial bajo la cual $\{\theta_i\}_{i=1}^k$ puedan verse como una muestra de una distribución poblacional común, que a su vez depende de un hiperparámetro desconocido ϕ . Una característica importante de este enfoque es que los datos observados, x_i ($i = 1, \dots, k$), pueden utilizarse para estimar ciertos aspectos de la distribución poblacional de $\{\theta_i\}_{i=1}^k$ a pesar de que los valores de $\{\theta_i\}_{i=1}^k$ no son observables.

Es importante destacar que, en general, si el modelo tiene pocos parámetros no pueden ajustar adecuadamente conjuntos de datos relativamente grandes. Por el contrario, si tiene muchos parámetros entonces tenderá a “sobreajustar” los datos, en el sentido de que ajustará bien a los datos observados pero no necesariamente producirá buenas predicciones. En contraste, los modelos jerárquicos pueden tener suficientes parámetros para ajustar bien los datos, evitando problemas de sobreajuste al modelar la estructura de dependencia entre los parámetros a través de la distribución poblacional.

La flexibilidad en la modelización que proporcionan los modelos jerárquicos bayesianos han contribuido a la solución de una gran variedad de problemas en las ciencias aplicadas. Los factores más importantes que han facilitado su expansión son el desarrollo de herramientas de simulación y el auge computacional, que permiten hacer inferencias sobre los parámetros de interés.

2.3. Estadística Espacial

La creciente necesidad del uso de herramientas estadísticas para el análisis de datos en las ciencias aplicadas, ha generado el desarrollo de nuevas metodologías que, aunque son construidas a partir de los fundamentos probabilísticos, son específicas para cada área del saber. Por ejemplo, la estadística espacial.

La estadística espacial se puede definir como el conjunto de técnicas aptas para el análisis de datos que corresponden a la medición de variables aleatorias en diversos sitios de una región geográfica, cuyo objetivo principal es analizar la distribución espacial mediante la detección de patrones, procesos y relaciones espaciales entre los sitios de la región de estudio (dependencia espacial). En términos matemáticos, se puede decir que la estadística espacial consiste en el análisis de realizaciones de un campo aleatorio¹, $\{X_s : s \in D\}$, donde s representa un sitio en la región de estudio D y X_s una variable aleatoria asociada a s .

Conceptualmente, la estadística espacial se divide en tres áreas. La definición de cada una de ellas está determinada por las características del fenómeno de interés en la región de estudio D . A continuación se describen las características de cada  rea.

¹Un proceso estocástico es una colección de variables aleatorias $\{X_t : t \in T\}$, indexadas por el conjunto T , en donde las variables toman valores en un conjunto S (espacio de estados). Un campo aleatorio es un proceso estocástico con conjunto de índices $T \subset \mathbb{R}^d$.

- *Geoestadística*

D es un conjunto continuo y fijo. Por ejemplo, el problema de estimar los valores de precipitación en un país con base a los registros de diferentes estaciones meteorológicas en un mes dado, puede ser tratado con esta metodología.

- *Rejillas*

D es un conjunto discreto y fijo, donde los índices representan agregaciones espaciales (regulares o irregulares) de la región de interés. Por ejemplo, estimar la tasa de mortalidad por estados de un país.

- *Patrones puntuales*

D es un conjunto aleatorio que puede ser discreto o continuo. Por ejemplo, el epicentro de un temblor.

Existen diversas formas de inferir la distribución espacial subyacente de un fenómeno aleatorio (véase [Cressie \(1993\)](#) para una introducción general a la metodología estadística para procesos espaciales). En general, éstas se clasifican en dos clases genéricas, las cuales están determinadas por la especificación de la medida de probabilidad del modelo estocástico asociado, por medio de la distribución conjunta o las distribuciones condicionales. Formalmente, la especificación natural de cualquier proceso estocástico es en términos de la distribución conjunta de las variables aleatorias involucradas, pues una vez definida la medida de probabilidad subyacente se puede inferir cualquier característica de interés. No obstante, no se deben ignorar las dificultades que conlleva el proceso de proponer dicha medida. Por otro lado, a pesar de que las distribuciones condicionales determinan de forma única la distribución conjunta y la formulación de la distribución condicional goza de una interpretación intuitiva, éstos atributos se ven empañados por una serie de desventajas. La más preocupante, desde el punto de vista matemático, es que no existe un proceso obvio para identificar la estructura de la distribución conjunta a partir de las distribuciones condicionales.

Sin embargo, éste no es el caso cuando se ajustan modelos a rejillas finitas. Usualmente, a una rejilla finita se le asocia un grafo simple², $G = (V, A)$, donde el conjunto de vértices V representa las regiones y el conjunto de aristas A representa las relaciones existentes entre cada par de vértices. Después, extendiendo la propiedad de Markov al campo aleatorio V y usando el Teorema de Hammersley-Clifford, se estima la distribución espacial (medida de probabilidad) subyacente del proceso estocástico. La teoría de los Campos Aleatorios de Markov (MRF, por sus siglas en inglés) proporcionan una forma conveniente para modelar la dependencia espacial en términos de las probabilidades condicionales. El uso práctico de los modelos de los MRF se debe en gran parte a la equivalencia entre la distribución de probabilidad y la distribución de Gibbs de un MRF, establecidas por [Hammersley y Clifford \(1971\)](#) y posteriormente desarrolladas por [Besag \(1974\)](#). A continuación, se introduce la conceptualización matemática de dicha teoría.

2.3.1. Campos Aleatorios de Markov y el Teorema de Hammersley-Clifford

Supongamos que estamos interesados en modelar un sistema finito de variables aleatorias, X_1, \dots, X_n , las cuales están asociadas a sitios con etiquetas $1, \dots, n$, respectivamente. Denotemos por $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ a una posible realización de $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$ y Ω al espacio muestral de todas las posibles realizaciones de \mathbf{X} . Es decir, $\Omega = \{\mathbf{x} : p(\mathbf{x}) > 0\}$. En este sentido, trabajaremos bajo el siguiente supuesto: si x_1, \dots, x_n pueden ocurrir individualmente en los sitios $1, \dots, n$, respectivamente, entonces pueden ocurrir de manera conjunta. Matemáticamente; si $p(x_i) > 0 \quad \forall i \in \{1, \dots, n\}$, entonces $p(\mathbf{x}) > 0$. Esta propiedad fue llamada *condición de positividad* por Hammersley y Clifford. Ahora, considerando dos realizaciones, \mathbf{x} y \mathbf{y} , se puede obtener la distribución conjunta de \mathbf{x} por medio de las

²Un grafo G es un par ordenado $G = (V, A)$, donde V es un conjunto de vértices o nodos y A es un conjunto de aristas o arcos que relacionan estos nodos. Un grafo es simple si a lo más existe una arista uniendo dos vértices cualesquiera.

distribuciones condicionales como sigue:

$$\frac{p(\mathbf{x})}{p(\mathbf{y})} = \prod_{i=1}^n \frac{p(x_i|x_1, \dots, x_{i-1}, y_{i+1}, \dots, y_n)}{p(y_i|x_1, \dots, x_{i-1}, y_{i+1}, \dots, y_n)}$$

La ecuación anterior deja en claro las dos principales dificultades con respecto a la especificación de un sistema mediante su estructura de distribuciones condicionales. En primer lugar, el etiquetado arbitrario de los sitios individuales implica la existencia de muchas factorizaciones. Esto, a su vez, con el fin de lograr una estructura de probabilidad conjunta matemticamente consistente, implica la existencia de las severas restricciones a las formas funcionales disponibles de las distribuciones de probabilidad condicionales. En segundo lugar, tenemos que calcular la constante de normalización extremadamente compleja $p(\mathbf{y})$. No obstante, el Teorema de Hammersley-Clifford evita estos problemas y permite construir esquemas espaciales válidos. Comenzaremos dando una serie de definiciones y resultados para después enunciar dicho teorema.

Definición 2.2. Sea $\mathbf{x} = \{x_1, \dots, x_n\}$ a una realización del sistema asociado a los sitios $\{1, \dots, n\}$.

1. Un sitio $j \neq i$ se dice que es *vecino* del sitio i si y sólo si la distribución condicional $p(x_i|x_1, \dots, x_{i-1}, x_{i+1}, \dots, x_n)$ depende funcionalmente de x_j .
2. La *vecindad* del sitio i es definida y denotada por $N_i = \{j|j \text{ es vecino de } i\}$.
3. Se dice que un campo aleatorio es de *Markov* si $p(x_i|x_1, \dots, x_{i-1}, x_{i+1}, \dots, x_n) = p(x_i|x_j : j \in N_i) \quad i \in \{1, \dots, n\}$.
4. Cualquier subconjunto de sitios que cumpla con la condición: ‘‘cualquier sitio es vecino del resto de los sitios del subconjunto’’, es llamado *clique*.

Sin pérdida de generalidad, supongamos que el valor cero puede ocurrir en cada sitio. Este supuesto (hecho por razones puramente técnicas), bajo la condición de positividad, asegura que $\mathbf{0} \in \Omega$ y legitimized la definición de

$$Q(\mathbf{x}) = \log(p(\mathbf{x})/p(\mathbf{0})) \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega.$$

Entonces, conocer a $Q(\cdot)$ (de aquí en adelante, nos referiremos a Q como la *función potencial*) es equivalente a conocer a $p(\cdot)$, pues $p(\mathbf{x}) = \exp(Q(\mathbf{x})) / \int_{\mathbf{y} \in \Omega} \exp(Q(\mathbf{y}))$. Hammersley y Clifford se plantearon la pregunta: dados los vecinos de cada sitio,  cu al es la forma más general que puede tomar la función potencial de tal manera que se defina una estructura de probabilidad conjunta válida para el sistema? Dado que

$$\begin{aligned} \exp(Q(\mathbf{x}) - Q(\mathbf{x}_i)) &= \frac{p(\mathbf{x})}{p(\mathbf{x}_i)} \\ &= \frac{p(x_i | x_1, \dots, x_{i-1}, x_{i+1}, \dots, x_n)}{p(0 | x_1, \dots, x_{i-1}, x_{i+1}, \dots, x_n)}, \end{aligned}$$

donde $\mathbf{x}_i = (x_1, \dots, x_{i-1}, 0, x_{i+1}, \dots, x_n)$. La solución a este problema inmediatamente da la forma más general que puede ser tomada por la distribución de probabilidad condicional en cada sitio. Una prueba simple descansa en la observación de que, para cualquier distribución de probabilidad $p(\mathbf{x})$ sujeta a las condiciones anteriores, existe una expansión única de $Q(\mathbf{x})$ tal que

$$Q(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n x_i G_i(x_i) + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_i x_j G_{i,j}(x_i, x_j) + \dots + x_1 \dots x_n G_{1,\dots,n}(x_1, \dots, x_n),$$

donde $G_{1\dots t}$ es una función que da las relaciones existentes entre las observaciones x_1, \dots, x_t . Entonces, el resultado de Hammersley y Clifford se puede enunciar de la siguiente manera:

Teorema 2.3 (Hammersley-Clifford). *Supongamos que \mathbf{X} es un campo aleatorio de Markov tal que satisface la condición de positividad. Entonces, la función potencial $Q(\cdot)$ debe satisfacer la siguiente propiedad: si los sitios i, j, \dots, s no forman un clique, entonces $G_{i,j,\dots,s}(\cdot) = 0$, donde los cliques están definidos por el conjunto de vecindades $\{N_i : i = 1, \dots, n\}$.*

Demostración. La prueba de este resultado se encuentra en Besag (1974). □

Capítulo 3

Modelos para Mapas de Mortalidad

Como lo sugiere [Silva-Aycaguer *et al.* \(2003\)](#), la representación mediante mapas de ciertos acontecimientos de salud relevantes (como la distribución de la mortalidad) proporciona una imagen más elocuente de su configuración espacial que la mera observación de datos organizados en tablas. En su vertiente descriptiva, este tipo de análisis permite detectar la existencia de patrones espaciales del fenómeno epidemiológico, y contribuye a cuantificar en términos absolutos y relativos la importancia de las diferencias presentes en una región (típicamente áreas producto de una división política). Es decir, permite identificar áreas con una tasa alta o baja con respecto a una medida estándar de una manera visual fácil de entender. En la vertiente exploratoria, ayuda a sugerir posibles explicaciones para las distribuciones identificadas y generar hipótesis acerca de las posibles causas en la variación de las tasas. En efecto, el estudio de la variación espacial del riesgo para cierta enfermedad puede permitir la formulación de hipótesis acerca de la relación entre las causas y lugar de ocurrencia, y revelar indicios para orientar futuros estudios de investigación que procuren explicaciones más refinadas.

