



**COMPORTAMIENTO DE LOS ESTIMADORES DE LOS PARÁMETROS
DE DESEMPEÑO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CONJUNTAS:
UN ESTUDIO DE SIMULACIÓN**

Programa Académico de Estadística

Paúl Alexander Gutiérrez Arellano

Universidad del Valle
Facultad de Ingeniería, Escuela de Estadística
Santiago de Cali, Colombia
7 de junio de 2019

**COMPORTAMIENTO DE LOS ESTIMADORES DE LOS PARÁMETROS
DE DESEMPEÑO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CONJUNTAS:
UN ESTUDIO DE SIMULACIÓN**

Programa Académico de Estadística

Paúl Alexander Gutiérrez Arellano

Tesis o trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Estadístico

Director:

Ph.D José Rafael Tovar Cuevas

Universidad del Valle
Facultad de Ingeniería, Escuela de Estadística
Santiago de Cali, Colombia
7 de junio de 2019

Dedicatoria

*Dedicado a mi familia,
en especial a mi
madre quien quiso
ver este proyecto en vida.*

Agradecimientos

Mis más grandes agradecimientos a Profesor José Rafael Tovar C. por su dedicación y disposición para el desarrollo y culminación de este proyecto de grado.

Agradezco a la Universidad del Valle por la oportunidad que me brindo, para culminar mi proceso académico en el programa académico de Estadística para optar por el título profesional.

Mis agradecimientos a Diego, quien me brindo el apoyo más importante para poder realizar este proyecto de grado de principio a fin en su hogar y con su desinteresado compromiso para lograr este objetivo en Cali.

Agradecimientos a familia y amigos por cada una de las ayudas brindadas durante varios momentos del desarrollo del presente documento.

Resumen

Los profesionales de la salud buscan muchas veces apoyo en las pruebas para diagnóstico clínico tipo Tamiz para llegar a clasificar el estado de salud de los individuos como sanos o enfermos, por su rapidez, accesibilidad y en muchas veces su costo. Pero que sucede cuando no se realiza una, sino dos pruebas para diagnóstico tipo tamiz en un mismo individuo para clasificarlo de manera más eficiente. Se puede requerir el mismo resultado en ambas pruebas para clasificarlo o requerir un resultado puntual en cualquiera de ellas. Esto depende de los diseños (Cohortes o Casos y controles) y el tipo de aplicación de las pruebas (Serie o Paralelo), Para cada uno de estas posibles combinaciones existe una estimación diferente en los parámetros de desempeño conjuntos, por ello es importante conocer el comportamiento de los estimadores de dichos parámetros, en estos escenarios en busca de comparar los métodos de diseño y aplicación que ayuden a determinar un diagnostico más acertado.

Palabras Clave: Pruebas diagnosticas, parámetros, diseños, sensibilidad, especificidad, Razon, Youden, simulación.

Abstrac

Health professionals often seek support in tests for clinical diagnosis type sieve to get to classify the health status of individuals as healthy or sick, for its speed, accessibility and often its cost. But what happens when one is not done, but two tests for sieve type diagnosis in the same individual to classify it more efficiently. The same result may be required in both tests to classify it or require a specific result in any of them. This depends on the designs (Cohorts or Cases and controls) and the type of application of the tests (Series or Parallel). For each of these possible combinations there is a different estimate in the joint performance parameters, therefore it is important to know the behavior of the estimators of these parameters, in these scenarios in search of comparing the design and application methods that help to determine a more accurate diagnosis.

Keywords: Diagnostic tests, parameters, designs, sensitivity, specificity, Reason, Youden, simulation.

Índice general

Resumen	VII
Lista de Figuras	XIV
Lista de Tablas	XVI
1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	3
2.1. Planteamiento del problema de investigación	3
2.2. Justificación del problema de investigación	4
3. Objetivos	5
3.1. Objetivo general	5
3.2. Objetivos específicos	5
4. Antecedentes	7
5. Marco teórico	9
5.1. Marco teórico contextual	9
5.1.1. Estudios de validación para criterios de clasificación	9
5.1.2. Resultados de una prueba para diagnóstico clínico	10
5.2. Marco teórico estadístico	10
5.2.1. Parámetros de desempeño	10
5.2.2. Interpretación y notación de los estimadores de parámetros de desempeño	11
5.2.3. Diseño emparejado	12
5.2.4. Diseño de Cohorte	12

5.2.5. Diseño de Casos y controles	12
5.2.6. Aplicación de pruebas para diagnostico en Paralelo	13
5.2.7. Aplicación de pruebas para diagnostico en Serie	13
5.2.8. Distribución multinomial de probabilidades	14
5.2.9. Simulación de variables aleatorias binarias correlacionadas	14
5.2.10. Teorema de Bayes	15
6. Metodología	17
6.1. Estructura de modelo estadístico	17
6.1.1. Experimento estadístico	17
6.2. Simulación de datos con correlación binaria	20
6.2.1. Criterios de clasificación final de un individuo	23
6.2.2. Clasificación de individuos y estimación de parámetros de desempeño según escenario de simulación	26
6.3. Estimación de parámetros de desempeño	34
7. Resultados	37
7.1. Bases binarias generadas	37
7.2. Bases de conteos ordenadas	37
7.3. Estimaciones de parámetros de desempeño bajo el diseño de Cohorte y apli- cación de pruebas en paralelo	39
7.4. Estimaciones de parámetros de desempeño bajo el diseño de Casos y controles y aplicación de pruebas en paralelo	46
7.5. Estimaciones de parámetros de desempeño bajo el diseño de cohorte y aplica- ción de pruebas en serie	47
7.6. Estimaciones de parámetros de desempeño bajo el diseño de casos y controles y aplicación de pruebas en serie	49
8. Conclusiones y Recomendaciones	53
8.1. Conclusiones	53
8.2. Recomendaciones	54
A. Anexo 1: Código de simulación de datos binarios	55
B. Anexo 2: Ejemplo de archivos de datos binarios guardados de 27 escenarios	

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	XI
de diseño de cohorte	57
C. Anexo 3: Diferencia de estructuras de datos binarios en serie	59
D. Anexo 4: Nombres de bases de datos binarios en serie	61
E. Anexo 5: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles	63
F. Anexo 5: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohorte	69
G. Anexo 5: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de casos y controles	75

Índice de figuras

6.1. Bases generadas bajo diseño de cohorte y con pruebas aplicadas en paralelo.	25
6.2. Bases generadas bajo diseño de cohorte y con pruebas aplicadas en serie. . .	25
6.3. Bases generadas bajo diseño de caso-control y con pruebas aplicadas en paralelo.	26
6.4. Bases generadas bajo diseño de caso-control y con pruebas aplicadas en SER.	26
6.5. Estimación 1 de pruebas en paralelo	27
6.6. Estimación 2 de pruebas en paralelo	28
6.7. Estimación 3 de pruebas en paralelo	29
6.8. Estimación 4 de pruebas en paralelo	30
6.9. Estimación 1 de pruebas en serie	31
6.10. Estimación 2 de pruebas en serie	32
6.11. Estimación 3 de pruebas en serie	33
6.12. Estimación 4 de pruebas en serie	34
7.1. Columnas adicionadas a los conteos de muestras	38
7.2. Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohorte.	41
7.3. Resumen de estimación de parámetros conjuntos de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohorte.	42
7.4. Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles.	46
7.5. Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles.	47
7.6. Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohorte.	48
7.7. Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohorte.	49

7.8. Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de casos y controles.	50
7.9. Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohorte.	51
A.1. Código de generación de datos binarios.	55
A.2. Salida de R, resultados de código de generación de vectores binarios correlacionados.	56
B.1. Bases de datos binarios generadas para pruebas en paralelo y bajo diseño de cohorte.	57
C.1. Estructura de bases binarias generadas para pruebas en serie con clasificación positiva absoluta.	59
C.2. Estructura de bases binarias generadas para pruebas en serie con clasificación negativa absoluta.	60
D.1. Bases binarias generadas para pruebas en serie	61

Índice de tablas

5.1. Resultados de clasificación y parámetros de desempeño de una prueba para diagnóstico clínico	10
5.2. Resultados de clasificación y parámetros de desempeño de una prueba para diagnóstico clínico	12
6.1. Datos tomados para el experimento a n individuos	17
6.2. Estructura de resultados de una simulación completa	22
6.3. Escenarios básicos considerados en el estudio de simulacion.	23
6.4. Escenarios simulados para diseño de caso-control.	23
7.1. Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohortes	40
7.2. Estimación de parámetros de desempeño asumiendo un diseño de cohorte y aplicación de pruebas en paralelo	43
7.3. Comparación de indicadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohortes	44
7.4. Estimación de parámetros de desempeño resumen paralelo - casos y controles	47
7.5. Estimación de parámetros de desempeño resumen SERIE-COHORTE	49
7.6. Estimación de parámetros de desempeño resumen SERIE-CASOS-CONTROLES	51
E.1. Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles	64
E.2. Comparación de indicadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles	66
F.1. Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohortes	70

F.2. Comparación de indicadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohortes 72

G.1. Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de casos y controles 76

G.2. Comparación de indicadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohortes 78

Lista de símbolos y siglas

Símbolo o sigla	Descripción
$Test$	Prueba Tamiz
$P.O.$	Patrón de oro
λ	Sensibilidad
β	Especificidad
D	Individuo enfermo
$\bar{D}$	Individuo no enfermo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
$(1 - \lambda)$	Proporción de falsos positivo
$(1 - \beta)$	Proporción de falsos negativos
$(1 - \tau)$	Proporción de sanos
τ	Prevalencia de la enfermedad
$RV+$	Razón de Verosimilitud Positiva
$RV-$	Razón de Verosimilitud Negativa
IY	Índice de Youden

Declaración

Me permito afirmar que he realizado el presente Trabajo de Grado de manera autónoma y con la única ayuda de los medios permitidos y no diferentes a los mencionados en el propio trabajo. Todos los pasajes que se han tomado de manera textual o figurativa de textos publicados y no publicados, los he reconocido. Ninguna parte del presente trabajo se ha empleado en ningún otro tipo de Tesis o Trabajo de Grado.

Igualmente declaro que los datos utilizados en este trabajo están protegidos por las correspondientes cláusulas de confidencialidad.

Santiago de Cali, 7 de junio de 2019

Paúl Alexander Gutiérrez Arellano

Capítulo 1

Introducción

En la medicina actual, se utiliza por parte de los profesionales de la salud la observación de los síntomas y los resultados de pruebas para diagnóstico clínico en los individuos, con el objeto de evaluar y determinar de una manera eficiente su estado de salud. Algunas de esas pruebas de diagnóstico clínico son denominadas Pruebas rápidas ó **Pruebas Tamiz** (*Test*), que evalúan de una forma sencilla y económica la posibilidad de presentar una enfermedad. El estado real de salud en los seres humanos, solo puede ser determinada por otro tipo de prueba diagnóstica altamente confiable denominada **Patrón de oro** (*P.O.*) ó de su nombre en inglés **Gold Standar**. Los dos tipos de pruebas presentan resultados cuantitativos continuos, como medición de sustancias en el organismo, cuyo comportamiento natural en el cuerpo humano se altera ante la presencia de un proceso infeccioso o enfermedad, Estas sustancias se denominan “Biomarcadores”, los cuales pueden ser modelados usando variables aleatorias cuantitativas continuas en escala de razón o de intervalo, y son evaluados bajo algunas referencias o criterios donde se definen "valores críticos"(puntos de corte), a partir de los cuales es posible clasificar a los individuos como enfermos (Infectados) o no enfermos (No infectados) [Herrera and Duffau (1995)].

Al aplicar una prueba para diagnóstico clínico tamiz en un grupo de personas, se puede observar cuatro clasificaciones posibles, al ser comparado el resultado de dicha prueba con el estado de salud real de los individuos. Partiendo de dos resultados de la prueba diagnóstica (Positivo y Negativo) así como dos estados de salud (Enfermo y No enfermo). Al determinar los conteos de cada una de estas clasificaciones, se pueden estimar algunas probabilidades denominadas **Parámetros de desempeño** de la prueba diagnóstica. Dentro de los parámetros de desempeño más importantes están la Sensibilidad (λ), (probabilidad de que un individuo *enfermo* (D) obtenga una prueba diagnóstica positiva). Por otra parte está la *Especificidad* (β) (probabilidad de que un individuo *no enfermo* ($\bar{D}$) obtenga una prueba diagnóstica negativa). Los otros parámetros de desempeño son *Valor predictivo positivo* (probabilidad de que un individuo este enfermo dado que obtuvo un resultado positivo en el *Test*), y *Valor predictivo negativo* (probabilidad de que un individuo no esté enfermo dado que obtuvo un resultado negativo en la prueba para diagnóstico clínico) [Sullivan (2003)]. Las pruebas para diagnóstico clínico presentan valores de sensibilidad (altas y bajas) y especificidad (generalmente altas), haciendo que los profesionales de la salud puedan tomar de

acuerdo a su experiencia en dichas pruebas, una decisión final en cuanto a la clasificación o estado del individuo.

Cuando en lugar de una prueba para diagnóstico clínico, se realizan dos pruebas para clasificar el estado de salud del individuo, los médicos presentan más herramientas decisorias para emitir un diagnóstico final, buscando que el resultado conjunto que estiman, tienda a coincidir fuertemente con el estado de salud real del individuo y así mejorar los parámetros de desempeño que pueden ser obtenidos con dichas pruebas tipo tamiz de manera individual.

Es importante determinar la forma y orden de aplicación de las pruebas en los individuos, los cuales pueden ser bajo las aplicaciones en Serie o en Paralelo, pero serán validadas de manera independiente, con la aplicación de otra prueba para diagnóstico denominada patrón de oro (*P.O.*). De igual forma, el hecho de realizar más de una prueba diagnóstica a la misma persona y que los resultados obtenidos sean similares, no quiere decir que ellos sean absolutamente ciertos, y es posible que esos resultados no coincidan con el estado real del individuo. [Sanidad (2015)].

Se pueden definir estudios que sean de tipo observacionales y analíticos como los estudios con diseño de Cohortes y los estudios con diseños de casos y controles. La capacidad para clasificar a una persona en su estado de salud cambia cuando se adiciona una segunda prueba tipo tamiz de modo que sea con el resultado conjunto de ambas pruebas, que se pueda mejorar dicha capacidad clasificadora y así también los parámetros de desempeño finales. Cuando se realiza una prueba tipo tamiz a un individuo, se puede presentar diferentes capacidades clasificadoras según los parámetros de desempeño de dicha prueba (Ej: Baja sensibilidad y especificidad, baja sensibilidad y alta especificidad o viceversa). La capacidad para clasificar a una persona en su estado de salud cambia cuando se adiciona una segunda prueba tipo tamiz, de modo que sea con el resultado conjunto que se pueda mejorar dicha capacidad clasificadora y así también los parámetros de desempeño finales. ¿Como se comportan esos parámetros de desempeño con los resultados conjuntos de las dos pruebas tipo tamiz?

Para determinar algunas características del comportamiento de los estimadores de los parámetros de desempeño, es importante su estimación bajo algunas condiciones específicas como, el tipo de aplicación (Paralelo o serie), diseño (Cohorte o casos y controles) y bajo procesos de simulación. Se observaron mejores resultados en los estimadores de los parámetros para los estudios de cohorte y de aplicación de pruebas en paralelo.

Capítulo 2

Planteamiento del problema

2.1. Planteamiento del problema de investigación

Cuando se necesita establecer el estado de salud de un individuo en cuanto a la presencia o no de una enfermedad, los profesionales de la salud buscan muchas veces apoyo en las pruebas para diagnóstico clínico, clasificando o determinando con dichos resultados, el estado de salud real de la persona. Las pruebas para diagnóstico clínico tipo tamiz, presenta valores de sensibilidad (λ) y especificidad (β) inferiores al 100 %, por lo cual en muchos casos solicitan, según sea la enfermedad o infección a estudiar, la aplicación de pruebas de patrón de oro que confirmen algunos resultados, debido a que esta prueba tiene alta confiabilidad. Teniendo en cuenta que este tipo de pruebas diagnósticas pueden ser invasivas y/o presentar otros efectos negativos a los individuos, los profesionales de la salud suelen realizar solo la prueba *P.O.* a individuos para confirmar resultados de ciertas enfermedades específicas.

Cuando se realiza la aplicación de dos pruebas tipo tamiz a un mismo individuo, con el objeto tener mejor forma de clasificar al paciente en cuanto a su estado de salud real, dicha aplicación se puede hacer de dos maneras (paralelo y serie) y se puede realizar bajo el diseño cohorte o el diseño de caso-control. Aunque los parámetros de desempeño como son la sensibilidad (λ) y especificidad (β) son fijos para cada prueba, los parámetros son diferentes cuando se estiman con los resultados de las dos pruebas tipo tamiz de manera conjunta.

Al aplicar dos pruebas tipo tamiz y estimar sus parámetros de desempeño de manera individualmente y de manera conjunta, la sensibilidad (λ) por ejemplo puede presentar diferencias. Si los parámetros individuales cambian, puede esperarse cambios nuevamente en la estimación de los parámetros de desempeño conjuntos. Por tanto se genera la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo es el comportamiento estadístico de los estimadores de los parámetros de desempeño conjuntos, a procedimientos para diagnóstico clínico de clasificación, cuando el diseño para obtener los datos en campo incluye la aplicación de pruebas en serie o en paralelo?

2.2. Justificación del problema de investigación

El presente estudio busca mostrar a los investigadores y a los estadísticos por medio de simulación, los posibles datos que se pueden obtener en campo al realizar dos pruebas diagnosticas tipo tamiz y una prueba patrón de oro a cada persona de un grupo de individuos, teniendo en cuenta que la aplicación de las dos pruebas tipo tamiz pueden ser realizadas en serie o en paralelo y los diseños para ese estudio, pueden ser de cohorte o del tipo casos y controles.

Al conocer los estimadores de los parámetros de desempeño de dos pruebas para diagnóstico clínico tipo tamiz de manera independiente, se puede estimar los parámetros de desempeño conjuntos, que determinen la capacidad de clasificación final de un individuo, cuando se obtienen los resultado conjunto de dichas pruebas. Los resultados de este estudio, basado en múltiples repeticiones, puede ayudar a mostrar la tendencia de los estimadores de los parámetros desempeño, al usar dos pruebas para diagnóstico clínico en un mismo individuo bajo ciertos diseños y aplicaciones. Así se busca adoptar por parte de los investigadores la mejor alternativa para futuros estudios que tengan en cuenta, aplicación de dos pruebas para diagnóstico clínico.

La utilidad de los resultados del presente estudio están basados en mostrar, con la ayuda de comparaciones, la capacidad que tiene el proceso de clasificación final realizado a un individuo acerca de su estado real de salud, cuando se aplican dos pruebas tipo tamiz bajo algunas condiciones específicas de diseño y tipo de aplicación. Proporcionando herramientas a profesionales e investigadores del área de la salud y de la estadística, que buscan establecer condiciones de salud a individuos, reduciendo de la necesidad de realizar una prueba de patrón de oro. Se plantea un punto de inicio, algunos escenarios o condiciones especiales para basar estudios futuros con el fin de mejorar las propiedades de clasificación conjuntas.

Capítulo 3

Objetivos generales y específicos

3.1. Objetivo general

Estudiar el comportamiento de los estimadores de los parámetros de desempeño para procedimientos de clasificación que consideran dos pruebas diagnósticas.

3.2. Objetivos específicos

- Estudiar el comportamiento de los estimadores de los parámetros de desempeño, cuando dos pruebas para diagnóstico propuestas se aplican en paralelo.
- Estudiar el comportamiento de los estimadores de los parámetros de desempeño, cuando dos pruebas para diagnóstico propuestas se aplican en serie.
- Comparar las estimaciones obtenidas en las pruebas para diagnóstico clínico individuales con las estimaciones de los parámetros de desempeño del procedimiento de clasificación final.

Capítulo 4

Antecedentes

El presente trabajo muestra el interés en conocer el comportamiento de los estimadores de parámetros de desempeño de pruebas diagnósticas, los cuales se buscan a partir de estimaciones de sensibilidad y especificidad entre otros, por tal razón dichas estimaciones se han llevado a cabo en estudios específicos con resultados muy particulares como:

José Rafael Tovar, 2011. Modelagem da dependência entre testes para diagnóstico clínico usando funções cópula. Se presenta una propuesta de enfoque Bayesiana al problema de la estimación de la prevalencia, de la sensibilidad y de la especificidad de las pruebas dentro de planificaciones que incluyen la aplicación de dos o tres pruebas de diagnóstico. Se propone el uso de tres funciones de copula para modelar la dependencia de los tres niveles de la función mediante el enfoque bayesiano desarrollando un procedimiento para elicitar distribuciones a priori en ausencia de información de parámetros de interés. Se encontró que las dependencias débiles subestiman las sensibilidades, mientras que dependencias fuertes sobrestima todos los parámetros llevando a posibles errores en la toma de decisiones.

Leticia Hachuel, Daniel Wojdyla, Gabriela Boggio, Cristina Cuesta y Elsa Servy, 2001. Generación de datos binarios correlacionados: Una comparación de dos métodos. Estudia la relación entre las respuestas dicotómica y covariables a través de la aplicación de métodos de regresión, a través de los algoritmos de ParK y de Servy, donde hay escasos escenarios considerados.

Laura Delgado Antequera, 2015. Evaluación y Comparación de Test Diagnósticos binarios. Se plantea una forma de estimar parámetros de desempeño para pruebas diagnósticas binarias donde se concluye que se debe usar técnicas estadísticas para mostrar la forma de reducir el uso de pruebas de patrón de oro en los individuos.

Capítulo 5

Marco teórico

5.1. Marco teórico contextual

Durante el desarrollo del presente estudio, fue necesario tener en cuenta algunos conceptos importantes para comprender los procesos de modelación y resultados que se llevaron a cabo en el ámbito de las pruebas para diagnóstico clínico.

