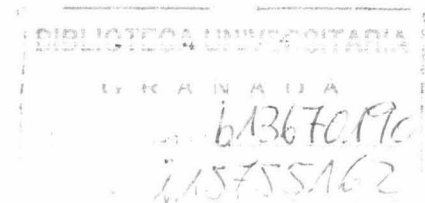


T 7 123

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Ciencias
Fecha <u>12.8.03</u>
ENTRADA NUM. <u>2442</u>

DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA E
INVESTIGACIÓN OPERATIVA



**Estimación y contrastes de hipótesis sobre
parámetros de tests diagnósticos discretos en
presencia de verificación parcial**

José Antonio Roldán Nofuentes
Tesis Doctoral

Granada – 2003

**Estimación y contrastes de hipótesis sobre parámetros de tests
diagnósticos discretos en presencia de verificación parcial**

Trabajo presentado por **José Antonio Roldán Nofuentes** ante la Universidad de Granada para optar al grado de Doctor en Estadística en Granada a 24 de Julio de 2003.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'José Antonio Roldán Nofuentes', is written over a horizontal line. The signature is stylized and somewhat cursive.

D. Juan de Dios Luna del Castillo
Profesor Titular del Departamento de Estadística e Investigación
Operativa de la Universidad de Granada

CERTIFICA

Que **D. José Antonio Roldán Nofuentes**, Licenciado en Ciencias y Técnicas Estadísticas por la Universidad de Granada, ha realizado bajo mi dirección los trabajos de su tesis doctoral titulada **“Estimación y contrastes de hipótesis sobre parámetros de tests diagnósticos discretos en presencia de verificación parcial”**, y que dicha tesis ha sido revisada por el que suscribe, quien estima que reúne las condiciones necesarias para ser presentada ante tribunal y poder obtener el grado de Doctor.

Granada a 24 de Julio de 2003

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long vertical stroke at the end, positioned above the printed name.

Juan de Dios Luna del Castillo

A **Puri** y a nuestra hija **Lucía**, con todo mi amor y cariño, y con la exigencia y el deseo de devolverles el tiempo perdido.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento y amistad al director de esta tesis, **Juan de Dios Luna del Castillo**, por haber confiado en mí y porque sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

También quiero agradecer al profesor **Antonio Martín** su confianza y ayuda prestada, así como a los profesores de la Cátedra de Bioestadística, **Francisco Requena**, **María Teresa Miranda** y **Pedro Femia**.

A todos ellos, “muchas gracias”.

Prólogo

La evolución de la Medicina en estas últimas décadas ha sido incesante, siendo de especial importancia el desarrollo de técnicas para el diagnóstico de enfermedades. Esta evolución ha hecho necesario que la Estadística desarrolle nuevos métodos para resolver los nuevos problemas que se van planteando. Entre estos métodos cabe destacar los relativos a los métodos de diagnóstico. Estos métodos de diagnóstico consisten en aplicar a un conjunto de pacientes una determinada prueba médica para confirmar o desmentir la presencia de una determinada enfermedad, caracterizándose dicha prueba por su sensibilidad y especificidad o bien por los valores predictivos positivo y negativo. La presencia o ausencia de dicha enfermedad se puede verificar de forma objetiva mediante la aplicación de un gold estándar. En la práctica, todos los pacientes no tienen verificado su estado de enfermedad surgiendo el problema de la verificación parcial de la enfermedad. Este problema provoca que la exactitud del test diagnóstico, medida por su sensibilidad y especificidad, esté sesgada, dando lugar al denominado sesgo de verificación. En 1983 Begg y Greenes desarrollaron un método, basado en la independencia condicional entre el proceso de verificación y el estado de enfermedad, para corregir el sesgo de verificación. En 1993 Zhou dedujo las expresiones de los estimadores por máxima verosimilitud de la exactitud de un test diagnóstico en términos generales y bajo la independencia condicional, y en 1998 desarrolló unos contrastes de hipótesis para comparar la exactitud de dos tests diagnósticos en presencia de

verificación parcial de la enfermedad. La presente Tesis Doctoral, estructurada en tres capítulos, supone una clara ampliación del estudio del sesgo de verificación en métodos de diagnóstico binarios y discretos.

El Capítulo 1 está separado en dos partes: en la primera se realiza, en términos generales, una revisión de las medidas de un test diagnóstico binario y de los contrastes de hipótesis para comparar algunas de estas medidas de dos tests diagnósticos; y en la segunda se analiza en profundidad el concepto de sesgo de verificación y su método de corrección, se deducen los estimadores por máxima verosimilitud de la sensibilidad y especificidad de un test diagnóstico binario, se estudia el efecto del sesgo en los valores predictivos positivo y negativo, y por último se estudia el efecto del sesgo en la sensibilidad y la especificidad.

En el Capítulo 2 se aborda el problema de la comparación de parámetros de dos tests diagnósticos binarios, deduciéndose contrastes de hipótesis para comparar distintos parámetros de dos tests diagnósticos binarios en presencia del sesgo de verificación tanto con una única muestra como con dos muestras independientes. En este capítulo cabe destacar los contrastes de hipótesis obtenidos para comparar los riesgos de error y los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos, siendo ambos parámetros medidas de síntesis de la exactitud de un test diagnóstico.

En el Capítulo 3 se estudian distintos aspectos relativos a los tests diagnósticos en presencia del sesgo de verificación: en primer lugar se determinan los estimadores de la sensibilidad y especificidad de un test diagnóstico cuando existe un resultado de incertidumbre en el diagnóstico de la enfermedad; en segundo lugar se obtienen los estimadores máximo verosímiles de la exactitud de un test diagnóstico discreto cuando la enfermedad presenta distintas fases y se deducen los contrastes de hipótesis para comparar la exactitud de dos tests discretos en esta misma situación. Por último se analiza el problema de la estimación de la exactitud de un test binario con respecto a un test de referencia, habiéndose desarrollado un algoritmo EM y SEM para imputar los estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y la especificidad y sus respectivos errores estándares.

Granada, Julio de 2003

Índice

Capítulo 1. Medidas de un test diagnóstico en presencia de verificación parcial	1
1.0. Introducción.....	3
1.1. Medidas de un test diagnóstico binario.....	4
1.1.1. Sensibilidad y especificidad.....	5
1.1.2. Valores predictivos positivo y negativo.....	5
1.1.3. Ganancias del positivo y del negativo.....	6
1.1.4. Razón de verosimilitudes.....	7
1.1.5. Índice de Youden.....	7
1.1.6. Índice de validez.....	8
1.1.7. Riesgo de error.....	8
1.1.8. Estadístico kappa del riesgo de error.....	9
1.1.9. Interpretación gráfica.....	10
1.1.10. Estimaciones de parámetros de un test diagnóstico binario.....	12
1.1.10.1. Estimaciones de la sensibilidad y de la especificidad.....	13
1.1.10.1.1. Estimaciones con dos muestras.....	13

a). Estimación de la sensibilidad.....	13
a.1). Intervalo de confianza exacto (Clopper-Pearson).....	14
a.2). Intervalo de confianza aproximado a la Normal.....	16
a.3). Intervalo de confianza más aproximado.....	16
b). Estimación de la especificidad.....	17
1.1.10.1.2. Estimaciones con una única muestra.....	17
1.1.10.2. Estimaciones de los valores predictivos positivo y negativo.....	17
1.1.10.2.1. Estimaciones con una muestra.....	17
1.1.10.2.2. Estimaciones con dos muestras.....	18
a). Fijando los totales de filas.....	18
b). Fijando los totales de columnas.....	18
1.1.10.3. Estimación de la prevalencia.....	20
1.1.10.3.1. Estimación de la prevalencia a partir de una muestra aleatoria simple.....	20
1.1.10.3.2. Estimación de la prevalencia a través de un cribaje.....	20
1.1.11. Comparación de los parámetros de un test diagnóstico binario.....	21
1.1.11.1. Comparación con dos muestras independientes.....	21
1.1.11.2. Comparación con dos muestras apareadas.....	22
1.1.12. Estimación del riesgo de error y comparación de los riesgos de error de dos tests binarios con una muestra.....	27
1.1.13. Estimación del estadístico kappa del riesgo de error y comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests binarios con una muestra aleatoria.....	29
1.2. La verificación parcial y el sesgo de verificación.....	30
1.3. Método de corrección del sesgo.....	33
1.4. Estimadores máximo verosímiles de la exactitud de un test en presencia de verificación parcial.....	40
1.4.1. Estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y de la especificidad sin covariables.....	40

1.4.2. Estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y de la especificidad con covariables en presencia de verificación parcial.....	47
1.4.3. Comparación de los estimadores máximo verosímiles con los estimadores de Begg y Greenes.....	50
1.4.4. Ejemplo.....	52
1.5. Efecto del sesgo de verificación en los valores predictivos.....	53
1.5.1. Propiedades de los estimadores simples.....	53
1.5.2. Estimadores máximo verosímiles de los valores predictivos.....	57
1.5.3. Ejemplo.....	59
1.6. Aportación: Efecto del sesgo de verificación en la sensibilidad y la especificidad.....	61
1.6.1. Estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad.....	61
1.6.2. Varianzas de los estimadores simples.....	69
1.6.3. Ejemplo.....	77
1.6.4. Conclusiones.....	78
Capítulo 2. Comparación de parámetros de dos tests binarios en presencia del sesgo de verificación.....	79
2.0. Introducción.....	81
2.1. Comparaciones con una muestra aleatoria.....	82
2.1.1. Comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos.....	82
2.1.1.1. Comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos sin covariables	82
2.1.1.1.1. Estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y de la especificidad.....	83
2.1.1.1.2. Ejemplo.....	92
2.1.1.1.3. Estudio de simulación.....	93
2.1.1.2. Comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos con covariables	94
2.1.1.2.1. Estimadores máximo verosímiles.....	94
2.1.1.2.2. Ejemplo.....	98

2.1.2. Aportación: Comparación de los valores predictivos positivos y negativos.....	100
2.1.2.1. Estimadores máximo verosímiles de los valores predictivos.....	100
2.1.2.2. Estudio de simulación.....	107
2.1.2.3. Ejemplo.....	110
2.1.3. Aportación: Comparación de las razones de verosimilitudes.....	111
2.1.3.1. Comparación de las razones de verosimilitudes cuando ambos tests tienen resultados positivos.....	111
2.1.3.2. Comparación de las razones de verosimilitudes cuando ambos tests tienen resultados negativos.....	115
2.1.3.3. Estudio de simulación.....	119
2.1.3.4. Ejemplo.....	120
2.1.4. Aportación: Comparación de las odds a posteriori.....	120
2.1.4.1. Comparación de las odds a posteriori cuando ambos tests son positivos.....	121
2.1.4.2. Comparación de las odds a posteriori cuando ambos tests son negativos.....	123
2.1.4.3. Estudio de simulación.....	125
2.1.4.4. Ejemplo.....	125
2.1.5. Aportación: Comparación de los riesgos de error.....	126
2.1.5.1. Estimadores de los riesgos de error.....	127
2.1.5.2. Estudio de simulación.....	130
2.1.5.3. Ejemplo.....	131
2.1.6. Aportación: Comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error.....	132
2.1.6.1. Estimadores de los estadísticos kappa de los riesgos de error.....	132
2.1.6.2. Estudio de simulación.....	139
2.1.6.3. Ejemplo.....	140
2.1.7. Conclusiones.....	141

2.2. Aportación: Comparación con dos muestras independientes.....	142
2.2.1. Comparación de la sensibilidades y de las especificidades.....	142
2.2.2. Comparación de los valores predictivos positivos y negativos.....	153
2.2.3. Comparación de las razones de verosimilitudes.....	157
2.2.3.1. Comparación de las razones de verosimilitudes cuando ambos tests tienen resultados positivos.....	157
2.2.3.2. Comparación de las razones de verosimilitudes cuando ambos tests tienen resultados negativos.....	160
2.2.4. Comparación de las odds a posteriori.....	162
2.2.4.1. Comparación de las odds a posteriori cuando ambos tests son positivos.....	162
2.2.4.2. Comparación de las odds a posteriori cuando ambos tests son negativos.....	164
2.2.5. Comparación de los riesgos de error.....	166
2.1.5.1. Estimadores de los riesgos de error.....	167
2.2.6. Comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error.....	170

Capítulo 3. Algunas generalizaciones sobre los tests diagnósticos en presencia de verificación parcial..... 179

3.0. Introducción.....	181
3.1. Aportación: Estimación de la exactitud de un test diagnóstico con un resultado de incertidumbre.....	182
3.1.1. Estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y especificidad.....	183
3.1.2. Estimadores de la sensibilidad y de la especificidad bajo la hipótesis de independencia condicional.....	194
3.1.3. Comparación de los estimadores máximo verosímiles y los estimadores bajo la hipótesis de independencia condicional.....	195
3.1.3.1. Comparación de los estimadores de la sensibilidad.....	196
3.1.3.1. Comparación de los estimadores de la especificidad.....	196