En particular, el empleo de mapas para representar la distribuci3n geográfica de enfermedades o decesos permite generar hip3tesis acerca de las posibles causas en la variaci3n del riesgo e identificar regiones caracterizadas por un riesgo alto o bajo. Por ejemplo, [Snow \(1955\)](#) formul3 la hip3tesis de la transmisi3n del c3lera por el agua contaminada en el barrio Soho de Londres, en donde un reciente brote epid3mico había matado a más de 500 personas en un lapso de diez días. Snow marc3 en el mapa del barrio las defunciones con líneas de color negro que se iban apilando unas sobre las otras a medida que el número de decesos aumentaba; además georreferenci3 los pozos de agua. Con esta simple representaci3n el mapa trasmitía un claro mensaje visual al conectar incidencia con concentraci3n, la mayoría de las víctimas se concentraban en torno a la bomba de agua de Broad Street.

En este sentido, se debe tener muy presente el formato de los datos epidemiol3gicos disponibles. De hecho, la “geocodificaci3n” de los datos definir a naturalmente las diferentes estructuras espaciales disponibles para el análisis de la distribuci3n espacial del riesgo. Cuando se registra un caso de ocurrencia, existe una dualidad con respecto a la disponibilidad de la localizaci3n exacta del lugar de ocurrencia, pues ésta puede o no estar en la base de datos en la que se basar a el análisis. En el primer caso, lo más apropiado es describir la distribuci3n espacial a través de modelos que consideren la estructura de un patr3n puntual. El lector puede encontrar una introducci3n sobre el tema en [Elliott *et al.* \(2000\)](#) y [Lawson \(2013\)](#). En el segundo caso, como primer paso se considera el total de casos observados y se asocia al área en la cual se observaron los casos. Después, se modela la distribuci3n espacial mediante el uso de un proceso de rejillas.

Considerando el formato de los datos que se analizarán en el Capítulo 4, en este trabajo de tesis s3lo abordaremos los enfoques estadísticos más usados para modelar datos espacialmente agrupados.

El surgimiento de datos asociados a un área “pequeña” (tamaños de muestra y/o población pequeña) plantean problemas específicos de modelado y análisis. Este escenario fue reconocido en la década de los 90 como una clase genérica de problemas estadísticos donde existe un proceso espacial (latente) subyacente de interés contaminado por un ruido observacional, y se denomina problema de estimación en áreas pequeñas. En estos modelos, tanto el análisis como la inferencia son a nivel grupo, donde los grupos están compuestos de individuos que viven en áreas geográficas definidas. Aunque en principio esta estructura genera una pérdida de información espacial, la información fidedigna disponible como tamaño poblacional por estratos y medidas socio-económicas proporcionan un contrapeso a dicha pérdida.

Dentro de este contexto, la manera más sencilla de representar la variación espacial del riesgo de una enfermedad parte de suponer que la región geográfica de interés S está o puede ser dividida en n subregiones $\{S_1, S_2, \dots, S_n\}$ tales que:

1. $S_i \neq \emptyset \quad \forall i = 1, 2, \dots, n.$
2. $S_i \cap S_j = \emptyset \quad \forall i \neq j.$
3. $\bigcup_{i=1}^n S_i = S.$

Y para las cuales es posible obtener los pares

$$(o_i, n_i) \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

donde n_i es el número de personas en riesgo o expuestas y o_i es el número de individuos enfermos en la i -ésima región. A la representación gráfica del patrón espacial de la enfermedad le llamaremos *mapeo de la enfermedad*¹.

¹El término mapeo de la enfermedad, fue introducido por primera vez en [Clayton y Kaldor \(1987\)](#).

Desde el punto de vista estadístico, para modelar este fenómeno se parte de suponer que el riesgo a nivel individual varía aleatoriamente dentro de cada región (no se agrupan espacialmente) y el riesgo asociado a cada región actúa proporcional a los riesgos de cada estrato (el riesgo del estrato de una región es el producto del riesgo de la región y del riesgo del estrato). Es decir, el número de enfermos en la i -ésima región, O_i , se puede ver como una variable aleatoria con distribución Binomial de parámetros n_i y una probabilidad desconocida π_i , denotado como

$$O_i \sim Bin(n_i, \pi_i).$$

Sin embargo, bajo el supuesto de una enfermedad rara (n_i grande, π_i pequeña), el modelo Binomial puede aproximarse por el modelo Poisson, es decir,

$$O_i \sim Poi(n_i\pi_i).$$

Recordemos que, en las enfermedades raras, se recurre a un proceso de estandarización ya que las tasas crudas ocultan la heterogeneidad de la población. Debido a esto, se propone el uso de la tasa de mortalidad de la población de referencia con la que se estandarizó (llamémosle $p > 0$), para reescribir el modelo como

$$O_i \sim Poi(e_i\lambda_i), \tag{3.1}$$

donde e_i es el número esperado de casos ($e_i = n_i p$) y λ_i es el cociente de las tasas de mortalidad de la i -ésima región de estudio y de la población de referencia ($\lambda_i = \frac{\pi_i}{p}$), conocido como el *riesgo relativo* con respecto a p .

La elección usual para la probabilidad de referencia p es el riesgo global $\frac{\sum o_i}{\sum n_i}$, lo cual implica que $\sum e_i = \sum o_i$. Este es un caso simple de la llamada estandarización interna, es decir, cuando p se deriva únicamente de los datos obtenidos, mientras que en la llamada estandarización externa la probabilidad de referencia

se obtiene de una fuente externa ajena a los datos. En el caso más general, los datos son estratificados por factores confusores (uno de ellos es usualmente la edad). Supongamos que los datos están ahora dados como (o_{ij}, n_{ij}) , donde los subíndices $i = 1, 2, \dots, n$ denotan las regiones y $j = 1, 2, \dots, m$ denota a los grupos de edad. Entonces $O_{ij} \sim Poi(n_{ij}\pi_{ij})$ y, bajo el supuesto de no interacción entre la región y la edad, π_{ij} puede ser escrito como el producto de la probabilidad de referencia p_j (relativa al grupo de edad j) y el riesgo relativo λ_i en la región i . Bajo el supuesto de independencia condicional en las respuestas o_{ij} , el modelo puede escribirse ahora como $O_i \sim Poi(e_i\lambda_i)$ donde $O_i = \sum_j O_{ij}$ y $e_i = \sum_j e_{ij} = \sum_j n_{ij}p_j$. De aquí que el modelo se reduzca al caso sin factores de estratificación ([Knorr-Held y Becker, 2000](#)).

Dado que el objetivo principal de este trabajo es el análisis de una enfermedad rara (el cual se abordar a como un problema de estimación en áreas pequeñas), a continuación se presentan los principales enfoques para la solución del problema.

3.1. Enfoques tradicionales

Como lo discute [Mollie \(1996\)](#), en la literatura del mapeo de la enfermedad existen dos enfoques tradicionales. El primero consiste en considerar al cociente $\frac{o_i}{e_i}$ como el riesgo local de la i -ésima región, el cual resulta ser el estimador de máxima verosimilitud de λ_i y la SMR (con respecto al factor de confusión edad). Después, simplemente se proponen puntos de corte para la categorización de los valores de las SMR para la construcción del mapa. Este método ha sido cuestionado debido a varios inconvenientes; el principal se presenta cuando se calcula la SMR para áreas pequeñas en las cuales los casos observados y esperados son escasos, las tasas brutas de mortalidad o morbilidad son muy volátiles y su representación a través de un mapa exhibe una variación amplia y es poco indicativa de los patrones vigentes. Por tanto, se suelen producir estimaciones del riesgo relativo muy extremas (muy bajas o muy altas en relación con las demás) que van ubicándose de manera

caótica en el mapa hasta el punto de obstaculizar una interpretación epidemiológica útil. Otro problema es la difícil interpretación de la SMR. Específicamente, la varianza de $\frac{O_i}{e_i}$ es igual a $\frac{\lambda_i}{n_i p}$, y por lo tanto, inversamente proporcional al tamaño de la población en la región i . De modo que, a medida que la población en riesgo sea menor, mayor será la variabilidad en la SMR y viceversa. También es posible encontrar algunas dificultades al calcular la SMR, por ejemplo cuando $o_i = 0$, el cual es un caso común en enfermedades raras. El segundo enfoque, con el objetivo de obtener estimaciones estadísticas más precisas y confiables de las tasas de riesgo local, se basa en modelos de significancia estadística basados en el supuesto (3.1), los cuales tienen la ventaja de proporcionar estimadores de los parámetros de interés, pero plantea dos problemas. El primero, la variación observada en los eventos excede la esperada por la inferencia Poisson (sobredispersión). En un área, la variación observada se debe en parte al muestreo Poisson pero también a la variación extra-Poisson resultante de la variabilidad en la tasa de enfermedad dentro del área (la cual resulta de la heterogeneidad) y la dependencia espacial. De hecho, una proporción desconocida de la variación observada puede ser causada por factores de riesgo no observables que varían geográficamente. El segundo, la mayoría de los modelos no toma en cuenta ningún patrón espacial en la enfermedad; por ejemplo, es usual en estos casos incorporar información de regiones adyacentes a la de interés como la tendencia a que regiones vecinas tengan tasas similares (dependencias locales).

En contraste, los enfoques basados en modelos que asumen correlación positiva entre las observaciones y un mecanismo de “pedir prestada fuerza” (como considerar más información de áreas vecinas que de áreas más lejanas o comportamientos espaciales de otro fenómeno aleatorio registrado en la región), permiten el suavizado de las tasas extremas ocasionadas por los tamaños de muestra local pequeños mediante la identificación de la heterogeneidad no observada que genera la variación muestral adicional. Frecuentemente estos enfoques son planteados como modelos lineales generalizados mixtos y se remontan al trabajo seminal de [Fay y](#)

Herriot (1979), quienes propusieron el uso de efectos aleatorios para agregar información espacial (Waller y Carlin, 2010). Aunque tradicionalmente estos modelos geoestadísticos se consideran más flexibles en la captura de la dependencia espacial cuando un gran número de observaciones puede medirse en diferentes sitios, la desventaja de estos se presenta en la carga computacional involucrada, así como la limitación de los modelos disponibles para las estructuras de covarianza. Estas consideraciones han llevado a desarrollar modelos bayesianos que a su vez proporcionen un mejor ajuste al problema y que sean computacionalmente eficientes.

El modelo genérico más utilizado para la construcción del mapeo de la enfermedad, planteado de una forma natural dentro del enfoque bayesiano, se basa en el siguiente modelo jerárquico de tres niveles:

$$\begin{aligned} O_i &\sim Poi(e_i \lambda_i), \quad i = 1, \dots, n \\ \log(\lambda_i) &= \mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta} + R_i \\ R_i &\sim p(\cdot | \boldsymbol{\theta}) \\ \boldsymbol{\theta} &\sim g(\cdot) \end{aligned}$$

donde \mathbf{x}'_i es el vector de valores correspondiente a la medición de las covariables con coeficientes $\boldsymbol{\beta}$ y R_i es el efecto aleatorio del riesgo relativo en la i -ésima región, $p(\cdot | \boldsymbol{\theta})$ es una distribución inicial apropiada para R_i con hiperparámetros $\boldsymbol{\theta}$ y g es la distribución inicial de los hiperparámetros.

Como se ha mencionado, además de los datos observados, no siempre se cuenta con información adicional disponible. Por ello, en lo que resta de este trabajo (basado en Best *et al.* (2005)) se considerará el modelo jerárquico sin covariables.