5.1.1. Estudios de validación para criterios de clasificación

Actualmente la mayoría de usos de pruebas para diagnóstico clínico están asociadas a las muestras de individuos que son procesadas en el laboratorio como pruebas tipo Tamiz (*Test*) o pruebas de patrón de oro (*P.O.*), aunque hay otros donde se valida de manera física algunas condiciones más bien cualitativas (anamnesis, acciones físicas e identificación de hallazgos en imágenes diagnosticas, etc) [Fletcher et al. (2016)].

Los *Test* o *P.O.* son mediciones que dan como resultados generalmente cantidades cuantitativas expresados normalmente en valores de razón, intervalo y/o proporción, lo cual debe ser interpretada individualmente. Mientras el valor de proporción indica, que tan probable es que un individuo presente o no una enfermedad o infección, la cantidad absoluta representa niveles de alguna sustancia química en el cuerpo, pero a manera de facilidad de interpretación, dichas proporciones o cantidades absolutas solo buscan que la prueba determine si el individuo está enfermo (D) o no enfermo ($\bar{D}$). En este caso, corresponde al médico estar familiarizado con las relaciones matemáticas que existen entre las propiedades de las pruebas diagnósticas y con la información que estas proporcionan en varias situaciones clínicas [Fletcher et al. (2016)].

Las pruebas para diagnóstico tipo Tamiz son rápidas, pero no siempre son muy confiables, aunque ayudan de forma rápida a determinar el posible estado de salud de una persona. Por otra parte, están las Pruebas de referencia o que presentan una alta confiabilidad, pero en ocasiones es poco accesible y generalmente tienen un alto costo económico o de afectación a la persona expuesta.

5.1.2. Resultados de una prueba para diagnóstico clínico

Cuando se realiza una prueba para diagnóstico clínico y estos resultados son comparados con el estado real del individuo, se puede obtener un arreglo o clasificación que permite estimar algunos índices y/o proporciones, los cuales se conocen como índices de la prueba. Una forma de ordenarse los resultados de una prueba para diagnóstico Vs el estado real del individuo se muestra.

Tabla 5.1: Resultados de clasificación y parámetros de desempeño de una prueba para diagnóstico clínico

		Estado real del individuo		Marginal
		Enfermo	No enfermo	
Resultado de la prueba	Positivo	a	b	a+b
	Negativo	c	d	c+d
Marginal		a+c	b+d	a+b+c+d

a. Verdaderos positivos - b. Falsos positivos - c. Falsos negativos - d. Verdaderos negativos

Índices fijos: Sensibilidad = $[a / (a + c)]$ y Especificidad = $[d / (b + d)]$

Índices variables: Valor predictivo positivo = $[a / (a + b)]$ y Valor predictivo negativo = $[d / (c + d)]$

En la Tabla 5.1, donde se observa no solo los conteos de las personas que fueron clasificadas con resultados positivos (Conteo a+b) y negativos (conteo c+d), sino que también se observa el estado de cada uno de ellos como enfermos (conteo a+c) y No enfermos (conteo b+d). Es a partir de estas frecuencias absolutas, que se puede estimar los parámetros de desempeño de la prueba como lo son la sensibilidad (λ) y la especificidad (β). Por otra parte se pueden estimar los valores predictivos positivos (*VPP*) y valores predictivos negativos (*VPN*) [Herrera and Duffau (1995)].

5.2. Marco teórico estadístico

Se busca dar respuesta al problema de investigación, mediante la aplicación de procesos y análisis estadísticos, que permitan explicar la metodología o dar respuesta al problema de investigación, Por lo tanto, existen conceptos que deben tenerse en cuenta para el presente estudio para dar cumplimiento a los objetivos propuestos como:

5.2.1. Parámetros de desempeño

Los parámetros de desempeño, pueden ser definidos de una manera sencilla, conociendo su importancia en una prueba diagnóstica, debido a que cada parámetro “determina el desempeño de la prueba comparándola imparcialmente con otra prueba de referencia que debe ser la *Prueba de oro*” [Torres et al. (2004)]

5.2.2. Interpretación y notación de los estimadores de parámetros de desempeño

- Parámetro 1. **Sensibilidad**(λ): Es definida como la capacidad de una prueba para identificar correctamente aquellos que tienen la enfermedad.[Donis (2004)].
- Parámetro 2. **Especificidad**(β): es definida como la capacidad de una prueba para identificar aquellos que no tienen la enfermedad. [Donis (2004)].
- Parámetro 3. **Valor Predictivo Positivo** (VPP): Es la probabilidad que tiene un individuo de estar enfermo cuando el resultado de la prueba es positiva. [Donis (2004)].
- Parámetro 4. **Valor Predictivo Negativo** (VPN): contrariamente el valor predictivo positivo es la probabilidad de que un individuo que obtenga un resultado negativo a la prueba, no presente la enfermedad o esté sano. [Donis (2004)].
- Parámetro 5. **Probabilidad de falsos positivos** ($1 - \lambda$) : Es la probabilidad de que un individuo que obtenga un resultado positivo a la prueba, dado que no presente la enfermedad o esté sano.
- Parámetro 6. **Probabilidad de falsos negativos** ($1 - \beta$) : Es la probabilidad de que un individuo que obtenga un resultado negativo a la prueba, dado que presente la enfermedad o no esté sano.
- Parámetro 7. **Prevalencia de la enfermedad** (τ): Es la probabilidad de que un individuo presente la enfermedad o no esté sano dentro de una población específica.
- Parámetro 8. **Proporción de sanos** ($1 - \tau$) :Es la probabilidad de que un individuo no presente la enfermedad o esté sano dentro de una población específica.
- Parámetro 9. **Razón de Verosimilitud** ($RV+$): Positiva y Negativa: También llamada “Likelihood Ratio” o razón de verosimilitud o índice de eficiencia pronóstica (IEP), es una razón y no una proporción, y significa: la probabilidad de tener la enfermedad si el resultado es positivo. [Donis (2004)].
- Parámetro 10. **Razón de Verosimilitud Negativa** ($RV-$): o Cociente de Probabilidad Negativo (CPN): indica la probabilidad de que un individuo enfermo, obtenga un resultado negativo, en relación con la que un individuo no enfermo o sano, obtenga un resultado negativo. [Donis (2004)].
- Parámetro 11. **Índice de Youden** (IY): Es el punto de corte que maximiza la diferencia entre las fracciones de verdaderos positivos y falsos positivos, a menudo se selecciona el punto de corte c en la curva ROC correspondiente como el punto de corte óptimo para este índice. [Noguera (2010)].

5.2.3. Diseño emparejado

En el caso particular del presente estudio, se presentó el comportamiento de los estimadores de los parámetros de desempeño cuando se realizan dos pruebas diagnósticas a un mismo individuo, el cual es denominado un diseño emparejado porque cada individuo da lugar a un par de resultados de prueba, en este caso existen correlaciones entre los resultados de las pruebas, los cuales se deben considerar al evaluar un estudio que emplea un diseño emparejado [Sullivan (2003)].

Tabla 5.2: Resultados de clasificación y parámetros de desempeño de una prueba para diagnóstico clínico

		Test 1 Positivo		Test 1 Negativo		Marginal
		Test 2 positivo	Test 2 Negativo	Test 2 Positivo	Test 2 Negativo	
Estado Real	Enfermo	a	b	e	f	a+b+e+f
	No enfermo	c	d	g	h	c+d+g+h
Marginal		a+c	b+d	e+g	f+h	a+b+c+d+e+f+g+h

$(a+b+e+f) = \text{Enfermos} - (c+d+g+h) = \text{No enfermos} - (a+c) = \text{Resultado positivos en Test1 y Test2}$
 $(b+d) = \text{Resultados positivos en Test1 y negativos en Test2} - (e+g) = \text{Resultados negativos en Test1 y positivos en Test2}$
 $(a+c) = \text{Resultado negativos en Test1 y Test2}$

5.2.4. Diseño de Cohorte

Los estudios de Cohorte que se realizan más comúnmente, hacen un seguimiento a un grupo de individuos tomados de una población de interés para observar un factor o evento de interés (exposición), estudiando cómo se presenta el desarrollo de la enfermedad de investigación (estudios prospectivos), pero los estudios de cohorte pueden ser también retrospectivos, en el presente estudio tanto la exposición como la enfermedad ya han ocurrido, así que la selección de la cohorte fue tomada de la población general sin distinguir su estado de salud, debido a que este es el objeto de investigación con el uso de las pruebas para diagnóstico clínico. Los criterios de referencia para esta selección, corresponden a información que puede ser de tipo sociodemográfico, pero diferente a su estado de salud, razón por la cual no se puede identificar a los individuos enfermos D de los no enfermos $\bar{D}$ [Manterola and Otzen (2014)].

5.2.5. Diseño de Casos y controles

Los estudios de casos y controles se elige un grupo de individuos que tienen un efecto o una enfermedad determinada (casos), y otro en el que está ausente (controles). Ambos grupos

se comparan respecto a la exposición previa a un factor de estudio. Es importante resaltar que la potencia de la prueba varia en la medida de la proporción de unidades de control que se utilicen, respecto al número de casos en el estudio [Argimon and Jiménez (2013)]. Para el presente estudio, se tuvo en cuenta una asignación emparejada de modo 1:1 (Una unidad de control por cada unidad caso que se utilice). Son estudios que se basan en la selección de individuos de la población con una información claramente diferencial (enfermos o no enfermos), por ende, de carácter retrospectivo. Permiten el análisis comparativo de sujetos con una enfermedad (denominados “casos”), con sujetos que no la presentan (denominados “controles”). Por lo tanto, se trata de estudios cuyo objetivo es comparar los resultados de ambos grupos [Manterola and Otzen (2014)], en este caso los resultados de las pruebas para diagnóstico de manera conjuntas. Para el presente estudio, se tuvo en cuenta una asignación emparejada de modo 1:1 (Una unidad de control por cada unidad caso que se utilice).

5.2.6. Aplicación de pruebas para diagnostico en Paralelo

En el momento de realizar estudios con la aplicación de pruebas en paralelo, se toma a la población de interés que se va a estudiar y se procede a realizar el *Test 1* y el *Test 2* a cada uno de los individuos de manera simultánea, Posteriormente se realiza la validación de esas pruebas para obtener los resultados (Un para por cada individuo), de los mismos se concluye el diagnostico [Valero (2010)]. En el presente trabajo se utilizan dos pruebas para diagnóstico clínico, lo cual puede considerar como clasificación de cada individuo:

- Que el individuo sea negativo en aquellos sujetos que obtienen resultados negativos en ambas pruebas tipo tamiz y positivos otros casos.
- Se considera negativo solo al sujeto que haya obtenido al menos un resultado negativo en una de las pruebas tipo tamiz.

5.2.7. Aplicación de pruebas para diagnostico en Serie

Cuando se utiliza estudios con aplicación de pruebas en serie, se toma a la población de interés y se aplica solo una prueba para diagnóstico clínico en cada uno de los individuos, se evalúa el resultado de ellos y después se realiza la segunda prueba al individuo solo dependiendo del resultado anterior. Al final, se considera positivo al sujeto que haya tenido resultados positivos en las pruebas para diagnostico realizadas y negativos cualquier otro caso [Valero (2010)]. Aunque este es solo un caso particular, debido a que puede plantearse además la situación en la que se considera positivo al sujeto que haya tenido al menos un resultado positivo en las pruebas para diagnóstico que se realice (Realizar segunda o más pruebas en caso de obtener resultados negativos).

5.2.8. Distribución multinomial de probabilidades

La distribución de probabilidad multinomial es la extensión de la distribución binomial a situaciones donde hay más de dos categorías para una respuesta. Sea Y la variable aleatoria de respuesta categórica con niveles $j = 1, \dots, J$, donde cada categoría tiene probabilidad $\pi_j = P(Y = j)$ tal que $\sum_{j=1}^J \pi_j = 1$.

Si hay n pruebas idénticas con respuestas $Y_1, \dots, Y_n$ entonces podemos definir variables aleatorias $N_j = 1, \dots, J$ tal que N_j cuenta el número de ensayos que respondieron con la categoría j . Que es $\sum_{i=1}^n I(Y_i = j)$ donde $I(\cdot) = 1$ cuando la condición entre paréntesis es verdadera, $I(\cdot) = 0$ en otro caso. Sea $n_1, \dots, n_J$ el recuento de respuestas observadas para la categoría j con $\sum_{j=1}^J n_j = n$. La función de probabilidad de masa para observar un conjunto particular de conteos $n_1, \dots, n_J$ es

$$P(N_1 = n_1, \dots, N_J = n_J) = \frac{n!}{\prod_{j=1}^J n_j!} \prod_{j=1}^J \pi_j^{n_j} \quad (5.1)$$

$$\text{sujeto a: } \sum_{j=1}^J n_j = n ; \sum_{j=1}^J \pi_j = 1 \text{ con } \pi_j \in [0, 1]$$

Que se conoce como la distribución de probabilidad multinomial. Note que cuando $J = 2$ la distribución se simplifica a la distribución binomial [Bilder and Loughin (2015)].

5.2.9. Simulación de variables aleatorias binarias correlacionadas

Una forma de generar resultados dicotómicos correlacionados Y_1 e Y_2 se basa en las probabilidades correspondiente de una tabla de 2×2 . Dadas estas celdas de probabilidades a, b, c y d , la probabilidad variable se puede expresar en función de las probabilidades marginales y la correlación deseada, utilizando los métodos de investigador Stuart Richard Lipsitz en 1990 (Ver en anexos Figura A.1). mediante un algoritmo de programación, se pueden generar muestras de tamaño n , donde $P(Y_1 = 1) = a$; $P(Y_2 = 1) = d$; y $Corr(Y_1; Y_2) = b = c$, donde $a, b, c, d \in [0, 1]$ [Horton and Kleinman (2015)].

Este algoritmo es una función que tiene como parámetros de entrada: La sensibilidad de la prueba 1, la sensibilidad de la prueba 2 y el valor de la correlación que se espera obtener entre la prueba 1 y la prueba 2, por último solicita el tamaño de la muestra que quiere que sea generada. Al ser ejecutado este algoritmo, se generan dos vectores Y_1 e Y_2 con valores de cero, luego usa la función multinomial para darle valores a cada elemento de los vectores, con los valores de sensibilidad dados, y como estos valores pueden estar entre 1 y 4, hace un reemplazo de valores de los vectores dando un valor de $Y_1 = 1$ o $Y_2 = 1$ si el valor multinomial generado es mayor a 2 y cero en los demás casos. De esta manera se generan vectores binarios que luego son contadas dichas frecuencias con la función `table` del paquete estadístico. El algoritmo de la simulación de datos binarios, se puede observar después de finalizar su ejecución, un resultado de valores que se ven en negro en la figura A.2

5.2.10. Teorema de Bayes

Sea $\{A_1, A_2, \dots, A_i, \dots, A_n\}$ un conjunto de sucesos mutuamente excluyentes, con probabilidad distinta de cero y cuya unión sea igual a 1. Sea B un suceso cualquiera del que se conocen las probabilidades condicionales $P(B|A_i)$. Entonces la probabilidad $P(A_i|B)$ viene dada por la expresión:

$$P(A_i|B) = \frac{P(B|A_i) * P(A_i)}{P(B)} = \frac{P(B|A_i) * P(A_i)}{\sum_{j=1}^n P(B|A_j) * P(A_j)} \quad (5.2)$$

donde

- $P(A_i)$ son las probabilidades a priori.
- $P(B|A_i)$ es la probabilidad de B en la hipótesis A_i .
- $P(A_i|B)$ son las probabilidades a posteriori.

$\forall i = 1, \dots, n$

Para el caso específico de la aplicación de las pruebas diagnósticas, la clasificación final de individuos después de comparar los resultados de la prueba con el estado de salud real (ver tabla 5.1), genera no solo la estimación de la sensibilidad y especificidad (valores a y d respectivamente), sino además la estimación de los falsos positivos $(1 - \lambda) = P(\text{Resultado}+|\text{Sano})$ y falsos negativos $(1 - \lambda) = P(\text{Resultado}-|\text{Enfermo})$ como probabilidades condicionadas que cuantifican los dos errores que la prueba puede cometer y caracterizan a la misma [Fernández (2009)].

Interesa estimar entonces los valores predictivos de la prueba usando este teorema así:

- Valor Predictivo Positivo $VPP = P(\text{Enfermo}|\text{Resultado}+)$.

$$VPP = \frac{P(\text{Resultado}+|\text{Enfermo}) * P(\text{Enfermo})}{P(\text{Resultado}+|\text{Enfermo}) * P(\text{Enfermo}) + P(\text{Resultado}+|\text{Sano}) * P(\text{Sano})}$$

- Valor Predictivo Negativo $VPN = P(\text{Sano}|\text{Resultado}-)$.

$$VPN = \frac{P(\text{Resultado}-|\text{Sano}) * P(\text{Sano})}{P(\text{Resultado}-|\text{Enfermo}) * P(\text{Enfermo}) + P(\text{Resultado}-|\text{Sano}) * P(\text{Sano})}$$

Según las definiciones de los parámetros de desempeño ya mencionados se puede reescribir los valores predictivos así:

$$VPP = \frac{\lambda * \tau}{\lambda * \tau + (1 - \beta) * (1 - \tau)} \quad (5.3)$$

$$VPN = \frac{\beta * (1 - \tau)}{(1 - \lambda) * \tau + \beta * (1 - \tau)} \quad (5.4)$$

Esta herramienta toma en cuenta la probabilidad previa o prevalencia de la enfermedad para el cálculo de la probabilidad posterior a la prueba. Dado que las pruebas clínicas no son perfectas, no pueden ser utilizadas correctamente si no se estima la probabilidad previa, o prevalencia del daño que el individuo estudiado presenta [Donis (2004)].

Capítulo 6

Metodología

Cada uno de los objetivos del presente proyecto buscan dar explicación al problema de investigación, se propone entonces, desarrollar unas actividades con un orden que permita mostrar de una manera lógica, una respuesta al objetivo principal del presente estudio.

Después de explicarse en capítulos anteriores, cómo se puede realizar la validación de una prueba para diagnóstico clínico, se muestra a partir de este momento la forma en el cual se realizará un estudio sobre los estimadores de los parámetros de desempeño, en la aplicación de dos pruebas para diagnóstico tipo tamiz a un mismo individuo, ya sea en serie o en paralelo, comparando el resultado de clasificación final con el resultado de una prueba patrón de oro (*P.O.*) como el criterio para establecer el estado real de cada individuo, el cual puede ser como **Enfermo** (D) o como **No enfermo** ($\bar{D}$). todo este proceso se lleva a cabo con la ayuda de procesos de simulación.

6.1. Estructura de modelo estadístico

6.1.1. Experimento estadístico

Se observarán los resultados obtenidos en cada uno de los individuos de un grupo de personas, a quienes se realiza dos pruebas tamiz para diagnóstico clínico (*Test*) y una prueba de patrón de oro (*P.O.*). dichos resultados se consolidarán en una tabla como se muestra en la tabla 6.1.

Tabla 6.1: Datos tomados para el experimento a n individuos

Individuo	Patrón de Oro	Test 1	Test 2
1	1	1	1
2	1	0	1
3	0	1	1
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
n	0	1	0

Evento de interés

Para este experimento se observaran 3 eventos de interés:

- A = "El individuo tiene un resultado positivo en la prueba de patrón de oro".
- B = "El individuo tiene un resultado positivo en el Test 1".
- C = "El individuo tiene un resultado positivo en el Test 2".