3.2. Aportación: Evaluación de un test diagnóstico discreto cuando la enfermedad presenta un número determinado de fases	197
3.2.1. Estimadores de la exactitud de un test diagnóstico.....	198
3.2.1.1. Estimadores máximo verosímiles.....	199
3.2.1.2. Estimadores bajo la hipótesis de independencia condicional.....	209
3.2.2. Comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos discretos.....	210
3.2.2.1. Estimadores máximo verosímiles.....	212
3.3. Aportación: Evaluación de un test diagnóstico binario respecto a un test de referencia en presencia de verificación parcial de la enfermedad.....	224
3.3.1. Evaluación de la exactitud de un test diagnóstico respecto a un test de referencia sin la presencia de verificación parcial.....	225
3.3.1.1. Algoritmo EM.....	225
3.3.1.2. Algoritmo EM de DeBock el al.....	227
3.3.2. Evaluación de la exactitud de un test diagnóstico binario con respecto a un test de referencia en presencia de verificación parcial de la enfermedad.....	230
3.3.2.1. Estimación máximo verosímil de la sensibilidad y especificidad utilizando el algoritmo EM.....	230
3.3.2.2. Estimación de la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas.....	236
3.3.2.2.1. Principio de Información Faltante.....	237
3.3.2.2.2. Aplicación del Principio de Información Faltante para la obtención de la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas.....	237
3.3.2.2.3. Algoritmo SEM.....	241
3.3.2.2.4. Aplicación del algoritmo SEM para la imputación de la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas.....	243
3.3.2.2.5. Estudio de simulación.....	244
Anexo I. Resultados de los estudios de simulación.....	247
Anexo II. Gráficos de la potencia de los contrastes de hipótesis.....	301
Bibliografía.....	309



Capítulo 1

Medidas de un test diagnóstico en presencia de verificación parcial

Medidas de un test diagnóstico en presencia de verificación parcial

1.0. Introducción

Los tests diagnósticos son fundamentales en la práctica de la medicina moderna. Sus usos comunes incluyen la investigación de una población específica para evidenciar la enfermedad y confirmar o desmentir el resultado de un diagnóstico provisional en un paciente. La interpretación de un test diagnóstico depende de dos factores: (1) de la habilidad intrínseca del test diagnóstico para distinguir entre pacientes enfermos y sanos (exactitud discriminatoria), y (2) de las características particulares de cada individuo y del ambiente en el que se aplica el test.

Por conveniencia, los tests diagnósticos se clasifican en binarios, discretos, cuantitativos (o continuos) y ordinales, según el resultado del test sea dicotómico (por ejemplo, VIH positivo o VIH negativo), discreto (por ejemplo, test positivo, test negativo y test con resultado de incertidumbre), continuo (por ejemplo, la tensión arterial), y ordinal (por ejemplo, una clasificación de la presencia de la enfermedad: definitivamente, probablemente, probablemente no, definitivamente no). En la práctica los tests diagnósticos más comunes son los binarios, ya que su metodología implica el análisis de proporciones en tablas 2×2 .

Para evaluar la exactitud de un test diagnóstico, es necesario disponer de un estimador insesgado de la exactitud del test. Para disponer de un estimador insesgado de la exactitud de un test diagnóstico se necesita determinar el estado de enfermedad (enfermo o sano) de cada paciente, independientemente del resultado del test. El procedimiento por el cual se conoce el verdadero estado de enfermedad de cada paciente se denomina por gold estándar (por ejemplo, una biopsia, una evaluación clínica, etc). En la práctica a todos los pacientes objeto de evaluación no se les aplica el gold estándar, por lo que no se conoce con certeza su estado de enfermedad, presente o ausente, surgiendo el llamado problema de la verificación parcial de la enfermedad.

Este capítulo está separado en dos partes bien diferenciadas: en la primera se analizan parámetros de un test diagnóstico binario y contrastes de hipótesis para comparar algunos de estos parámetros en dos tests diagnósticos cuando todos los sujetos tienen verificado su estado de enfermedad; en la segunda parte se analiza el problema de la verificación parcial y el sesgo ligado a ella, se estudia el método de corrección de este sesgo, se deducen los estimadores por máxima verosimilitud de la exactitud de un test diagnóstico y se estudia el efecto del sesgo en parámetros de interés de un test binario.

1.1. Medidas de un test diagnóstico binario

Si se considera una enfermedad tal que la presentan o no los individuos de una población. Se llama D al suceso de que el sujeto tenga la enfermedad y \bar{D} al suceso de que no la tenga. La probabilidad de que un sujeto tenga la enfermedad, denotada por $P(D)$ o p , se denomina prevalencia de la enfermedad. Si a estos individuos se les aplica un test diagnóstico que puede dar dos posibles resultados: positivo, T , o negativo, \bar{T} . Se dice que la prueba es positiva cuando indica la presencia de la enfermedad y se dice que es negativa cuando indica la ausencia de la enfermedad. Es evidente que un test diagnóstico puede equivocarse y que por tanto hay probabilidades de acertar y de fallar en el diagnóstico de la enfermedad. Si el estado de enfermedad de los pacientes se determina de forma objetiva mediante un gold estándar, si a un paciente enfermo se le aplica el test y éste da positivo, se está ante un acierto; a este acierto se le denomina verdadero positivo. Por contra, si el test da un resultado negativo estando el paciente enfermo, se está ante un fallo; a este fallo se le denomina falso negativo.

A continuación se explican una serie de medidas de bondad de un test diagnóstico, que hacen referencia a las probabilidades de tales sucesos.

1.1.1. Sensibilidad y especificidad

En la literatura médica, la exactitud discriminadora de un test diagnóstico es comúnmente medida por las probabilidades condicionadas de clasificar correctamente un paciente enfermo, denominada sensibilidad o tasa de verdaderos positivos y denotada por $P(T|D)$, TPR , π o r , y de clasificar correctamente un paciente sano, denominada especificidad o tasa de verdaderos negativos y denotada por $P(\bar{T}|\bar{D})$, TNR , ν o s . Tanto la sensibilidad como la especificidad de un test diagnóstico son probabilidades de aciertos. Al acierto al que hace referencia la sensibilidad se le denomina verdadero positivo (TP) y al acierto al que hace referencia la especificidad se le denomina verdadero negativo (TN). Se verifica que la suma de las probabilidades de un verdadero positivo y de un falso negativo es la unidad,

$$P(T|D) + P(\bar{T}|D) = 1. \quad (1.1)$$

Análogamente,

$$P(\bar{T}|\bar{D}) + P(T|\bar{D}) = 1. \quad (1.2)$$

A $P(\bar{T}|D) = 1 - P(T|D)$ se le llama probabilidad de falso negativo (FNR) y a $P(T|\bar{D}) = 1 - P(\bar{T}|\bar{D})$ se le llama probabilidad de falso positivo (FPR).

1.1.2. Valores predictivos positivo y negativo

Desde el punto de vista de la práctica clínica las medidas más interesantes para la interpretación de un test diagnóstico son el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo definidos como $VPP = P(D|T)$ y $VPN = P(\bar{D}|\bar{T})$, respectivamente. Aplicando el Teorema de Bayes se obtiene que:

$$P(D|T) = \frac{P(D)P(T|D)}{P(D)P(T|D) + P(\bar{D})P(T|\bar{D})} \quad (1.3)$$

$$P(\bar{D}|\bar{T}) = \frac{P(\bar{D})P(\bar{T}|\bar{D})}{P(\bar{D})P(\bar{T}|\bar{D}) + P(D)P(\bar{T}|D)}. \quad (1.4)$$

Los valores predictivos presentan el problema de que dependen de la prevalencia de la enfermedad y no sólo de la calidad del test diagnóstico. Es claro que cuanto más alta sea la prevalencia mayor será el valor predictivo positivo, y cuanto más baja sea la prevalencia mayor será el valor predictivo negativo. En la Figura 1.1 se observa la evolución del valor predictivo positivo (*VPP*) y del valor predictivo negativo (*VPN*) de un test con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 75% (test con valores bastante comunes).

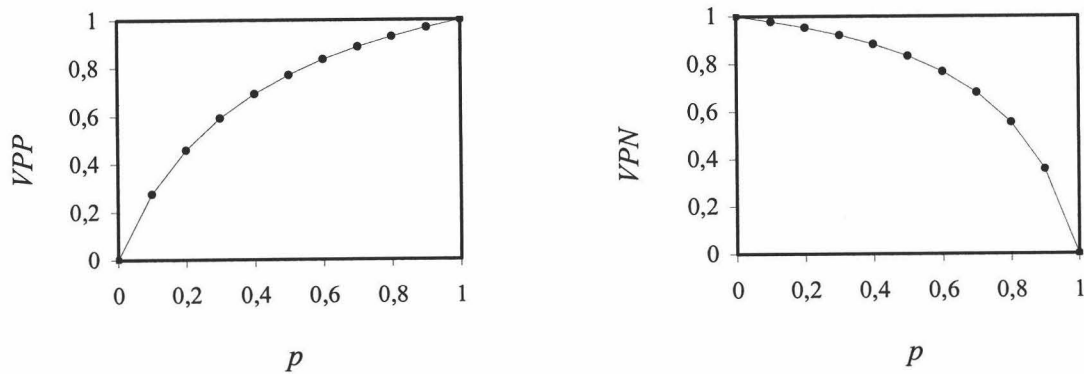


Figura 1.1. Valores predictivos

1.1.3. Ganancias del positivo y del negativo

La ganancia del positivo se define como

$$GP = P(D|T) - P(D), \quad (1.5)$$

y representa lo que aporta el test más allá de la prevalencia, estando su rango de valores entre cero y uno. La ganancia del positivo también tiene sentido en términos relativos, expresando el porcentaje de incremento que proporciona el test diagnóstico frente a la prevalencia con respecto al incremento máximo posible,

$$GPR = \frac{P(D|T) - P(D)}{P(\bar{D})}. \quad (1.6)$$

De forma análoga se define la ganancia del negativo en términos absoluto y relativo como

$$GN = P(\bar{D}|\bar{T}) - P(\bar{D}) \quad (1.7)$$

$$GNR = \frac{P(\bar{D}|\bar{T}) - P(\bar{D})}{P(D)}. \quad (1.8)$$

1.1.4. Razón de verosimilitudes

Otra medida de la bondad de un test diagnóstico viene dada por el enfoque de la razón de verosimilitudes. Este enfoque responde a la cuestión: ¿si el test da un resultado positivo, cuántas veces es mayor la probabilidad de tener la enfermedad que de no tenerla?, es decir, ¿cuál es la odds del test para que el paciente tenga la enfermedad?. Se define la odds a posteriori como

$$\frac{P(D|T)}{P(\bar{D}|T)} = \frac{P(D)}{P(\bar{D})} \cdot \frac{P(T|D)}{P(T|\bar{D})}, \quad (1.9)$$

siendo $\frac{P(D)}{P(\bar{D})}$ la odds a priori y $\frac{P(T|D)}{P(T|\bar{D})}$ la razón de verosimilitudes. Sus rangos de valores se encuentran entre cero e infinito.

Si el resultado del test es negativo, entonces la odds a posteriori es

$$\frac{P(\bar{D}|\bar{T})}{P(D|\bar{T})} = \frac{P(\bar{D})}{P(D)} \cdot \frac{P(\bar{T}|\bar{D})}{P(\bar{T}|D)}. \quad (1.10)$$

Por tanto, las cantidades que incrementan la odds del positivo y la odds del negativo son, respectivamente, $\frac{P(T|D)}{P(T|\bar{D})}$ y $\frac{P(\bar{T}|\bar{D})}{P(\bar{T}|D)}$, cantidades que corresponden a la razón de la sensibilidad y a la razón de la especificidad.

El enfoque de la razón de verosimilitudes es el que más se utiliza en la actualidad.

1.1.5. Índice de Youden

Se define el índice de Youden como la suma de la sensibilidad y de la especificidad menos uno, es decir,

$$I = r + s - 1. \quad (1.11)$$

Este índice toma valores entre -1 y 1 y presenta la siguiente propiedad: cuando el test es independiente de la enfermedad, aspecto nada deseable en un test diagnóstico, entonces la sensibilidad y la especificidad son complementarias; es decir, si

$$P(D|T) = P(D) \Rightarrow \frac{P(D)P(T|D)}{P(D)P(T|D) + P(\bar{D})P(T|\bar{D})} = P(D), \quad (1.12)$$

y después de unos cálculos se obtiene $r+s=1$. El índice de Youden mide la discrepancia del test con la independencia, obteniéndose la máxima discrepancia cuando $P(D|T) = P(\bar{D}|\bar{T}) = 1$. En esta situación se habla de dependencia total. Si el test está relacionado con la enfermedad, entonces $P(D|T) \geq P(D)$ y $P(\bar{D}|\bar{T}) \geq P(\bar{D})$, obteniéndose que $r+s \geq 1$. Este resultado es sumamente importante, ya que si no se verifica, obliga a que uno de los dos sumandos tiene que ser forzosamente inferior a 0.5 y esto implicaría que el test falla más que una moneda que tenga probabilidad de cara 0.5 .