3.2. Efectos correlacionados

Retomando las nociones antes mencionadas, una forma de mejorar la estimación del riesgo relativo local es suponer correlación positiva entre las observaciones. Sin pérdida de generalidad, existen dos formas de plantearlo; con distribuciones conjuntas y distribuciones condicionales. De hecho, los modelos que se presentan en esta sección se clasifican por dicha especificación para la distribución inicial del modelo jerárquico propuesto.

Es bien sabido que la distribución normal multivariada es una de las distribuciones más flexibles para representar variables aleatorias correlacionadas. Sea $\mathbf{R} = \{R_1, \dots, R_n\}$ el vector de los log-riesgos relativos de área.

3.2.1. Distribuciones conjuntas

Por un lado, podemos especificar la estructura de dependencia en términos de una matriz de covarianzas de una distribución Normal Multivariada como sigue:

$$\mathbf{R} \sim N_n(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}),$$

donde $\boldsymbol{\Sigma} = \sigma^2 \boldsymbol{\Omega}$. Por razones de parsimonia, es usual especificar los elementos de la matriz de correlación como una función de la distancia entre los centroides de cada par de regiones i y j , es decir, $\Omega_{ij} = f(d_{ij}; \phi)$. Es claro que se debe asegurar que la función elegida genere una matriz definida positiva, así como evitar la confusión entre los parámetros de correlación y la media. Una de las elecciones más usuales para $f(\cdot)$ es la función exponencial decreciente, $f(d_{ij}; \phi) = \exp(-\phi d_{ij})$, donde $\phi > 0$ controla la tasa de decrecimiento.

Sin embargo, en el contexto del mapeo de la enfermedad, en muy pocas ocasiones existe información suficiente para la proposición de la forma funcional. Más

aún, la escasez de información en la muestra observada para estimar los parámetros de la función de correlación, así como la costosa carga computacional (debido a la inversión de la matriz de covarianzas en cada iteración) que conlleva su implementación vía algoritmos MCMC, limitan la práctica de esta clase de modelos.

3.2.2. Distribuciones marginales

Por otro lado, podemos especificar la estructura de dependencia en términos de una serie de distribuciones normales condicionales las cuales, en su forma más general se pueden escribir como:

$$\mathbb{E}(R_i | \mathbf{r}_{(-i)}) = \mu_i + \sum_{j \neq i} a_{ij} (R_j - \mu_j)$$

$$\mathbb{V}(R_i | \mathbf{r}_{(-i)}) = \kappa_i,$$

donde $\mathbf{r}_{(-i)}$ denota los valores de todos los log-riesgos excepto el de la i -ésima región. El parámetro μ_i representa la tendencia espacial en la i -ésima región (usualmente se asume constante en toda la región de estudio o especificada por una función de covarianza) y las a_{ij} son coeficientes que reflejan la dependencia espacial local entre las regiones i y j . Bajo ciertas condiciones de μ_i , a_{ij} y κ_i se puede probar que $\mathbf{R} \sim N_n(\mathbf{0}, \mathbf{P}^{-1})$, donde $P_{ii} = \frac{1}{\kappa_i}$ y $P_{ij} = -\frac{a_{ij}}{\kappa_i}$.

Este enfoque permite una mejor estimación de los log-riesgos relativos considerando en cada región toda la información global disponible para posteriormente obtener una estimación del riesgo relativo, que es una combinación entre la información del lugar y de las regiones a las que se les asocio dependencia espacial. De este modo, las fluctuaciones de la SMR se reducen y el mapa se suaviza, es decir, se filtra la variación extra-Poisson. Estos modelos son conocidos como Campos Aleatorios de Markov Gaussianos (GMRF) o Condicionales Auto-Regresivos Gaussianos (GCAR).

Una formulaci3n muy común es

$$a_{ij} = \frac{\gamma\omega_{ij}}{n_i}$$

$$\kappa_i = \frac{\sigma^2}{n_i},$$

donde ω_{ij} se considera como el peso que mide la dependencia espacial entre las regiones i y j , asignado al ij -ésimo elemento de la matriz simétrica de pesos \mathbf{W} , y $n_i = \sum_{j=1}^n \omega_{ij}$. La elecci3n típica para la matriz \mathbf{W} está dada por

$$\omega_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{si las regiones } i \text{ y } j \text{ comparten frontera} \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

De este modo, n_i es el número de vecinos de la i -ésima regi3n.

Esta parametrizaci3n permite una intuitiva interpretaci3n de la media condicional $\mathbb{E}(r_i|\mathbf{r}_{(-i)})$ como una media ponderada de los efectos aleatorios de las regiones adyacentes a la i -ésima regi3n pero fuerza a que la varianza condicional $\mathbb{V}(R_i|\mathbf{r}_{(-i)})$ no sea constante para todas las regiones.

El modelo clásico de esta clase genérica fue introducido por Clayton y Kaldor (1987), quienes propusieron métodos bayesianos empíricos construidos a partir de una regi3n Poisson con interceptos aleatorios con correlaci3n espacial. Más tarde, Besag *et al.* (1991) extendieron el modelo dentro de una estructura bayesiana completa, el cual fue nombrado modelo de convoluci3n por Molli e (1996). Con respecto al planteamiento (3.1), su formulaci3n es la siguiente: el logaritmo del riesgo relativo para cada regi3n puede modelarse como

$$\log(\lambda_i) = u_i + v_i,$$

donde los parámetros u_i y v_i sirven para representar la heterogeneidad local de la regi3n y la dependencia espacial con sus regiones vecinas, respectivamente. Las

distribuciones iniciales sobre estos parámetros pueden ser especificadas como sigue: la distribución del modelo para la heterogeneidad local se supone

$$u_i \sim N(0, \sigma_u^2) \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Para la correlación espacial, en donde las estimaciones del riesgo relativo en una región dependen de las estimaciones en las regiones vecinas se recurre a un modelo condicional auto-regresivo gaussiano (GCAR):

$$v_i | \mathbf{v}_{(-i)} \sim N(\bar{v}_i, \tau_i),$$

donde

$$\bar{v}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^n v_j \omega_{ij}$$

$$\tau_i = \frac{\sigma_v^2}{n_i}.$$

Los hiperparámetros σ_u^2 y σ_v^2 , que controlan la variabilidad de u y v , se consideran variables aleatorias con distribución gamma inversa para ambos tal y como se sugiere en [Bernardinelli et al. \(1995\)](#).

Con excepción de la distribución inicial gamma independientes de [Clayton y Kaldor \(1987\)](#), la mayoría de la literatura estadística se concentra en definir distribuciones iniciales para los log-riesgos relativos y, en particular, encontrar una distribución normal con estructura de correlación operable. No obstante, [Nieto-Barajas \(2008\)](#) sugiere trabajar directamente con el espacio parametral de los riesgos relativos y modelar su distribución espacial por medio de un Campo Aleatorio de Markov Gamma.

3.3. Modelos semi-par ametricos

Con cualquiera de la especificaciones paramétricas descritas anteriormente, el nivel de suavizamiento conseguido es afectado globalmente por todas las regiones. En consecuencia, si estamos interesados en identificar grupos de regiones geográficamente contiguas con riesgo elevado o bajo, dichas parametrizaciones pueden sobreajustar el valor del riesgo relativo y ocultar las discontinuidades del espacio parametral. Aunque la detección de conglomerados en enfermedades es a primera vista un problema aparte, en enfermedades raras donde los factores de riesgo tienen una estructura espacial puede presentarse dicho comportamiento. Además, también se podr a estar interesado en la detección de discontinuidades en el mapa, es decir, diferencias sospechosas en el riesgo relativo entre regiones adyacentes. Por ello, con la finalidad de ofrecer una alternativa estadística para estas situaciones, varios autores han desarrollado modelos espaciales semi-par ametricos, los cuales tienen en común la idea de reemplazar la distribución espacial continuamente variable de $\{\lambda_1, \dots, \lambda_n\}$ por modelos de agrupación tales que

$$\lambda_i = \lambda_{z_i},$$

donde $\{z_1, \dots, z_n\}$ son variables de asignación que toman valores en $\{1, \dots, k\}$. Es decir, $\{\lambda_1, \dots, \lambda_n\}$ forman k diferentes grupos a los que llamaremos *clústers* y dentro de los cuales el riesgo relativo es constante para todas las subregiones que lo conforman.

Los modelos propuestos bajo esta clase difieren en el mecanismo de asignación de las subregiones a los clústers, pero son similares en el sentido de permitir discontinuidades en el espacio parametral y de relajar los supuestos distribucionales. Sin embargo, su mérito principal radica en la flexibilidad para tratar al número de clústers desconocido (y, por tanto, considerarlo como una variable a estimar). En consecuencia, la implementación de estos modelos es a través de un algoritmo RJMCMC (ver Sección 2.2.2). Por otro lado, en diversos enfoques frecuentistas se

ha sugerido la determinación del número de clústers o la detección de clústers bajo un esquema de validación de hipótesis. Desafortunadamente, estos procedimientos adolecen de una serie de inconvenientes dentro de los cuales destaca la dificultad de la especificación del p -valor.

Como se mencionó, los modelos difieren en el mecanismo de asignación, resultado de la elección del modelo espacial para el proceso $\{z_1, \dots, z_n\}$. De hecho, considerando la contigüidad de las subregiones de cada clúster, esta clase se puede dividir en términos de dos especificaciones paramétricas: mezcla finita de distribuciones y particiones, las cuales se presentan a continuación.

3.3.1. Mezcla finita de distribuciones

Green y Richardson (2002) proponen un modelo de mezclas finitas de distribuciones para analizar la heterogeneidad espacial del riesgo, en el cual se supone que el mecanismo de asignación está dado por un proceso espacialmente correlacionado. La formulación de dicho proceso está basada en la construcción del grafo simple asociado al campo aleatorio oculto $\{z_1, \dots, z_n\}$ con estructura markoviana (este modelo se puede ver como una extensión de los modelos de Markov ocultos a campos aleatorios de Markov con estados discretos ocultos). Además, considera un parámetro de interacción no negativo, ψ , que controla el grado de dependencia espacial mediante el artilugio de beneficiar a aquellos patrones de asignación en los cuales incrementa el número de vecinos que pertenecen al mismo clúster cuando se incrementa el valor de ψ . Este mecanismo de asignación es conocido como el modelo Potts. En contraste con el planteamiento jerárquico del modelo de mezclas propuesto por Richardson y Green (1997) (de hecho, con la mayoría de modelos de mezclas), el modelo Potts no hace uso de pesos explícitos para los componentes, así que modela conjuntamente al campo aleatorio $\{z_1, \dots, z_n\}$. Para completar la especificación del modelo, definiremos las distribuciones iniciales para λ , ψ y k . Por parsimonia, los riesgos relativos se suponen independientes e idénticamente distribuidos con distribución inicial Gamma. Para la distribución inicial de ψ se propone

una distribuci3n uniforme discreta sobre los valores de un intervalo discretizado y acotado por un valor máximo determinado. Por último, dado que consideraremos el número de componentes de la mezcla como variable aleatoria, usualmente la distribuci3n inicial para k es una distribuci3n uniforme discreta sobre los valores $\{1, \dots, k_{max}\}$. En resumen,

$$\begin{aligned} \lambda_i &= \lambda_{z_i}, \quad i = 1, \dots, n \\ z_i &\in \{1, \dots, k\} \\ \lambda_{z_i} &\sim \text{Gamma}(\alpha, \beta), \quad i = 1, \dots, n \\ p(\mathbf{z}|\psi, k) &= e^{\psi U(\mathbf{z}) - \theta_k(\psi)} \\ k &\sim U(1, k_{max}) \end{aligned}$$

donde $U(\mathbf{z}) = \sum_{j \neq i} \mathbb{I}(z_i = z_j)$ es el número de vecinos de la regi3n i que fueron asignados al mismo clúster en la configuraci3n \mathbf{z} . Este mecanismo de asignaci3n no s3lo captura las creencias a priori acerca de la similaridad espacial del riesgo en regiones vecinas sino que tambi3n permite que regiones no contiguas pertenezcan al mismo clúster. El último término del modelo Potts, $\theta_k(\psi) = \log \left(\sum_{\mathbf{z} \in \{1, \dots, k\}^n} e^{\psi U(\mathbf{z})} \right)$, es la constante que normaliza la distribuci3n para $\{z_1, \dots, z_n\}$, donde la suma es sobre todas las posibles configuraciones de asignaci3n de las n subregiones.