Sean las variables aleatorias G , T_1 y T_2 tres variables aleatorias tales que:

$$G = \begin{cases} 1 & \text{si ocurre } A \\ 0 & \text{si ocurre } \bar{A} \end{cases}$$

$$T_1 = \begin{cases} 1 & \text{si ocurre } B \\ 0 & \text{si ocurre } \bar{B} \end{cases}$$

$$T_2 = \begin{cases} 1 & \text{si ocurre } C \\ 0 & \text{si ocurre } \bar{C} \end{cases}$$

Sea la variable aleatoria X_i con $i = 1, 2, \dots, 8$, tales que:

$$X_1 = \begin{cases} 1 & \text{si } G = 1, T_1 = 1, T_2 = 1 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$$X_2 = \begin{cases} 1 & \text{si } G = 1, T_1 = 1, T_2 = 0 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$$X_3 = \begin{cases} 1 & \text{si } G = 1, T_1 = 0, T_2 = 1 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$$X_4 = \begin{cases} 1 & \text{si } G = 1, T_1 = 0, T_2 = 0 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$$X_5 = \begin{cases} 1 & \text{si } G = 0, T_1 = 1, T_2 = 1 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$$X_6 = \begin{cases} 1 & \text{si } G = 0, T_1 = 1, T_2 = 0 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$$X_7 = \begin{cases} 1 & \text{si } G = 0, T_1 = 0, T_2 = 1 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$$X_8 = \begin{cases} 1 & \text{si } G = 0, T_1 = 0, T_2 = 0 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

$$N = \sum_{j=1}^n X_{ij} \text{ con } i = 1, 2, \dots, 8 \text{ y con } j = 1, 2$$

Donde los $(X_{ij} \sim \text{Bernoulli}(\theta_i))$ y los θ_i son probabilidades compuestas que dependen de G , T_1 y T_2 , de modo que $\theta_i = P(X_i = 1)$:

$$\theta_1 = P(G = 1, T_1 = 1, T_2 = 1) ; \theta_2 = P(G = 1, T_1 = 1, T_2 = 0)$$

$$\theta_3 = P(G = 1, T_1 = 0, T_2 = 1) ; \theta_4 = P(G = 1, T_1 = 0, T_2 = 0)$$

$$\theta_5 = P(G = 0, T_1 = 1, T_2 = 1) ; \theta_6 = P(G = 0, T_1 = 1, T_2 = 0)$$

$$\theta_7 = P(G = 0, T_1 = 0, T_2 = 1) ; \theta_8 = P(G = 0, T_1 = 0, T_2 = 0)$$

Por lo tanto la probabilidad conjunta dado los parámetros de θ_i esta dada por:

$$P(x_1 = x_1, x_2 = x_2, \dots, x_8 = x_8 | \theta_1, \theta_2, \dots, \theta_8) = \frac{n!}{x_1! x_2! \dots x_8!} \prod_{i=1}^8 \theta_i^{x_i} \quad (6.1)$$

$$\theta_i \in (0, 1) ; \sum_{i=1}^8 \theta_i = 1 ; \sum_{i=1}^8 x_i = n$$

Parámetros del modelo

Asumiendo que el que el resultado del *Test* 1 es independiente del resultado del *Test* 2, el modelo presenta muchos parámetros a estimar, por lo que se realizó la reparametrización en función de los componentes de las probabilidades conjuntas θ_i de la distribución multinomial así:

- $\theta_1 = P(G = 1, T_1 = 1, T_2 = 1)$
 $\theta_1 = P(G = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 1 | G = 1)$
 $\theta_1 = P(G = 1)(T_1 = 1 | G = 1)(T_2 = 1 | G = 1)$
 $\theta_1 = \tau \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2$
- $\theta_2 = P(G = 1, T_1 = 1, T_2 = 0)$
 $\theta_2 = P(G = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 0 | G = 1)$
 $\theta_2 = P(G = 1)(T_1 = 1 | G = 1)(T_2 = 0 | G = 1)$
 $\theta_2 = \tau \cdot \lambda_1 \cdot (1 - \lambda_2) ; (\text{Donde } (1 - \lambda_2) \text{ es falso negativo Test 2})$
- $\theta_3 = P(G = 1, T_1 = 0, T_2 = 1)$
 $\theta_3 = P(G = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 1 | G = 1)$
 $\theta_3 = P(G = 1)(T_1 = 0 | G = 1)(T_2 = 1 | G = 1)$
 $\theta_3 = \tau \cdot (1 - \lambda_1) \cdot \lambda_2 ; (\text{Donde } (1 - \lambda_1) \text{ es falso negativo Test 1})$

- $\theta_4 = P(G = 1, T_1 = 0, T_2 = 0)$
 $\theta_4 = P(G = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 0|G = 1)$
 $\theta_4 = P(G = 1)(T_1 = 0|G = 1)(T_2 = 0|G = 1)$
 $\theta_4 = \tau.(1 - \lambda_1).(1 - \lambda_2)$
- $\theta_5 = P(G = 0, T_1 = 1, T_2 = 1)$
 $\theta_5 = P(G = 0)P(T_1 = 1, T_2 = 1|G = 0)$
 $\theta_5 = P(G = 0)(T_1 = 1|G = 0)(T_2 = 1|G = 0)$
 $\theta_5 = (1 - \tau).(1 - \beta_1).(1 - \beta_2)$
- $\theta_6 = P(G = 0, T_1 = 1, T_2 = 0)$
 $\theta_6 = P(G = 0)P(T_1 = 1, T_2 = 0|G = 0)$
 $\theta_6 = P(G = 0)(T_1 = 1|G = 0)(T_2 = 0|G = 0)$
 $\theta_6 = (1 - \tau).(1 - \beta_1).\beta_2$; (Donde $(1 - \beta_1)$ es falso positivo Test 1)
- $\theta_7 = P(G = 0, T_1 = 0, T_2 = 1)$
 $\theta_7 = P(G = 0)P(T_1 = 0, T_2 = 1|G = 0)$
 $\theta_7 = P(G = 0)(T_1 = 0|G = 0)(T_2 = 1|G = 0)$
 $\theta_7 = (1 - \tau).\beta_1.(1 - \beta_2)$; (Donde $(1 - \beta_2)$ es falso positivo Test 2)
- $\theta_8 = P(G = 0, T_1 = 0, T_2 = 0)$
 $\theta_8 = P(G = 0)P(T_1 = 0, T_2 = 0|G = 0)$
 $\theta_8 = P(G = 0)(T_1 = 0|G = 0)(T_2 = 0|G = 0)$
 $\theta_8 = (1 - \tau).\beta_1.\beta_2$

De este conjunto de parámetros θ_i se puede definir que el nuevo modelo puede ser reducido a 5 parámetros así:

$$P(X_1 = x_1, X_2 = x_2, \dots, X_8 = x_8 | \tau, \lambda_1, \lambda_2, \beta_1, \beta_2) =$$

$$k. [\tau^{x_1} \cdot \lambda_1^{x_1} \cdot \lambda_2^{x_1}] \cdot [\tau^{x_2} \cdot \lambda_1^{x_2} \cdot (1 - \lambda_2)^{x_2}] \cdot [\tau^{x_3} \cdot (1 - \lambda_1)^{x_3} \cdot \lambda_2^{x_3}] \cdot [\tau^{x_4} \cdot (1 - \lambda_1)^{x_4} \cdot (1 - \lambda_2)^{x_4}] \cdot$$

$$[(1 - \tau)^{x_5} \cdot (1 - \beta_1)^{x_5} \cdot (1 - \beta_2)^{x_5}] \cdot [(1 - \tau)^{x_6} \cdot (1 - \beta_1)^{x_6} \cdot \beta_2^{x_6}] \cdot [(1 - \tau)^{x_7} \cdot \beta_1^{x_7} \cdot (1 - \beta_2)^{x_7}] \cdot$$

$$[(1 - \tau)^{x_8} \cdot \beta_1^{x_8} \cdot \beta_2^{x_8}]$$

$$\text{Donde } k = \frac{n!}{x_1!x_2!\dots x_8!}$$

A partir de aquí se hace una agrupación de términos para obtener el modelo final.

$$P(X_1 = x_1, X_2 = x_2, \dots, X_8 = x_8 | \tau, \lambda_1, \lambda_2, \beta_1, \beta_2) =$$

$$k. [\tau^{\sum_{i=1}^4 x_i}] \cdot [(1 - \tau)^{\sum_{i=5}^8 x_i}] \cdot [\lambda_1^{x_1+x_2}] \cdot [(1 - \lambda_1)^{x_3+x_4}] \cdot [\lambda_2^{x_1+x_3}] \cdot [(1 - \lambda_2)^{x_2+x_4}] \cdot [\beta_1^{x_7+x_8}] \cdot$$

$$[(1 - \beta_1)^{x_5+x_6}] \cdot [\beta_2^{x_6+x_8}] \cdot [(1 - \beta_2)^{x_5+x_7}]$$

6.2. Simulación de datos con correlación binaria

De acuerdo al algoritmo presentado por Horton [Horton and Kleinman (2015)], se puede generar vectores binarios resumidos en tablas de 2 x 2, los cuales se replicaron como los

Tabla 6.2: Estructura de resultados de una simulación completa

		Test 1 Positivo		Test 1 Negativo	
		Test 2	Test 2	Test 2	Test 2
		positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Estado Real	Enfermo	a	b	e	f
	No enfermo	c	d	g	h

- Se buscaba replicar una cantidad de veces que permitieran establecer claras tendencias, pero que al mismo tiempo no consumieran recursos ilimitados. Por tal razón se define que 1000 repeticiones de un mismo escenario permiten estimar suficientemente el comportamiento de los resultados de las dos pruebas diagnosticas.
- Se planteó dejar fijo el valor de la prevalencia del estudio $\tau = 0,05$. Así mismo, como una correlación entre los resultados obtenidos como vectores de $\psi = 0,30$
- Se planteó la necesidad de tener valores de $n = 500$, $n = 5,000$ y $n = 10,000$. con el fin de tener valores extremos de referencia en el tamaño de muestra.
- Se determinó tener valores extremos de sensibilidad (λ) y por ello se definen tres valores para cada *Test* de $\lambda = 0,3$, $\lambda = 0,6$ y $\lambda = 0,9$
- Al dejar fijo el valor de $\tau = 0,05$, en cada tamaño de muestra, todas las simulaciones con un mismo n tendrían un mismo n_D y por complemento un mismo $n_{\bar{D}}$. Para este caso se planteó la posibilidad de manejar una variable aleatoria del número de enfermos donde el valor de $n_D \sim binomial(N = n; P = \tau)$ de manera que en número de individuos realmente enfermos en cada una de las 1000 repeticiones puede variar aunque el resto de condiciones de la simulación sean iguales.
- Con cada una de las combinaciones de estas condiciones, se generó unos resultados de simulación, que pueden llegar a realizarse para los escenarios mostrados en la tabla 6.3. Para un total de 27 escenarios de simulación de datos binarios correlacionados.

Paso 7. Se generaron entonces, 27 Escenarios de simulación con 1000 réplicas, los cuales generaron a su vez 27000 tablas ordenadas 4×2 con los conteos estimados según lo observado en la tabla 6.2

Paso 8. Para este estudio, se establecieron diseños que permitan llegar realizar posibles comparaciones, por lo tanto, se muestra la importancia de conocer una comparación de la simulación generada, no solo bajo un diseño de cohortes, sino también bajo un diseño de caso-control. Así pues, se tomó a las bases de datos ya generadas, como diseño de cohorte, dado que su generación de individuos enfermos n_D fue aleatoria

Tabla 6.3: Escenarios básicos considerados en el estudio de simulacion.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
τ	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
λ_1	0,30	0,30	0,30	0,60	0,60	0,60	0,90	0,90	0,90
λ_2	0,30	0,60	0,90	0,30	0,60	0,90	0,30	0,60	0,90
β_1	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
β_2	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
ψ_1	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
n	500	500	500	500	5000	500	500	500	500
	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
REPLICAS	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

con bajo el valor de prevalencia τ . Para que se pueda tener en cuenta una población para un estudio bajo el diseño de caso-control con una relación 1:1, es necesario haber generado la misma cantidad de individuos enfermos n_D con la de individuos no enfermos $n_{\bar{D}}$. En la tabla 6.4, se observa la generación de datos binarios bajo el diseño de caso-control donde se evidencia el cambio de prevalencia, el cual es fijo en todas las simulaciones (siempre n_D será la mitad de la muestra).

Tabla 6.4: Escenarios simulados para diseño de caso-control.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
τ	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
λ_1	0,30	0,30	0,30	0,60	0,60	0,60	0,90	0,90	0,90
λ_2	0,30	0,60	0,90	0,30	0,60	0,90	0,30	0,60	0,90
β_1	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
β_2	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
ψ_1	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
n	500	500	500	500	5000	500	500	500	500
	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
REPLICAS	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

6.2.1. Criterios de clasificación final de un individuo

Después de tener un conjunto de vectores binarios correlacionados y los conteos ordenados en 54000 registros (Cada registro es el conjunto de valores de conteos del arreglo 4 x 2 de la tabla 5.2), los 27000 registros para diseño de cohorte y 27000 registros para el diseño de casos

y controles, se planteó la necesidad de buscar el camino para dar explicación a los objetivos propuestos para el presente documento. Si bien ya se tienen 27 escenarios en cada uno de los diseños, surge la pregunta acerca del valor que se va a determinar cómo clasificación final de cada uno de los individuos (positivo o negativo), sea esta en serie o en paralelo.

La clasificación final de un individuo después de realizar los dos *Test*, corresponde a verificar si dichas pruebas fueron aplicadas en paralelo, en este caso se tiene el resultados de las dos pruebas realizadas y la decisión de clasificarlo puede ser:

- El individuo es POSITIVO, si al menos uno de los 2 *Test* realizados obtiene un resultado positivo. El individuo es NEGATIVO si ambos *Test* presentan un resultado negativo.
- El individuo es POSITIVO: Solamente si los dos *Test* realizados tienen resultados positivos. el individuo es NEGATIVO, si al menos un *Test* es negativo.

También se debe tener en cuenta que es posible aplicar las pruebas en serie, lo cual implica que dependerá del primer resultado del *Test* la realización del segundo, donde cada individuo se le clasificará:

- El individuo es POSITIVO con el primer *Test* con resultado positivo (Si el primer *Test* realizado es negativo se realiza el segundo *Test*). El individuo es NEGATIVO si ambos *Test* tienen resultado negativo.
- El individuo es POSITIVO con el resultado de los dos *Test* positivos. El individuo es NEGATIVO con el primer *Test* con resultado negativo.

Así pues, la obtención de una muestra con una clasificación de individuos basada en los resultados obtenidos en los *Test*, se convierte en cuatro posibles clasificaciones finales, dos para aplicaciones de pruebas en paralelo y dos para aplicaciones de pruebas en serie.

En la figura 6.1, la figura 6.2, la figura 6.3 y la figura 6.4, se puede observar claramente como serian las bases de datos generadas que se ordenaron, para poder realizar las primeras estimaciones de los parámetros de desempeño en los 27 escenarios de simulación bajo el diseño de cohorte y los 27 escenarios de simulación bajo diseño de caso-control. La columna base, muestra el numero de la base de datos de registros de resultados ordenada, La columna diseño muestra el diseño del estudio, la columna Aplicación muestra el tipo de pruebas usada en ese escenario, la columna clasificación final muestra como se clasifica el estado final del individuo, según lo resultados obtenidos en las pruebas para diagnostico clínico aplicadas. Por ultimo se muestran los valores usados en cada escenario para generar los resultados en la simulación.

BASE	DISEÑO	APLICACION	CLASIFICACION FINAL	ESCENARIOS	VALORES
1	COHORTE	PARALELO	SE CLASIFICARA COMO ENFERMO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA PRUEBA DIAGNOSTICA POSITIVA	PREVALENCIA	0,05
				S1	0,3 - 0,6 - 0,9
				S2	0,3 - 0,6 - 0,9
				E1	0,95
				E2	0,95
				CORR1	0,30
				CORR2	0,30
				MUESTRA	500-5000-10000
				REPETICIONES	1000
2	COHORTE	PARALELO	SE CLASIFICARA COMO NO ENFERMO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA PRUEBA DIAGNOSTICA NEGATIVA	PREVALENCIA	0,05
				S1	0,3 - 0,6 - 0,9
				S2	0,3 - 0,6 - 0,9
				E1	0,95
				E2	0,95
				CORR1	0,30
				CORR2	0,30
				MUESTRA	500-5000-10000
				REPETICIONES	1000

Figura 6.1: Bases generadas bajo diseño de cohorte y con pruebas aplicadas en paralelo.

BASE	DISEÑO	APLICACION	CLASIFICACION FINAL	ESCENARIOS	VALORES
5	COHORTE	SERIE	SE CLASIFICARA COMO ENFERMO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA PRUEBA DIAGNOSTICA POSITIVA	ESCENARIOS	VALORES
				S1	0,3 - 0,6 - 0,9
				S2	0,3 - 0,6 - 0,9
				E1	0,95
				E2	0,95
				CORR1	0,30
				CORR2	0,30
				MUESTRA	500-5000-10000
				REPETICIONES	1000
6	COHORTE	SERIE	SE CLASIFICARA COMO NO ENFERMO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA PRUEBA DIAGNOSTICA NEGATIVA	PREVALENCIA	0,05
				S1	0,3 - 0,6 - 0,9
				S2	0,3 - 0,6 - 0,9
				E1	0,95
				E2	0,95
				CORR1	0,30
				CORR2	0,30
				MUESTRA	500-5000-10000
				REPETICIONES	1000

Figura 6.2: Bases generadas bajo diseño de cohorte y con pruebas aplicadas en serie.

BASE	DISEÑO	APLICACION	CLASIFICACION FINAL	ESCENARIOS	VALORES
3	CASO - CONTROL	PARALELO	SE CLASIFICARA COMO ENFERMO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA PRUEBA DIAGNOSTICA POSITIVA	PREVALENCIA	0.05
				S1	0,3 - 0,6 - 0,9
				S2	0,3 - 0,6 - 0,9
				E1	0.95
				E2	0.95
				CORR1	0.30
				CORR2	0.30
				MUESTRA	500-5000-10000
				REPETICIONES	1000
4	CASO - CONTROL	PARALELO	SE CLASIFICARA COMO NO ENFERMO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA PRUEBA DIAGNOSTICA NEGATIVA	PREVALENCIA	0.05
				S1	0,3 - 0,6 - 0,9
				S2	0,3 - 0,6 - 0,9
				E1	0.95
				E2	0.95
				CORR1	0.30
				CORR2	0.30
				MUESTRA	500-5000-10000
				REPETICIONES	1000

Figura 6.3: Bases generadas bajo diseño de caso-control y con pruebas aplicadas en paralelo.

BASE	DISEÑO	APLICACION	CLASIFICACION FINAL	ESCENARIOS	VALORES
7	CASO - CONTROL	SERIE	SE CLASIFICARA COMO ENFERMO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA PRUEBA DIAGNOSTICA POSITIVA	PREVALENCIA	0.05
				S1	0,3 - 0,6 - 0,9
				S2	0,3 - 0,6 - 0,9
				E1	0.95
				E2	0.95
				CORR1	0.30
				CORR2	0.30
				MUESTRA	500-5000-10000
				REPETICIONES	1000
8	CASO - CONTROL	SERIE	SE CLASIFICARA COMO NO ENFERMO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA PRUEBA DIAGNOSTICA NEGATIVA	PREVALENCIA	0.05
				S1	0,3 - 0,6 - 0,9
				S2	0,3 - 0,6 - 0,9
				E1	0.95
				E2	0.95
				CORR1	0.30
				CORR2	0.30
				MUESTRA	500-5000-10000
				REPETICIONES	1000

Figura 6.4: Bases generadas bajo diseño de caso-control y con pruebas aplicadas en SER.

6.2.2. Clasificación de individuos y estimación de parámetros de desempeño según escenario de simulación

Teniendo en cuenta la aplicación de las dos pruebas tipo tamiz y el estado de salud real de los individuos, Se muestra como se estiman los parámetros de desempeño tanto individuales como de manera conjunta a las pruebas diagnosticas, en cada uno de los ocho escenarios de simulación en las figuras 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 6.10, 6.11 y 6.12:

APLICACIÓN DE PRUEBAS EN PARALELO - DISEÑO DE COHORTE						
CLASIFICANDO COMO POSITIVO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS						
UNA PRUEBA TAMIZ POSITIVA						
SOLO SE DETERMINA EL TAMAÑO DE LA MUESTRA (n)						
		PRUEBA 1				MARGINAL
		+		-		
		PRUEBA 2		PRUEBA 2		
		+	-	+	-	
PRUEBA DE REFERENCIA	+	a	b	e	f	a+b+e+f
	-	c	d	g	h	c+d+g+h
MARGINAL		a+c	b+d	e+g	f+h	n
CLASIFICACION (+) = a+b+c+d+e+g						
CLASIFICACION (-) = f+h						
SENSIBILIDAD = $\frac{a+b+e}{a+b+e+f}$						
ESPECIFICIDAD = $\frac{h}{c+d+g+h}$						
S1 estimado = $\frac{a+b}{a+b+e+f}$						
S2 estimado = $\frac{a+e}{a+b+e+f}$						
E1 estimado = $\frac{g+h}{c+d+g+h}$						
E2 estimado = $\frac{d+h}{c+d+g+h}$						

Figura 6.5: Estimación 1 de pruebas en paralelo

APLICACIÓN DE PRUEBAS EN PARALELO - DISEÑO DE COHORTE						
CLASIFICANDO COMO NEGATIVO A CUALQUIER INDIVIDUO CON						
ALMENOS UNA PRUEBA TAMIZ NEGATIVA						
SOLO SE DETERMINA EL TAMAÑO DE LA MUESTRA (n)						
		PRUEBA 1				MARGINAL
		+		-		
		PRUEBA 2		PRUEBA 2		
		+	-	+	-	
PRUEBA DE REFERENCIA	+	a	b	e	f	a+b+e+f
	-	c	d	g	h	c+d+g+h
MARGINAL		a+c	b+d	e+g	f+h	n
CLASIFICACION (+)		= a+c				
CLASIFICACION (-)		= b+d+e+f+g+h				
SENSIBILIDAD		$= \frac{a}{a+b+e+f}$				
ESPECIFICIDAD		$= \frac{d+g+h}{c+d+g+h}$				
S1 estimado		$= \frac{a+b}{a+b+e+f}$				
S2 estimado		$= \frac{a+e}{a+b+e+f}$				
E1 estimado		$= \frac{g+h}{c+d+g+h}$				
E2 estimado		$= \frac{d+h}{c+d+g+h}$				

Figura 6.6: Estimación 2 de pruebas en paralelo

APLICACIÓN DE PRUEBAS EN PARALELO - DISEÑO DE CASO-CONTROL							
CLASIFICANDO COMO POSITIVO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA							
PRUEBA TAMIZ POSITIVA							
SE DETERMINA EL TAMAÑO DE LA MUESTRA n1 (Enfermos) Y n2 (No enfermos)							

		PRUEBA 1				MARGINAL
		+		-		
		PRUEBA 2		PRUEBA 2		
		+	-	+	-	
ESTADO REAL DEL INDIVIDUO	ENFERMO	a	b	e	f	n ₁
	NO ENFERMO	c	d	g	h	n ₂
MARGINAL		a + c	b + d	e + g	f + h	n

CLASIFICACION (+)	=	a + b + c + d + e + g
CLASIFICACION (-)	=	f + h

SENSIBILIDAD	=	$\frac{a + b + e}{n_1}$
--------------	---	-------------------------

ESPECIFICIDAD	=	$\frac{h}{n_2}$
---------------	---	-----------------

S1 estimado	=	$\frac{a + b}{n_1}$
S2 estimado	=	$\frac{a + e}{n_1}$
E1 estimado	=	$\frac{g + h}{n_2}$
E2 estimado	=	$\frac{d + h}{n_2}$