El índice de Youden tiene el inconveniente de una difícil interpretación al ser la suma de dos probabilidades de distinto condicionante menos una constante.

1.1.6. Índice de validez

Se define el índice de validez como la probabilidad de acertar en el diagnóstico,

$$P(\text{acertar}) = P[(D \cap T) \cup (\bar{D} \cap \bar{T})] = p(r-s) + s, \quad (1.13)$$

y depende de la sensibilidad, especificidad y prevalencia de la enfermedad. Si la sensibilidad es igual a la especificidad, el índice de validez es independiente de la prevalencia de la enfermedad.

1.1.7. Riesgo de error

Se define el riesgo de error (Bloch, 1997) de un test diagnóstico binario como

$$R = Lp(1-r) + L'(1-p)(1-s), \quad (1.14)$$

y se interpreta como la pérdida promedio que se comete al clasificar erróneamente a un sujeto, siendo L la pérdida que se comete cuando en un paciente enfermo el test da un resultado negativo y L' la pérdida cuando en un paciente sano el test da un resultado positivo. El valor del riesgo está comprendido entre cero e infinito.

1.1.8. Estadístico kappa del riesgo de error

Se define el estadístico kappa del riesgo de error (Bloch, 1997) de un test diagnóstico binario como

$$\kappa = \frac{R_I - R}{R_I - \min(R)}, \quad (1.15)$$

siendo el R_I el riesgo independiente, R el riesgo de error y $\min(R)$ el mínimo riesgo de error. El riesgo independiente se define como el riesgo de error cuando el test diagnóstico y el gold estándar son independientes, y viene dado por la expresión

$$R_I = L'(1-p)P_1 + Lp(1-P_1), \quad (1.16)$$

siendo p la prevalencia de la enfermedad, L y L' las pérdidas definidas en 1.1.7 y P_1 la probabilidad de que el test diagnóstico sea positivo. Como se ha comentado en 1.7 el valor mínimo del riesgo de error es cero, por lo que la ecuación (1.15) queda como

$$\kappa = \frac{R_I - R}{R_I} \quad (1.17)$$

interpretándose el estadístico kappa del riesgo de error como una medida de la discrepancia relativa entre el riesgo independiente y el riesgo de error.

El estadístico kappa del riesgo de error es una medida del riesgo con buenas propiedades. Cuando el riesgo vale cero, el estadístico kappa vale uno; si el riesgo es menor o igual que el riesgo independiente, el estadístico kappa es mayor o igual que cero; y menor o igual que cero si el riesgo es mayor o igual que el riesgo independiente.

1.1.9. Interpretación gráfica

De los resultados obtenidos al aplicar el test a los pacientes se obtiene la tabla 1.1, donde p la prevalencia, r la sensibilidad y s la especificidad. De esta tabla se obtienen las siguientes probabilidades:

$$\begin{aligned} P(T \cap D) &= rp, \quad P(T \cap \bar{D}) = q(1-s), \quad P(\bar{T} \cap D) = p(1-r) \\ P(\bar{T} \cap \bar{D}) &= qs, \quad P(D|T) = \frac{rp}{rp + (1-s)q}, \quad P(\bar{D}|\bar{T}) = \frac{sq}{sq + (1-r)p}. \end{aligned} \quad (1.18)$$

		Enfermedad		
		Presente (D)	Ausente (\bar{D})	
Test	Positivo (T)	rp	$(1-s)q$	$rp+(1-s)q$
	Negativo (\bar{T})	$(1-r)p$	sq	$(1-r)p+sq$
		p	q	

Tabla 1.1. Probabilidades obtenidas al aplicar un test binario a una muestra.

En la Figura 1.2 se representan en unos ejes cartesianos las distintas funciones de la tabla anterior en función de p , denotando a la sensibilidad por $y = rx$ y a la especificidad por $y = sx + (1 - s)$. En la recta $x = p$ están representados los valores de la tabla. El área del rectángulo ocupada por los verdaderos positivos, definida por un triángulo rectángulo de base la unidad y altura r , es $r/2$ y el área donde están los falsos negativos es $0.5 - r/2 = (1 - r)/2$. De forma análoga, el área ocupada por los verdaderos negativos es $s/2$ y la ocupada por los falsos positivos es $0.5 - s/2 = (1 - s)/2$. Por tanto, el área ocupada por los individuos clasificados correctamente es $r/2 + s/2 = (r + s)/2$, que no es más que $(I + 1)/2$, siendo I el índice de Youden. La Figura 1.2 también se puede realizar para los valores predictivos positivo y negativo.

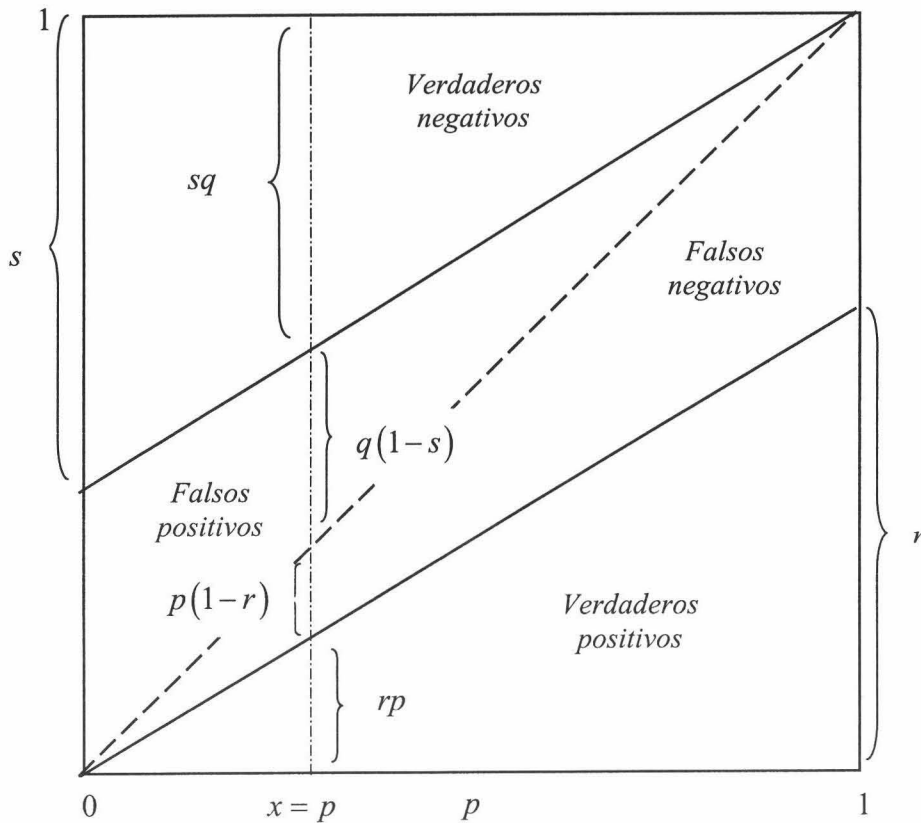


Figura 1.2. Interpretación gráfica.

También se puede representar gráficamente el índice de validez (Figura 1.3). El índice de validez, en función de p , es una línea recta. Si la sensibilidad es mayor que la especificidad, entonces la recta es de pendiente positiva, y si no, es de pendiente negativa. Si se dispone de dos tests diagnósticos para evaluar a los pacientes, tales que en el primero la sensibilidad es mayor que la especificidad ($r_1 > s_1$) y en el segundo la sensibilidad es menor que la especificidad ($r_2 < s_2$), el índice de validez del primer test será $p(r_1 - s_1) + s_1$ y el del segundo será $p(r_2 - s_2) + s_2$. Si ambos tests tienen la misma probabilidad de acertar, entonces $p(r_1 - s_1) + s_1 = p(r_2 - s_2) + s_2$, y despejando p de esta expresión se obtiene

$$p_c = \frac{s_2 - s_1}{(r_1 - r_2) + (s_2 - s_1)}, \quad (1.19)$$

lo que permite decidir que test diagnóstico es mejor para diagnosticar la enfermedad:

si $p > p_c \Rightarrow$ el primer test es mejor que el segundo

si $p < p_c \Rightarrow$ el segundo test es mejor que el primero.

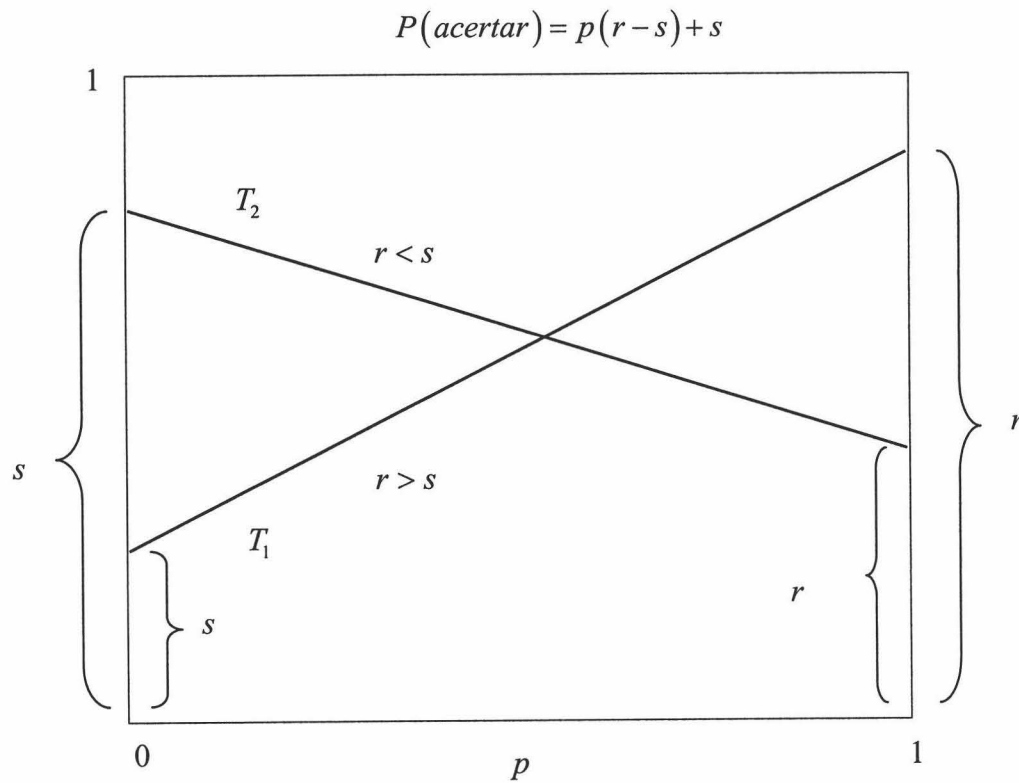


Figura 1.3. Índice de validez.

1.1.10. Estimaciones de parámetros de un test diagnóstico binario

La cuestión que se plantea en la estimación de los parámetros de los tests diagnósticos es que si bien los modelos probabilísticos son conocidos, en general las probabilidades involucradas en la práctica son desconocidas. Para resolver esta cuestión se dispone de una tabla de observaciones y a partir de ella se estiman los distintos parámetros involucrados. En su versión más general, se obtienen las tablas 1.1 y 1.2, a partir de las cuales se plantean los distintos problemas de estimación.

	D	\bar{D}	
T	a	b	$a+b$
\bar{T}	c	d	$c+d$
	$a+c$	$b+d$	n

Tabla 1.2. Frecuencias observadas al aplicar un test binario a una muestra.

1.1.10.1. Estimaciones de la sensibilidad y de la especificidad

A continuación se analiza la estimación de la sensibilidad y de la especificidad de un test diagnóstico a partir de una y de dos muestras.

1.1.10.1.1. Estimaciones con dos muestras

Si se consideran dos muestras de tamaños n_1 y n_2 , y a todos los individuos se les aplica el test, se obtiene la tabla 1.3.

	D	\bar{D}
T	a	b
\bar{T}	c	d
	n_1	n_2

Tabla 1.3. Frecuencias observadas al aplicar un test a dos muestras.

Es decir, se han considerado una muestra de tamaño n_1 de la que se conoce que a individuos están enfermos y otra muestra de tamaño n_2 de la que se conoce que d individuos están sanos. El propósito es estimar la sensibilidad y la especificidad del test.

a). Estimación de la sensibilidad

La sensibilidad del test es

$$P(T|D) = \frac{P(T \cap D)}{P(D)} = \frac{rp}{p} = r. \tag{1.20}$$

Condicionando en n_1 se tiene que $a \rightarrow B(n_1, r)$ y por tanto el estimador de r es $\hat{r} = a/n_1$, siendo su esperanza y varianza

$$E[\hat{r}] = E\left[\frac{a}{n_1}\right] = \frac{n_1 r}{n_1} = r \quad (1.21)$$

$$Var[\hat{r}] = Var\left[\frac{a}{n_1}\right] = \frac{n_1 r(1-r)}{n_1^2} = \frac{r(1-r)}{n_1}. \quad (1.22)$$

Por tanto, la estimación de la sensibilidad es la estimación de una proporción.