Otra formulaci3n que se basa en un modelo de mezcla finita de distribuciones para modelar la heterogeneidad espacial se presenta en [Fernández y Green \(2002\)](#). En los dos modelos propuestos se supone que la distribuci3n conjunta de los pesos posee la estructura de un MRF.

3.3.2. Particiones

Una clase que comparte el mismo espíritu de los modelos semi-par mtricos son los modelos de partici3n espacial introducidos por [Knorr-Held y Ra er \(2000\)](#) y [Denison y Holmes \(2001\)](#). Como en cualquier modelo de particiones, se asume

que la regi3n de estudio puede dividirse en varios clústers, cada uno con riesgo relativo constante e independientes entre sí, y con el número de clusters considerado como desconocido. Estos modelos difieren técnicamente en la forma como se definen los clústers y en la especificaci3n de sus respectivas distribuciones iniciales.

En el modelo de [Knorr-Held y Ra er \(2000\)](#), para un número fijo de clústers k , como primer paso se eligen al azar (equiprobablemente) k de las n regiones y se definen como ‘‘centros de clúster’’, llam emosles g_1, \dots, g_k . Cada centro de clúster g_j , definir a al clúster C_j . Dado el conjunto de centros de clústers, $G_k = \{g_1, \dots, g_k\}$, el mecanismo de asignaci3n está dado como sigue: la regi3n i ($i \notin G_k$) es asignada al clúster C_j si g_j es el más cercano en el sentido del número mínimo de regiones que se tendrían que cruzar para llegar de i a g_j . Sin embargo, esta construcci3n puede permitir que algunas regiones tengan la misma distancia con dos o más centros de clúster. Para asegurar la unicidad, asignaremos esas regiones en conflicto al clúster con índice más pequeño que cumpla la condici3n anterior. Como suposici3n previa para los riesgos relativos, parece natural asumir que se distribuyen simétricamente en la escala logarítmica, por lo que el logaritmo de los riesgos relativos siguen una distribuci3n Normal. Para finalizar, la distribuci3n inicial para k es proporcional a $(1 - c)^k$, donde $c \in [0, 1)$. El caso límite $c = 0$ corresponde a la distribuci3n uniforme discreta sobre $\{1, \dots, n\}$, mientras que el caso $c > 0$ corresponde a la distribuci3n geométrica truncada. En resumen,

$$\begin{aligned} \log(\lambda_i) &= \eta_{z_i}, \quad i = 1, \dots, n \\ z_i &\in \{1, \dots, k\} \\ \eta_{z_i} &\sim \text{Normal}(\mu, \sigma^2), \quad i = 1, \dots, n \\ k &\sim U(1, k_{max}) \end{aligned}$$

Por otro lado, en [Denison y Holmes \(2001\)](#) hacen uso de la idea de los mosaicos de Voronoi como mecanismo de agrupaci3n. De hecho, la construcci3n para los clúster adoptado en el modelo KHR se puede ver como una modificaci3n del

modelo del mosaico de Voronoi para espacios irregulares discretos, y por tanto posiblemente más apropiado para datos asociados a regiones pequeñas. Cada regi3n es considerada como un punto de realizaci3n y representada por las coordenadas de su centroide. Se supone que los puntos generados mediante el mosaico de Voronoi pueden ser asignados a cualquier punto en la regi3n de inter3s. Condicional en el conjunto de los k puntos generados mediante el mosaico de Voronoi (análogos a los g_j en el modelo KHR), la j -3sima partici3n está compuesta por las regiones con centroide más cercano (en distancia euclidiana) al j -3simo punto generado que a cualquier otro punto generado. Otra diferencia entre estos dos modelos de particiones es que [Denison y Holmes \(2001\)](#) usan iniciales gammas para η_j , en lugar de la distribuci3n lognormal, con el fin de explotar el conjugamiento Poisson-Gamma y así lograr una implementaci3n eficiente del modelo. Notemos que en esta clase de modelos todas las regiones en cada clúster son contiguas, mientras que en el modelo espacial de mezclas descrito anteriormente existen regiones que pertenecen al mismo clúster pero no son contiguas. Debido a esto, el número de clústers en estos modelos tenderá a ser un poco más grande que el número de componentes distribucionales de la mezcla.

Finalmente, se resalta el hecho de que los modelos de particiones no poseen una estructura markoviana para $\{z_1, \dots, z_n\}$, en contraste con el modelo de mezcla de distribuciones.

3.4. Extensiones

Como se coment3 anteriormente, el formato de los datos epidemiol3gicos limitar  las especificaciones param3tricas disponibles para el análisis de los datos. No obstante, existen otras características que definirán el enfoque estadístico bajo el cual se debe inferir la distribuci3n subyacente. Por ejemplo, en el contexto del mapeo de la enfermedad, cuando la base de datos consta de observaciones recopiladas en distintos tiempos o cuando la observaci3n en cada sitio es un vector cuyas

coordenas corresponden a las mediciones relativas a dos o más enfermedades, se deben considerar modelos espacio-temporales y modelos vectoriales, respectivamente. Los modelos espacio-temporales tienen el objetivo de ofrecer una visión dinámica de la enfermedad, mientras que en el análisis de múltiples enfermedades se busca exhibir un conjunto de factores de riesgo no observables comunes. Para profundizar en ambas extensiones, véase [Lawson \(2013\)](#).

Capítulo 4

Mapas de mortalidad por cáncer de mama para el sur del Estado de México

El cáncer se origina cuando las células sufren una alteración, la cual propicia el aumento descontrolado de células anormales que se propagan e invaden los tejidos (a este proceso se le conoce como *metástasis*) formando una *neoplasia*. Existen más de 100 tipos de cáncer maligno, los cuales se denominan dependiendo de la parte del cuerpo donde inician su desarrollo. Si bien en algunos casos está implícito un factor genético, su desarrollo es multifactorial, por lo que su aparición puede depender de la exposición a agentes externos. Adicionalmente, conforme la población envejece, los mecanismos de reparación celular pierden eficacia, de tal forma que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ciertos tipos de cáncer como el cáncer de mama. Actualmente, el cáncer es la tercer causa de muerte a nivel mundial, después de las enfermedades del corazón y la diabetes mellitus. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012 murieron 8.2 millones de personas por esta enfermedad; los varones principalmente por cáncer de pulmón, estómago, colon y recto, próstata e hígado; mientras que las mujeres por pulmón, estómago, colon y recto, cervical y seno (aunque este último puede presentarse también en hombres). Además, destaca que aproximadamente 70 % de

las muertes por cáncer se presentan en países de ingresos bajos y medios, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.

A pesar de los avances de la oncología moderna y de la reducción en la mortalidad por cáncer, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en la mujer en el ámbito mundial, con más de 500 mil muertes cada año. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres debido a la tendencia ascendente, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa de intervención oportuna. El cáncer de mama constituye una grave amenaza a la salud de las mujeres y bienestar de las familias, así como un problema de salud pública a nivel mundial. Contrario a lo que ha pasado en países desarrollados, donde esta enfermedad es ya una prioridad, en los países en vías de desarrollo se ha puesto poca atención a este problema sanitario cada vez más grave. Recientemente, las agencias de salud han promovido políticas para mejorar los servicios de prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia de la enfermedad pero no han implementado la disposición de datos confiables para la cuantificación del alcance de dichas actividades. En forma paralela, los trabajos de investigación han producido nuevas opciones terapéuticas, muchas de las cuales tienen un costo elevado. Por consiguiente, la epidemia de cáncer de mama representa un desafío para los sistemas de salud, en particular para los países en desarrollo.

4.1. Cáncer de mama en México

En comparación con el resto del mundo, México se mantiene con una de las tasas más bajas de mortalidad por cáncer. La evolución y tendencia de la mortalidad por cáncer y por entidad federativa han sido previamente reportados en

Torres-Sánchez *et al.* (2014).

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. La tasa de mortalidad observada por cáncer de mama durante los últimos años no ha mostrado grandes variaciones; de forma general, de 2007 a la fecha, 15 de cada 100 mil mujeres de 20 años y más han fallecido por esta enfermedad. El análisis de la mortalidad muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del centro y norte. Cinco estados concentraron casi la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (16.5%), México (9.3%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.2%) y Nuevo León (6.2%).

Con respecto a las políticas, uno de los principales temas es el mejoramiento y la ampliación del tamizaje encaminado a promover la detección temprana. Los datos disponibles sugieren que sólo el 10% de los casos se detecta en las fases iniciales de la enfermedad. Una iniciativa clave para conseguir el objetivo anterior fue la reforma y legislación de 2003 que creó el Seguro Popular de Salud. Sin embargo, en la práctica, no todas las mujeres tienen hoy en día acceso a estos servicios, dado que todavía existen barreras importantes tanto del lado de la demanda como de la oferta.

En resumen, esta afección se ha convertido para México en un problema apremiante de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año se han incrementando paulatinamente, siendo impostergable el análisis de los factores de riesgo no observables, así como el control de los factores de riesgo conocidos y la implementación de un programa de detección organizado que incluya la garantía de calidad en todos los procesos, desde la detección hasta el tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer.

4.2. Distribución espacial de la mortalidad por cáncer de mama en el sur del Estado de México: 2010-2013

En el mundo, los patrones geográficos de la mortalidad por cáncer han sido proveedores de claves importantes acerca de las posibles causas; ver, por ejemplo, [Knorr-Held y Becker \(2000\)](#) y [Molli e \(1996\)](#). En esta sección se construyen los mapas de mortalidad por cáncer de mama para el periodo comprendido entre 2010 y 2013 en el sur del Estado de México basados en los modelos propuestos por [Besag *et al.* \(1991\)](#) y [Green y Richardson \(2002\)](#) (de aquí en adelante denotados por BYM y GR), y discutidos en las Secciones [3.2.2](#) y [3.3.1](#), respectivamente.

4.2.1. Metodología

Para identificar todas las muertes por cáncer de mama, se usaron los códigos de la Décima Revisión de la lista de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10). El número de decesos en cada municipio se obtuvo de la base de datos de los certificados de defunción, validadas y publicadas anualmente por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). A su vez, la distribución de la población (a mitad del año), por municipio, edad y sexo desde 2010 hasta 2013, se obtuvo de las proyecciones de población del Consejo Nacional de Población (CONAPO). Ambas bases de datos están disponibles en sus correspondientes sitios web.

Para calcular el número esperado de decesos por cáncer de mama, se utilizó la población femenina en la República Mexicana bajo el Censo de Población y Vivienda 2010 y el número de decesos para los grupos de edad: 0 a 29 años, 30 a 44 años, 45 a 64 años y 65 años y más (para el mismo año) para establecer las tasas específicas por estrato de la población estándar. A partir de estos datos, se

empleó el método de estandarización indirecta (ver Sección 2.1.2) para el cálculo de la SMR para cada uno de los 14 municipios que forman al sur del Estado de México desde 2005 (Almoloya de Alquisiras, Amatepec, Coatepec de Harinas, Oztoloapan, San Sim on de Guerrero, Santo Tomás, Sultepec, Tejupilco, Temascaltepec, Texcaltitlan, Tlatlaya, Zacazonapan, Zacualpan y Luvianos). Agregar los datos de cuatro años permite una mayor estabilidad de las tasas de mortalidad por municipio.

El manejo de las bases de datos, la obtención de las tasas de referencia y el cálculo del número esperado de decesos por cáncer de mama (por año, municipio y grupo de edad) se realizó con la ayuda de la paquetería de Office (Excel). La construcción de los mapas se realizó con el software estadístico R, desarrollado por [R Core Team \(2015\)](#).

Naturalmente, para ajustar los datos a los modelos bayesianos propuestos, es necesario implementar métodos MCMC. La estimación del riesgo relativo, bajo el modelo BYM, se obtuvo con la ayuda del software de inferencia bayesiana OpenBUGS (plataforma experimental de [The BUGS project \(2014\)](#)). Particularmente, con la función de distribución *car.normal*, la cual genera una cadena cuya distribución objetivo es el GMRF subyacente.