Figura 6.7: Estimación 3 de pruebas en paralelo

APLICACIÓN DE PRUEBAS EN PARALELO - DISEÑO DE CASO-CONTROL						
CLASIFICANDO COMO NEGATIVO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS						
UNA PRUEBA TAMIZ NEGATIVA						
SE DETERMINA EL TAMAÑO DE LA MUESTRA n_1 (Enfermos) = n_2 (No enfermos)						
		PRUEBA 1				MARGINAL
		+		-		
		PRUEBA 2		PRUEBA 2		
		+	-	+	-	
ESTADO REAL DEL INDIVIDUO	ENFERMO	a	b	e	f	n_1
	NO ENFERMO	c	d	g	h	n_2
MARGINAL		a + c	b + d	e + g	f + h	n
CLASIFICACION (+)		=	a + c			
CLASIFICACION (-)		=	b + d + e + f + g + h			
SENSIBILIDAD		=	$\frac{a}{n_1}$			
ESPECIFICIDAD		=	$\frac{d + g + h}{n_2}$			
S1 estimado		=	$\frac{a + b}{n_1}$			
S2 estimado		=	$\frac{a + e}{n_1}$			
E1 estimado		=	$\frac{g + h}{n_2}$			
E2 estimado		=	$\frac{d + h}{n_2}$			

Figura 6.8: Estimación 4 de pruebas en paralelo

APLICACIÓN DE PRUEBAS EN SERIE - DISEÑO DE COHORTE					
CLASIFICANDO COMO POSITIVO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS UNA PRUEBA TAMIZ POSITIVA					
SOLO SE DETERMINA EL TAMAÑO DE LA MUESTRA (n)					
		PRUEBA 1			MARGINAL
		+	-		
			PRUEBA 2		
			+	-	
PRUEBA DE REFERENCIA	+	a	e	f	a + e + f
	-	b	g	h	b + g + h
MARGINAL		a + b	e + g	f + h	n
CLASIFICACION (+) = a + b + e + g					
CLASIFICACION (-) = f + h					
SENSIBILIDAD = $\frac{a + e}{a + e + f}$					
ESPECIFICIDAD = $\frac{h}{b + g + h}$					
S1 estimado = $\frac{a}{a + e + f}$					
S2 estimado = $\frac{e}{a + e + f}$					
E1 estimado = $\frac{g + h}{b + g + h}$					
E2 estimado = $\frac{h}{b + g + h}$					

Figura 6.9: Estimación 1 de pruebas en serie

APLICACIÓN DE PRUEBAS EN SERIE - DISEÑO DE COHORTE					
CLASIFICANDO COMO NEGATIVO A CUALQUIER INDIVIDUO CON					
ALMENOS UNA PRUEBA TAMIZ NEGATIVA					
SOLO SE DETERMINA EL TAMAÑO DE LA MUESTRA (n)					

		PRUEBA 1			MARGINAL
		+		-	
		PRUEBA 2			
		+	-		
PRUEBA DE REFERENCIA	+	a	b	e	a + b + e
	-	c	d	f	c + d + f
MARGINAL		a + c	b + d	e + f	n

CLASIFICACION (+)	=	a + c
CLASIFICACION (-)	=	b + d + e + f

SENSIBILIDAD	=	$\frac{a}{a + b + e}$
--------------	---	-----------------------

ESPECIFICIDAD	=	$\frac{d + f}{c + d + f}$
---------------	---	---------------------------

S1 estimado	=	$\frac{a + b}{a + b + e}$
S2 estimado	=	$\frac{a}{a + b + e}$
E1 estimado	=	$\frac{f}{c + d + f}$
E2 estimado	=	$\frac{d}{c + d + f}$

Figura 6.10: Estimación 2 de pruebas en serie

APLICACIÓN DE PRUEBAS EN SERIE - DISEÑO DE CASO-CONTROL					
CLASIFICANDO COMO POSITIVO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS					
UNA PRUEBA TAMIZ POSITIVA					
SE DETERMINA EL TAMAÑO DE LA MUESTRA n_1 (Enfermos) = n_2 (No enfermos)					

		PRUEBA 1			MARGINAL
		+	-		
			PRUEBA 2		
			+	-	
ESTADO REAL DEL INDIVIDUO	ENFERMO	a	e	f	n_1
	NO ENFERMO	b	g	h	n_2
MARGINAL		a + b	e + g	f + h	n

CLASIFICACION (+)	=	a + b + e + g
CLASIFICACION (-)	=	f + h

SENSIBILIDAD	=	$\frac{a + e}{n_1}$
--------------	---	---------------------

ESPECIFICIDAD	=	$\frac{h}{n_2}$
---------------	---	-----------------

S1 estimado	=	$\frac{a}{n_1}$
S2 estimado	=	$\frac{e}{n_1}$
E1 estimado	=	$\frac{g + h}{n_2}$
E2 estimado	=	$\frac{h}{n_2}$

Figura 6.11: Estimación 3 de pruebas en serie

APLICACIÓN DE PRUEBAS EN SERIE - DISEÑO DE CASO-CONTROL					
CLASIFICANDO COMO NEGATIVO A CUALQUIER INDIVIDUO CON ALMENOS					
UNA PRUEBA TAMIZ NEGATIVA					
SE DETERMINA EL TAMAÑO DE LA MUESTRA n_1 (Enfermos) = n_2 (No enfermos)					
		PRUEBA 1			MARGINAL
		+		-	
		PRUEBA 2			
		+	-		
ESTADO REAL DEL INDIVIDUO	ENFERMO	a	b	e	n_1
	NO ENFERMO	c	d	f	n_2
MARGINAL		a + c	b + d	e + f	n
CLASIFICACION (+)		=	a + c		
CLASIFICACION (-)		=	b + d + e + f		
SENSIBILIDAD		=	$\frac{a}{n_1}$		
ESPECIFICIDAD		=	$\frac{d + f}{n_2}$		
S1 estimado		=	$\frac{a + b}{n_1}$		
S2 estimado		=	$\frac{a}{n_1}$		
E1 estimado		=	$\frac{f}{n_2}$		
E2 estimado		=	$\frac{d}{n_2}$		

Figura 6.12: Estimación 4 de pruebas en serie

6.3. Estimación de parámetros de desempeño

Para llevar a cabo el proceso de estimación de los parámetros de desempeño, a las pruebas de manera individual así como de manera conjunta, se realizaron las siguientes actividades:

- Se generaron 2 bases de datos con 27.000 registros (27 escenarios con 1000 repeticiones), una bajo el diseño de cohorte y otra bajo el diseño de casos y controles.
- Se tomo cada base de dato y se replicaron de manera que se tuviera cuatro bases de cada diseño.
- a cada una de las bases de datos, se ordenaron y/o depuraron los resultados de manera tal que se diferenciaron los 8 escenarios posibles de resultados simulados.

- A partir de dichos resultados ordenados, se utilizó la metodología propuesta de Laura Delgado en 2015 [Delgado (2015)] para estimar los parámetros de desempeño de las pruebas individual y conjunta. Del mismo modo la razón de verosimilitud positiva ($RV+$), razón de verosimilitud negativa ($RV-$) y el Índice de Youden (IY). que lo define como: $RV+ = \frac{\lambda}{1-\beta}$ $RV- = \frac{1-\lambda}{\beta}$ Índice de Youden $IY = \lambda + \beta - 1$. Estas estimaciones se hicieron para cada uno de los 27000 registros de cada base de resultados.
- Dado que se tienen 1000 réplicas de cada uno de escenarios simulados, se estimaron los intervalos de confianza al 95 % para cada uno de los índices ya calculados.

Capítulo 7

Resultados

7.1. Bases binarias generadas

Como ya se mencionó en el capítulo anterior, se generó un algoritmo de programación para la generación de vectores binarios. Al tener las 8 bases de datos con resultados simulados para las 1000 replicas, se obtuvo un arreglo como el observado en la figura 7.1, con las 2 pruebas para diagnostico tipo tamiz y la prueba de patrón de oro (*P.O.*). Para las bases de con resultados de pruebas aplicadas en serie, la estructura muestra diferencias, dado que según el sea el caso, se pueden presentar individuos que no realizaron una segunda prueba diagnostica. Las diferencias son notables al compararse (Ver anexos figura C.1 y figura C.2).

Para las bases definidas con aplicación en serie, se generaron 27 bases con clasificación positiva absoluta (Final del nombre del archivo POS) y 27 con clasificación negativa absoluta (Final del nombre del archivo NEG) (Ver anexo figura D.1, donde se muestran las nueve primeras bases de cada tipo).

7.2. Bases de conteos ordenadas

Después de tener ordenados los conteos en registros (filas), cada 1000 filas representan la muestra simulada en 1000 replicas hechas por el algoritmo. Cada fila permite estimar parámetros de desempeño a nivel de cada *Test* individual, así como de toda la muestra conjunta, en la figura 7.1 se observa las columnas que se adicionaron al arreglo ya mostrado en la figura ??, donde:

- La columna SENS: Corresponde a la sensibilidad conjunto estimada en dicha prueba bajo condiciones de diseño aplicación de prueba clasificación final del individuo (Ver nombre de la pestaña de la hoja de cálculo).
- La columna ESPE: Corresponde al valor estimado de la especificidad conjunta:
- Las columnas S1 y E1: Corresponden a la sensibilidad y especificidad del *Test* 1.

SENS	ESPE	S1	E1	S2	E2	ST1	ST2	TAMAÑO	RAZON+	RAZON-	YOUDEM
0,3846	0,8882	0,1923	0,9388	0,2692	0,9262	0,3	0,3	500	3,4398	0,6929	0,2728
0,5000	0,9131	0,2857	0,9492	0,3929	0,9470	0,3	0,3	500	5,7561	0,5476	0,4131
0,4615	0,9219	0,3846	0,9641	0,3462	0,9473	0,3	0,3	500	5,9127	0,5841	0,3835
0,3182	0,9247	0,1818	0,9561	0,2727	0,9561	0,3	0,3	500	4,2247	0,7374	0,2429
0,4231	0,9262	0,3077	0,9515	0,2692	0,9578	0,3	0,3	500	5,7297	0,6229	0,3492
0,4500	0,9229	0,2000	0,9438	0,3500	0,9646	0,3	0,3	500	5,8378	0,5959	0,3729
0,5200	0,9137	0,3200	0,9432	0,3600	0,9516	0,3	0,3	500	6,0244	0,5253	0,4337
0,4545	0,9079	0,3636	0,9414	0,3182	0,9477	0,3	0,3	500	4,9380	0,6008	0,3625
0,5000	0,9142	0,3182	0,9540	0,3182	0,9435	0,3	0,3	500	5,8293	0,5469	0,4142
0,6000	0,8947	0,3600	0,9305	0,4000	0,9389	0,3	0,3	500	5,7000	0,4471	0,4947
0,5862	0,9023	0,3448	0,9448	0,4828	0,9448	0,3	0,3	500	6,0022	0,4586	0,4885
0,4545	0,8887	0,2727	0,9379	0,2727	0,9336	0,3	0,3	500	4,0822	0,6138	0,3432
0,3182	0,8808	0,1818	0,9310	0,2273	0,9247	0,3	0,3	500	2,6683	0,7741	0,1989
0,4286	0,9081	0,2857	0,9478	0,2857	0,9457	0,3	0,3	500	4,6656	0,6292	0,3367
0,2667	0,9340	0,1333	0,9553	0,2000	0,9660	0,3	0,3	500	4,0430	0,7851	0,2007
0,5455	0,9017	0,5000	0,9372	0,2727	0,9435	0,3	0,3	500	5,5474	0,5041	0,4471
0,5833	0,9076	0,2917	0,9391	0,4583	0,9475	0,3	0,3	500	6,3106	0,4591	0,4909
0,6154	0,8692	0,3846	0,9135	0,3846	0,9283	0,3	0,3	500	4,7047	0,4425	0,4846
0,4444	0,9112	0,3704	0,9408	0,2593	0,9535	0,3	0,3	500	5,0053	0,6097	0,3556
0,2609	0,9287	0,2174	0,9455	0,1304	0,9539	0,3	0,3	500	3,6598	0,7959	0,1896
0,3333	0,9102	0,1905	0,9332	0,2857	0,9562	0,3	0,3	500	3,7132	0,7324	0,2436
SIMULACION 1 PAR-COH-POS FINAL						SIMULACION 2 PAR-COH-NEG FINAL				SII	

Figura 7.1: Columnas adicionales a los conteos de muestras

- Las columnas S2 y E2: Corresponden a la sensibilidad y especificidad del *Test* 2.
- Las columnas ST1 y ST2: Corresponden a la sensibilidad asignada al algoritmo de simulación para cada una de las pruebas.
- La columna MUESTRA: Tamaño de la muestra total simulada.
- Las columnas la (RAZON+) y (RAZON-): corresponden a las razones de verosimilitud de la prueba conjunta estimada en cada muestra. $RV+$ y $RV-$ respectivamente.
- La columna YODEN:corresponde al índice de Youden de la prueba conjunta estimada en cada muestra.

7.3. ESTIMACIONES DE PARÁMETROS DE DESEMPEÑO BAJO EL DISEÑO DE COHORTE Y APLICACIÓN DE PRUEBAS EN PARALELO

Hasta este momento se ha podido generar las bases de datos binarios y ordenar los conteos de dichas bases, de manera que a cada escenario le corresponden 1000 registros. Ahora se quiere conocer el comportamiento dentro de cada uno de los escenarios, en cuanto a los estimadores de los parámetros de desempeño estimados.

Con el ánimo de resumir las estimaciones de dichos indicadores dentro de las 1000 réplicas, Se tomo la media de cada uno de ellos con su respectivo intervalo de confianza del 95 %, reduciéndose de 27,000 registros a sólo 27 indicadores por escenario.

7.3. Estimaciones de parámetros de desempeño bajo el diseño de Cohorte y aplicación de pruebas en paralelo

Las estimaciones de las sensibilidades individuales resumidas para este diseño y tipo de aplicación de pruebas, muestra que el comportamiento de la sensibilidad estimada del *Test* 1 y el *Test* 2 corresponden en su gran mayoría a los valores asignados en la simulación. (ver tabla 7.1). las columnas S1 Vs ST1 y S2 Vs ST2. Se identifica que hay tres escenarios con estimaciones de sensibilidad del *Test* 1 y hay cuatro escenarios del *Test* 2 (casillas de color azul), que están un poco alejados de los valores de sensibilidad asignados, aunque su intervalo de confianza alcanza a contenerlos. Por otra parte, hay cuatro escenarios con estimaciones de sensibilidad del *Test* 1 y hay tres escenarios del *Test* 2 que se alejan de valor definido en la simulación y también por fuera de su intervalo de confianza, como se resume en la figura 7.2. Los niveles de especificidad alta de 0.95, estimados en ambos *Test* , son acordes al valor definido en la simulación.

Tabla 7.1: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohortes

ESCENARIO			ESTIMACIONES INDEPENDIENTES							
MUESTRA	ST1	ST2	S1		E1		S2		E2	
			IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	
500	0,3	0,3	0,300		0,950		0,299		0,950	
			0,272	0,329	0,937	0,964	0,271	0,328	0,936	0,963
500	0,3	0,6	0,300		0,949		0,600		0,950	
			0,271	0,328	0,936	0,963	0,570	0,630	0,936	0,963
500	0,3	0,9	0,322		0,950		0,859		0,950	
			0,293	0,351	0,936	0,963	0,837	0,881	0,936	0,963
500	0,6	0,3	0,598		0,950		0,300		0,950	
			0,567	0,628	0,937	0,964	0,271	0,328	0,936	0,963
500	0,6	0,6	0,599		0,950		0,597		0,950	
			0,568	0,629	0,936	0,963	0,566	0,627	0,937	0,964
500	0,6	0,9	0,604		0,950		0,863		0,949	
			0,573	0,634	0,936	0,963	0,841	0,884	0,936	0,963
500	0,9	0,3	0,849		0,950		0,322		0,949	
			0,826	0,871	0,936	0,963	0,293	0,351	0,936	0,963
500	0,9	0,6	0,874		0,950		0,590		0,950	
			0,854	0,895	0,936	0,963	0,559	0,620	0,937	0,964
500	0,9	0,9	0,887		0,950		0,828		0,949	
			0,867	0,906	0,936	0,963	0,805	0,852	0,936	0,963
5000	0,3	0,3	0,301		0,950		0,300		0,950	
			0,273	0,330	0,936	0,963	0,271	0,328	0,937	0,964
5000	0,3	0,6	0,299		0,950		0,600		0,950	
			0,271	0,327	0,936	0,963	0,569	0,630	0,937	0,964
5000	0,3	0,9	0,321		0,950		0,888		0,950	
			0,292	0,350	0,936	0,963	0,869	0,908	0,937	0,964
5000	0,6	0,3	0,599		0,950		0,299		0,950	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,271	0,328	0,936	0,963
5000	0,6	0,6	0,599		0,950		0,601		0,950	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,570	0,631	0,936	0,963
5000	0,6	0,9	0,600		0,950		0,901		0,950	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,883	0,920	0,936	0,963
5000	0,9	0,3	0,878		0,950		0,312		0,950	
			0,858	0,899	0,936	0,964	0,284	0,341	0,936	0,963
5000	0,9	0,6	0,900		0,950		0,601		0,950	
			0,881	0,918	0,936	0,963	0,570	0,631	0,936	0,963
5000	0,9	0,9	0,900		0,950		0,900		0,950	
			0,881	0,918	0,937	0,964	0,881	0,918	0,937	0,964

7.3. ESTIMACIONES DE PARÁMETROS DE DESEMPEÑO BAJO EL DISEÑO DE COHORTE Y APLICACIÓN DE PRUEBAS EN PARALELO

ESCENARIO			ESTIMACIONES INDEPENDIENTES							
MUESTRA	ST1	ST2	S1		E1		S2		E2	
			IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	
10000	0,3	0,3	0,299		0,950		0,300		0,950	
			0,271	0,328	0,936	0,963	0,272	0,328	0,937	0,964
10000	0,3	0,6	0,300		0,950		0,600		0,950	
			0,271	0,328	0,936	0,964	0,569	0,630	0,936	0,963
10000	0,3	0,9	0,324		0,950		0,889		0,950	
			0,295	0,353	0,936	0,964	0,869	0,908	0,937	0,964
10000	0,6	0,3	0,600		0,950		0,300		0,950	
			0,570	0,631	0,936	0,963	0,271	0,328	0,936	0,963
10000	0,6	0,6	0,600		0,950		0,600		0,950	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,569	0,630	0,937	0,964
10000	0,6	0,9	0,599		0,950		0,900		0,950	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,881	0,918	0,937	0,964
10000	0,9	0,3	0,878		0,950		0,312		0,950	
			0,857	0,898	0,937	0,964	0,283	0,340	0,937	0,964
10000	0,9	0,6	0,900		0,950		0,599		0,950	
			0,882	0,919	0,936	0,963	0,569	0,630	0,937	0,964
10000	0,9	0,9	0,900		0,950		0,900		0,950	
			0,881	0,918	0,936	0,964	0,881	0,918	0,937	0,964

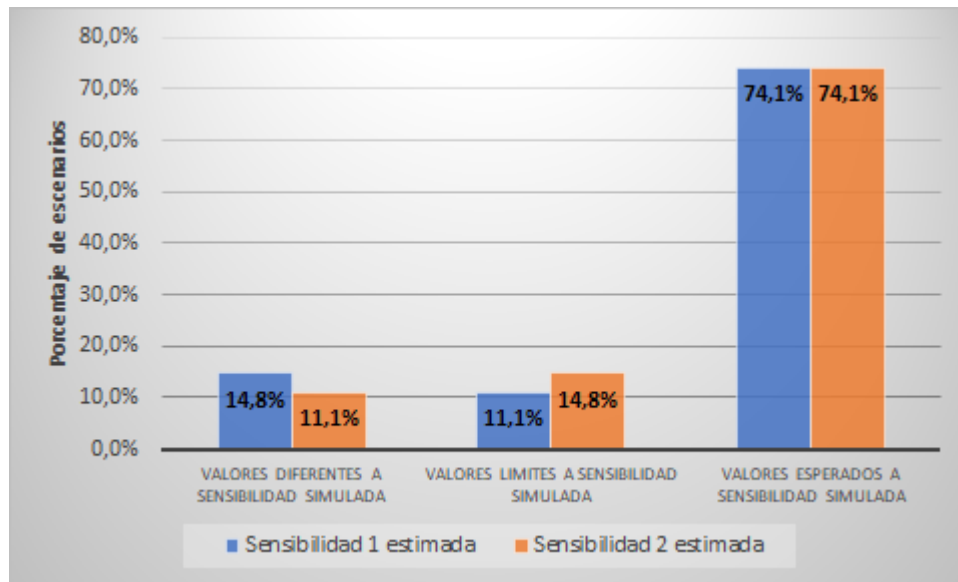


Figura 7.2: Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohorte.

Se puede observar en la tabla 7.3 los estimadores de los parámetros de desempeño para la base generada bajo el diseño de cohorte y aplicación de pruebas en paralelo resumida en cada uno de los 27 escenarios, la cual se divide dos grupos estimadores, uno para cada tipo de clasificación final de individuos, los positivos absolutos y los negativos absolutos.