Una cuestión interesante es la estimación de la sensibilidad por un intervalo de confianza (r_1, r_2) tal que $P(r_1 \leq r \leq r_2) = 1 - \alpha$. A continuación se estudian tres tipos de intervalos de confianza.

a.1). Intervalo de confianza exacto (Clopper-Pearson)

El intervalo de confianza exacto se basa en la distribución binomial de a :

$$\begin{aligned} r_2 \text{ será el } r \text{ tal que } \sum_{h=0}^a P(B = h | r) &\leq \frac{\alpha}{2} \\ r_1 \text{ será el } r \text{ tal que } \sum_{h=a}^{n_1} P(B = h | r) &\leq \frac{\alpha}{2}. \end{aligned} \quad (1.23)$$

La solución a este problema es iterativa partiendo de un valor de r . Este intervalo se puede aproximar considerando la expresión

$$P(B \leq x) = 1 - P\left(F(2(x+1); 2(n-x)) < \frac{n-x}{x+1} \frac{p}{1-p}\right), \quad (1.24)$$

por lo que para r_2 se tiene

$$\frac{\alpha}{2} = P(B \leq a) = 1 - P\left(F(2(a+1); 2(n_1-a)) < \frac{n_1-a}{a+1} \frac{r_2}{1-r_2}\right), \quad (1.25)$$

y por tanto

$$\begin{aligned} P\left(F(2(a+1); 2(n_1-a)) < \frac{n_1-a}{a+1} \frac{r_2}{1-r_2}\right) &= 1 - \frac{\alpha}{2} \Rightarrow \\ F_{1-\frac{\alpha}{2}}(2(a+1); 2(n_1-a)) &= F_2 = \frac{n_1-a}{a+1} \frac{r_2}{1-r_2} \Rightarrow \end{aligned} \quad (1.26)$$

$$\begin{aligned} F_2(a+1)(1-r_2) &= (n_1-a)r_2 \Rightarrow \\ F_2(a+1) &= (n_1-a)r_2 + F_2(a+1)r_2. \end{aligned}$$

Despejando r_2 de la ecuación (1.26) se obtiene

$$\hat{r}_2 = \frac{F_2(a+1)}{(n_1 - a) + F_2(a+1)}. \quad (1.27)$$

Para r_1 se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{\alpha}{2} &= P(B \geq a) = 1 - P(B < a) = 1 - P(B \leq a-1) = \\ &P\left(F(2a; 2(n_1 - a + 1)) < \frac{n_1 - a + 1}{a} \frac{r_1}{1 - r_1}\right), \end{aligned} \quad (1.28)$$

entonces

$$F_{\frac{\alpha}{2}}(2a; 2(n_1 - a + 1)) = \frac{n_1 - a + 1}{a} \frac{r_1}{1 - r_1}, \quad (1.29)$$

y como

$$F_{1-\frac{\alpha}{2}}(2(n_1 - a + 1); 2a) = F_1^{-1}\left(\frac{n_1 - a + 1}{a} \frac{r_1}{1 - r_1}\right) \Rightarrow F_1(n_1 - a + 1)r_1 = a(1 - r_1), \quad (1.30)$$

despejando r_1 en (1.30), el estimador de r_1 es

$$\hat{r}_1 = \frac{a}{a + F_1(n_1 - a + 1)}. \quad (1.31)$$

Newcombe (1998) demostró que este intervalo de confianza para la sensibilidad es el mejor.

Un caso especialmente interesante es aquel en el que $n_1 = a$, es decir, el tamaño de la muestra coincide con el número de individuos enfermos, y por tanto no hay ningún sujeto enfermo con resultado del test negativo. Las ecuaciones son:

$$\sum_{h=0}^{n_1} P(B = h | r) = \sum_{h=0}^{n_1} \binom{n_1}{h} r^h (1-r)^{n_1-h}, \quad (1.32)$$

que para $\forall r$ siempre vale 1, entonces $r_2 = 1$, y

$$\sum_{h=n_1}^{n_1} P(B = h | r) = \sum_{h=n_1}^{n_1} \binom{n_1}{n_1} r^{n_1} (1-r)^{n_1-n_1} = r^{n_1} = \alpha \Rightarrow r_1 = \alpha^{\frac{1}{n_1}}, \quad (1.33)$$

que se puede aproximar desarrollando en series de Taylor, esto es:

$$\alpha^{\frac{1}{n_1}} = 1 + \frac{\ln \alpha}{n_1} + \frac{(\ln \alpha)^2}{2n_1^2} + \dots \Rightarrow \alpha^{\frac{1}{n_1}} \approx 1 + \frac{\ln \alpha}{n_1}. \quad (1.34)$$

Tomando $\alpha = 0.05$ en la ecuación (1.34) y sustituyendo en la ecuación (1.33) queda

$$r_1 \approx 1 + \frac{\ln 0.05}{n_1} \approx \frac{n_1 - 3}{n_1} \quad (1.35)$$

siendo

$$r_2 = \frac{3}{n_1}. \quad (1.36)$$

a.2). Intervalo de confianza aproximado a la Normal

Como $B(n_1, r) \rightarrow N(n_1 r, \sqrt{n_1 r(1-r)})$ para $n_1 r > 5$ y $n_1(1-r) > 5$, entonces

$$\frac{a - n_1 r}{\sqrt{n_1 r(1-r)}} \rightarrow N(0,1), \quad (1.37)$$

por lo que

$$P\left(-z_{\frac{\alpha}{2}} \leq \frac{a - n_1 r}{\sqrt{n_1 r(1-r)}} \leq z_{\frac{\alpha}{2}}\right) = 1 - \alpha, \quad (1.38)$$

y el intervalo de confianza a nivel $100(1-\alpha)\%$ es

$$r \in \frac{1}{n_1 + z_\alpha^2} \left((a \pm 0.5) + \frac{z_\alpha^2}{2} \pm z_\alpha \sqrt{\frac{z_\alpha^2}{4} + \frac{(a \pm 0.5)(n_1 - a \pm 0.5)}{n_1}} \right) \quad (1.39)$$

con z_α el valor tal que $P(|Z| \geq z_\alpha) = \alpha$, $Z \rightarrow N(0,1)$. Este intervalo es válido para a y $n_1 - a$ mayores que 5.

a.3). Intervalo de confianza más aproximado

En las mismas condiciones anteriores,

$$\hat{r} = \frac{a}{n_1} \rightarrow N\left(r, \sqrt{\frac{r(1-r)}{n_1}}\right), \quad (1.40)$$

por lo que

$$\frac{\hat{r} - r}{\sqrt{\frac{r(1-r)}{n_1}}} \rightarrow N(0,1), \quad (1.41)$$

y por el Teorema de Slutsky se tiene que

$$\frac{\hat{r} - r}{\sqrt{\frac{\hat{r}(1-\hat{r})}{n_1}}} \xrightarrow{d} N(0,1). \quad (1.42)$$

Por tanto el intervalo de confianza, con corrección por continuidad, a nivel $100(1-\alpha)\%$ es

$$r \in \hat{r} \pm \left(z_{\alpha} \sqrt{\frac{\hat{r}(1-\hat{r})}{n_1}} + \frac{1}{2n_1} \right). \quad (1.43)$$

Este intervalo de confianza es válido siempre que a y $n_1 - a$ sean mayores que 20, e incluso es válido para el caso en el que r no esté muy cercano a cero.

b). Estimación de la especificidad

Para la estimación de la especificidad se utiliza el mismo planteamiento hecho para la sensibilidad, solamente hay que sustituir d por a y n_1 por n_2 .

1.1.10.1.2. Estimaciones con una única muestra

Si se dispone de una muestra aleatoria de la población, las frecuencias absolutas de cada una de las casillas de la tabla 2×2 son la realización de una distribución multinomial, por lo que condicionando en los totales de columnas el valor a es la realización de una binomial, y por tanto todo lo comentado anteriormente es válido, tanto para la sensibilidad como para la especificidad.

1.1.10.2. Estimaciones de los valores predictivos positivo y negativo

A continuación se analiza la estimación de los valores predictivos positivo y negativo a partir de una y de dos muestras.

1.1.10.2.1. Estimaciones con una muestra

Si se dispone de una única muestra de individuos de la población clasificada en función de la presencia o ausencia de la enfermedad y del resultado del test, condicionando a los valores totales se tienen para cada una de las casillas de la tabla una distribución binomial, por lo que se aplica el mismo método que se ha utilizado en el caso de la sensibilidad y la especificidad.

El problema que se presenta es que este tipo de muestreo difícilmente se plantea en la práctica y además da lugar a algunos problemas ya que en ese caso la estimación de la prevalencia suele ser pequeña como es lógico, por lo que se consigue poca precisión.

1.1.10.2.2. Estimaciones con dos muestras

Las estimaciones de los valores predictivos positivo y negativo a partir de dos muestras se pueden realizar fijando los totales de filas o bien fijando los totales de columnas.

a). Fijando los totales de filas

Una primera situación consiste en tomar una muestra en la que el test haya sido positivo y otra muestra en la que el test haya sido negativo. Esta situación no es nada frecuente, pero en términos teóricos no es despreciable. Se tiene en este caso el mismo problema planteado en un principio y se obtienen los valores predictivos positivo y negativo por el procedimiento ya visto.

b). Fijando los totales de columnas

En este caso se pueden estimar la sensibilidad y la especificidad como ya se ha visto anteriormente, pero sin embargo la prevalencia de la enfermedad no sería estimable ya que el cociente n_1/n_2 no es un estimador de la prevalencia pues los tamaños muestrales n_1 y n_2 han sido elegidos de antemano. Sin embargo esta situación puede emplearse si se puede conocer una estimación de la prevalencia que sea independiente de las estimaciones de la sensibilidad y de la especificidad. Si esto es así, se puede obtener un intervalo de confianza para el valor predictivo positivo,

$$VPP = \frac{pr}{pr + (1-s)q} = \frac{1}{1 + \frac{(1-s)q}{pr}} = \frac{1}{1 + \omega}, \quad (1.44)$$

con lo que se ha expresado el valor predictivo positivo en función de una cantidad que está relacionada con la odds ratio. Como ω es una función de las probabilidades y éstas son asintóticamente normales, también lo son funciones de ellas y por tanto se puede obtener un intervalo de confianza para ω . Este intervalo de confianza va a estar dado en

función del estimador \hat{p} basado en una muestra de tamaño n_0 y de los estimadores \hat{r} y \hat{s} obtenidos a partir de muestras de tamaños n_1 y n_2 . Por tanto,

$$\omega = \frac{(1-s)q}{pr} = \frac{(1-s)}{r} \left(\frac{1}{p} - 1 \right) \Rightarrow \hat{\omega} = \frac{(1-\hat{s})}{\hat{r}} \left(\frac{1}{\hat{p}} - 1 \right) \Rightarrow \log \hat{\omega} = \log \left(\frac{1-\hat{s}}{\hat{r}} \right) + \log \left(\frac{1}{\hat{p}} - 1 \right) \quad (1.45)$$

y aplicando el método delta se obtiene que

$$\log \hat{\omega} \rightarrow N(E(\log \hat{\omega}), Var(\log \hat{\omega})), \quad (1.46)$$

siendo la esperanza de $\log \hat{\omega}$

$$E(\log \hat{\omega}) \approx \log \left(\frac{1-s}{r} \right) \left(\frac{1}{p} - 1 \right) \approx \log \omega \quad (1.47)$$

y su varianza

$$\begin{aligned} V = Var(\log \hat{\omega}) &= Var(\log \hat{r}) + Var(\log(1-\hat{s})) + Var\left(\log\left(\frac{1}{\hat{p}} - 1\right)\right) \approx \\ &\frac{Var(\hat{r})}{r^2} + \frac{Var(1-\hat{s})}{(1-s)^2} + \frac{Var(\hat{p})}{p^2(1-p)^2} = \frac{r(1-r)}{n_1 r^2} + \frac{s(1-s)}{n_2 s^2} + \frac{p(1-p)}{n_0 p^2 (1-p)^2}, \end{aligned} \quad (1.48)$$

siendo el estimador de V

$$\hat{V} \approx \frac{1-\hat{r}}{n_1 \hat{r}} + \frac{\hat{s}}{n_2 (1-\hat{s})} + \frac{1}{n_0 \hat{p} (1-\hat{p})}. \quad (1.49)$$

Finalmente,

$$\frac{\log \hat{\omega} - \log \omega}{\sqrt{\hat{V}}} \rightarrow N(0,1), \quad (1.50)$$

y al obtener el intervalo de confianza para ω se obtiene también el intervalo de confianza para el valor predictivo positivo.