Con respecto al modelo GR, se construyó una cadena de Markov mediante un algoritmo RJMCMC de dos movimientos para calcular el valor esperado de los parámetros. Uno de los dos movimientos es de dimensión fija (es decir, k fijo) y se realiza a través de un método de Gibbs por bloques. Este movimiento actualiza los riesgos relativos λ , los parámetros de asignación z y de interacción espacial ψ . De hecho, cada z_i tiene distribución condicional completa proporcional a un kernel de Gibbs:

$$p(z_i = j | \dots) \propto e^{-\lambda_j e_i} \lambda_j^{o_i} e^{\psi n_{ij}},$$

donde n_{ij} es el número de vecinos de la región i asociadas actualmente al clúster j ; ψ tiene distribución condicional completa proporcional a

$$p(\psi) e^{\psi U(\mathbf{z}) - \theta_k(\psi)}$$

y λ tiene una distribución condicional completa proporcional a

$$\prod_{j=1}^k \lambda_j^{\alpha + \sum_{i:z_i=j} o_i} \exp\{-\lambda_j(\beta + \sum_{i:z_i=j} e_i)\}.$$

Para generar el siguiente estado de la cadena, cuando no existe cambio de dimensión, se procede como sigue. Para actualizar ψ se propone una caminata aleatoria con perturbaciones equiprobables de ± 1 . La discretización del soporte de ψ (la cual según [Green y Richardson \(2002\)](#) no tiene ningún impacto significativo en la inferencia) se debe principalmente a la complejidad combinatorica involucrada en el cálculo de la constante de normalización del modelo Potts. Por ello, dicho valor será calculado exactamente mediante un proceso en paralelo (con la ayuda de los paquetes de R **doParallel** y **partitions**, a través de la función *constante* del Apéndice [A.3](#)) y almacenada en la matriz *thetas* para los valores de $\psi = 0, 0.1, \dots, 1.9, 2$ y $k = 1, 2, 3, 4$. Para actualizar el vector λ , suponiendo la restricción de orden $\lambda_1 < \lambda_2 < \dots < \lambda_k$, se propone un incremento simultaneo independiente normal estándar en cada $\log(\lambda_i)$. Después, los valores modificados se ordenan para obtener el valor propuesto, digamos λ' . Entonces, la probabilidad de aceptación Metropolis-Hastings de las tasas propuestas es

$$\min \left\{ 1, \prod_{j=1}^k \left[\left(\frac{\lambda'_j}{\lambda_j} \right)^{\alpha + \sum_{i:z_i=j} o_i} \exp\{-(\lambda'_j - \lambda_j)(\beta + \sum_{i:z_i=j} e_i)\} \right] \right\}.$$

El segundo movimiento del algoritmo RJMCMC permite el cambio de dimensión en el espacio parametral mediante un salto reversible. Se adoptar a el método de elección aleatoria planteado en [Richardson y Green \(1997\)](#) para dividir un clúster en dos clústers o unir dos clústers en un clúster. Supongamos que la configuración actual consta de exactamente k clústers. Por un lado, para aumentar la dimensión parametral se elige un clúster al azar (equiprobablemente), j . Este se elimina y

ser a remplazado por dos clústers, denotados por “−” y “+”, con riesgos relativos $\lambda_- = \lambda_j u^c$ y $\lambda_+ = \lambda_j u^{-c}$, respectivamente, donde $u \sim U(0, 1)$ y c es un parámetro de alargamiento. Si $\lambda_- < \lambda_{j-1}$   $\lambda_{j+1} < \lambda_-$ (con sus respectivas omisiones para los casos $j = 1$   $j = k$), entonces el movimiento es rechazado. En otro caso, las regiones actualmente asignadas al clúster j son reasignadas a los clústers “−” y “+” mediante el siguiente esquema probabilístico: z_i es asignado al clúster “−” con probabilidad

$$\frac{e^{\psi n_- - \lambda_- e_i \lambda_-^{o_i}}}{e^{\psi n_- - \lambda_- e_i \lambda_-^{o_i}} + e^{\psi n_+ - \lambda_+ e_i \lambda_+^{o_i}}},$$

donde n_- y n_+ es el número de vecinos de la i -ésima región que actualmente están asignados a los clústers “−” y “+”; es decir, $n_- = 0$ y $n_+ = 0$ cuando se inicia una reasignación. Este mecanismo tiene el efecto de imitar al término del modelo Potts en la distribución objetivo para favorecer asignaciones propuestas con coherencia espacial. Por tanto, la probabilidad de aceptar la reasignación propuesta es $\min\{1, R\}$, donde $p_{k+1,k}$ es la probabilidad de unir dos clústers en un clúster, $p_{k,k+1}$ es la probabilidad de dividir un clúster en dos clústers, P_{alloc} es el producto de las probabilidades de reasignación de las regiones reasignadas y

$$R = \frac{p(\boldsymbol{\lambda}^*, \mathbf{z}^*, \psi, k+1, \mathbf{o})}{p(\boldsymbol{\lambda}, \mathbf{z}, \psi, k, \mathbf{o})} \times \frac{p_{k+1,k}}{p_{k,k+1} P_{alloc}} \times \frac{2c\lambda_j}{u}.$$

Por otro lado, para reducir la dimensión parametral se elige al azar (equiprobablemente) un par de clústers cuyos riesgos relativos sean contiguos. Para ello, se elige un valor del conjunto de subíndices de los $k-1$ clústers con riesgo relativo menor, $j \in \{1, 2, \dots, k-1\}$, así como su sucesor. Estos se eliminan y serán remplazados por un clúster, denotado por “ ”, con riesgo relativo $\lambda_{\pm} = \sqrt{\lambda_j \lambda_{j+1}}$. Las regiones actualmente asignadas a los clústers j y $j+1$ son reasignadas al clúster “ ”. En este caso, la probabilidad de aceptar la reasignación propuesta es $\min\{1, R\}$, donde

$$R = \frac{p(\boldsymbol{\lambda}^*, \mathbf{z}^*, \psi, k-1, \mathbf{o})}{p(\boldsymbol{\lambda}, \mathbf{z}, \psi, k, \mathbf{o})} \times \frac{p_{k-1,k}}{p_{k,k-1}} \times \frac{(\frac{\lambda_j}{\lambda_{j+1}})^{1/2c}}{2c\sqrt{\lambda_j \lambda_{j+1}}}.$$

Cabe puntualizar que la función propuesta para mapear uno a uno los espacios parametrales $\{\lambda_1, \dots, \lambda_k, \psi, k, u\}$ y $\{\lambda_1, \dots, \lambda_{k+1}, \psi, k+1\}$, llamémosle g , está dada por $g(\lambda_1, \dots, \lambda_j, \dots, \lambda_k, \psi, k, u) = (\lambda_1, \dots, \lambda_{j-1}, \lambda_j u^c, \lambda_j u^{-c}, \lambda_{j+1}, \dots, \lambda_k, \psi, k+1)$.

4.2.2. Resultados

Considerando el marco demográfico definido, el número total de decesos registrados hasta la fecha es de 24; 7 en 2010, 8 en 2011, 4 en 2012 y 5 en 2013. La Tabla 4.1 resume los casos observados por año y municipio, así como los casos esperados para el periodo de estudio. Las tasas de mortalidad estandarizadas oscilan entre 0 y 1.8 (ver Tabla 4.2). La Figura 4.2 es la representación espacial de dichos valores.

Las estimaciones del riesgo relativo bajo el modelo BYM, construidas a partir de la simulación de una cadena de Markov de 100000 iteraciones con un periodo de calentamiento de 50000 (generada por la rutina del Apéndice A.2 cuando se fija la semilla 27), se concentraron entre los valores 0.2 y 1.7. Dichos valores se muestran en la Tabla 4.2. La Figura 4.3 corresponde al mapa de mortalidad basado en dichos valores.

Por último, para estimar el riesgo relativo bajo el modelo GR, se proponen $c = 0.1$, $a = 1$ y $\beta = \frac{\sum_{i=1}^{14} o_i}{\sum_{i=1}^{14} e_i}$ como se sugiere en la mayoría de las aplicaciones epidemiológicas, y se consideran equiprobables las opciones de disminuir, mantener o aumentar la dimensión (con sus respectivas analogías para los casos $k = 1$   $k = 4$). Además, considerando el análisis previo de la región presentado en López-Díaz *et al.* (2010), la distribución inicial para k se define como sigue:

$$p(k) = \begin{cases} 0.7 & \text{si } k = 3 \\ 0.1 & \text{si } k = 1, 2, 4. \end{cases}$$

Para diagnosticar la convergencia del algoritmo se construyeron 4 cadenas, cada una con los 4 posibles valores iniciales para k , las cuales producen los mismos estimadores puntuales.

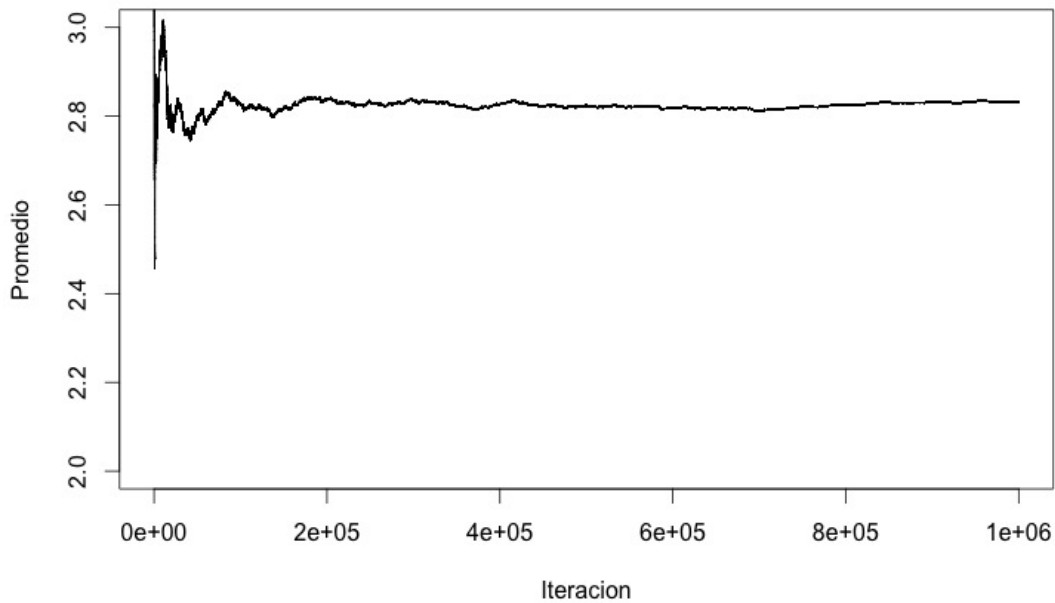


FIGURA 4.1: Media ergódica de k .

Las siguientes estimaciones se basan en la simulación de una cadena de Markov con saltos reversibles de 1000000 iteraciones con un periodo de calentamiento de 100000 y valores iniciales $\lambda = (0.5, 1, 1.5)$, $z = (3, 1, 1, 1, 2, 1, 1, 1, 2, 2, 1, 1, 2, 1)$, $\psi = 1$ y $k = 3$ (generada por la rutina del Apéndice A.3 cuando se fija la semilla 7). La Figura 4.1 corresponde al comportamiento de la media ergódica de k a través de cada iteración. No obstante, considerando la naturaleza del soporte de k , el estimador bayesiano de k es la moda de la distribución final de k . En este caso, 3. Por otro lado, las estimaciones del riesgo relativo se concentraron en un intervalo más pequeño y a la izquierda (como se esperaba), y fluctúan entre 0.2 y 0.5. Nuevamente, los valores se muestran en la Tabla 4.2 y el mapa de mortalidad basado en éstos se presenta en la Figura 4.4.

Finalmente, es evidente que las estimaciones bajo el modelo GR son significativamente más bajas que las estimaciones obtenidas con el modelo BYM. Esto se debe en buena medida a cómo está definida la relación de una región con sus vecinos. No obstante, tanto el modelo BYM como el modelo GR conservan la

característica espacial de asignar los riesgos relativos más altos a vecindades donde se localizan los municipios con una SMR alta como Almoloya de Alquisiras y San Sim on de Guerrero. Adicionalmente, proporcionan estimaciones más precisas de los riesgos relativos que los métodos tradicionales; por ejemplo, en municipios donde no existen casos observados como ocurre en los municipios de Otzoloapan, Tlatlaya y Zacazonapan.