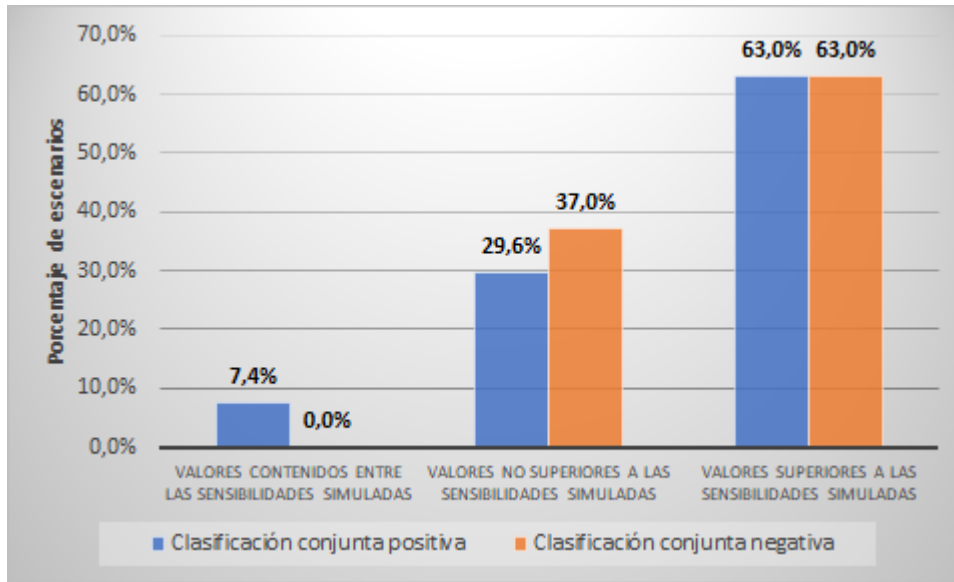


Figura 7.3: Resumen de estimación de parámetros conjuntos de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohorte.

Los individuos clasificados como positivos tienen la sensibilidad conjunta estimada que supera en la **mayoría de escenarios** la sensibilidad simulada más alta de los dos *Test*. En solo dos escenarios (Casillas resaltadas en amarillo), la sensibilidad conjunta estimada estuvo dentro de los dos valores de sensibilidad asignados de manera independiente así como su intervalo de confianza, Por otra parte, se encontró ocho escenarios (Casillas resaltadas en azul) donde la estimación de la sensibilidad conjunta, estaba al límite superior a la sensibilidad asignada más alta, lo cual ocurrió en las muestras de sensibilidades asignadas con una diferencia $\|\lambda_1 - \lambda_2\| \geq 0,3$. En la figura 7.3 se puede ver como se distribuye los escenarios con dicho comportamiento. En la tabla 7.2 se puede observar los valores de los estimadores de otros parámetros de desempeño que ayudan a mostrar su eficiencia respecto a los test individuales, de una manera más ordenada. Se observa que se reduce la especificidad simulada significativamente, pero que las razones de verosimilitud toman valores dentro de lo esperado ($RV+$ mayor a 1, $RV-$ menor a 1 y IY positivo) para cuando se aplicaron las dos pruebas diagnósticas en paralelo y bajo diseño de cohorte.

7.3. ESTIMACIONES DE PARÁMETROS DE DESEMPEÑO BAJO EL DISEÑO DE COHORTE Y APLICACIÓN DE PRUEBAS EN PARALELO

Tabla 7.2: Estimación de parámetros de desempeño asumiendo un diseño de cohorte y aplicación de pruebas en paralelo

	Limites de estimación de clasificación conjunta positiva		Limites de estimación de clasificación conjunta negativa	
Especificidad conjunta	0,916	0,917	0,983	0,983
RV+	5,362	11,646	9,268	52,951
RV-	0,041	0,606	0,166	0,861
IY	0,133	0,880	0,137	0,880

Tabla 7.3: Comparación de indicadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohortes

ESCENARIO			CLASIFICADOS POS (CON ALMENOS 1 PRUEBA POSITIVA)						CLASIFICADOS NEG (CON ALMENOS 1 PRUEBA NEGATIVA)					
MUESTRA	ST1	ST2	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YODEN	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YODEN		
			IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)		
500	0,3	0,3	0,445	0,916	5,451	0,606	0,361	0,155	0,983	11,141	0,859	0,139		
			0,414 0,475	0,899 0,934	5,355 5,547	0,599 0,613	0,355 0,367	0,133 0,178	0,975 0,991	10,567 11,715	0,854 0,864	0,134 0,143		
500	0,3	0,6	0,652	0,916	7,918	0,380	0,568	0,248	0,983	17,283	0,765	0,231		
			0,623 0,682	0,898 0,933	7,805 8,030	0,374 0,387	0,562 0,574	0,221 0,274	0,975 0,991	16,484 18,083	0,760 0,771	0,225 0,236		
500	0,3	0,9	0,878	0,916	10,759	0,133	0,795	0,303	0,983	21,340	0,709	0,286		
			0,858 0,899	0,899 0,933	10,636 10,881	0,128 0,138	0,790 0,799	0,274 0,331	0,975 0,991	20,503 22,177	0,703 0,715	0,280 0,292		
500	0,6	0,3	0,651	0,917	8,048	0,380	0,568	0,246	0,983	17,076	0,767	0,229		
			0,622 0,681	0,900 0,934	7,935 8,161	0,374 0,387	0,562 0,574	0,219 0,273	0,975 0,991	16,446 17,706	0,762 0,772	0,224 0,235		
500	0,6	0,6	0,765	0,917	9,418	0,256	0,682	0,431	0,983	30,486	0,579	0,414		
			0,739 0,791	0,900 0,934	9,304 9,533	0,251 0,262	0,676 0,687	0,400 0,461	0,975 0,991	29,338 31,634	0,573 0,585	0,408 0,420		
500	0,6	0,9	0,905	0,916	11,080	0,104	0,821	0,561	0,983	38,917	0,446	0,544		
			0,887 0,923	0,899 0,933	10,957 11,203	0,100 0,108	0,818 0,825	0,531 0,592	0,975 0,991	37,336 40,498	0,439 0,454	0,537 0,552		
500	0,9	0,3	0,873	0,916	10,697	0,139	0,789	0,298	0,983	20,196	0,714	0,281		
			0,852 0,893	0,899 0,934	10,575 10,819	0,134 0,144	0,784 0,794	0,270 0,326	0,975 0,991	19,458 20,934	0,708 0,720	0,275 0,287		
500	0,9	0,6	0,902	0,917	11,115	0,107	0,819	0,562	0,983	39,532	0,446	0,545		
			0,884 0,920	0,900 0,934	10,991 11,239	0,103 0,111	0,815 0,822	0,531 0,593	0,975 0,991	38,033 41,032	0,438 0,453	0,538 0,552		
500	0,9	0,9	0,952	0,916	11,646	0,052	0,868	0,763	0,983	52,951	0,241	0,746		
			0,939 0,965	0,899 0,933	11,523 11,768	0,049 0,055	0,865 0,871	0,736 0,789	0,975 0,991	51,088 54,813	0,232 0,251	0,736 0,755		
5000	0,3	0,3	0,447	0,917	5,384	0,603	0,364	0,153	0,983	9,268	0,861	0,137		
			0,416 0,478	0,900 0,934	5,356 5,412	0,601 0,605	0,362 0,366	0,131 0,176	0,975 0,991	9,159 9,377	0,860 0,863	0,135 0,138		
5000	0,3	0,6	0,653	0,917	7,854	0,379	0,569	0,246	0,983	14,758	0,767	0,229		
			0,623 0,682	0,900 0,934	7,822 7,886	0,377 0,381	0,568 0,571	0,219 0,273	0,975 0,991	14,614 14,902	0,765 0,769	0,227 0,231		
5000	0,3	0,9	0,899	0,917	10,839	0,110	0,816	0,310	0,983	18,675	0,701	0,293		
			0,880 0,918	0,900 0,934	10,803 10,875	0,109 0,111	0,815 0,817	0,282 0,339	0,975 0,991	18,500 18,851	0,700 0,703	0,292 0,295		
5000	0,6	0,3	0,652	0,917	7,843	0,380	0,569	0,247	0,983	14,912	0,766	0,230		
			0,622 0,681	0,900 0,934	7,810 7,876	0,378 0,382	0,567 0,570	0,220 0,273	0,975 0,991	14,765 15,059	0,764 0,768	0,228 0,232		
5000	0,6	0,6	0,767	0,916	9,202	0,254	0,683	0,433	0,983	25,984	0,576	0,416		
			0,741 0,793	0,899 0,934	9,170 9,234	0,252 0,256	0,682 0,685	0,403 0,464	0,975 0,991	25,774 26,195	0,574 0,578	0,415 0,418		
5000	0,6	0,9	0,917	0,917	11,015	0,090	0,834	0,584	0,983	35,116	0,423	0,567		
			0,900 0,934	0,899 0,934	10,981 11,048	0,089 0,092	0,833 0,835	0,553 0,614	0,975 0,991	34,856 35,375	0,421 0,425	0,565 0,569		
5000	0,9	0,3	0,890	0,917	10,711	0,121	0,806	0,301	0,983	18,140	0,711	0,284		
			0,870 0,909	0,900 0,934	10,676 10,747	0,119 0,122	0,805 0,808	0,273 0,329	0,975 0,991	17,974 18,305	0,709 0,713	0,282 0,286		
5000	0,9	0,6	0,916	0,917	10,990	0,092	0,832	0,585	0,983	35,261	0,422	0,568		
			0,898 0,933	0,899 0,934	10,954 11,026	0,091 0,093	0,831 0,833	0,554 0,615	0,975 0,991	34,985 35,537	0,420 0,424	0,566 0,570		
5000	0,9	0,9	0,963	0,917	11,610	0,041	0,880	0,837	0,983	50,768	0,166	0,820		
			0,951 0,975	0,900 0,934	11,573 11,647	0,040 0,041	0,879 0,880	0,814 0,860	0,975 0,991	50,393 51,144	0,165 0,168	0,819 0,821		

7.3. ESTIMACIONES DE PARÁMETROS DE DESEMPEÑO BAJO EL DISEÑO DE COHORTE Y A

ESCENARIO			CLASIFICADOS POS (CON ALMENOS 1 PRUEBA POSITIVA)					CLASIFICADOS NEG (CON ALMENOS 1 PRUEBA NEGATIVA)				
MUESTRA	ST1	ST2	SENS		ESPE		RAZON+		RAZON-		YOUDEN	
			IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)
10000	0,3	0,3	0,446	0,917	5,362	0,604	0,363	0,153	0,983	9,220	0,861	0,136
			0,416 0,477	0,900 0,934	5,342 5,382	0,602 0,606	0,362 0,364	0,131 0,176	0,975 0,991	9,146 9,293	0,860 0,862	0,135 0,137
10000	0,3	0,6	0,652	0,917	7,839	0,379	0,569	0,247	0,983	14,836	0,766	0,230
			0,623 0,682	0,900 0,934	7,816 7,861	0,378 0,381	0,568 0,570	0,220 0,274	0,975 0,991	14,733 14,939	0,764 0,767	0,229 0,232
10000	0,3	0,9	0,900	0,917	10,829	0,109	0,817	0,312	0,983	18,751	0,700	0,295
			0,882 0,919	0,900 0,934	10,803 10,855	0,108 0,110	0,816 0,818	0,283 0,341	0,975 0,991	18,627 18,874	0,698 0,701	0,294 0,297
10000	0,6	0,3	0,652	0,917	7,840	0,379	0,569	0,248	0,983	14,835	0,765	0,231
			0,623 0,682	0,900 0,934	7,817 7,863	0,378 0,381	0,568 0,570	0,221 0,274	0,975 0,991	14,734 14,935	0,764 0,767	0,230 0,232
10000	0,6	0,6	0,767	0,917	9,230	0,254	0,684	0,432	0,983	25,970	0,578	0,415
			0,741 0,794	0,900 0,934	9,206 9,254	0,252 0,255	0,683 0,685	0,401 0,462	0,975 0,991	25,816 26,123	0,577 0,579	0,414 0,416
10000	0,6	0,9	0,916	0,917	11,009	0,092	0,832	0,583	0,983	35,050	0,424	0,567
			0,898 0,933	0,900 0,934	10,984 11,034	0,091 0,093	0,831 0,833	0,553 0,614	0,975 0,991	34,859 35,241	0,422 0,425	0,565 0,568
10000	0,9	0,3	0,889	0,917	10,702	0,121	0,806	0,300	0,983	18,045	0,712	0,284
			0,870 0,908	0,900 0,934	10,677 10,727	0,120 0,122	0,805 0,807	0,272 0,329	0,975 0,991	17,931 18,160	0,710 0,713	0,282 0,285
10000	0,9	0,6	0,916	0,917	11,016	0,092	0,833	0,584	0,983	34,970	0,423	0,567
			0,899 0,933	0,900 0,934	10,990 11,041	0,091 0,093	0,832 0,833	0,553 0,614	0,975 0,991	34,783 35,157	0,422 0,425	0,565 0,568
10000	0,9	0,9	0,962	0,917	11,580	0,041	0,879	0,837	0,983	50,166	0,166	0,820
			0,951 0,974	0,900 0,934	11,555 11,605	0,041 0,042	0,879 0,880	0,814 0,860	0,975 0,991	49,902 50,429	0,165 0,167	0,819 0,821

7.4. Estimaciones de parámetros de desempeño bajo el diseño de Casos y controles y aplicación de pruebas en paralelo

En la tabla E.1 (Ver anexo) se observan las estimaciones de pruebas aplicadas en paralelo generadas bajo el diseño de casos y controles, donde se observa los estimadores de los parámetros de sensibilidad de cada uno de los dos *Test* de manera individual y su respectiva especificidad, encontrándose que los valores obtenidos en la mayoría de escenarios de sensibilidad fueron muy cercanos o iguales a los valores definidos de sensibilidad en el algoritmo de programación, no obstante, en algunos escenarios se presentaron valores un poco diferentes.

En la figura 7.4 se observa en resumen como fue el comportamiento de las estimaciones individuales de los parámetros de desempeño en los 27 escenarios, aumentando la proporción de escenarios con sensibilidad estimada superior a las sensibilidades independientes simuladas respecto a las estimaciones de aplicación de pruebas en paralelo y bajo diseño de cohorte, visto en la sección anterior.

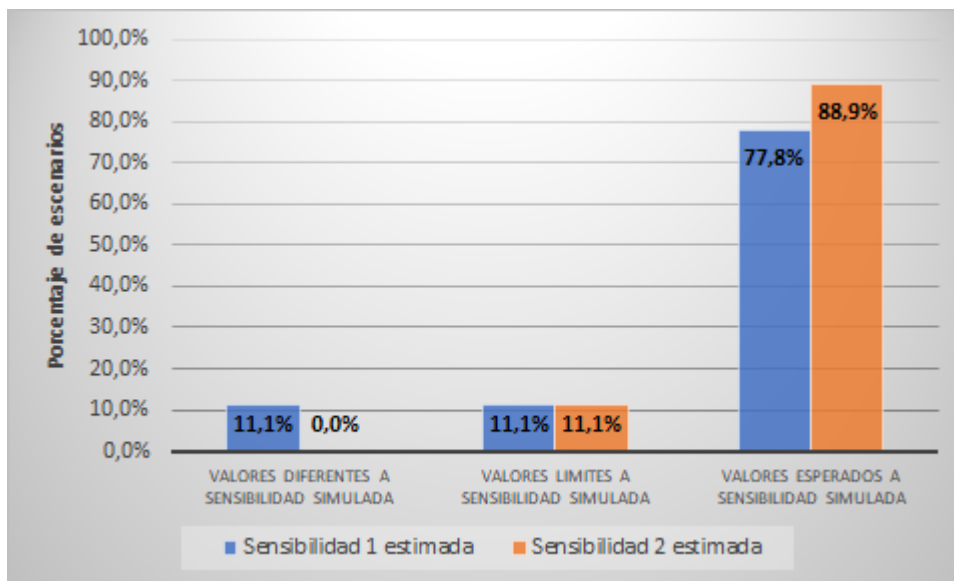


Figura 7.4: Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles.

Se puede observar en la tabla E.2 (Ver anexo) los estimadores de los parámetros de desempeño conjuntos para la base generada bajo el diseño de casos y control y aplicación de pruebas en paralelo en cada uno de los 27 escenarios. Una forma mas resumida se observa en la figura 7.5 donde esta la distribución de los escenarios con dicho comportamiento.

En la tabla 7.4 se puede observar los valores de los estimadores de manera más ordenada cuando se aplicaron las dos pruebas diagnósticas en paralelo y bajo diseño de casos y controles mostrando un comportamiento similar a la aplicación de pruebas en paralelo y

7.5. ESTIMACIONES DE PARÁMETROS DE DESEMPEÑO BAJO EL DISEÑO DE COHORTE Y A

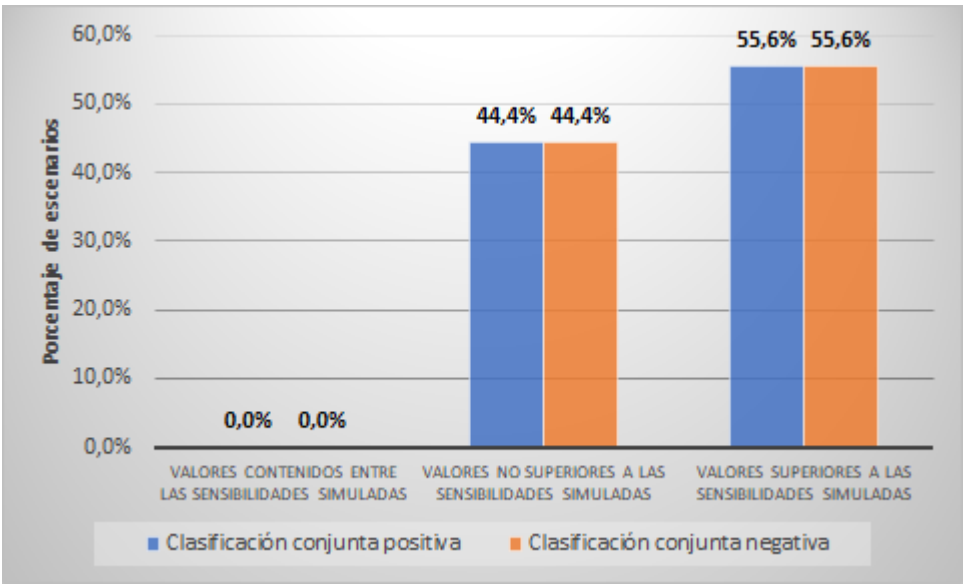


Figura 7.5: Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles.

diseño cohorte, pero mejorando sustancialmente la razón de verosimilitud positiva $RV+$ de manera significativa en pruebas de clasificación final positiva, pero más aún en pruebas de clasificación negativa.

Tabla 7.4: Estimación de parámetros de desempeño resumen paralelo - casos y controles

	Limites de estimación de clasificación conjunta positiva		Limites de estimación de clasificación conjunta negativa	
Especificidad conjunta	0,916	0,917	0,983	0,984
RV+	5,392	12,051	9,236	66,633
RV-	0,040	0,604	0,165	0,862
IY	0,363	0,880	0,136	0,821

7.5. Estimaciones de parámetros de desempeño bajo el diseño de cohorte y aplicación de pruebas en serie

En la tabla F.1 (Ver anexo) se observan las estimaciones de pruebas aplicadas en serie generadas bajo el diseño de cohorte, donde se estimo los parámetros de sensibilidad de cada uno de los dos *Test* de manera individual y su respectiva especificidad. Los valores obtenidos en la sensibilidad estimada del *Test* 1, son en la mayoría de escenarios, muy cercanos o

iguales a los valores definidos de sensibilidad en el algoritmo, aunque se presentaron algunos escenarios que difieren, pero en este caso **TODOS** los valores de sensibilidad estimada para el *Test 2* fueron **MUY INFERIORES** a los asignados en el simulación, debido a que no en todos los individuos se realiza el segundo *Test* .

En la figura 7.6 se observa en resumen como fue el comportamiento de las estimaciones individuales de los parámetros de desempeño en los 27 escenarios, Se mantiene una proporción similar de escenarios con la sensibilidad del *Test 1* estimada, respecto a las estimaciones de aplicación de pruebas en paralelo y bajo diseño de cohorte, Pero un comportamiento no deseado en cuanto a la sensibilidad esperada del *Test 2*, debido a que presenta valores no deseado para un prueba decisoria a la hora de clasificar a un individuo, pero es plausible por la no realización en muchos individuos.

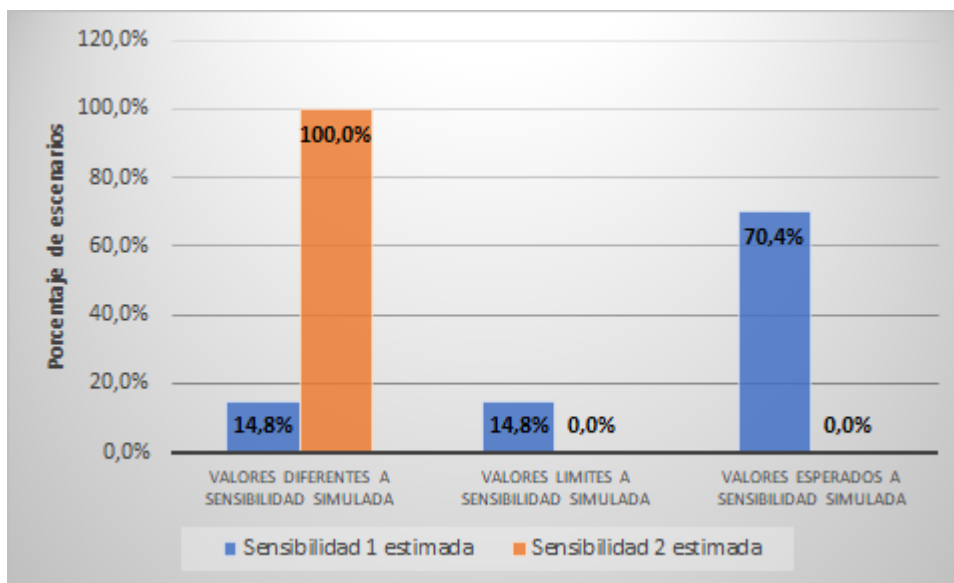


Figura 7.6: Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohorte.