De forma análoga se obtiene un intervalo de confianza para el valor predictivo negativo,

$$VPN = \frac{sq}{sq + (1-r)p} = \frac{1}{1 + \frac{(1-r)p}{sq}} = \frac{1}{1 + \omega'}, \quad (1.51)$$

$$\omega' = \frac{1-r}{s} \frac{p}{1-p} = \frac{1-r}{s} \frac{1-q}{q} = \left(\frac{1-r}{s} \right) \left(\frac{1}{q} - 1 \right), \quad (1.52)$$

y suponiendo que los estimadores de r y de s están basados en muestras de tamaño n_1 y n_2 y que el estimador de q está basado en una muestra de tamaño n_0 , se tiene que

$$E(\log \hat{\omega}') \approx \log\left(\frac{1-r}{s}\right)\left(\frac{1}{q}-1\right) = \log \omega', \quad (1.53)$$

$$\hat{V}' \approx \frac{\hat{r}}{n_1(1-\hat{r})} + \frac{1-\hat{s}}{n_2\hat{s}} + \frac{1}{n_0\hat{p}(1-\hat{p})}, \quad (1.54)$$

y

$$\frac{\log \hat{\omega}' - \log \omega'}{\sqrt{\hat{V}'}} \rightarrow N(0,1). \quad (1.55)$$

1.1.10.3. Estimación de la prevalencia

La estimación de la prevalencia de una enfermedad se puede realizar a partir de una muestra aleatoria simple o a través de un cribaje.

1.1.10.3.1. Estimación de la prevalencia a partir de una muestra aleatoria simple

La estimación de la prevalencia a partir de una muestra aleatoria simple de tamaño n es muy sencilla. Para ello se identifica el número de los individuos, x , de la muestra que tienen la enfermedad, por lo que $x \rightarrow B(n, p)$ siendo p la prevalencia, entonces

$$\hat{p} = \frac{x}{n}. \quad (1.56)$$

En la práctica esta estimación se utiliza muy poco.

1.1.10.3.2. Estimación de la prevalencia a través de un cribaje

Si se considera un esquema de muestreo en el que se toma una muestra aleatoria de la población con n individuos y a todos ellos se les aplica el test diagnóstico. De entre los individuos que han dado un resultado positivo del test se elige una muestra aleatoria de tamaño n'_T a los que se les diagnostica a fondo la enfermedad, por lo que habrá n'_{TD} individuos enfermos y $n'_{T\bar{D}}$ individuos sanos. El mismo procedimiento se aplica a los individuos que han dado un resultado negativo del test. Este esquema se representa en la Figura 1.4. En esta situación, la prevalencia de la enfermedad viene dada por

$$p = P(D) = P((T \cap D) \cup (\bar{T} \cap D)) = P(T)P(D|T) + P(\bar{T})P(D|\bar{T}) \quad (1.57)$$

y su estimador es

$$\hat{p} = \frac{n_T n'_{TD}}{n n'_T} + \frac{n_{\bar{T}} n'_{\bar{T}D}}{n n'_{\bar{T}}} \quad (1.58)$$

Utilizando el método delta, el estimador de la varianza de (1.58) es

$$\widehat{Var}(\hat{p}) \approx \frac{\left(\frac{n_T}{n}\right)^2 \frac{n'_{TD}}{n'_T} \left(1 - \frac{n'_{TD}}{n'_T}\right)}{n'_T} + \frac{\left(\frac{n_{\bar{T}}}{n}\right)^2 \frac{n'_{\bar{T}D}}{n'_{\bar{T}}} \left(1 - \frac{n'_{\bar{T}D}}{n'_{\bar{T}}}\right)}{n'_{\bar{T}}} + \frac{\left(\frac{n'_{TD}}{n'_T} - \frac{n'_{\bar{T}D}}{n'_{\bar{T}}}\right)^2 \frac{n_T n_{\bar{T}}}{n}}{n} \quad (1.59)$$

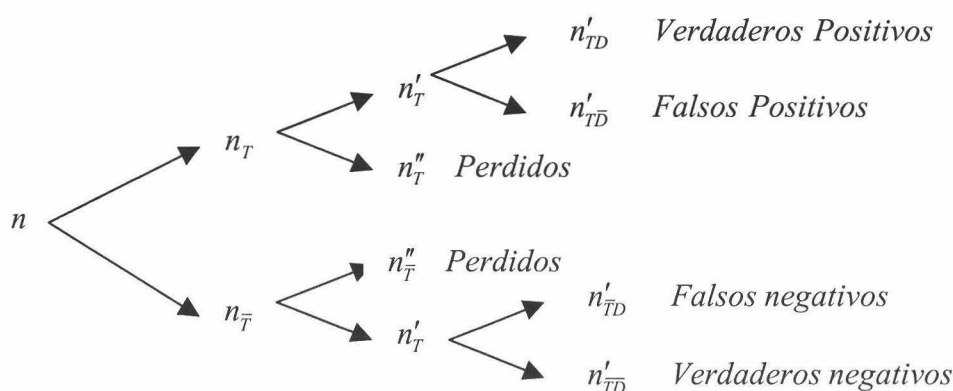


Figura 1.4. Cribaje

1.1.11. Comparación de los parámetros de un test diagnóstico binario

La comparación de los parámetros de un test diagnóstico binario se puede realizar utilizando dos muestras independientes o bien dos muestras apareadas.

1.1.11.1. Comparación con dos muestras independientes

Sean dos muestras aleatorias de tamaños n_1 y n_2 extraídas de dos poblaciones independientes que han sido clasificadas en función de la presencia o ausencia de una enfermedad y del resultado de dos tests T_1 y T_2 , respectivamente. Los resultados aparecen en la tabla 1.4.

Un contraste para comparar la sensibilidad de los dos tests es

$$\left. \begin{array}{l} H_0 : r_1 = r_2 \\ H_1 : r_1 \neq r_2 \end{array} \right\} \Rightarrow z_{\text{exp}} = \frac{\left| \frac{a_1}{a_1 + c_1} - \frac{a_2}{a_2 + c_2} \right| - \frac{\text{Max}(a_1 + c_1, a_2 + c_2)}{2}}{\sqrt{\frac{(a_1 + a_2)(c_1 + c_2)}{(a_1 + c_1 + a_2 + c_2)^2} \left(\frac{1}{a_1 + c_1} + \frac{1}{a_2 + c_2} \right)}} \rightarrow N(0,1), \quad (1.60)$$

y para comparar la especificidad

$$\left. \begin{array}{l} H_0 : s_1 = s_2 \\ H_1 : s_1 \neq s_2 \end{array} \right\} \Rightarrow z_{\text{exp}} = \frac{\left| \frac{a_1}{a_1+b_1} - \frac{a_2}{a_2+b_2} \right| - \frac{\text{Max}(a_1+b_1, a_2+b_2)}{2}}{\sqrt{\frac{(a_1+a_2)(b_1+b_2)}{(a_1+b_1+a_2+b_2)^2} \left(\frac{1}{a_1+b_1} + \frac{1}{a_2+b_2} \right)}} \rightarrow N(0,1). \quad (1.61)$$

	<i>D</i>	\bar{D}	
T_1	a_1	b_1	
\bar{T}_1	c_1	d_1	
	n_{11}	n_{21}	n_1

	<i>D</i>	\bar{D}	
T_2	a_2	b_2	
\bar{T}_2	c_2	d_2	
	n_{12}	n_{22}	n_2

	+	-	
T_1	a_1	c_1	n_{11}
T_2	a_2	c_2	n_{12}

Tabla 1.4. Frecuencias observadas al aplicar dos tests a dos muestras.

1.1.11.2. Comparación con dos muestras apareadas

Si a los sujetos de una muestra aleatoria de tamaño n se les aplican dos tests diagnósticos, T_1 y T_2 , las frecuencias obtenidas se presentan en la tabla 1.5, y el modelo teórico que subyace es el que aparece en la tabla 1.6. De este modelo se tiene que la 8-upla de valores n_{ij} , $i = 0,1$ $j = 1, \dots, 4$, es la realización de una multinomial, de manera que la probabilidad de esa realización es

$$n! \prod_{i=0}^1 \prod_{j=1}^4 \frac{p_{ij}^{n_{ij}}}{n_{ij}!}. \quad (1.62)$$

La sensibilidad y especificidad del test T_1 son

$$r_1 = \frac{p_{11} + p_{12}}{p} \quad (1.63)$$

y

$$s_1 = \frac{p_{03} + p_{04}}{q}, \quad (1.64)$$

respectivamente; y del test T_2

$$r_2 = \frac{p_{11} + p_{13}}{p} \quad (1.65)$$

y

$$s_2 = \frac{p_{02} + p_{04}}{q}. \quad (1.66)$$

El contraste de hipótesis de la igualdad de las dos sensibilidades es

$$\begin{aligned} H_0 : r_1 = r_2 &\Leftrightarrow H_0 : p_{11} + p_{12} = p_{11} + p_{13} \Leftrightarrow H_0 : p_{12} = p_{13} \\ H_1 : r_1 \neq r_2 &\Leftrightarrow H_1 : p_{11} + p_{12} \neq p_{11} + p_{13} \Leftrightarrow H_1 : p_{12} \neq p_{13} \end{aligned} \quad (1.67)$$

Condicionando en los pares discordantes (+-, -+) si $p_{12} = p_{13} \Rightarrow p_{12} = p_{13} = 0.5$ y el contraste de hipótesis es

$$\begin{aligned} H_0 : p_{12} &= 0.5 \\ H_1 : p_{12} &\neq 0.5 \end{aligned} \quad (1.68)$$

es decir,

$$n_{12} \xrightarrow{H_0} B(n_{12} + n_{13}, 0.5), \quad (1.69)$$

y por tanto $P_1 = P(B \leq n_{12} | p = 0.5)$ y $P_2 = P(B \geq n_{21} | p = 0.5)$, siempre suponiendo, sin pérdida de generalidad, que $n_{12} < n_{21}$.

También se puede aplicar el siguiente test de hipótesis aproximado

$$\left. \begin{aligned} H_0 : p_{12} &= 0.5 \\ H_1 : p_{12} &\neq 0.5 \end{aligned} \right\} \Rightarrow z_{\text{exp}} = \frac{|\hat{p} - 0.5|}{\sqrt{\frac{1}{4n}}} \xrightarrow{n > 10} N(0,1), \quad (1.70)$$

y como el estimador de p_{12} es

$$\hat{p}_{12} = \frac{n_{12}}{n_{12} + n_{13}}, \quad (1.71)$$

sustituyendo la expresión (1.71) en (1.70) se obtiene

$$z_{\text{exp}} = \frac{\left| \frac{n_{12}}{n_{12} + n_{13}} - \frac{1}{2} \right|}{\sqrt{\frac{1}{4(n_{12} + n_{13})}}} = \frac{|n_{12} - n_{13}|}{\sqrt{(n_{12} + n_{13})}} \xrightarrow{n_{12} + n_{13} > 10} N(0,1), \quad (1.72)$$

y además se verifica que

$$z_{\text{exp}}^2 = \chi_{\text{exp}}^2 = \frac{(n_{12} - n_{13})^2}{(n_{12} + n_{13})} \rightarrow \chi_1^2, \quad (1.73)$$

que es el test de McNemar.

T_1	T_2	D	\bar{D}	Total
+	+	n_{11}	n_{01}	$n_{.1}$
+	-	n_{12}	n_{02}	$n_{.2}$
-	+	n_{13}	n_{03}	$n_{.3}$
-	-	n_{14}	n_{04}	$n_{.4}$
Total		$n_{1.}$	$n_{0.}$	n

Tabla 1.5. Frecuencias observadas al aplicar dos tests a una muestra.

T_1	T_2	D	\bar{D}
+	+	p_{11}	p_{01}
+	-	p_{12}	p_{02}
-	+	p_{13}	p_{03}
-	-	p_{14}	p_{04}
		p	q

Tabla 1.6. Probabilidades teóricas cuando se aplican dos tests a una muestra.

De forma análoga, el contraste para la igualdad de las especificidades es

$$\begin{aligned} H_0 : s_1 = s_2 &\Leftrightarrow H_0 : p_{03} + p_{04} = p_{02} + p_{04} \Leftrightarrow H_0 : p_{03} = p_{02} \\ H_1 : s_1 \neq s_2 &\Leftrightarrow H_1 : p_{03} + p_{04} \neq p_{02} + p_{04} \Leftrightarrow H_1 : p_{03} \neq p_{02} \end{aligned} \quad (1.74)$$

$$z_{\text{exp}} = \frac{|n_{03} - n_{02}| - 1}{\sqrt{(n_{03} + n_{02})}} \xrightarrow{n_{03} + n_{02} > 10} N(0,1). \quad (1.75)$$

De la misma forma que se han obtenido contrastes de hipótesis para la igualdad de las sensibilidades y de las especificidades (Bennett, 1972), se pueden deducir contrastes para la igualdad de los valores predictivos positivo y negativo,

$$VPP_1 = \frac{p_{11} + p_{12}}{p_{11} + p_{12} + p_{01} + p_{02}} \quad (1.76)$$

y

$$VPN_1 = \frac{p_{03} + p_{04}}{p_{13} + p_{14} + p_{03} + p_{04}} \quad (1.77)$$

para el test T_1 , y

$$VPP_2 = \frac{p_{11} + p_{13}}{p_{11} + p_{13} + p_{01} + p_{03}} \quad (1.78)$$

y

$$VPN_1 = \frac{p_{02} + p_{04}}{p_{12} + p_{14} + p_{02} + p_{04}} \quad (1.79)$$

para el test T_2 . Un contraste para la igualdad de los valores predictivos positivos es

$$\begin{aligned} H_0 : VPP_1 = VPP_2 &\Leftrightarrow H_0 : (p_{11} + p_{12})(p_{01} + p_{03}) = (p_{11} + p_{13})(p_{01} + p_{02}) \\ H_1 : VPP_1 \neq VPP_2 &\Leftrightarrow H_1 : (p_{11} + p_{12})(p_{01} + p_{03}) \neq (p_{11} + p_{13})(p_{01} + p_{02}) \end{aligned} \quad (1.80)$$

Esta hipótesis no es una combinación lineal de las p_{ij} , por lo que el test no es inmediato. Un estadístico apropiado para este contraste es

$$\chi^2_{\text{exp}} = \sum_{i=0}^1 \sum_{j=1}^4 \frac{(n_{ij} - n\hat{p}_{ij})^2}{n\hat{p}_{ij}} \quad (1.81)$$

Para obtener este estadístico para la hipótesis nula, se utiliza el siguiente teorema.