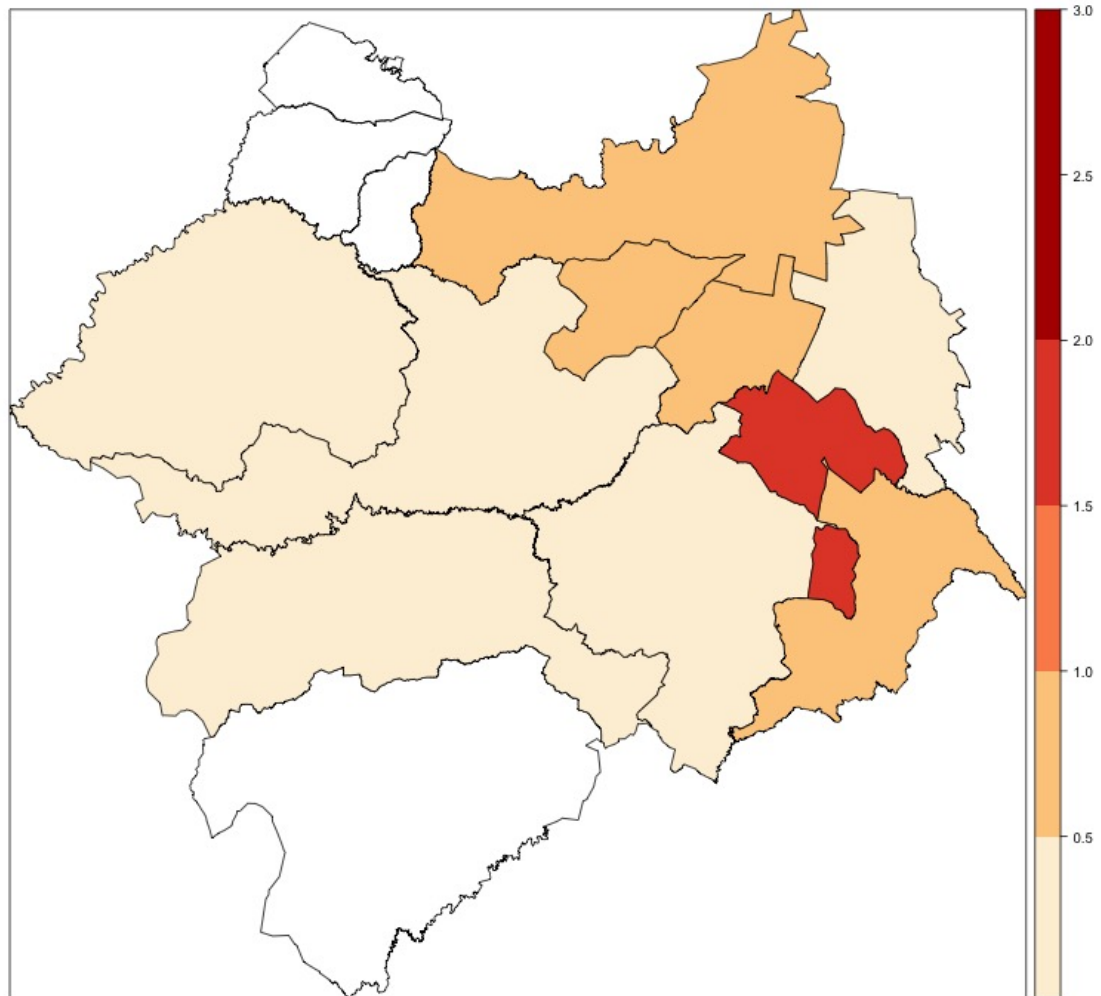


FIGURA 4.2: Tasa de Mortalidad Estandarizada por cáncer de mama para los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.

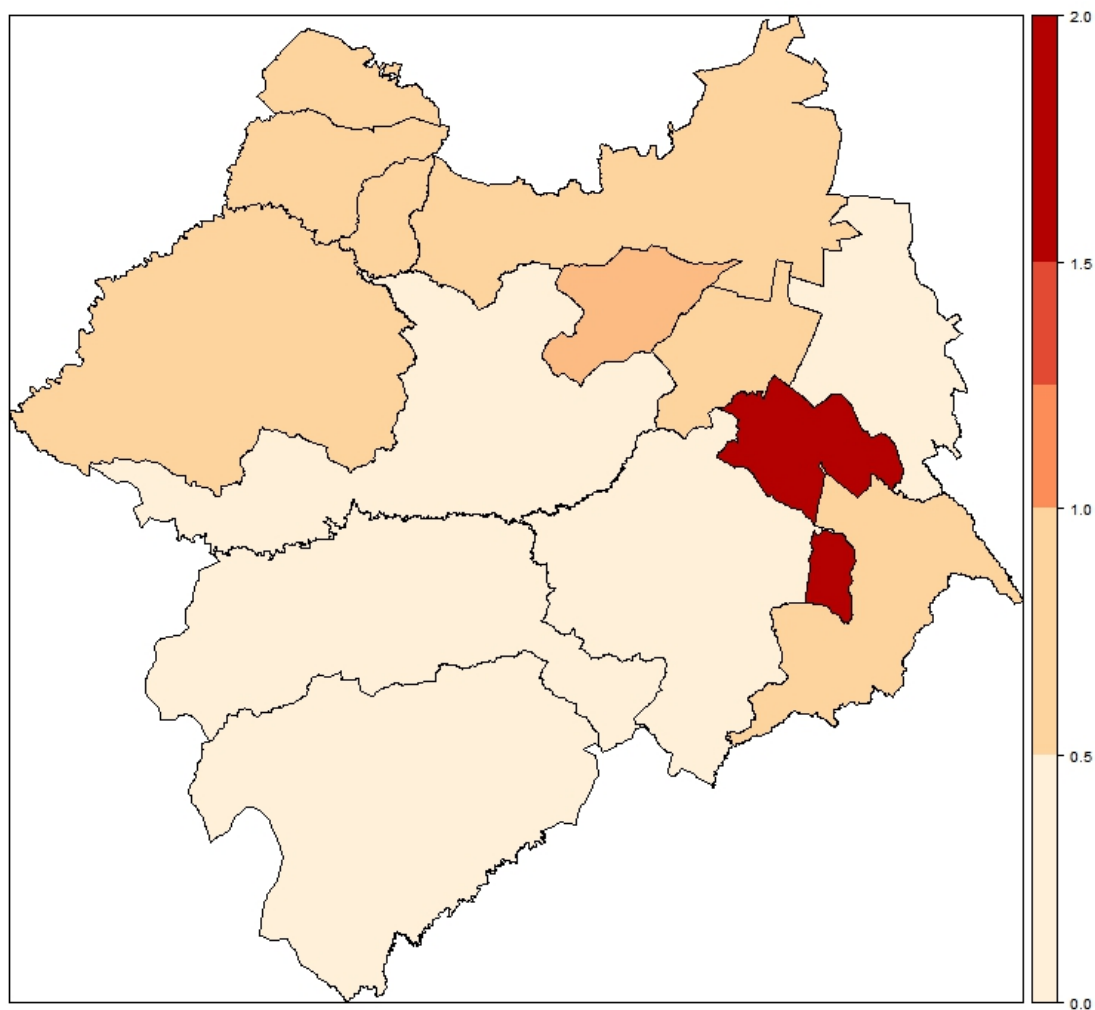


FIGURA 4.3: Estimación del riesgo relativo, vía modelo BYM, por cáncer de mama para los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.

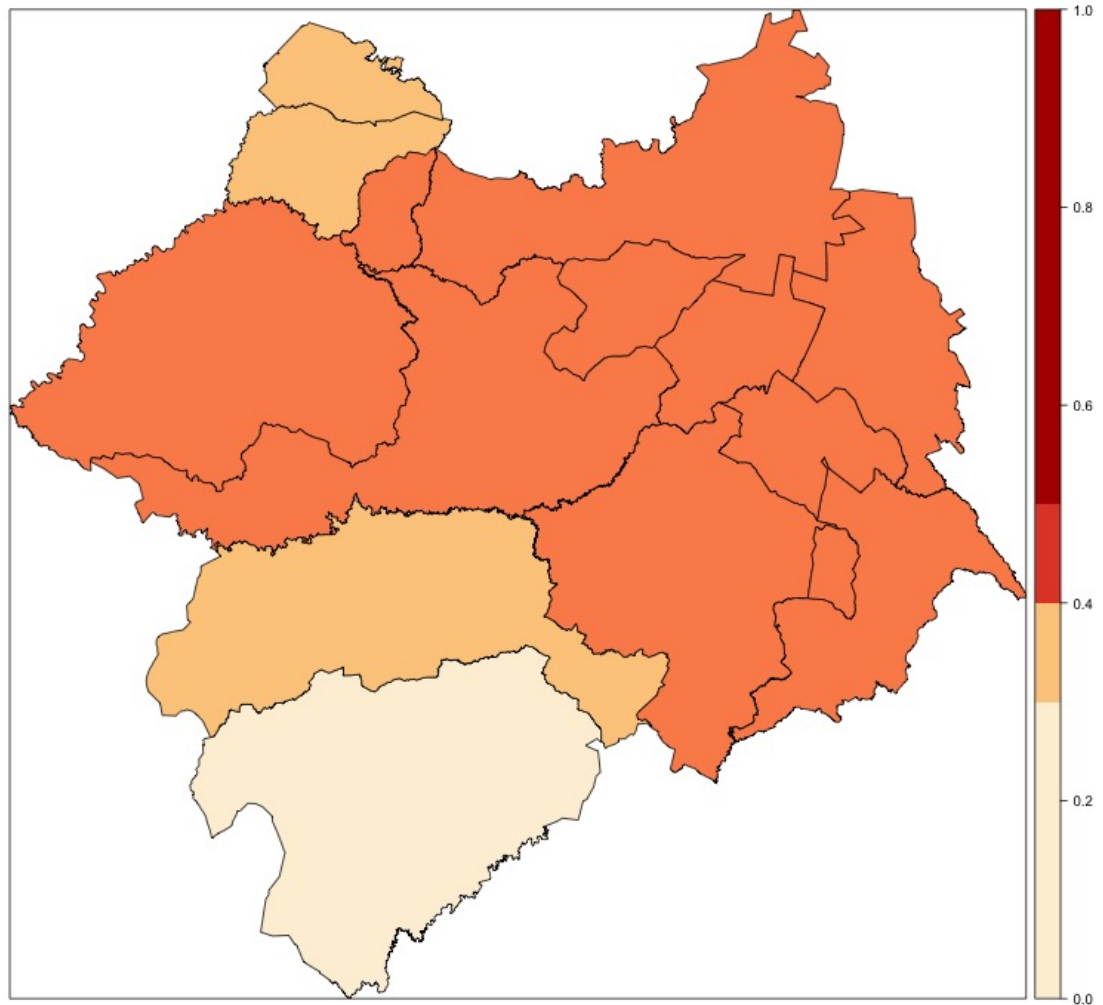


FIGURA 4.4: Estimación del riesgo relativo, vía modelo GR, por cáncer de mama para los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.

Municipio	Observados					Esperados
	2010	2011	2012	2013	Total	
Almoloya de Alquisiras	2	1		2	5	2.80433174
Amatepec		1			1	6.029573976
Coatepec de Harinas			1		1	6.058055378
Otzoloapan					0	0.896774959
San Sim�on de Guerrero	1				1	1.210123468
Santo Tomás					0	1.636592257
Sultepec	1				1	5.00732895
Tejupilco		2	1	2	5	13.03949145
Temascaltepec	3	1			4	5.669103324
Texcaltitl�an		1		1	2	3.023161383
Tlatlaya					0	7.394309302
Zacazonapan					0	0.646685691
Zacualpan		1	1		2	3.194877294
Luvianos		1	1		2	5.223929241

TABLA 4.1: Casos observados y esperados de los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.