En la tabla F.2 (Ver anexo) se observan los estimadores de los parámetros de desempeño conjuntos para la base generada bajo el diseño de cohorte y aplicación de pruebas en serie para cada uno de los 27 escenarios. Evidenciando una mejora significativa de escenarios con sensibilidad conjunta superior o igual a las sensibilidades simuladas.

En la figura 7.7 se puede ver como se distribuye los escenarios donde las estimaciones de sensibilidad conjunta en ambos tipos de clasificación final (Positivo y negativo) no presenta sensibilidades inferiores al máximo valor asignado de sensibilidad.

En la tabla 7.5 se puede observar los valores de los estimadores de manera más ordenada para cuando se aplicaron las dos pruebas diagnósticas en serie y bajo diseño de y cohorte, mostrando que la especificidad conjunta, la $RV-$ y IY bajaron sustancialmente solo para el tipo de clasificación final negativa.

7.6. ESTIMACIONES DE PARÁMETROS DE DESEMPEÑO BAJO EL DISEÑO DE CASOS Y CONT

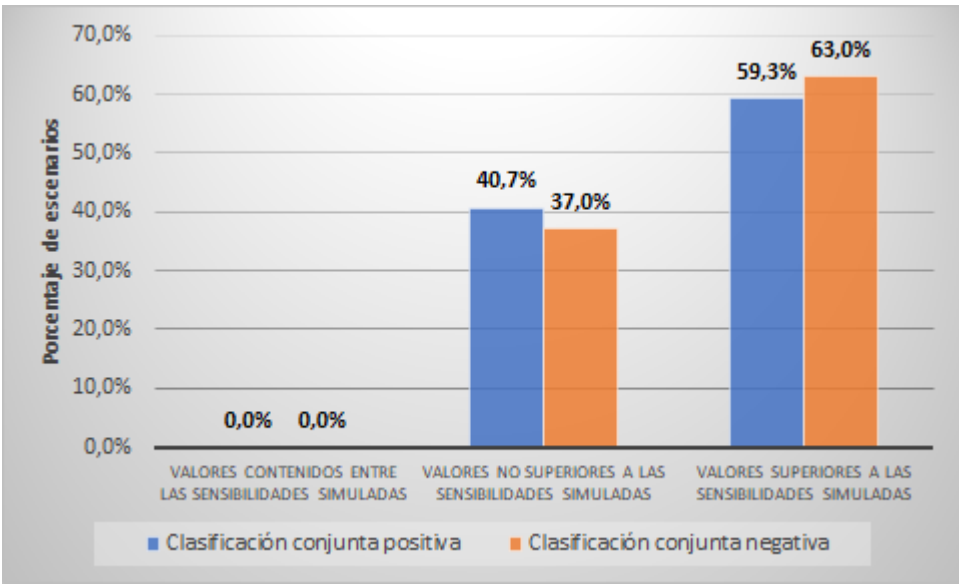


Figura 7.7: Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohorte.

Tabla 7.5: Estimación de parámetros de desempeño resumen SERIE-COHORTE

	Limites de estimación de clasificación conjunta positiva		Limites de estimación de clasificación conjunta negativa	
Especificidad conjunta	0,916	0,917	0,950	0,951
RV+	5,361	11,794	3,056	16,832
RV-	0,040	0,604	0,171	0,892
IY	0,363	0,880	0,102	0,788

7.6. Estimaciones de parámetros de desempeño bajo el diseño de casos y controles y aplicación de pruebas en serie

En la tabla G.1 (ver anexo) se observan las estimaciones de pruebas aplicadas en serie generadas bajo el diseño de casos y controles, donde se estimo los parámetros de sensibilidad de cada uno de los dos *Test* de manera individual y su respectiva especificidad. Se encontró que los valores obtenidos en la sensibilidad estimada del *Test* 1, son en la mayoría de escenarios, muy cercanos o iguales a los valores definidos de sensibilidad en el algoritmo, aunque se presentaron seis escenarios que difieren. Pero es de notar que **TODOS** los valores de sensibilidad estimada para el *Test* 2 fueron **MUY INFERIORES** a los asignados en el simulación, debido a que no en todos los individuos se realiza el segundo *Test* . incluso

estimaciones inferiores al compararlas con las estimaciones de aplicación de pruebas en serie y diseño de cohorte.

En la figura 7.8 se observa en resumen como fue el comportamiento de las estimaciones individuales de los parámetros de desempeño en los 27 escenarios, Se mejora una proporción de escenarios con la sensibilidad del *Test 1* estimada, respecto a las estimaciones de aplicación de pruebas en serie y bajo diseño de cohorte, Pero un comportamiento no deseado en cuanto a la sensibilidad esperada del *Test 2*, debido a que presenta valores bajos para un prueba decisoria a la hora de clasificar a un individuo.

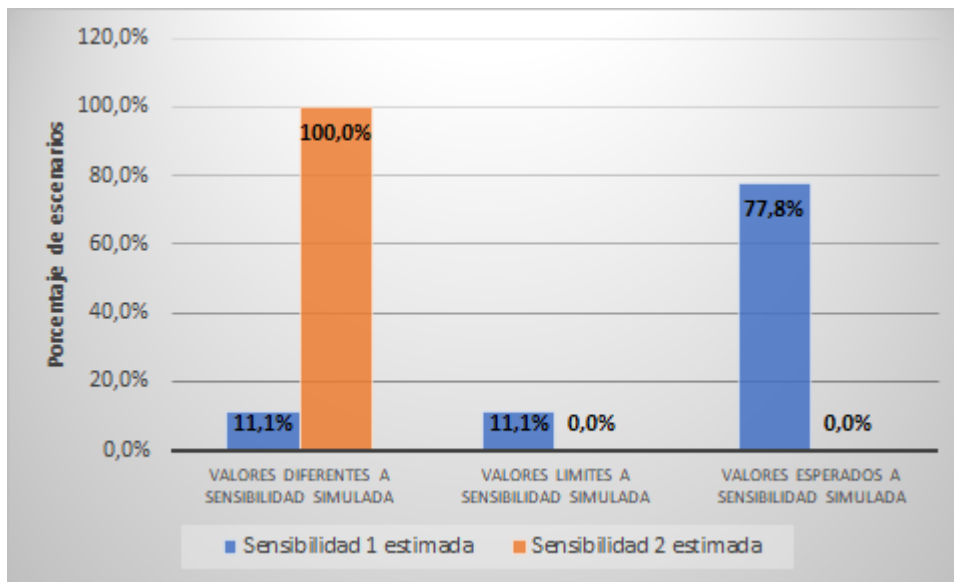


Figura 7.8: Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de casos y controles.

En la tabla G.2 (ver anexo) se observan los estimadores de los parámetros de desempeño conjuntos para la base generada bajo el diseño de casos y controles, con aplicación de pruebas en serie para cada uno de los 27 escenarios. Evidenciando el mismo comportamiento de la sensibilidad conjunta que para la aplicación de pruebas en serie y diseño de cohorte, incluso con las sensibilidades conjuntas no muy superiores a las simuladas en los **mismo escenarios** con la diferencia de uno solo que se estimo con un intervalo de confianza al límite.

En la figura 7.9 se observa cómo se distribuye los escenarios donde las estimaciones de sensibilidad conjunta en ambos tipos de clasificación final (Positivo y negativo) no presenta escenarios con sensibilidades inferiores al máximo valor asignado de sensibilidad.

En la tabla 7.6 se puede observar los valores de los estimadores de manera ordenada, cuando se aplicaron las dos pruebas diagnósticas en serie y bajo diseño de casos y controles, los cuales presentan similar comportamiento a los estimadores de las obtenidas en pruebas diagnósticas aplicadas en serie y bajo diseño de y cohorte, mejorando solo una cantidad pequeña la estimación de la $RV+$ de 16.832 a 18.068.

7.6. ESTIMACIONES DE PARÁMETROS DE DESEMPEÑO BAJO EL DISEÑO DE CASOS Y CONT

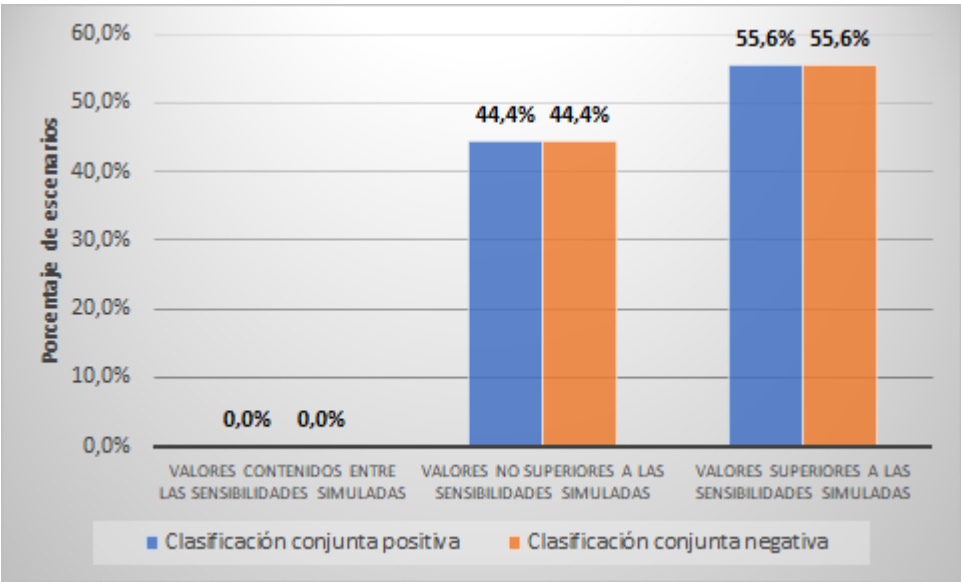


Figura 7.9: Resumen de estimación de parámetros independientes de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohorte.

Tabla 7.6: Estimación de parámetros de desempeño resumen SERIE-CASOS-CONTROLES

	Limites de estimación de clasificación conjunta positiva		Limites de estimación de clasificación conjunta negativa	
Especificidad conjunta	0,916	0,917	0,949	0,950
RV+	5,392	12,051	3,080	18,068
RV-	0,040	0,604	0,171	0,892
IY	0,363	0,880	0,103	0,788

Capítulo 8

Conclusiones y Recomendaciones

8.1. Conclusiones

- A partir de los resultados obtenidos, se puede determinar que existen diferencias en los estimadores de los parámetros de desempeño con resultados conjuntos, entre los dos tipos de diseño y los dos tipos de aplicación de pruebas para diagnóstico clínico evaluados, cuando se comparan con el estado de salud real de cada individuo.
- La aplicación de pruebas en paralelo bajo el diseño de cohortes, presenta estimaciones de los parámetros esperados a nivel individual. A partir de los estimadores individuales apropiados, se esta garantizando que las estimaciones de los parámetros de desempeño conjunto presenten condiciones mas ajustados a una situación real. Las estimaciones de parámetros conjuntos superan las estimaciones individuales, como también presenta indicadores de razón de verosimilitud y el Indice de Youden benéficos en términos de capacidad clasificadora del resultado final.
- La aplicación de pruebas en serie, presentan para el diseño de cohorte, las estimaciones de los parámetros de desempeño que se esperaban a nivel de pruebas individuales, se presentan solo en el *Test 1* y se reduce sustancialmente en el *Test 2* dejando el 100 % de los escenarios por debajo del valor simulado. Aunque los estimadores de parámetros de desempeño de las pruebas conjuntas para individuos clasificados como positivos y negativos, están por encima de las sensibilidades definidas en la simulación, se redujo las que presentan un aumento significativo. Además se redujo la especificidad conjunta y la *RVP* en individuos clasificados como negativos.
- La aplicación de pruebas en paralelo bajo el diseño de casos y controles, presenta estimaciones de los parámetros con mejores indicadores, porque se aumenta el numero de escenarios donde la sensibilidad esperada corresponde con la simulada. Mientras que, en los estimadores de los parámetros conjuntos, se reducen la sensibilidad en mas escenarios. Por otra parte, se mejora los escenarios con la estimación de *RVP*, tanto en individuos de clasificación positiva como negativa.

- La aplicación de pruebas en serie, presentan para el diseño de casos y controles, estimaciones de los parámetros de desempeño individuales de *Test 2*, no hay estimación de sensibilidad conjunta entre los valores de sensibilidad individuales. En la estimación de *RVP* mejoro tanto en individuos de clasificación positiva como negativa. Aunque los estimadores de parámetros de desempeño de las pruebas conjuntas para individuos clasificados como positivos y negativos, están por encima de las sensibilidades definidas en la simulación, aunque casi no presento mejora en la *RVP* en individuos clasificados como negativos.
- Se evidencia que para la realización de dos pruebas para diagnostico clínico, la mejor forma de aplicación y diseño es la que se realiza en paralelo bajo diseño de cohorte. Independiente de como se clasifique al individuo.
- Los estudios bajo diseño de casos y controles presentan estimaciones de parámetros de desempeño que aportan poco a la sensibilidad de las pruebas, dado que es el objetivo de la realización de dos pruebas tipo tamiz en busca de reducir la realización de la prueba de de patrón de oro.
- Estos resultados solo aplican para los estudios de simulación de en los que se generaron resultados para pruebas con valores binarios y con correlacion de $\phi = 0,3$

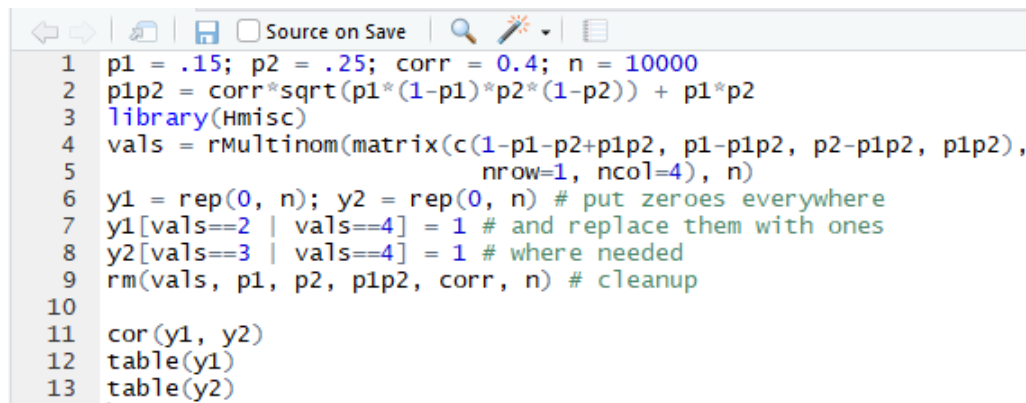
8.2. Recomendaciones

- Se recomienda realizar un análisis teniendo en cuenta la presencia de una correlación moderada más alta entre las pruebas diagnosticas *Test 1* y *Test 2*, bajos los escenarios de simulación aquí propuesto, con el fin de determinar si se presentan los mismo indicadores que muestren un mejor comportamiento de estimadores de los parámetros de desempeño que en este estudio este estudio.
- Se recomienda realizar un análisis teniendo en cuenta la presencia de una especificidades diferentes para las pruebas diagnosticas *Test 1* y *Test 2*, bajos los escenarios de simulación aquí propuesto, con el fin de determinar si se presentan los mismo indicadores que muestren un mejor comportamiento de estimadores de los parámetros de desempeño que en este estudio este estudio.
- Se recomienda realizar un análisis teniendo en cuenta una mayor prevalencia de la patología de estudio y bajo los escenarios de simulación aquí propuesto, con el fin de determinar si se presentan los mismo indicadores que muestren un mejor comportamiento de estimadores de los parámetros de desempeño que en este estudio este estudio.

Apéndice A

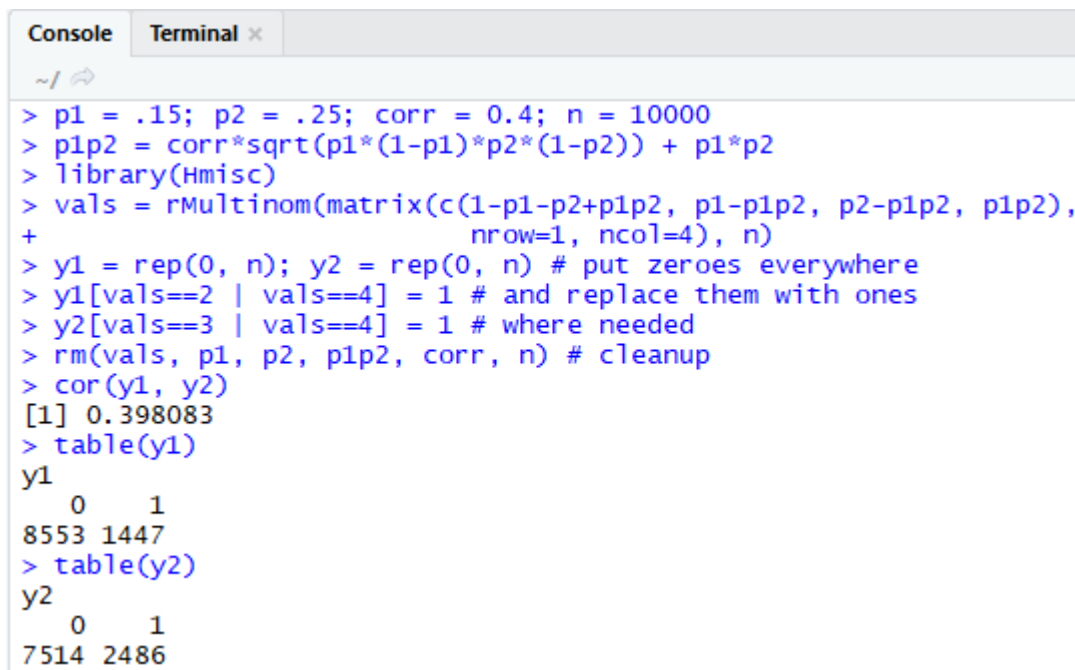
Anexo 1: Código de simulación de datos binarios

Para un ejemplo mas detallado de la simulación de datos binarios, se puede observar el código propuesto en la figura A.1, el cual después de ejecutarse, da como resultado los valores que se ven en negro en la figura A.2

A screenshot of an R script editor window. The window has a toolbar at the top with icons for back, forward, save, source on save, search, and a dropdown menu. The script contains 13 lines of R code. Lines 6, 7, 8, and 9 include comments in green. The code defines parameters p1, p2, corr, and n, calculates p1p2, uses rMultinom to generate a matrix of values, replaces some values with 1, and finally prints the correlation and tables of the generated data.

```
1 p1 = .15; p2 = .25; corr = 0.4; n = 10000
2 p1p2 = corr*sqrt(p1*(1-p1)*p2*(1-p2)) + p1*p2
3 library(Hmisc)
4 vals = rMultinom(matrix(c(1-p1-p2+p1p2, p1-p1p2, p2-p1p2, p1p2),
5                           nrow=1, ncol=4), n)
6 y1 = rep(0, n); y2 = rep(0, n) # put zeroes everywhere
7 y1[vals==2 | vals==4] = 1 # and replace them with ones
8 y2[vals==3 | vals==4] = 1 # where needed
9 rm(vals, p1, p2, p1p2, corr, n) # cleanup
10
11 cor(y1, y2)
12 table(y1)
13 table(y2)
```

Figura A.1: Código de generación de datos binarios.



```
Console Terminal x
~/
> p1 = .15; p2 = .25; corr = 0.4; n = 10000
> p1p2 = corr*sqrt(p1*(1-p1)*p2*(1-p2)) + p1*p2
> library(Hmisc)
> vals = rMultinom(matrix(c(1-p1-p2+p1p2, p1-p1p2, p2-p1p2, p1p2),
+                           nrow=1, ncol=4), n)
> y1 = rep(0, n); y2 = rep(0, n) # put zeroes everywhere
> y1[vals==2 | vals==4] = 1 # and replace them with ones
> y2[vals==3 | vals==4] = 1 # where needed
> rm(vals, p1, p2, p1p2, corr, n) # cleanup
> cor(y1, y2)
[1] 0.398083
> table(y1)
y1
  0    1
8553 1447
> table(y2)
y2
  0    1
7514 2486
```

Figura A.2: Salida de R, resultados de código de generación de vectores binarios correlacionados.

Apéndice B

Anexo 2: Ejemplo de archivos de datos binarios guardados de 27 escenarios de diseño de cohorte



Tabla 1 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.3 Y S2= 0.3
Tabla 2 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.3 Y S2= 0.6
Tabla 3 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.3 Y S2= 0.9
Tabla 4 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.6 Y S2= 0.3
Tabla 5 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.6 Y S2= 0.6
Tabla 6 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.6 Y S2= 0.9
Tabla 7 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.9 Y S2= 0.3
Tabla 8 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.9 Y S2= 0.6
Tabla 9 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.9 Y S2= 0.9
Tabla 10 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.3 Y S2= 0.3
Tabla 11 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.3 Y S2= 0.6
Tabla 12 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.3 Y S2= 0.9
Tabla 13 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.6 Y S2= 0.3
Tabla 14 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.6 Y S2= 0.6
Tabla 15 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.6 Y S2= 0.9
Tabla 16 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.9 Y S2= 0.3
Tabla 17 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.9 Y S2= 0.6
Tabla 18 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.9 Y S2= 0.9
Tabla 19 con 1000 Muestras n= 10000 S1= 0.3 Y S2= 0.3
Tabla 20 con 1000 Muestras n= 10000 S1= 0.3 Y S2= 0.6
Tabla 21 con 1000 Muestras n= 10000 S1= 0.3 Y S2= 0.9
Tabla 22 con 1000 Muestras n= 10000 S1= 0.6 Y S2= 0.3
Tabla 23 con 1000 Muestras n= 10000 S1= 0.6 Y S2= 0.6
Tabla 24 con 1000 Muestras n= 10000 S1= 0.6 Y S2= 0.9
Tabla 25 con 1000 Muestras n= 10000 S1= 0.9 Y S2= 0.3
Tabla 26 con 1000 Muestras n= 10000 S1= 0.9 Y S2= 0.6
Tabla 27 con 1000 Muestras n= 10000 S1= 0.9 Y S2= 0.9

Figura B.1: Bases de datos binarios generadas para pruebas en paralelo y bajo diseño de cohorte.