Teorema 1.1. (Bennett, 1972)

Sean $n = (n_1, \dots, n_s)$ y $p = (p_1, \dots, p_s)$, con $\sum_i n_i = n$ y $\sum_i p_i = 1$, vectores de frecuencias observadas y probabilidades, respectivamente, con distribución multinomial

$$n! \left(\prod_i \frac{p_i^{n_i}}{n_i!} \right) \quad (1.82)$$

y las probabilidades p_i están sujetas a $(c-1)$ restricciones funcionales linealmente independientes $F_1(p) = 0, \dots, F_{c-1}(p) = 0$, teniendo las funciones F derivadas parciales continuas con respecto a cada uno de sus argumentos. Entonces, el estadístico χ^2 para contrastar H_0 frente a H_1 , definido como

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^s \frac{(n_i - n\hat{p}_i)^2}{n\hat{p}_i} \quad (1.83)$$

basado en las estimaciones \hat{p} máximo verosímiles de una distribución multinomial, se distribuye asintóticamente según una distribución χ^2 con $(c-1)$ grados de libertad.

Demostración

Sean

$$a_{ri} = \left(\frac{\partial F_r(p)}{\partial p_i} \right)_{\frac{1}{n}} \quad r, t = 1, \dots, c-1 \quad (1.84)$$

$$\frac{1}{n} \mathbf{n} = \left(\frac{1}{n} n_1, \dots, \frac{1}{n} n_s \right) \quad (1.85)$$

y $S = [s_{rt}]$, $l = (l_1, \dots, l_{c-1})$, definidos como $s_{rt} = \sum_i n_i a_{ri} a_{ti}$ y $l_r = F_r \left(\frac{1}{n} \mathbf{n} \right)$, entonces $n l S^{-1} l' \rightarrow \chi_1^2$.

Aplicando este teorema, se obtiene

$$F_1(p) = (p_{11} + p_{12})(p_{01} + p_{03}) - (p_{11} + p_{13})(p_{01} + p_{02}) = 0 \quad (1.86)$$

$$F_2(p) = \sum_i \sum_j p_{ij} - 1 = 0 \quad (1.87)$$

y el estadístico de contraste es

$$\chi^2 = \frac{(a_1 b_2 - a_2 b_1)^2}{(a_1 b_2^2 - 2n_{11} b_1 b_2 + a_2 b_1^2 + b_1 a_2^2 - 2n_{01} a_1 a_2 + b_2 a_1^2)} \rightarrow \chi_1^2, \quad (1.88)$$

siendo $a_1 = (n_{11} + n_{12})$, $a_2 = (n_{11} + n_{13})$, $b_1 = (n_{01} + n_{02})$ y $b_2 = (n_{01} + n_{03})$.

Para los valores predictivos negativos el contraste de hipótesis es

$$\begin{aligned} H_0 : VPN_1 = VPN_2 &\Leftrightarrow H_0 : (p_{12} + p_{14})(p_{03} + p_{04}) = (p_{13} + p_{14})(p_{02} + p_{04}) \\ H_1 : VPN_1 \neq VPN_2 &\Leftrightarrow H_1 : (p_{12} + p_{14})(p_{03} + p_{04}) \neq (p_{13} + p_{14})(p_{02} + p_{04}) \end{aligned} \quad (1.89)$$

$$\chi^2 = \frac{(a_1 b_2 - a_2 b_1)^2}{(a_1 b_2^2 - 2n_{11} b_1 b_2 + a_2 b_1^2 + b_1 a_2^2 - 2n_{01} a_1 a_2 + b_2 a_1^2)} \rightarrow \chi_1^2, \quad (1.90)$$

siendo $a_1 = (n_{12} + n_{14})$, $a_2 = (n_{13} + n_{14})$, $b_1 = (n_{02} + n_{04})$ y $b_2 = (n_{03} + n_{04})$.

1.1.12. Estimación del riesgo de error y comparación de los riesgos de error de dos tests binarios con una muestra

Cuando dos tests diagnósticos binarios se aplican a los mismos individuos de una muestra aleatoria se obtiene la tabla de frecuencias 1.7, y en términos de probabilidades se obtiene la tabla 1.8. De la tabla 1.8 se obtiene que $P_{1,0} = P_{1..} - P_{1,1}$ y $P_{0,1} = p - P_{1,1}$. El riesgo de error del test T_1 se puede escribir como

$$R_1 = L'(P_1 - P_{1,1}) + L(p - P_{1,1}) \tag{1.91}$$

y

$$P_{1,1} = \frac{(L'P_{1..} + Lp - R_1)}{(L' + L)}. \tag{1.92}$$

De la misma forma, para el test T_2

$$R_2 = L'(P_{1.} - P_{1,1}) + L(p - P_{1,1}) \tag{1.93}$$

y

$$P_{1,1} = \frac{(L'P_{1.} + Lp - R_2)}{(L' + L)}. \tag{1.94}$$

Los estimadores máximo verosímiles de p , $P_{1..}$, $P_{1.}$, R_1 y R_2 son

$$\hat{p} = \frac{n_{1..}}{n}, \quad \hat{P}_{1..} = \frac{n_{1..}}{n}, \quad \hat{P}_{1.} = \frac{n_{1.}}{n}, \tag{1.95}$$

$$\hat{R}_1 = L' \frac{n_{1,0}}{n} + L \frac{n_{0,1}}{n}, \tag{1.96}$$

y

$$\hat{R}_2 = L' \frac{n_{1,0}}{n} + L \frac{n_{0,1}}{n}. \tag{1.97}$$

	T_1		\bar{T}_1		
	T_2	\bar{T}_2	T_2	\bar{T}_2	
D	n_{111}	n_{101}	n_{011}	n_{001}	$n_{..1}$
\bar{D}	n_{110}	n_{100}	n_{010}	n_{000}	$n_{..0}$
	$n_{11.}$	$n_{10.}$	$n_{01.}$	$n_{00.}$	n

Tabla 1.7. Frecuencias observadas cuando dos tests binarios se aplican a una muestra.

Las varianzas de \hat{R}_1 y de \hat{R}_2 satisfacen las ecuaciones

$$nVar(\hat{R}_1) = (L')^2 P_{1\cdot0} + L^2 P_{0\cdot1} - R_1^2 \quad (1.98)$$

y

$$nVar(\hat{R}_2) = (L')^2 P_{1\cdot0} + L^2 P_{0\cdot1} - R_2^2 \quad (1.99)$$

respectivamente, y la covarianza entre \hat{R}_1 y \hat{R}_2 viene dada por la ecuación

$$nCov(\hat{R}_1, \hat{R}_2) = (L')^2 P_{110} + L^2 P_{001} - R_1 R_2. \quad (1.100)$$

	T_1		\bar{T}_1		
	T_2	\bar{T}_2	T_2	\bar{T}_2	
D	P_{111}	P_{101}	P_{011}	P_{001}	$P_{\cdot\cdot1}$
\bar{D}	P_{110}	P_{100}	P_{010}	P_{000}	$P_{\cdot\cdot1}$
	$P_{11\cdot}$	$P_{10\cdot}$	$P_{01\cdot}$	$P_{00\cdot}$	

Tabla 1.8. Probabilidades teóricas cuando dos tests se aplican a una muestra.

Los estimadores de $Var(\hat{R}_1)$, $Var(\hat{R}_2)$ y $Cov(\hat{R}_1, \hat{R}_2)$ son

$$n\widehat{Var}(\hat{R}_1) = (L')^2 \frac{n_{1\cdot0}}{n} + L^2 \frac{n_{0\cdot1}}{n} - \hat{R}_1^2, \quad (1.101)$$

$$n\widehat{Var}(\hat{R}_2) = (L')^2 \frac{n_{1\cdot0}}{n} + L^2 \frac{n_{0\cdot1}}{n} - \hat{R}_2^2 \quad (1.102)$$

y

$$n\widehat{Cov}(\hat{R}_1, \hat{R}_2) = (L')^2 \frac{n_{110}}{n} + L^2 \frac{n_{001}}{n} - \hat{R}_1 \hat{R}_2. \quad (1.103)$$

El contraste de hipótesis para comparar los dos riesgos de error es

$$\begin{aligned} H_0 : R_1 &= R_2 \\ H_1 : R_1 &\neq R_2 \end{aligned} \quad (1.104)$$

siendo el estadístico de contraste

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{R}_1 - \hat{R}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{R}_1) + \widehat{Var}(\hat{R}_2) - 2\widehat{Cov}(\hat{R}_1, \hat{R}_2)}}, \quad (1.105)$$

que por el teorema de Slutski se distribuye asintóticamente según una distribución normal estándar.

1.1.13. Estimación del estadístico kappa del riesgo de error y comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests binarios con una muestra

En la misma situación que el apartado anterior, los estadísticos kappa de los riesgos de error de T_1 y de T_2 , definidos como (1.15) y en términos de las probabilidades de la tabla 1.8, son

$$\kappa_1(\alpha) = \frac{P_{1.1} - pP_{1..}}{\alpha p(1 - P_{1..}) + (1 - \alpha)(1 - p)P_{1..}} \quad (1.106)$$

y

$$\kappa_2(\alpha) = \frac{P_{.11} - pP_{.1.}}{\alpha p(1 - P_{.1.}) + (1 - \alpha)(1 - p)P_{.1.}}, \quad (1.107)$$

siendo $\alpha = \frac{L}{L' + L}$. Cuando $L' = L$, $\alpha = 0.5$ y $\kappa_i(0.5)$ se denomina estadístico kappa de

Cohen. Los estimadores máximo verosímiles de $\kappa_1(\alpha)$ y $\kappa_2(\alpha)$ son respectivamente

$$\hat{\kappa}_1(\alpha) = \frac{\hat{P}_{1.1} - \hat{p}\hat{P}_{1..}}{\alpha\hat{p}(1 - \hat{P}_{1..}) + (1 - \alpha)(1 - \hat{p})\hat{P}_{1..}} \quad (1.108)$$

y

$$\hat{\kappa}_2(\alpha) = \frac{\hat{P}_{.11} - \hat{p}\hat{P}_{.1.}}{\alpha\hat{p}(1 - \hat{P}_{.1.}) + (1 - \alpha)(1 - \hat{p})\hat{P}_{.1.}}, \quad (1.109)$$

con \hat{p} , $\hat{P}_{1..}$ y $\hat{P}_{.1.}$ dadas por (1.95). Las varianzas asintóticas de $\hat{\kappa}_1(\alpha)$ y $\hat{\kappa}_2(\alpha)$ son

$$nVar(\hat{\kappa}_1(\alpha)) = \frac{1}{(\alpha p(1 - P_{1..}) + (1 - \alpha)(1 - p)P_{1..})^2} \times \left\{ \left[(1 - P_{1..})(1 - p)(1 - \hat{\kappa}_1(\alpha)) \right]^2 P_{1.1} + \left[(1 - P_{1..})p(1 - \hat{\kappa}_1(\alpha)) + (1 - \alpha)\hat{\kappa}_1(\alpha) \right]^2 P_{1.0} + \left[P_{1..}(1 - p)(1 - \hat{\kappa}_1(\alpha)) + \alpha\hat{\kappa}_1(\alpha) \right]^2 P_{0.1} + \left[P_{1..}p(1 - \hat{\kappa}_1(\alpha)) \right]^2 P_{0.0} \right\} \quad (1.110)$$

y

$$nVar(\hat{\kappa}_2(\alpha)) = \frac{1}{(\alpha p(1-P_{1..}) + (1-\alpha)(1-p)P_{1.})^2} \times$$

$$\left\{ [(1-P_{1.})(1-p)(1-\hat{\kappa}_2(\alpha))]^2 P_{1.1} + [(1-P_{1.})p(1-\hat{\kappa}_2(\alpha)) + (1-\alpha)\hat{\kappa}_2(\alpha)]^2 P_{1.0} + \right. \quad (1.111)$$