Municipio	Modelo		
	SMR	BYM	GR
Almoloya de Alquisiras	1.7829560	1.6381322	0.4565709
Amatepec	0.1658492	0.3764509	0.3555433
Coatepec de Harinas	0.1650695	0.3831204	0.4167290
Otzoloapan	0	0.6925201	0.3742392
San Sim�on de Guerrero	0.8263620	1.0197758	0.4303358
Santo Tomás	0	0.5260306	0.3088592
Sultepec	0.1997073	0.4357904	0.4184128
Tejupilco	0.3834505	0.4713516	0.4253808
Temascaltepec	0.7055790	0.7858854	0.4333984
Texcaltitl�an	0.6615591	0.8104251	0.4323398
Tlatlaya	0	0.2386125	0.2108490
Zacazonapan	0	0.7996037	0.4127009
Zacualpan	0.6260021	0.7753619	0.4337196
Luvianos	0.3828536	0.5450226	0.4178582

TABLA 4.2: Estimaciones del riesgo relativo de los 14 municipios del sur del Estado de México: 2010-2013.

Capítulo 5

Conclusiones

Uno de los propósitos de este trabajo de tesis es proporcionar al lector una visión introductoria a la metodología estadística para analizar datos espacialmente agrupados de una enfermedad rara con el objetivo de inferir la distribución espacial del riesgo e identificar regiones con riesgo alto o bajo. Se han propuesto modelos bajo el enfoque bayesiano para la construcción de los mapas porque permiten resolver algunas de las dificultades que con frecuencia aparecen en los métodos clásicos. La decisión de sólo implementar los modelos basados en Campos Aleatorios de Markov (técnica que ya era muy utilizada en el campo del procesamiento de imágenes) se debe al hecho de que ambas especificaciones representan la metodología básica de las dos corrientes del mapeo de la enfermedad: el modelo BYM suaviza las tasas de riesgo a través de un conjunto de efectos aleatorios correlacionados, mientras que el modelo GR permite discontinuidades en el espacio parametral y a su vez identifica clusters. Aunque se requiere de cómputo intensivo para la implementación del algoritmo RJMCMC, para la estimación y la selección adecuada del número de componentes en la mezcla se sugiere elegir el modelo GR, pues el modelo BYM depende fuertemente del número de vecinos (y sus correspondientes tasas de riesgo) de la región.

A pesar de que los mapas construidos expresan nítidamente el efecto del suavizamiento de los riesgos relativos, es importante tener presente el alcance de los

modelos ajustados así como los riesgos de la interpretación de los resultados. En este sentido, surge la necesidad de realizar otro tipo de investigaciones en las que se consideren factores tales como el nivel socioeconómico, las condiciones climáticas o el perfil genético. Sin embargo, el diseño, la implementación y el análisis de estudios controlados es muy costoso, tanto en términos de tiempo como en términos de financiamiento. No obstante, es inapropiado ignorar la gran cantidad de datos observacionales disponibles.

Por último, ésta es quizá una de las primeras veces que se aplica metodología bayesiana que considere el número de clústers como variable aleatoria para la construcción de mapas de mortalidad en el Estado de México. La idea subsiguiente es poder construir un atlas de mortalidad para los tipos de neoplasias y enfermedades que con mayor frecuencia aparecen en el Estado, así como realizar análisis de tipo espacio-temporal y multivariado. Los resultados mostrados pueden emplearse como una guía para establecer algún tipo de política preventiva en materia de salud que permita reducir las tasas de mortalidad.

Apéndice A

Códigos

A.1. Mapa de mortalidad estandarizada

```
### Lectura y preparacion de datos
mama<-read.csv("mama.csv",header=T)
#Numero de municipios
n<-14
#Casos observados y esperados
O<-mama[,1]
E<-mama[,2]
#Tasas (SMR)
mortalidad<-O/E

### Creacion del mapa
library(maptools)
library(RColorBrewer)
suredomex<-readShapeSpatial("Shapes/suredomex.shp")
#Asignacion de tasas
suredomex$color<-array(0,dim=n)
for(i in 1:n){
  for(j in 1:n){
    numerico<-as.integer(suredomex$CVE_MUN[j])
    if(numerico==i) suredomex$color[j]<-mortalidad[i]
  }
}
#Coloracion el mapa
brks<-c(0.01,0.5,1,1.5,2,3)
plot(spplot(suredomex,"color",at=brks,col.regions=(brewer.pal(5,"OrRd"))))
```

A.2. Mapa de mortalidad: BYM

```

### Lectura y preparacion de datos
mama<-read.csv("mama.csv",header=T)
#Numero de municipios
n<-14
#Casos observados y esperados
O<-mama[,1]
E<-mama[,2]
#Vector de vecinos
adj<-c(3,7,10,13,
      7,8,11,
      1,9,10,13,
      6,12,14,
      8,9,10,
      4,
      1,2,8,10,13,
      2,5,7,9,10,12,14,
      3,5,8,10,12,
      1,3,5,7,8,9,
      2,
      4,8,9,14,
      1,3,7,
      4,8,12)
#Vector de numero de vecinos
num<-c(4,3,4,3,3,1,5,7,5,6,1,4,3,3)
#Vector de pesos
weights<-rep(1,52)

### Inferencia via OpenBUGS
library(R2OpenBUGS)
#Modelo
bym.model<-function(){
  for(i in 1:n){
    O[i]~dpois(mu[i])
    mu[i]<-lambda[i]*E[i]
    log(lambda[i])<-u[i]+v[i]
    u[i]~dnorm(0,tau_u)
  }
  v[1:n]~car.normal(adj[],weights[],num[],tau_v)
  tau_u~dgamma(0.5,0.0005)
  tau_v~dgamma(0.5,0.0005)
}
#Datos
bym.data<-list("n","O","E","adj","num","weights")
#Iniciales
bym.inits<-function(){list(u=rep(0,dim=n),v=rep(0,n),tau_u=1,tau_v=1)}
#Parametros de interes

```

```

bym.parameters<-c("lambda")
#Inferencia bajo el modelo BYM
bym<-bugs(data=bym.data,inits=bym.inits,parameters.to.save=bym.parameters,model.
  file=bym.model,n.chains=1,n.burnin=50000,n.iter=100000)

### Creacion del mapa
library(maptools)
library(RColorBrewer)
suredomex<-readShapeSpatial("Shapes/suredomex.shp")
#Asignacion de tasas
mortalidad<-bym$mean$lambda
for(i in 1:n){
  for(j in 1:n){
    numerico<-as.integer(suredomex$CVE_MUN[j])
    if(numerico==i) suredomex$color[j]<-mortalidad[i]
  }
}
#Coloracion el mapa
brks<-c(0,0.5,1,1.25,1.5,2)
plot(spplot(suredomex,"color",at=brks,col.regions=(brewer.pal(6,"OrRd"))))

```

A.3. Mapa de mortalidad: GR

```

##### Lectura y preparacion de datos
#Numero de municipios
n<-14
#Casos observados y esperados
mama<-read.csv("mama.csv",header=T)
O<-mama$Obs
E<-mama$Esp
#Matriz de pesos
w<-as.matrix(read.csv("pesos.csv",header=F))
#Numero de vecinos
n_i<-c(4,3,4,3,3,1,5,7,5,6,1,4,3,3)
#Matriz de vecinos
v<-as.matrix(read.csv("vecinos.csv",header=F))
#Matriz de constantes de normalizacion
theta<-as.matrix(read.csv("thetas.csv",header=F))

##### Modelo Potts
### Estadistico U
U<-function(z){
  suma<-0

```

```

for(a in 1:(n-1)){
  for(b in (a+1):n){
    if((w[a,b]==1) && (z[a]==z[b])) suma<-suma+1
  }
}
return(suma)
}

### Constante de normalizacion
library(partitions)
library(doParallel)
detectCores()
cl<-makeCluster(8)
registerDoParallel(8)
getDoParWorkers()
constante<-function(k,psi){
  particiones<-restrictedparts(n,k,include.zero=F)
  np<-R(k,n,include.zero=F)
  configuraciones<-foreach(c=1:np,.combine=cbind) %dopar% {
    return(setparts(particiones[,c]))
  }
  casos<-length(configuraciones[1,])
  kernel<-numeric(casos)
  for(d in 1:casos){
    kernel[d]<-exp(psi*U(configuraciones[,d]))
  }
  theta<-log(sum(kernel))
  return(theta)
}

### Medida de probabilidad
potts<-function(k,psi,z){
  return( exp(psi*U(z)-theta[k,10*(psi+0.1)]) )
}

##### Especificacion de probabilidades
### Probabilidad inicial para k
p_k<-c(0.1,0.1,0.7,0.1)
### Constantes
a<-1
b<-sum(E)/sum(O)
c<-0.1
### Distribucion conjunta
joint<-function(lambda,z,psi,k){
  p1<-1
  for(i in 1:n){p1<-p1*dpois(O[i],lambda[z[i]]*E[i])}
  p2<-factorial(k)*prod(dgamma(lambda,shape=a,rate=b))
  p3<-potts(k,psi,z)*p_k[k]
  p<-p1*p2*p3
  return(p)
}

```

```

}
### Probabilidades de transicion
P<-matrix(c(1/2,1/3,0,0,1/2,1/3,1/3,0,0,1/3,1/3,1/2,0,0,1/3,1/2),nrow=4,ncol=4)

##### Inferencia via RJMCMC
### Numero de iteraciones
m<-1000000
### Parametros de interes
k<-array(dim=m)
psi<-array(dim=m)
z<-array(dim=c(n,m))
lambda<-array(dim=c(n,m))
### Iniciales
k[1]<-3
psi[1]<-1
z[,1]<-cbind(3,1,1,1,2,1,1,1,2,2,1,1,2,1)
tasa<-c(0.5,1,1.5)
lambda[,1]<-cbind(tasa[z[,1]])
### Cadenas
for(t in 1:(m-1)){
  move<-switch(k[t],
               sample(c("stay","split"),1),
               sample(c("merge","stay","split"),1),
               sample(c("merge","stay","split"),1),
               sample(c("merge","stay"),1))
  if(move=="split"){
    zp<-cbind(rep(0,n))
    pesos<-array(dim=k[t])
    for(q in 1:k[t]){ pesos[q]<-sum(z[,t]==q) }
    j<-sample(which(pesos!=1),1)
    u<-runif(1)
    tasa_menos<-tasa[j]*(u^c)
    tasa_mas<-tasa[j]*(u^-c)
    p_alloc<-1
    if(k[t]==1){
      for(r in 1:n){
        n_menos<-sum(zp[v[r,1:n_i[r]]]==j)
        n_mas<-sum(zp[v[r,1:n_i[r]]]==j+1)
        menos<-exp(psi[t]*n_menos-tasa_menos*E[r])*(tasa_menos^0[r])
        mas<-exp(psi[t]*n_mas-tasa_mas*E[r])*(tasa_mas^0[r])
        zp[r]<-sample(c(j,j+1),1,prob=c(menos,mas))
        if(zp[r]==j) alloc<-menos/(menos+mas) else alloc<-mas/(menos+mas)
        p_alloc<-p_alloc*alloc
      }
    }
  }
  else{
    if(j==1){
      if(tasa[j+1]<tasa_mas){