Apéndice C

Anexo 3: Diferencia de estructuras de datos binarios en serie

 Tabla 10 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.3 Y S2= 0.3 POS: Bloc de notas

Archivo	Edición	Formato	Ver	Ayuda
---------	---------	---------	-----	-------

"PrRef"	"y1"	"y2"	"N_Muestra"
---------	------	------	-------------

"1"	1	0	"0"	1
"2"	1	0	"1"	1
"3"	1	0	"0"	1
"4"	1	1	"NA"	1
"5"	1	0	"0"	1
"6"	1	0	"0"	1
"7"	1	0	"0"	1
"8"	1	0	"0"	1
"9"	1	1	"NA"	1
"10"	1	1	"NA"	1

Figura C.1: Estructura de bases binarias generadas para pruebas en serie con clasificación positiva absoluta.

 Tabla 10 con 1000 Muestras n= 5000 S1= 0.3 Y S2= 0.3 NEG: Bloc de notas

Archivo	Edición	Formato	Ver	Ayuda
"PrRef" "y1" "y2" "N_Muestra"				
"1"	1	0	"NA"	1
"2"	1	0	"NA"	1
"3"	1	0	"NA"	1
"4"	1	1	"1"	1
"5"	1	0	"NA"	1
"6"	1	0	"NA"	1
"7"	1	0	"NA"	1
"8"	1	0	"NA"	1
"9"	1	1	"0"	1
"10"	1	1	"1"	1

Figura C.2: Estructura de bases binarias generadas para pruebas en serie con clasificación negativa absoluta.

Apéndice D

Anexo 4: Nombres de bases de datos binarios en serie

	Tabla 1 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.3 Y S2= 0.3 NEG
	Tabla 1 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.3 Y S2= 0.3 POS
	Tabla 2 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.3 Y S2= 0.6 NEG
	Tabla 2 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.3 Y S2= 0.6 POS
	Tabla 3 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.3 Y S2= 0.9 NEG
	Tabla 3 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.3 Y S2= 0.9 POS
	Tabla 4 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.6 Y S2= 0.3 NEG
	Tabla 4 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.6 Y S2= 0.3 POS
	Tabla 5 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.6 Y S2= 0.6 NEG
	Tabla 5 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.6 Y S2= 0.6 POS
	Tabla 6 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.6 Y S2= 0.9 NEG
	Tabla 6 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.6 Y S2= 0.9 POS
	Tabla 7 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.9 Y S2= 0.3 NEG
	Tabla 7 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.9 Y S2= 0.3 POS
	Tabla 8 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.9 Y S2= 0.6 NEG
	Tabla 8 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.9 Y S2= 0.6 POS
	Tabla 9 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.9 Y S2= 0.9 NEG
	Tabla 9 con 1000 Muestras n= 500 S1= 0.9 Y S2= 0.9 POS

Figura D.1: Bases binarias generadas para pruebas en serie

Apéndice E

Anexo 5: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles

Tabla E.1: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles

ESCENARIO			ESTIMACIONES INDEPENDIENTES							
MUESTRA	ST1	ST2	S1		E1		S2		E2	
			IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	
500	0,3	0,3	0,300		0,950		0,301		0,950	
			0,272	0,329	0,937	0,964	0,272	0,329	0,936	0,963
500	0,3	0,6	0,301		0,950		0,599		0,950	
			0,272	0,329	0,936	0,963	0,569	0,630	0,937	0,964
500	0,3	0,9	0,322		0,950		0,889		0,949	
			0,293	0,351	0,936	0,963	0,869	0,908	0,936	0,963
500	0,6	0,3	0,599		0,950		0,299		0,950	
			0,569	0,629	0,937	0,964	0,270	0,327	0,936	0,963
500	0,6	0,6	0,599		0,950		0,597		0,950	
			0,568	0,629	0,937	0,964	0,567	0,628	0,937	0,964
500	0,6	0,9	0,601		0,950		0,900		0,951	
			0,570	0,631	0,937	0,964	0,881	0,918	0,937	0,964
500	0,9	0,3	0,878		0,950		0,310		0,950	
			0,857	0,898	0,936	0,963	0,282	0,339	0,936	0,963
500	0,9	0,6	0,900		0,950		0,599		0,950	
			0,881	0,918	0,937	0,964	0,569	0,630	0,936	0,963
500	0,9	0,9	0,901		0,949		0,900		0,950	
			0,882	0,919	0,936	0,963	0,881	0,919	0,937	0,964
5000	0,3	0,3	0,301		0,950		0,300		0,950	
			0,272	0,329	0,936	0,963	0,272	0,329	0,937	0,964
5000	0,3	0,6	0,300		0,950		0,600		0,950	
			0,272	0,329	0,936	0,963	0,570	0,631	0,937	0,964
5000	0,3	0,9	0,323		0,950		0,889		0,950	
			0,294	0,352	0,936	0,963	0,869	0,908	0,937	0,964
5000	0,6	0,3	0,600		0,950		0,300		0,950	
			0,570	0,630	0,936	0,963	0,272	0,329	0,937	0,964
5000	0,6	0,6	0,600		0,950		0,600		0,950	
			0,569	0,630	0,937	0,964	0,569	0,630	0,937	0,964
5000	0,6	0,9	0,600		0,950		0,900		0,950	
			0,570	0,630	0,937	0,964	0,881	0,919	0,936	0,963
5000	0,9	0,3	0,878		0,950		0,312		0,950	
			0,857	0,898	0,936	0,963	0,283	0,340	0,936	0,963
5000	0,9	0,6	0,900		0,950		0,600		0,950	
			0,882	0,919	0,936	0,963	0,570	0,630	0,936	0,963
5000	0,9	0,9	0,900		0,950		0,900		0,950	
			0,882	0,919	0,937	0,964	0,882	0,919	0,937	0,964

ESCENARIO			ESTIMACIONES INDEPENDIENTES							
MUESTRA	ST1	ST2	S1		E1		S2		E2	
			IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	
10000	0,3	0,3	0,300		0,950		0,300		0,950	
			0,271	0,328	0,937	0,964	0,271	0,328	0,937	0,964
10000	0,3	0,6	0,300		0,950		0,600		0,950	
			0,272	0,329	0,937	0,964	0,570	0,630	0,936	0,963
10000	0,3	0,9	0,323		0,950		0,889		0,950	
			0,294	0,351	0,936	0,964	0,869	0,908	0,937	0,964
10000	0,6	0,3	0,600		0,950		0,300		0,950	
			0,570	0,630	0,937	0,964	0,272	0,328	0,937	0,964
10000	0,6	0,6	0,600		0,950		0,600		0,950	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,570	0,630	0,937	0,964
10000	0,6	0,9	0,600		0,950		0,900		0,950	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,881	0,919	0,936	0,964
10000	0,9	0,3	0,878		0,950		0,312		0,950	
			0,857	0,898	0,937	0,964	0,283	0,340	0,937	0,964
10000	0,9	0,6	0,900		0,950		0,600		0,950	
			0,881	0,918	0,936	0,963	0,570	0,631	0,936	0,963
10000	0,9	0,9	0,900		0,950		0,900		0,950	
			0,881	0,919	0,937	0,964	0,881	0,919	0,937	0,964

Tabla E.2: Comparación de indicadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de casos y controles

ESCENARIO			CLASIFICADOS POS (CON ALMENOS 1 PRUEBA POSITIVA)						CLASIFICADOS NEG (CON ALMENOS 1 PRUEBA NEGATIVA)					
MUESTRA	ST1	ST2	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YOUDEN	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YOUDEN		
			IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)		
500	0.3	0.3	0.447	0.917	5.630	0.603	0.364	0.154	0.983	12.041	0.861	0.137		
			0.417 0.478	0.899 0.934	5.543 5.717	0.601 0.605	0.362 0.366	0.131 0.176	0.975 0.991	11.508 12.574	0.859 0.862	0.135 0.138		
500	0.3	0.6	0.652	0.917	8.257	0.379	0.569	0.247	0.983	19.115	0.766	0.230		
			0.623 0.682	0.900 0.934	8.131 8.384	0.377 0.381	0.567 0.572	0.221 0.274	0.975 0.991	18.256 19.974	0.764 0.768	0.228 0.232		
500	0.3	0.9	0.900	0.916	11.294	0.109	0.816	0.311	0.983	24.378	0.701	0.294		
			0.881 0.918	0.899 0.933	11.122 11.467	0.108 0.111	0.814 0.818	0.282 0.339	0.975 0.991	23.352 25.405	0.699 0.703	0.292 0.296		
500	0.6	0.3	0.651	0.917	8.229	0.381	0.568	0.247	0.983	18.840	0.767	0.230		
			0.622 0.681	0.900 0.934	8.105 8.354	0.379 0.383	0.566 0.570	0.220 0.273	0.975 0.991	18.053 19.626	0.765 0.768	0.228 0.231		
500	0.6	0.6	0.767	0.917	9.708	0.254	0.684	0.429	0.984	34.275	0.580	0.413		
			0.741 0.793	0.900 0.934	9.567 9.848	0.252 0.256	0.682 0.686	0.399 0.460	0.976 0.992	32.842 35.708	0.578 0.582	0.411 0.415		
500	0.6	0.9	0.916	0.917	11.612	0.092	0.833	0.585	0.983	46.501	0.422	0.568		
			0.899 0.933	0.900 0.934	11.445 11.778	0.091 0.093	0.832 0.835	0.554 0.615	0.976 0.991	44.522 48.480	0.420 0.424	0.566 0.570		
500	0.9	0.3	0.889	0.917	11.168	0.121	0.806	0.299	0.983	23.430	0.713	0.282		
			0.869 0.908	0.900 0.934	11.005 11.331	0.120 0.122	0.804 0.807	0.271 0.328	0.975 0.991	22.415 24.445	0.711 0.715	0.281 0.284		
500	0.9	0.6	0.916	0.917	11.535	0.092	0.832	0.583	0.983	46.064	0.424	0.567		
			0.898 0.933	0.900 0.934	11.364 11.705	0.091 0.093	0.831 0.834	0.553 0.614	0.975 0.991	44.135 47.994	0.422 0.426	0.565 0.569		
500	0.9	0.9	0.963	0.916	12.051	0.040	0.880	0.837	0.983	66.633	0.165	0.821		
			0.952 0.975	0.899 0.933	11.874 12.228	0.039 0.041	0.878 0.881	0.815 0.860	0.975 0.991	63.820 69.446	0.164 0.167	0.819 0.822		
5000	0.3	0.3	0.447	0.917	5.395	0.603	0.364	0.153	0.983	9.356	0.861	0.137		
			0.416 0.478	0.900 0.934	5.371 5.418	0.602 0.604	0.363 0.365	0.131 0.176	0.975 0.991	9.260 9.452	0.861 0.862	0.136 0.137		
5000	0.3	0.6	0.653	0.917	7.876	0.378	0.570	0.248	0.983	15.109	0.765	0.231		
			0.624 0.683	0.900 0.934	7.843 7.909	0.378 0.379	0.569 0.570	0.221 0.274	0.975 0.991	14.961 15.258	0.765 0.766	0.230 0.231		
5000	0.3	0.9	0.900	0.917	10.870	0.109	0.817	0.311	0.983	19.086	0.700	0.295		
			0.881 0.918	0.900 0.934	10.824 10.916	0.109 0.110	0.816 0.817	0.283 0.340	0.975 0.991	18.887 19.285	0.700 0.701	0.294 0.295		
5000	0.6	0.3	0.653	0.917	7.874	0.379	0.569	0.248	0.983	15.080	0.765	0.231		
			0.623 0.682	0.900 0.934	7.840 7.907	0.378 0.380	0.569 0.570	0.221 0.275	0.975 0.991	14.926 15.234	0.765 0.766	0.230 0.231		
5000	0.6	0.6	0.767	0.917	9.261	0.254	0.684	0.432	0.983	26.657	0.578	0.415		
			0.741 0.794	0.900 0.934	9.222 9.299	0.253 0.254	0.684 0.685	0.401 0.462	0.975 0.991	26.391 26.923	0.577 0.578	0.415 0.416		
5000	0.6	0.9	0.916	0.917	11.059	0.092	0.833	0.584	0.983	35.642	0.423	0.567		
			0.899 0.933	0.900 0.934	11.013 11.105	0.091 0.092	0.832 0.833	0.553 0.614	0.975 0.991	35.273 36.010	0.423 0.424	0.566 0.568		
5000	0.9	0.3	0.889	0.916	10.691	0.121	0.805	0.300	0.983	18.229	0.712	0.283		
			0.869 0.908	0.899 0.934	10.647 10.735	0.121 0.122	0.805 0.806	0.272 0.329	0.975 0.991	18.052 18.407	0.711 0.712	0.283 0.284		
5000	0.9	0.6	0.916	0.917	11.025	0.091	0.833	0.584	0.983	35.619	0.423	0.567		
			0.899 0.933	0.899 0.934	10.979 11.071	0.091 0.092	0.832 0.833	0.554 0.615	0.975 0.991	35.269 35.969	0.422 0.424	0.567 0.568		
5000	0.9	0.9	0.963	0.917	11.670	0.040	0.880	0.838	0.983	51.908	0.165	0.821		
			0.951 0.975	0.900 0.934	11.622 11.718	0.040 0.040	0.880 0.881	0.815 0.860	0.976 0.991	51.385 52.431	0.165 0.166	0.821 0.821		

ESCENARIO			CLASIFICADOS POS (CON ALMENOS 1 PRUEBA POSITIVA)						CLASIFICADOS NEG (CON ALMENOS 1 PRUEBA NEGATIVA)														
MUESTRA	ST1	ST2	SENS		ESPE		RAZON +		RAZON-		YODEN		SENS		ESPE		RAZON +		RAZON-		YODEN		
			IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	
10000	0,3	0,3	0,446		0,917		5,392	5,375	5,409	0,603	0,604	0,363	0,364	0,130	0,175	0,983	9,236	9,170	9,302	0,861	0,862	0,136	0,136
10000	0,3	0,6	0,653		0,917		7,868	7,845	7,892	0,379	0,379	0,570		0,247		0,983	14,902	14,902		0,765	0,765	0,231	0,231
10000	0,3	0,9	0,900		0,917		10,837	10,805	10,868	0,109	0,110	0,817		0,311		0,983	18,817	18,817		0,700	0,700	0,295	0,295
10000	0,6	0,3	0,653		0,917		7,867	7,844	7,891	0,378	0,379	0,569	0,570	0,221	0,274	0,983	14,948	14,845	15,051	0,765	0,766	0,230	0,231
10000	0,6	0,6	0,768		0,917		9,234	9,208	9,260	0,253	0,254	0,685		0,432		0,983	26,185	26,185		0,578	0,578	0,415	0,415
10000	0,6	0,9	0,916		0,917		11,019	10,987	11,051	0,092	0,092	0,832	0,833	0,584		0,983	35,239	34,998	35,480	0,423	0,423	0,567	0,567
10000	0,9	0,3	0,889		0,917		10,718	10,686	10,749	0,121	0,121	0,806		0,300		0,983	18,139	18,139		0,711	0,711	0,284	0,284
10000	0,9	0,6	0,916		0,917		11,008	10,976	11,040	0,092	0,092	0,805	0,806	0,584		0,983	35,398	34,998		0,423	0,423	0,568	0,568
10000	0,9	0,9	0,963		0,917		11,615	11,581	11,649	0,040	0,040	0,880		0,837		0,983	50,999	50,638	51,355	0,165	0,166	0,820	0,821

Apéndice F

Anexo 5: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohorte

Tabla F.1: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de cohortes

ESCENARIO			ESTIMACIONES INDEPENDIENTES							
MUESTRA	ST1	ST2	S1		E1		S2		E2	
			IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	
500	0,3	0,3	0,303		0,950		0,148		0,917	
			0,275	0,331	0,937	0,964	0,126	0,170	0,900	0,934
500	0,3	0,6	0,301		0,950		0,350		0,917	
			0,272	0,329	0,936	0,963	0,321	0,380	0,900	0,934
500	0,3	0,9	0,325		0,950		0,558		0,917	
			0,296	0,354	0,936	0,963	0,527	0,589	0,900	0,934
500	0,6	0,3	0,602		0,950		0,051		0,917	
			0,572	0,632	0,937	0,964	0,037	0,065	0,900	0,934
500	0,6	0,6	0,606		0,951		0,167		0,917	
			0,575	0,636	0,937	0,964	0,144	0,190	0,900	0,934
500	0,6	0,9	0,600		0,950		0,301		0,917	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,273	0,330	0,899	0,934
500	0,9	0,3	0,852		0,950		0,024		0,917	
			0,830	0,874	0,937	0,964	0,015	0,034	0,900	0,934
500	0,9	0,6	0,872		0,950		0,029		0,916	
			0,851	0,892	0,936	0,963	0,018	0,039	0,899	0,933
500	0,9	0,9	0,887		0,950		0,067		0,917	
			0,868	0,907	0,936	0,963	0,052	0,083	0,900	0,934
5000	0,3	0,3	0,298		0,950		0,148		0,917	
			0,270	0,327	0,936	0,964	0,126	0,170	0,900	0,934
5000	0,3	0,6	0,301		0,950		0,352		0,917	
			0,272	0,329	0,936	0,963	0,323	0,382	0,900	0,934
5000	0,3	0,9	0,323		0,950		0,576		0,917	
			0,294	0,352	0,936	0,963	0,546	0,607	0,899	0,934
5000	0,6	0,3	0,600		0,950		0,052		0,916	
			0,570	0,631	0,936	0,963	0,038	0,065	0,899	0,934
5000	0,6	0,6	0,600		0,950		0,167		0,917	
			0,570	0,631	0,936	0,963	0,144	0,190	0,900	0,934
5000	0,6	0,9	0,600		0,950		0,317		0,917	
			0,569	0,630	0,936	0,964	0,288	0,346	0,900	0,934
5000	0,9	0,3	0,877		0,950		0,011		0,917	
			0,857	0,898	0,937	0,964	0,005	0,018	0,900	0,934
5000	0,9	0,6	0,901		0,950		0,016		0,917	
			0,882	0,919	0,936	0,963	0,008	0,024	0,900	0,934
5000	0,9	0,9	0,900		0,950		0,063		0,917	
			0,882	0,919	0,937	0,964	0,048	0,078	0,900	0,934

ESCENARIO			ESTIMACIONES INDEPENDIENTES							
MUESTRA	ST1	ST2	S1		E1		S2		E2	
			IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	
10000	0,3	0,3	0,300		0,950		0,147		0,917	
			0,271	0,328	0,936	0,963	0,125	0,169	0,900	0,934
10000	0,3	0,6	0,300		0,950		0,353		0,917	
			0,272	0,329	0,937	0,964	0,323	0,383	0,900	0,934
10000	0,3	0,9	0,323		0,950		0,577		0,917	
			0,294	0,352	0,936	0,964	0,547	0,608	0,900	0,934
10000	0,6	0,3	0,602		0,950		0,053		0,917	
			0,572	0,632	0,936	0,963	0,039	0,067	0,900	0,934
10000	0,6	0,6	0,600		0,950		0,169		0,917	
			0,570	0,630	0,937	0,964	0,145	0,192	0,900	0,934
10000	0,6	0,9	0,600		0,950		0,316		0,917	
			0,570	0,631	0,936	0,963	0,287	0,345	0,900	0,934
10000	0,9	0,3	0,878		0,950		0,011		0,917	
			0,857	0,898	0,936	0,963	0,005	0,018	0,900	0,934
10000	0,9	0,6	0,901		0,950		0,016		0,917	
			0,882	0,919	0,937	0,964	0,008	0,023	0,900	0,934
10000	0,9	0,9	0,900		0,950		0,063		0,917	
			0,881	0,918	0,936	0,963	0,048	0,078	0,900	0,934

Tabla F.2: Comparación de indicadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohortes

ESCENARIO			CLASIFICADOS POS (CON ALMENOS 1 PRUEBA POSITIVA)						CLASIFICADOS NEG (CON ALMENOS 1 PRUEBA NEGATIVA)					
MUESTRA	ST1	ST2	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YODEN	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YODEN		
			IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)		
500	0,3	0,3	0,451	0,917	5,580	0,599	0,368	0,155	0,950	3,231	0,890	0,105		
			0,420 0,481	0,900 0,934	5,485 5,676	0,592 0,606	0,362 0,374	0,132 0,177	0,937 0,964	3,129 3,334	0,885 0,894	0,100 0,109		
500	0,3	0,6	0,651	0,917	8,042	0,381	0,568	0,244	0,950	5,066	0,796	0,194		
			0,621 0,681	0,900 0,934	7,933 8,151	0,374 0,387	0,562 0,574	0,217 0,271	0,936 0,963	4,934 5,198	0,790 0,802	0,188 0,199		
500	0,3	0,9	0,883	0,917	10,888	0,127	0,800	0,303	0,950	6,294	0,734	0,253		
			0,864 0,903	0,900 0,934	10,763 11,012	0,122 0,133	0,795 0,805	0,275 0,332	0,936 0,963	6,137 6,451	0,727 0,740	0,247 0,259		
500	0,6	0,3	0,653	0,917	8,036	0,378	0,570	0,243	0,950	5,056	0,796	0,193		
			0,624 0,683	0,900 0,934	7,928 8,145	0,372 0,385	0,564 0,576	0,217 0,270	0,937 0,964	4,929 5,183	0,791 0,802	0,188 0,199		
500	0,6	0,6	0,772	0,917	9,532	0,248	0,689	0,436	0,951	9,167	0,594	0,386		
			0,746 0,798	0,900 0,934	9,419 9,644	0,242 0,254	0,684 0,695	0,405 0,466	0,937 0,964	8,992 9,342	0,587 0,600	0,380 0,392		
500	0,6	0,9	0,901	0,917	11,054	0,108	0,818	0,559	0,950	11,579	0,465	0,509		
			0,883 0,920	0,899 0,934	10,940 11,168	0,104 0,112	0,814 0,821	0,528 0,589	0,936 0,963	11,366 11,791	0,457 0,472	0,501 0,516		
500	0,9	0,3	0,876	0,917	10,776	0,135	0,793	0,292	0,950	6,133	0,745	0,242		
			0,855 0,896	0,900 0,934	10,659 10,892	0,131 0,140	0,788 0,797	0,264 0,320	0,937 0,964	5,980 6,286	0,739 0,751	0,236 0,248		
500	0,9	0,6	0,900	0,916	10,993	0,109	0,816	0,559	0,950	11,605	0,465	0,508		
			0,881 0,919	0,899 0,933	10,874 11,112	0,105 0,113	0,813 0,820	0,528 0,589	0,936 0,963	11,386 11,824	0,457 0,472	0,501 0,516		
500	0,9	0,9	0,955	0,917	11,794	0,050	0,872	0,767	0,950	16,008	0,245	0,717		
			0,942 0,967	0,900 0,934	11,668 11,921	0,047 0,053	0,869 0,874	0,741 0,793	0,936 0,963	15,711 16,305	0,235 0,255	0,708 0,726		
5000	0,3	0,3	0,446	0,917	5,371	0,604	0,363	0,152	0,950	3,056	0,892	0,102		
			0,415 0,477	0,900 0,934	5,341 5,401	0,602 0,606	0,361 0,365	0,130 0,175	0,936 0,964	3,026 3,087	0,891 0,894	0,101 0,104		
5000	0,3	0,6	0,653	0,917	7,859	0,379	0,570	0,248	0,950	4,963	0,792	0,198		
			0,623 0,682	0,900 0,934	7,826 7,892	0,377 0,381	0,568 0,572	0,221 0,275	0,936 0,963	4,924 5,002	0,790 0,794	0,196 0,199		
5000	0,3	0,9	0,899	0,917	10,799	0,110	0,816	0,312	0,950	6,241	0,725	0,262		
			0,881 0,918	0,899 0,934	10,765 10,833	0,109 0,111	0,815 0,817	0,283 0,341	0,936 0,963	6,199 6,284	0,723 0,726	0,260 0,264		
5000	0,6	0,3	0,652	0,916	7,823	0,380	0,568	0,248	0,950	4,956	0,792	0,197		
			0,622 0,681	0,899 0,934	7,790 7,856	0,378 0,382	0,566 0,570	0,221 0,274	0,936 0,963	4,917 4,995	0,790 0,794	0,196 0,199		
5000	0,6	0,6	0,767	0,917	9,237	0,254	0,684	0,432	0,950	8,656	0,598	0,382		
			0,741 0,793	0,900 0,934	9,204 9,271	0,252 0,256	0,682 0,686	0,401 0,463	0,936 0,963	8,604 8,708	0,596 0,600	0,380 0,384		
5000	0,6	0,9	0,917	0,917	11,025	0,091	0,833	0,584	0,950	11,723	0,438	0,534		
			0,899 0,934	0,900 0,934	10,988 11,061	0,090 0,092	0,832 0,834	0,553 0,614	0,936 0,964	11,661 11,784	0,436 0,440	0,532 0,536		
5000	0,9	0,3	0,889	0,917	10,710	0,121	0,806	0,301	0,950	6,040	0,736	0,251		
			0,869 0,908	0,900 0,934	10,676 10,745	0,120 0,123	0,804 0,807	0,272 0,329	0,937 0,964	5,997 6,083	0,734 0,738	0,249 0,252		
5000	0,9	0,6	0,917	0,917	11,033	0,091	0,833	0,585	0,950	11,732	0,437	0,535		
			0,900 0,934	0,900 0,934	10,998 11,067	0,090 0,092	0,832 0,835	0,554 0,616	0,936 0,963	11,672 11,793	0,435 0,439	0,533 0,537		
5000	0,9	0,9	0,963	0,917	11,592	0,040	0,880	0,838	0,950	16,832	0,171	0,788		
			0,951 0,975	0,900 0,934	11,556 11,627	0,039 0,041	0,879 0,881	0,815 0,861	0,937 0,964	16,758 16,905	0,169 0,172	0,787 0,790		

ESCENARIO				CLASIFICADOS POS (CON ALMENOS 1 PRUEBA POSITIVA)						CLASIFICADOS NEG (CON ALMENOS 1 PRUEBA NEGATIVA)					
MUESTRA	ST1	ST2	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YOUDEN	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YOUDEN	SENS	ESPE	RAZON+
			IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)
10000	0,3	0,3	0,446	0,917	5,361	0,604	0,363	0,153	0,950	3,058	0,892	0,103	0,131	0,175	3,037
10000	0,3	0,6	0,416	0,900	5,341	0,602	0,364	0,131	0,936	3,080	0,891	0,104	0,131	0,175	3,037
10000	0,3	0,9	0,624	0,917	7,859	0,378	0,570	0,248	0,950	4,962	0,792	0,198	0,221	0,274	4,934
10000	0,3	0,9	0,901	0,917	10,833	0,108	0,817	0,312	0,950	6,253	0,724	0,262	0,221	0,274	4,934
10000	0,6	0,3	0,882	0,919	10,809	0,108	0,818	0,283	0,936	6,283	0,723	0,263	0,283	0,341	6,223
10000	0,6	0,6	0,625	0,917	7,869	0,377	0,571	0,248	0,950	4,964	0,791	0,198	0,222	0,275	4,938
10000	0,6	0,6	0,769	0,917	9,247	0,252	0,685	0,433	0,950	8,678	0,597	0,383	0,402	0,463	8,642
10000	0,6	0,9	0,916	0,917	11,010	0,092	0,833	0,584	0,937	11,700	0,438	0,384	0,402	0,463	8,642
10000	0,9	0,3	0,889	0,917	10,683	0,121	0,806	0,299	0,950	5,978	0,738	0,249	0,554	0,615	11,657
10000	0,9	0,6	0,869	0,908	10,658	0,120	0,805	0,270	0,936	6,008	0,737	0,250	0,554	0,614	11,657
10000	0,9	0,9	0,916	0,917	11,019	0,091	0,833	0,584	0,950	11,703	0,438	0,384	0,553	0,614	11,661
10000	0,9	0,9	0,899	0,933	10,994	0,091	0,832	0,553	0,937	16,759	0,172	0,787	0,837	0,950	16,709
10000	0,9	0,9	0,963	0,917	11,587	0,040	0,880	0,814	0,936	16,809	0,171	0,788	0,814	0,860	16,709
10000	0,9	0,9	0,951	0,975	11,561	0,040	0,879	0,814	0,936	16,809	0,171	0,788	0,814	0,860	16,709

Apéndice G

Anexo 5: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de casos y controles

Tabla G.1: Comparación de estimadores de pruebas aplicadas en serie y bajo diseño de casos y controles

ESCENARIO			ESTIMACIONES INDEPENDIENTES							
MUESTRA	ST1	ST2	S1		E1		S2		E2	
			IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	
500	0,3	0,3	0,300		0,950		0,147		0,917	
			0,272	0,329	0,937	0,964	0,125	0,169	0,899	0,934
500	0,3	0,6	0,301		0,950		0,352		0,917	
			0,272	0,329	0,936	0,963	0,322	0,381	0,900	0,934
500	0,3	0,9	0,322		0,950		0,578		0,916	
			0,293	0,351	0,936	0,963	0,547	0,609	0,899	0,933
500	0,6	0,3	0,599		0,950		0,052		0,917	
			0,569	0,629	0,937	0,964	0,038	0,066	0,900	0,934
500	0,6	0,6	0,599		0,950		0,168		0,917	
			0,568	0,629	0,937	0,964	0,145	0,191	0,900	0,934
500	0,6	0,9	0,601		0,950		0,315		0,917	
			0,570	0,631	0,937	0,964	0,286	0,344	0,900	0,934
500	0,9	0,3	0,878		0,950		0,011		0,917	
			0,857	0,898	0,936	0,963	0,005	0,018	0,900	0,934
500	0,9	0,6	0,900		0,950		0,016		0,917	
			0,881	0,918	0,937	0,964	0,008	0,024	0,900	0,934
500	0,9	0,9	0,901		0,949		0,063		0,916	
			0,882	0,919	0,936	0,963	0,048	0,078	0,899	0,933
5000	0,3	0,3	0,301		0,950		0,147		0,917	
			0,272	0,329	0,936	0,963	0,125	0,169	0,900	0,934
5000	0,3	0,6	0,300		0,950		0,353		0,917	
			0,272	0,329	0,936	0,963	0,323	0,382	0,900	0,934
5000	0,3	0,9	0,323		0,950		0,577		0,917	
			0,294	0,352	0,936	0,963	0,547	0,608	0,900	0,934
5000	0,6	0,3	0,600		0,950		0,052		0,917	
			0,570	0,630	0,936	0,963	0,039	0,066	0,900	0,934
5000	0,6	0,6	0,600		0,950		0,168		0,917	
			0,569	0,630	0,937	0,964	0,145	0,191	0,900	0,934
5000	0,6	0,9	0,600		0,950		0,316		0,917	
			0,570	0,630	0,937	0,964	0,287	0,345	0,900	0,934
5000	0,9	0,3	0,878		0,950		0,011		0,916	
			0,857	0,898	0,936	0,963	0,005	0,018	0,899	0,934
5000	0,9	0,6	0,900		0,950		0,016		0,917	
			0,882	0,919	0,936	0,963	0,008	0,024	0,899	0,934
5000	0,9	0,9	0,900		0,950		0,063		0,917	
			0,882	0,919	0,937	0,964	0,048	0,078	0,900	0,934

ESCENARIO			ESTIMACIONES INDEPENDIENTES							
MUESTRA	ST1	ST2	S1		E1		S2		E2	
			IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)		IC(95 %)	
10000	0,3	0,3	0,300		0,950		0,147		0,917	
			0,271	0,328	0,937	0,964	0,125	0,169	0,900	0,934
10000	0,3	0,6	0,300		0,950		0,353		0,917	
			0,272	0,329	0,937	0,964	0,323	0,382	0,900	0,934
10000	0,3	0,9	0,323		0,950		0,577		0,917	
			0,294	0,351	0,936	0,964	0,547	0,608	0,900	0,934
10000	0,6	0,3	0,600		0,950		0,053		0,917	
			0,570	0,630	0,937	0,964	0,039	0,066	0,900	0,934
10000	0,6	0,6	0,600		0,950		0,168		0,917	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,145	0,191	0,900	0,934
10000	0,6	0,9	0,600		0,950		0,316		0,917	
			0,569	0,630	0,936	0,963	0,287	0,345	0,900	0,934
10000	0,9	0,3	0,878		0,950		0,011		0,917	
			0,857	0,898	0,937	0,964	0,005	0,018	0,900	0,934
10000	0,9	0,6	0,900		0,950		0,016		0,917	
			0,881	0,918	0,936	0,963	0,008	0,024	0,899	0,934
10000	0,9	0,9	0,900		0,950		0,063		0,917	
			0,881	0,919	0,937	0,964	0,048	0,078	0,900	0,934

Tabla G.2: Comparación de indicadores de pruebas aplicadas en paralelo y bajo diseño de cohortes

ESCENARIO			CLASIFICADOS POS (CON ALMENOS 1 PRUEBA POSITIVA)						CLASIFICADOS NEG (CON ALMENOS 1 PRUEBA NEGATIVA)					
MUESTRA	ST1	ST2	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YODEN	SENS	ESPE	RAZON+	RAZON-	YODEN		
			IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)	IC(95%)		
500	0,3	0,3	0,447	0,917	5,630	0,603	0,364	0,154	0,950	3,367	0,891	0,104		
			0,417 0,478	0,899 0,934	5,543 5,717	0,601 0,605	0,362 0,366	0,131 0,176	0,937 0,964	3,291 3,442	0,889 0,892	0,102 0,106		
500	0,3	0,6	0,652	0,917	8,257	0,379	0,569	0,247	0,950	5,331	0,793	0,197		
			0,623 0,682	0,900 0,934	8,131 8,384	0,377 0,381	0,567 0,572	0,221 0,274	0,936 0,963	5,219 5,442	0,791 0,794	0,195 0,199		
500	0,3	0,9	0,900	0,916	11,294	0,109	0,816	0,311	0,950	6,763	0,726	0,260		
500	0,6	0,3	0,881 0,918	0,899 0,933	11,122 11,467	0,108 0,111	0,814 0,818	0,282 0,339	0,936 0,963	6,612 6,915	0,724 0,728	0,258 0,262		
			0,651	0,917	8,229	0,381	0,568	0,247	0,950	5,391	0,793	0,197		
500	0,6	0,6	0,622 0,681	0,900 0,934	8,105 8,354	0,379 0,383	0,566 0,570	0,220 0,273	0,937 0,964	5,275 5,506	0,791 0,795	0,195 0,199		
			0,767	0,917	9,708	0,254	0,684	0,429	0,950	9,458	0,601	0,380		
500	0,6	0,9	0,741 0,793	0,900 0,934	9,567 9,848	0,252 0,256	0,682 0,686	0,399 0,460	0,937 0,964	9,255 9,661	0,598 0,603	0,378 0,382		
			0,916	0,917	11,612	0,092	0,833	0,585	0,950	12,814	0,437	0,535		
500	0,9	0,3	0,899 0,933	0,900 0,934	11,445 11,778	0,091 0,093	0,832 0,835	0,554 0,615	0,937 0,964	12,548 13,080	0,435 0,439	0,533 0,537		
			0,889	0,917	11,168	0,121	0,806	0,299	0,950	6,489	0,738	0,249		
500	0,9	0,6	0,869 0,908	0,900 0,934	11,005 11,331	0,120 0,122	0,804 0,807	0,271 0,328	0,936 0,963	6,354 6,624	0,736 0,740	0,247 0,251		
			0,916	0,917	11,535	0,092	0,832	0,583	0,950	12,824	0,439	0,534		
500	0,9	0,9	0,898 0,933	0,900 0,934	11,364 11,705	0,091 0,093	0,831 0,834	0,553 0,614	0,937 0,964	12,545 13,103	0,437 0,441	0,532 0,536		
			0,963	0,916	12,051	0,040	0,880	0,837	0,949	18,068	0,171	0,787		
5000	0,3	0,3	0,952 0,975	0,899 0,933	11,874 12,228	0,039 0,041	0,878 0,881	0,815 0,860	0,936 0,963	17,672 18,463	0,170 0,173	0,785 0,788		
			0,447	0,917	5,395	0,603	0,364	0,153	0,950	3,080	0,891	0,103		
5000	0,3	0,6	0,416 0,478	0,900 0,934	5,371 5,418	0,602 0,604	0,363 0,365	0,131 0,176	0,936 0,963	3,062 3,099	0,891 0,892	0,103 0,104		
			0,653	0,917	7,876	0,378	0,570	0,248	0,950	4,977	0,792	0,197		
5000	0,3	0,9	0,624 0,683	0,900 0,934	7,843 7,909	0,378 0,379	0,569 0,570	0,221 0,274	0,936 0,963	4,949 5,006	0,792 0,793	0,197 0,198		
			0,900	0,917	10,870	0,109	0,817	0,311	0,950	6,267	0,725	0,261		
5000	0,6	0,3	0,881 0,918	0,900 0,934	10,824 10,916	0,109 0,110	0,816 0,817	0,283 0,340	0,936 0,963	6,232 6,303	0,724 0,726	0,261 0,262		
			0,653	0,917	7,874	0,379	0,569	0,248	0,950	4,978	0,792	0,198		
5000	0,6	0,6	0,623 0,682	0,900 0,934	7,840 7,907	0,378 0,380	0,569 0,570	0,221 0,275	0,936 0,963	4,949 5,007	0,791 0,793	0,197 0,198		
			0,767	0,917	9,261	0,254	0,684	0,432	0,950	8,702	0,598	0,382		
5000	0,6	0,9	0,741 0,794	0,900 0,934	9,222 9,299	0,253 0,254	0,684 0,685	0,401 0,462	0,937 0,964	8,654 8,749	0,597 0,599	0,381 0,382		
			0,916	0,917	11,059	0,092	0,833	0,584	0,950	11,784	0,438	0,534		
5000	0,9	0,3	0,899 0,933	0,900 0,934	11,013 11,105	0,091 0,092	0,832 0,833	0,553 0,614	0,937 0,964	11,718 11,849	0,437 0,439	0,533 0,535		
			0,889	0,916	10,691	0,121	0,805	0,300	0,950	6,031	0,737	0,250		
5000	0,9	0,6	0,869 0,908	0,899 0,934	10,647 10,735	0,121 0,122	0,805 0,806	0,272 0,329	0,936 0,963	5,997 6,065	0,736 0,737	0,250 0,251		
			0,916	0,917	11,025	0,091	0,833	0,584	0,950	11,748	0,438	0,534		
5000	0,9	0,9	0,899 0,933	0,899 0,934	10,979 11,071	0,091 0,092	0,832 0,833	0,554 0,615	0,936 0,963	11,685 11,811	0,437 0,439	0,533 0,535		
5000	0,9	0,9	0,963	0,917	11,670	0,040	0,880	0,838	0,950	16,968	0,171	0,788		
			0,951 0,975	0,900 0,934	11,622 11,718	0,040 0,040	0,880 0,881	0,815 0,860	0,937 0,964	16,876 17,060	0,171 0,171	0,787 0,788		

Bibliografía

- Argimon, J. M. and Jiménez, J. (2013). *Métodos de investigación clínica y epidemiología*. España.
- Bilder, C. R. and Loughin, T. M. (2015). *Analysys of categorical data with R*. Boca Raton - USA.
- Delgado, L. (2015). *Evaluación y comparación de test diagnosticos binarios*. PhD thesis, Universidad de Granada.
- Donis, J. H. (2004). Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica. avances en biomedicina. *Instituto de Inmunología Clínica Mérida-Venezuela*, 1(2):73–81.
- Duran, J. A. (2004). Investigación en terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos. *Educacion medica*, 7(2):s51–s55.
- Fernández, R. (2009). El teorema de bayes y su utilización en la interpretación de las pruebas diagnósticas en el laboratorio clínico. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 28(3):158–165.
- Fletcher, R., Fletcher, S. W., and Fletcher, G. (2016). *Epidemiología clínica - 5ta edición*. Barcelona España.
- Hachuel, L., Wojdyla, D., Boggio, G., and y Elsa Servy, C. C. (2001). Generación de datos binarios correlacionados: Una comparación de dos métodos. *Sexta jornada Investigaciones en la Facultad"de Ciencias Económicas y Estadística Universiad Nacional de Rosario*, 1:176–185.
- Herrera, P. and Duffau, G. (1995). *Pruebas diagnosticas: algunos aspectos cuantitativos para su desarrollo e interpretación*. Chile.
- Horton, N. J. and Kleinman, K. (2015). *Using R and RStudio for Data Management, Statistical Analysis, and Graphics - Second Edition*. Boca Raton - USA.
- Manterola, C. and Otzen, T. (2014). Estudios observacionales. los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *international journal morphology articles*, 32(2):634–645.

- Nguyen, H., Márquez, R. F., Ramudo, S. V., Rodríguez, T. A., Brito, C. T., Sánchez, R. C., Capote, M. D. P. E., García, A. G., González, O. G., and Caballero, R. L. (2017). Evaluación del desempeño de dos pruebas para la detección de antígeno de helicobacter pylori en heces. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69(1):1–7.
- Noguera, T. L. (2010). *Metodología ROC en la Evaluación de Medidas Antropométricas como Marcadores de la Hipertensión Arterial. Aplicación a Población Gallega Adulta*. PhD thesis, Universidad de Santiago de Compostella.
- Sanidad, D. S. G. (2015). Diagnostico clinico. *comunicaciones de comunidad Gallega de sanidad*, 1(19326).
- Sullivan, M. (2003). *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. Oxford New York - USA.
- Torres, D., Sierra, F., and Beltrán, O. A. (2004). Cuando la evidencia evalúa pruebas diagnósticas? qué debemos saber? qué debemos hacer? *Asociaciones colombianas de gastroenterología*, 19:281–285.
- Tovar, J. R. (2011). *Modelagem da dependência entre testes para diagnóstico clínico usando funções cópula*. PhD thesis, Universidade Estadual de Campinas.
- Tovar, J. R. (2015). Inferencia bayesiana e investigación en salud: un caso de aplicación en diagnóstico clínico. *Rev. Méd. Risaralda*, 21(1):9–16.
- Tovar, J. R. and Achcar, J. A. (2012). Dos pruebas para diagnóstico clínico: uso de funciones copula en la estimación de la prevalencia y los parámetros de desempeño de las pruebas. *Revista Colombiana de Estadística*, 35(3):331–347.
- Tovar, J. R. and Achcar, J. A. (2013). Dependence between two diagnostic tests with copula function approach: A simulation study. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 42(2):454–475.
- Vado, I. A., Solis, V. S., Delgadillo, B. J., and correa, J. S. (2012). Estimacion de la sensibilidad y especificidad de tres pruebas diagnósticas para la detección de toxoplasma gondii en mujeres con aborto espontáneo en dos localidades de yucatán, méxico utilizando un modelo bayasiano. *Revista Biomedica*, 23(3):95–103.
- Valero, L. F. (2010). Pruebas diagnósticas.
- Wikipedia, C. (2018). Ensayo clínico.