$$\left. [P_{1.}(1-p)(1-\hat{\kappa}_2(\alpha)) + \alpha\hat{\kappa}_2(\alpha)]^2 P_{0.1} + [P_{1.}p(1-\hat{\kappa}_2(\alpha))]^2 P_{0.0} \right\},$$

y la covarianza asintótica entre $\hat{\kappa}_1(\alpha)$ y $\hat{\kappa}_2(\alpha)$ es

$$n[\alpha p(1-P_{1..}) + (1-\alpha)(1-p)P_{1..}][\alpha p(1-P_{1.}) + (1-\alpha)(1-p)P_{1.}]Cov(\hat{\kappa}_1(\alpha), \hat{\kappa}_2(\alpha)) =$$

$$[1-\kappa_1(\alpha)][1-\kappa_2(\alpha)]\left\{ [(P_{0.0}-P_{1.0})P_{1..} + P_{1.10}]p^2 + [(P_{1.1}-P_{0.1})(1-P_{1..}) + P_{0.01}](1-p)^2 - \right.$$

$$(1-p)^2 P_{1.}(1-P_{1..})P_{1.} - p^2 P_{1.0}(1-P_{1..})P_{1.} - (1-p)^2 P_{0.1}P_{1..}(1-P_{1.}) - p^2 P_{0.0}P_{1..}(1-P_{1.}) \left. \right\} + \quad (1.112)$$

$$[1-\kappa_1(\alpha)]\kappa_2(\alpha)\left\{ (1-\alpha)pP_{1.10} - (1-\alpha)P_{1..}pP_{1.0} + \alpha(1-p)P_{0.01} - \alpha(1-p)(1-P_{1..})P_{0.1} \right\} +$$

$$\kappa_1(\alpha)[1-\kappa_2(\alpha)]\left\{ (1-\alpha)pP_{1.10} - (1-\alpha)P_{1.}pP_{1.0} + \alpha(1-p)P_{0.01} - \alpha(1-p)(1-P_{1.})P_{0.1} \right\} +$$

$$\kappa_1(\alpha)\kappa_2(\alpha)\left\{ (1-\alpha)^2 P_{1.10} + \alpha^2 P_{0.01} \right\}.$$

El contraste de hipótesis para comparar los dos riesgos de error es

$$H_0 : \kappa_1(\alpha) = \kappa_2(\alpha) \quad (1.113)$$

$$H_1 : \kappa_1(\alpha) \neq \kappa_2(\alpha),$$

siendo el estadístico de contraste

$$\frac{\hat{\kappa}_1(\alpha) - \hat{\kappa}_2(\alpha)}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\kappa}_1(\alpha)) + \widehat{Var}(\hat{\kappa}_2(\alpha)) - 2Cov(\hat{\kappa}_1(\alpha), \hat{\kappa}_2(\alpha))}}, \quad (1.114)$$

que por el teorema de Slutski se distribuye asintóticamente según una distribución normal estándar.

1.2. La verificación parcial y el sesgo de verificación

El uso de los tests diagnósticos para la detección y evaluación de enfermedades ha aumentado extraordinariamente en estos últimos años, siendo muy frecuente la comparación de las exactitudes relativas de varios tests. Cuando la respuesta a un test diagnóstico es binaria, la exactitud del test es normalmente medida por la sensibilidad y la especificidad, o bien por los valores predictivos positivo y negativo. Mientras que la sensibilidad y la especificidad son propiedades intrínsecas de un test diagnóstico, los valores predictivos positivo y negativo representa la exactitud de un test diagnóstico cuando este se aplica a un paciente en particular, paciente que pertenece a una población

con una determinada prevalencia. Para evaluar la exactitud de un test diagnóstico es necesario disponer de un estimador insesgado de la exactitud del test. Para ello, se necesita determinar el verdadero estado de enfermedad (presente o ausente) de cada individuo independientemente del resultado del test diagnóstico. El procedimiento por el cual se conoce el verdadero estado de enfermedad de un paciente se denomina gold estándar (por ejemplo, una biopsia, una evaluación clínica,...). En la práctica clínica, algunos de los individuos a los que se les aplica el test no tienen verificado su estado de enfermedad, es decir, no se les ha aplicado el gold estándar. Por tanto, no se conoce con certeza si estos individuos están enfermos o están sanos, independientemente del resultado que se haya obtenido al aplicar el test. En esta situación existen individuos para los cuales no se conoce su estado de enfermedad, pero si en cambio el resultado obtenido al aplicar el test. En la tabla 1.9 se presentan los datos obtenidos al aplicar el test diagnóstico a una muestra de n individuos. En ella se observa que hay s_1 individuos enfermos con resultado del test positivo, s_0 enfermos con resultado del test negativo, r_1 sanos con resultado del test positivo, r_0 sanos con resultado del test negativo, u_1 individuos con estado de enfermedad desconocido y con resultado del test positivo, y u_0 individuos con estado de enfermedad desconocido y resultado del test negativo.

Por ejemplo, si el gold estándar consiste en una cirugía invasiva entonces los individuos con resultado del test negativo tienen menos probabilidad de recibir el gold estándar que los individuos con resultado del test positivo. Aunque este enfoque puede ser práctico y rentable en estudios clínicos, cuando ocurre en estudios de diseño para evaluar la exactitud de tests diagnósticos, la estimación de la exactitud de estos tests puede estar sesgada. Este tipo de sesgo se denomina sesgo de verificación. Por consiguiente, los estimadores de la sensibilidad y especificidad están afectados por este sesgo.

Para ilustrar como funciona y afecta a los estimadores de la exactitud de un test, se puede considerar el ejemplo de la estimación de la sensibilidad de un test radiográfico en el diagnóstico de una enfermedad de la arteria coronaria, utilizándose como gold estándar una angiografía. Si la sensibilidad de la radiografía es del 80% y se dispone de una muestra de 500 pacientes enfermos a los que se les realiza a todos ellos una

radiografía, será esperable obtener un resultado positivo en 400 pacientes y negativo en 100. Como la angiografía es un procedimiento arriesgado y caro, la probabilidad de verificar a un paciente con resultado de la radiografía positivo es del 75% y la probabilidad de verificar a un paciente con resultado negativo es del 10%. Entonces, de los 400 pacientes con resultado del test positivo, 300 de ellos son verificados con la angiografía; y de los 100 pacientes con resultado negativo, solamente son verificados 10. Analizando solamente los pacientes verificados se obtiene que la sensibilidad del test radiográfico es del 97%, por lo que se ha sobrestimado la verdadera sensibilidad del test.

	Test positivo	Test negativo
Verificados		
Enfermos	s_1	s_0
Sanos	r_1	r_0
No verificados	u_1	u_0
Total	n_1	n_0

Tabla 1.9. Frecuencias observadas en presencia de verificación parcial.

Por tanto, el sesgo de verificación aparece cuando el estudio de la eficacia de un test diagnóstico es restringido a los pacientes con verificación del estado de enfermedad, dependiendo la magnitud de este sesgo directamente de la asociación entre la selección para la verificación de la enfermedad y el resultado del test. Esta asociación afecta directamente a las probabilidades de seleccionar un paciente para verificar su estado de enfermedad: la probabilidad de que un paciente sea seleccionado para verificar su estado de enfermedad será alta cuando el resultado del test diagnóstico sea positivo, y baja cuando sea negativo. Así, una fuerte asociación entre la selección para la verificación del estado de enfermedad y el resultado del test diagnóstico producirá un gran sesgo, y por tanto cuanto mayor sea la tasa de pacientes verificados menor será el sesgo de verificación.

A continuación se describe el método de Begg y Greenes (1983) de estimación de la sensibilidad y especificidad de un test diagnóstico binario cuando todos los sujetos no tienen verificado su estado de enfermedad.

1.3. Método de corrección del sesgo

Begg y Greenes (1983) desarrollaron un método para corregir el sesgo de verificación en la estimación de la sensibilidad y especificidad de un test diagnóstico binario. Sean T , D y V variables aleatorias discretas observadas en todos los pacientes. La variable T representa el resultado del test, $T=1$ cuando el resultado del test es positivo y $T=0$ cuando es negativo. La variable D representa el verdadero estado de enfermedad del paciente, $D=1$ cuando el paciente está enfermo y $D=0$ cuando está sano. La variable V representa el estado de verificación de la enfermedad, $V=1$ cuando el paciente ha sido verificado y $V=0$ cuando no lo ha sido. Se supone que la información está disponible para todos los pacientes, pero sólo un subconjunto de ellos es seleccionado para la verificación de la enfermedad; por tanto, no se tiene información sobre D para los pacientes no verificados. Además, la probabilidad $P(T, V)$ se puede calcular para toda la muestra y $P(D|T, V)$ sólo para los pacientes verificados.

Para inferir sobre el estado de enfermedad en los pacientes no verificados, es necesario suponer la independencia condicional entre D y V , es decir

$$P(V|T) = P(V|D, T), \quad (1.115)$$

por lo que se deduce que

$$P(D|T) = P(D|T, V), \quad (1.116)$$

y específicamente

$$P(D|T) = P(D|T, V=1) \quad (1.117)$$

Aplicando el teorema de Bayes, la sensibilidad del test es

$$P(T=1|D=1) = \frac{P(T=1)P(D=1|T=1, V=1)}{\sum_{i=0}^1 P(T=i)P(D=1|T=i, V=1)}, \quad (1.118)$$

y la especificidad

$$P(T=0|D=0) = \frac{P(T=0)P(D=0|T=0,V=1)}{\sum_{i=0}^1 P(T=i)P(D=0|T=i,V=1)}. \quad (1.119)$$

En ambas ecuaciones (1.118) y (1.119), $P(T=i)$ se puede estimar a partir de todos los pacientes y $P(D=i|T=i,V=1)$ a partir de los pacientes verificados, $i=0,1$. En general, $P(T|D) \neq P(T|D,V)$, ya que

$$\frac{P(T|D,V)}{P(\bar{T}|D,V)} = \frac{P(T|D) P(V=1|T)}{P(\bar{T}|D) P(V=1|\bar{T})}. \quad (1.120)$$

Como ejemplo práctico se puede considerar el estudio de Drum y Christacopoulos (1972) sobre la exactitud de la scintigrafía hepática para detectar la enfermedad del hígado. El método para verificar la enfermedad, gold estándar, puede ser una biopsia, una laparotomía o una autopsia. Estudiaron 650 pacientes, en 429 de ellos el test fue positivo y en 221 fue negativo. De los 429 pacientes con test positivo, el 61% fueron verificados, y de los 221 pacientes con test negativo, el 37% fueron verificados. Utilizando solamente los casos verificados, la sensibilidad del test fue 0.9 y la especificidad 0.63. Los resultados aparecen en la tabla 1.10. Aplicando las ecuaciones (1.118) y (1.119) se obtiene una sensibilidad de

$$P(T=1|D=1) = \frac{\frac{429}{650} \frac{231/429}{(231+32)/429}}{\frac{429}{650} \frac{231/429}{(231+32)/429} + \frac{221}{650} \frac{27/221}{(27+54)/221}} = 0.84 \quad (1.121)$$

y una especificidad de

$$P(T=0|D=0) = \frac{\frac{221}{650} \frac{54/221}{(27+54)/221}}{\frac{221}{650} \frac{54/221}{(27+54)/221} + \frac{429}{650} \frac{32/429}{(231+32)/429}} = 0.74. \quad (1.122)$$

Por tanto, Drum y Christacopoulos sobreestimaron la sensibilidad y subestimaron la especificidad.

	$T = 1$	$T = 0$
$V = 1$		
$D = 1$	231	27
$D = 0$	32	54
$V = 0$	166	140
Total	429	221

Tabla 1.10. Ejemplo de Drum y Christacopoulos.

En la práctica, la probabilidad de verificar un paciente no depende sólo del resultado del test sino también de un vector aleatorio de covariables discretas X . En este caso, también hay que suponer la independencia condicional

$$P(V|T, X) = P(V|D, T, X), \quad (1.123)$$

y por tanto

$$P(D|T, X) = P(D|T, V = 1, X). \quad (1.124)$$

Aplicando el teorema de Bayes, la sensibilidad del test es

$$P(T = 1|D = 1) = \frac{\sum_X P(T = 1, X) P(D = 1|T = 1, V = 1, X)}{\sum_{i=0}^1 \sum_X P(T = i, X) P(D = 1|T = i, V = 1, X)}, \quad (1.125)$$

y la especificidad

$$P(T = 0|D = 0) = \frac{\sum_X P(T = 0, X) P(D = 0|T = 0, V = 1, X)}{\sum_{i=0}^1 \sum_X P(T = i, X) P(D = 0|T = i, V = 1, X)}, \quad (1.126)$$

Todos los términos de las expresiones (1.125) y (1.126) se pueden estimar directamente a partir de la muestra si se dispone de la información sobre las covariables, usando diferentes métodos como el de la regresión logística.