```

```

k[t+1]=k[t]
psi[t+1]=psi[t]
z[,t+1]=z[,t]
lambda[,t+1]=lambda[,t]
next
}
else{
for(r in which(z[,t]==j)){
n_menos<-sum(zp[v[r,1:n_i[r]]]==j)
n_mas<-sum(zp[v[r,1:n_i[r]]]==j+1)
menos<-exp(psi[t]*n_menos-tasa_menos*E[r])*(tasa_menos^0[r])
mas<-exp(psi[t]*n_mas-tasa_mas*E[r])*(tasa_mas^0[r])
zp[r]<-sample(c(j,j+1),1,prob=c(menos,mas))
if(zp[r]==j) alloc<-menos/(menos+mas) else alloc<-mas/(menos+mas)
p_alloc<-p_alloc*alloc
}
for(r in which(z[,t]>j)){ zp[r]<-z[r,t]+1 }
}
} else
if(j==k[t]){
if(tasa_menos<tasa[j-1]){
k[t+1]=k[t]
psi[t+1]=psi[t]
z[,t+1]=z[,t]
lambda[,t+1]=lambda[,t]
next
}
} else{
for(r in which(z[,t]<j)){ zp[r]<-z[r,t] }
for(r in which(z[,t]==j)){
n_menos<-sum(zp[v[r,1:n_i[r]]]==j)
n_mas<-sum(zp[v[r,1:n_i[r]]]==j+1)
menos<-exp(psi[t]*n_menos-tasa_menos*E[r])*(tasa_menos^0[r])
mas<-exp(psi[t]*n_mas-tasa_mas*E[r])*(tasa_mas^0[r])
zp[r]<-sample(c(j,j+1),1,prob=c(menos,mas))
if(zp[r]==j) alloc<-menos/(menos+mas) else alloc<-mas/(menos+mas)
p_alloc<-p_alloc*alloc
}
}
}
else{
if( (tasa_menos<tasa[j-1]) | (tasa[j+1]<tasa_mas) ){
k[t+1]=k[t]
psi[t+1]=psi[t]
z[,t+1]=z[,t]
lambda[,t+1]=lambda[,t]
next
}
}

```

```

else{
  for(r in which(z[,t]<j)){ zp[r]<-z[r,t] }
  for(r in which(z[,t]==j)){
    n_menos<-sum(zp[v[r,1:n_i[r]]]==j)
    n_mas<-sum(zp[v[r,1:n_i[r]]]==j+1)
    menos<-exp(psi[t]*n_menos-tasa_menos*E[r])*(tasa_menos^0[r])
    mas<-exp(psi[t]*n_mas-tasa_mas*E[r])*(tasa_mas^0[r])
    zp[r]<-sample(c(j,j+1),1,prob=c(menos,mas))
    if(zp[r]==j) alloc<-menos/(menos+mas) else alloc<-mas/(menos+mas)
    p_alloc<-p_alloc*alloc
  }
  for(r in which(z[,t]>j)){ zp[r]<-z[r,t]+1 }
}
}
}
tasap<-sort(c(tasa[-j],tasa_menos,tasa_mas))
r1<-joint(tasap,zp,psi[t],k[t]+1)/joint(tasa,z[,t],psi[t],k[t])
r2<-P[k[t]+1,k[t]]/(P[k[t],k[t]+1]*p_alloc)
r3<-(2*c*tasa[j])/u
R<-r1*r2*r3
alpha_z<-min(1,R)
u_z<-runif(1)
if(u_z<=alpha_z){
  k[t+1]=k[t]+1
  psi[t+1]=psi[t]
  z[,t+1]=zp
  tasa<-tasap
  lambda[,t+1]=rbind(tasap[z[,t+1]])
}
else{
  k[t+1]=k[t]
  psi[t+1]=psi[t]
  z[,t+1]=z[,t]
  lambda[,t+1]=lambda[,t]
}
} else
if(move=="merge"){
  j<-sample(c(1:(k[t]-1)),1)
  zp<-cbind(rep(0,n))
  tasa_j<-sqrt(tasa[j]*tasa[j+1])
  u_j<-(tasa[j]/tasa[j+1])^(1/(2*c))
  for(r in which(z[,t]<=j)){ zp[r]<-z[r,t] }
  for(r in which(z[,t]>j)){ zp[r]<-z[r,t]-1 }
  tasap<-sort(c(tasa[-c(j,j+1)],tasa_j))
  r1<-joint(tasap,zp,psi[t],k[t]-1)/joint(tasa,z[,t],psi[t],k[t])
  r2<-P[k[t]-1,k[t]]/(P[k[t],k[t]-1])
  r3<-u_j/(2*c*tasa_j)
R<-r1*r2*r3

```



```

alpha_z<-min(1,R)
u_z<-runif(1)
if(u_z<=alpha_z){
  k[t+1]=k[t]-1
  psi[t+1]=psi[t]
  z[,t+1]=zp
  tasa<-tasap
  lambda[,t+1]=rbind(tasap[z[,t+1]])
}
else{
  k[t+1]=k[t]
  psi[t+1]=psi[t]
  z[,t+1]=z[,t]
  lambda[,t+1]=lambda[,t]
}
} else
if(move=="stay"){
  #Parametro psi
  if(psi[t]<0.1){ psip=0.1 } else
  if(psi[t]>1.9){ psip=1.9 } else{ psip<-sample(c(psi[t]-0.1,psi[t]+0.1),1) }
  alpha_psi<-min(1,potts(k[t],psip,z[,t])/potts(k[t],psi[t],z[,t]))
  u_psi<-runif(1)
  if(u_psi<=alpha_psi){
    psi[t+1]=psip
  }
  else{
    psi[t+1]=psi[t]
  }
  #Parametro lambda
  tasap<-sort(tasa*exp(rnorm(k[t])))
  mh<-array(dim=k[t])
  for(s in 1:k[t]){
    mh[s]<-((tasap[s]/tasa[s])^(a+sum(0[which(z[,t]==s)])))*exp(-(tasap[s]-tasa
[s])*(b+sum(E[which(z[,t]==s)])))
  }
  alpha_lambda<-min(1,prod(mh))
  u_lambda<-runif(1)
  if(u_lambda<=alpha_lambda){
    tasa<-tasap
    lambda[,t+1]<-rbind(tasap[z[,t]])
  }
  else{
    lambda[,t+1]<-rbind(tasa[z[,t]])
  }
  #Parametro z
  for(i in 1:n){
    n_ij<-array(dim=k[t])
    p_zi<-array(dim=k[t])

```

```
    for(j in 1:k[t]){
      n_ij[j]<-sum(z[which(w[i,]==1),t]==j)
      p_zi[j]<-exp(-tasa[j]*E[i])*(tasa[j]^0[i])*exp(psi[t+1]*n_ij[j])
    }
    z[i,t+1]<-sample(c(1:k[t]),1,prob=p_zi)
  }
  k[t+1]=k[t]
}
}

##### Creacion del mapa
library(maptools)
library(RColorBrewer)
suredomex<-readShapeSpatial("Shapes/suredomex.shp")
#Asignacion de tasas
mortalidad<-rowMeans(lambda[,100001:m])
for(i in 1:n){
  for(j in 1:n){
    numerico<-as.integer(suredomex$CVE_MUN[j])
    if(numerico==i) suredomex$color[j]<-mortalidad[i]
  }
}
#Coloracion el mapa
brks<-c(0,0.3,0.4,0.5,1)
plot(spplot(suredomex,"color",at=brks,col.regions=(brewer.pal(5,"OrRd"))))
```

Bibliografía

- Bernardinelli, L., Clayton, D., y Montomoli, C. (1995). Bayesian estimates of disease maps: How important are priors? *Statistics in Medicine*, 14(21-22):2411–2431.
- Besag, J. (1974). Spatial Interaction and the statistical analysis of lattice systems (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 36(2):192–236.
- Besag, J., York, J., y Mollié, A. (1991). Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics (with discussion). *Annals of the Institute of Mathematical Statistics*, 43(1):1–59.
- Best, N., Richardson, S., y Thomson, A. (2005). A comparison of Bayesian spatial models for disease mapping. *Statistical Methods in Medical Research*, 14:35–59.
- Clayton, D. y Kaldor, J. (1987). Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics*, 43:671–681.
- Cressie, N. (1993). *Statistics for Spatial Data*. Wiley.
- Denison, D. G. T. y Holmes, C. C. (2001). Bayesian partitioning for estimating disease risk. *Biometrics*, 57(1):143–149.
- Elliott, P., Wakefield, J. C., Best, N. G., y Briggs, D. J. (2000). *Spatial Epidemiology: Methods and Applications*. Oxford University Press.
- Fay, R. E. y Herriot, R. A. (1979). Estimates of income for small places: An application of James-Stein procedures to census data. *Journal of the American Statistical Association*, 74:269–277.

- Fernández, C. y Green, P. J. (2002). Modelling spatially correlated data via mixtures: a Bayesian approach. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 64(4):805–826.
- Gelfand, A. E. y Smith, A. F. M. (1990). Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *Journal of the American Statistical Association*, 85(410):389–409.
- Geman, S. y Geman, D. (1984). Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 6(6):721–741.
- Green, P. J. (1995). Reversible jump Markov chain Monte Carlo computation and Bayesian model determination. *Biometrika*, 82(4):711–732.
- Green, P. J. y Richardson, S. (2002). Hidden Markov models and disease mapping. *Journal of the American Statistical Association*, 97:1055–1070.
- Gutiérrez-Peña, E. (1997). Métodos Computacionales en la Inferencia Bayesiana. En *Serie Monografías*, volumen 6-15. IIMAS, UNAM.
- Gutiérrez-Peña, E. (1998). Análisis Bayesiano de Modelos Jerárquicos Lineales. En *Serie Monografías*, volumen 7-16. IIMAS, UNAM.
- Hammersley, J. y Clifford, P. (1971). Markov fields on finite graphs and lattices. No publicada.
- Hastings, W. (1970). Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. *Biometrika*, 57(1):97–109.
- Knorr-Held, L. y Becker, N. (2000). Bayesian modelling of spatial heterogeneity in disease maps with application to German cancer mortality data. *Journal of the German Statistical Society*, 84(2):121–140.
- Knorr-Held, L. y Raßer, G. (2000). Bayesian detection of clusters and discontinuities in disease maps. *Biometrics*, 56(1):13–21.

- Lawson, A. B. (2013). *Bayesian Disease Mapping: Hierarchical Modeling in Spatial Epidemiology*. Chapman & Hall/CRC Press, 2.^a edición.
- López-Díaz, M. A., Aguirre-Pérez, R., y Mendéz-Villalobos, P. (2010). Estimación Bayesiana de tasas de mortalidad en regiones pequeñas con dependencia espacial. En *Aportaciones y Aplicaciones de la Probabilidad y la Estadística*, págs. 44–59. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- López-Moreno, S., Garrido-Latorre, F., y Hernández-Avila, M. (2000). Desarrollo histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica. *Salud Pública Méx*, 42(2):133–143.
- Metropolis, N., Rosenbluth, A., Rosenbluth, M., Teller, A., y Teller, E. (1953). Equation of state calculations by fast computing machines. *Journal of Chemical Physics*, 21(6):1087–1092.
- Meyn, S. y Tweedie, R. (2009). *Markov Chains and Stochastic Stability*. Cambridge University Press, 2.^a edición.
- Mollié, A. (1996). Bayesian mapping of disease. En *Markov Chain Monte Carlo in Practice*, Capítulo 20, págs. 359–379. Chapman & Hall/CRC Press.
- Moreno-Altamirano, A., López-Moreno, S., y Corcho-Berdugo, A. (2000). Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública Méx*, 42(4):337–348.
- Nieto-Barajas, L. E. (2008). A Markov gamma random field for modelling disease mapping data. *Statistical Modelling*, 8(1):97–114.
- R Core Team (2015). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org>.
- Richardson, S. y Green, P. J. (1997). On Bayesian analysis of mixtures with an unknown number of components (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Statistical Methodology)*, 59(4):731–792.
- Schoenbach, V. J. (1999). Standardization of rates and ratios. <http://www.epidemiolog.net/evolving/Standardization.pdf>[Revisado 10/2014].

- Silva-Aycaguer, L., Benavides-Rodríguez, A., y Vidal-Rodeiro, C. (2003). Análisis espacial de la mortalidad en áreas geográficas pequeñas. El enfoque bayesiano. *Rev Cubana Salud Pública*, 29(4):314–322.
- Snow, J. (1955). *On the Mode of Communication of Cholera*. London:John Churchill, 2.^a edición.
- The BUGS project (2014). *BUGS (Bayesian inference Using Gibbs Sampling)*. <http://www.openbugs.net>.
- Torres-Sánchez, L. E., Rojas-Martínez, R., Escamilla-Núñez, C., De la Vara-Salazar, E., y Lazcano-Ponce, E. (2014). Tendencias en la mortalidad por cáncer en México de 1980 a 2011. *Salud Pública de México*, 56(5):473–491.
- Waller, L. y Carlin, B. (2010). Disease Mapping. En *Handbook of Spatial Statistics*, Capítulo 14, págs. 217–243. Chapman & Hall/CRC Press.