La lógica para la suposición de la independencia condicional es que la selección para la verificación de la enfermedad puede estar influenciada solamente por factores visibles (resultado del test, T , y síntomas de la enfermedad, X). Aunque la enfermedad influye en el resultado del test T y en las covariables X , solamente influye en la selección a través

del resultado del test y de las covariables, por tanto D y V son condicionalmente independientes. La Figura 1.5 ilustra este proceso.

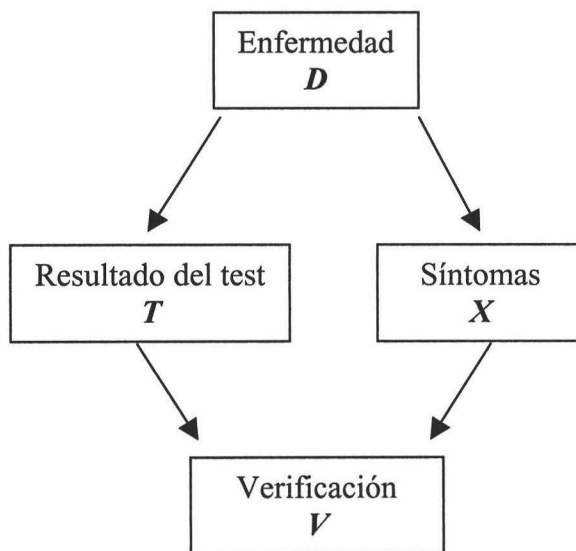


Figura 1.5. Proceso de verificación.

Cuando el mecanismo de selección de los pacientes para verificación depende de indicadores de la enfermedad y no del estado de enfermedad (1.124), para analizar los datos se utilizan modelos basados en $P(D|T, X)$, ya que $P(D|T, X)$ es invariante al sesgo de selección generado de esta forma. Sin embargo, en la práctica, es interesante conocer las características específicas del test para un determinado tipo de pacientes, $P(T|D, X)$. Aplicando de nuevo el teorema de Bayes, la sensibilidad del test es

$$P(T = 1|D = 1, X) = \frac{P(T = 1, X)P(D = 1|T = 1, V = 1, X)}{\sum_{i=0}^1 P(T = i, X)P(D = 1|T = i, V = 1, X)} \quad (1.127)$$

y la especificidad

$$P(T = 0|D = 0, X) = \frac{P(T = 0, X)P(D = 0|T = 0, V = 1, X)}{\sum_{i=0}^1 P(T = i, X)P(D = 0|T = i, V = 1, X)} \quad (1.128)$$

Estas dos características del test están ligadas a un tipo determinado de pacientes; así, por ejemplo, la sensibilidad de un determinado test diagnóstico no es la misma si se aplica a pacientes jóvenes que si se aplica a pacientes ancianos. Si a continuación se aplica el test obteniéndose un resultado positivo, entonces, utilizando las ecuaciones (1.127) y (1.128), la probabilidad de que tenga la enfermedad, valor predictivo positivo, es

$$P(D=1|T=1, X) = \frac{P(D=1|X)P(T=1|D=1, X)}{\sum_{i=0}^1 P(D=i|X)P(T=1|D=i, X)}. \quad (1.129)$$

y la probabilidad de que no la tenga, valor predictivo negativo, es

$$P(D=0|T=0, X) = \frac{P(D=0|X)P(T=0|D=0, X)}{\sum_{i=0}^1 P(D=i|X)P(T=0|D=i, X)}. \quad (1.130)$$

Una consecuencia importante de las expresiones (1.127) y (1.128) es que sólo se tienen en cuenta aquellos síntomas en X que son capaces de afectar al proceso de verificación. Por ejemplo, si el vector X se particiona en dos vectores X_1 y X_2 tales que

$$P(D|T, V=1, X_1, X_2) = P(D|T, V=1, X_1), \quad (1.131)$$

es decir, los síntomas X_2 no afectan al proceso de verificación, entonces la sensibilidad del test es

$$P(T=1|D=1) = \frac{\sum_{X_1} P(T=1, X_1)P(D=1|T=1, V=1, X_1)}{\sum_{i=0}^1 \sum_{X_1} P(T=i, X_1)P(D=1|T=i, V=1, X_1)} \quad (1.132)$$

y la especificidad

$$P(T=0|D=0) = \frac{\sum_{X_1} P(T=0, X_1)P(D=0|T=0, V=1, X_1)}{\sum_{i=0}^1 \sum_{X_1} P(T=i, X_1)P(D=0|T=i, V=1, X_1)}. \quad (1.133)$$

Por tanto, para eliminar las componentes de X que no influyen en el sesgo de $P(T|D)$ se pueden aplicar técnicas de selección de variables.

Por otra parte, la decisión de aplicar un test a un paciente puede estar basada en el diagnóstico potencial del test. Si los valores de $P(T|D, X)$ son usados para determinar

el diagnóstico potencial, entonces todas las variables que influyen en $P(T|D, X)$, inclusive cualquiera que no cause sesgo de verificación, deberían de utilizarse. En esta situación la sensibilidad del test es

$$P(T = 1|D = 1, X) = \frac{P(X)P(T = 1|X)P(D = 1|T = 1, V = 1, X)}{\sum_{i=0}^1 P(X)P(T = i|X)P(D = 1|T = i, V = 1, X)} \quad (1.134)$$

y la especificidad

$$P(T = 0|D = 0, X) = \frac{P(X)P(T = 0|X)P(D = 0|T = 0, V = 1, X)}{\sum_{i=0}^1 P(X)P(T = i|X)P(D = 0|T = i, V = 1, X)}. \quad (1.135)$$

Una vez obtenidos los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad del test, se pueden construir intervalos de confianza aproximados utilizando series de Taylor. Si se consideran las probabilidades $\pi_x = P(T = 1|D = 1, X)$, $\theta_x = P(T = 1|X)$, $\phi_x = P(D = 1|T = 1, V = 1, X)$ y $\psi_x = P(D = 1|T = 0, V = 1, X)$, entonces la odds a posteriori es

$$\frac{\pi_x}{1 - \pi_x} = \frac{\theta_x \phi_x}{1 - \theta_x \psi_x}, \quad (1.136)$$

siendo ϕ_x/ψ_x la odds a priori y $\theta_x/(1 - \theta_x)$ la razón de verosimilitudes. Tomando logaritmos en (1.136) se obtiene que

$$\log\left(\frac{\pi_x}{1 - \pi_x}\right) = \log\left(\frac{\theta_x}{1 - \theta_x}\right) + \log\phi_x - \log\psi_x. \quad (1.137)$$

Si se utiliza un modelo completamente estratificado entonces los estimadores de θ_x , ϕ_x y ψ_x son incorrelados, por lo que la varianza del estimador de (1.137) se puede estimar utilizando la expresión

$$Var\left\{\log\left(\frac{\hat{\pi}_x}{1 - \hat{\pi}_x}\right)\right\} = \left(\frac{1}{\hat{\theta}_x(1 - \hat{\theta}_x)}\right)^2 Var(\hat{\theta}_x) + \left(\frac{1}{\hat{\phi}_x}\right)^2 Var(\hat{\phi}_x) + \left(\frac{1}{\hat{\psi}_x}\right)^2 Var(\hat{\psi}_x). \quad (1.138)$$

Como $\log\{\hat{\pi}_x/(1 - \hat{\pi}_x)\}$ se distribuye, como se puede demostrar aplicando el método delta, asintóticamente según una normal de media $\log\{\pi_x/(1 - \pi_x)\}$, se puede obtener el intervalo de confianza para la sensibilidad π_x utilizando la transformación

$$\pi_x = \frac{\exp\{\log(\pi_x/(1-\pi_x))\}}{1 + \exp\{\log(\pi_x/(1-\pi_x))\}}. \quad (1.139)$$

Este mismo desarrollo se puede realizar considerando la especificidad del test, $\nu_x = P(T=0|D=0, X)$, $\theta'_x = P(T=0|X)$, $\phi'_x = P(D=0|T=0, V=1, X)$ y $\psi'_x = P(D=0|T=1, V=1, X)$.

El mismo método se utiliza para obtener los intervalos de confianza para la sensibilidad y la especificidad generales del test. Sean $\pi = P(T=1|D=1)$ y $\beta_x = P(X)$, entonces

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \log\left(\sum_x \beta_x \theta_x \psi_x\right) - \log\left(\sum_x \beta_x (1-\theta_x) \psi_x\right). \quad (1.140)$$

Si se denotan $\alpha_1 = \left(\sum_x \beta_x \theta_x \psi_x\right)^{-1}$ y $\alpha_2 = \left(\sum_x \beta_x (1-\theta_x) \psi_x\right)^{-1}$, entonces la varianza del estimador de $\log\{\pi/(1-\pi)\}$ es

$$\begin{aligned} Var\left\{\log\left(\frac{\hat{\pi}}{1-\hat{\pi}}\right)\right\} &= \sum_x \left(\hat{\alpha}_1 \hat{\theta}_x \hat{\phi}_x - \hat{\alpha}_2 (1-\hat{\theta}_x) \hat{\psi}_x\right)^2 Var(\hat{\beta}_x) + \\ &2 \sum_{x < x'} \left\{\hat{\alpha}_1 \hat{\theta}_x \hat{\phi}_x - \hat{\alpha}_2 (1-\hat{\theta}_x) \hat{\psi}_x\right\} \left\{\hat{\alpha}_1 \hat{\theta}_{x'} \hat{\phi}_{x'} - \hat{\alpha}_2 (1-\hat{\theta}_{x'}) \hat{\psi}_{x'}\right\} Cov(\hat{\beta}_x, \hat{\beta}_{x'}) + \\ &\sum_x \left(\hat{\alpha}_1 \hat{\beta}_x \hat{\phi}_x + \hat{\alpha}_2 \hat{\beta}_x \hat{\psi}_x\right)^2 Var(\hat{\theta}_x) + \sum_x \left(\hat{\alpha}_1 \hat{\beta}_x \hat{\theta}_x\right)^2 Var(\hat{\phi}_x) + \\ &\sum_x \hat{\alpha}_2 \hat{\beta}_x (1-\hat{\theta}_x)^2 Var(\hat{\psi}_x), \end{aligned} \quad (1.141)$$

donde las distintas categorías de X se han ordenado de forma arbitraria. En la práctica, los estimadores de β_x pueden ser relativamente precisos, en este caso se puede asumir que los valores de β_x son conocidos, y la expresión de la varianza (1.97) se reduce a

$$\begin{aligned} Var\left\{\log\left(\frac{\hat{\pi}}{1-\hat{\pi}}\right)\right\} &= \sum_x \left(\hat{\alpha}_1 \hat{\beta}_x \hat{\phi}_x + \hat{\alpha}_2 \hat{\beta}_x \hat{\psi}_x\right)^2 Var(\hat{\theta}_x) + \\ &\sum_x \left(\hat{\alpha}_1 \hat{\beta}_x \hat{\theta}_x\right)^2 Var(\hat{\phi}_x) + \sum_x \hat{\alpha}_2 \hat{\beta}_x (1-\hat{\theta}_x)^2 Var(\hat{\psi}_x). \end{aligned} \quad (1.142)$$

La varianza de la especificidad general del test se obtiene de forma análoga.

1.4. Estimadores máximo verosímiles de la exactitud de un test en presencia de verificación parcial

Zhou (1993) amplió el método de corrección del sesgo de Begg y Greenes y dedujo los estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y la especificidad de un test diagnóstico y sus correspondientes varianzas, tanto sin la presencia de covariables como con ella.

1.4.1. Estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y de la especificidad sin covariables

Sean T , D y V las variables aleatorias discretas definidas en 1.3. En la tabla 1.11 se muestran los datos obtenidos al aplicar el test a una muestra de individuos. Sean π la sensibilidad y ν la especificidad del test diagnóstico, p la prevalencia de la enfermedad, λ_{11} la probabilidad de seleccionar para verificar el estado de enfermedad un sujeto enfermo con resultado del test positivo, λ_{01} la probabilidad de seleccionar para verificar el estado de enfermedad un sujeto sano con resultado del test positivo, λ_{10} la probabilidad de seleccionar para verificar el estado de enfermedad un sujeto enfermo con resultado del test negativo y λ_{00} la probabilidad de seleccionar para verificar el estado de enfermedad un sujeto sano con resultado del test negativo.

Los valores $(s_1, s_0, r_1, r_0, u_1, u_0)$ de la tabla 1.11 se pueden considerar como una realización de una distribución multinomial con las probabilidades dadas en la tabla 1.12. La función del logaritmo de la verosimilitud de los datos de la tabla 1.11 se puede escribir como:

$$\begin{aligned}
 l \propto & (s_1 + s_0) \log p + (r_1 + r_0) \log(1 - p) + u_1 \log[(1 - \lambda_{11})\pi p + (1 - \lambda_{01})(1 - \nu)(1 - p)] + \\
 & u_0 \log[(1 - \lambda_{10})(1 - \pi)p + (1 - \lambda_{00})\nu(1 - p)] + s_1 \log \pi + s_0 \log(1 - \pi) + \\
 & r_1 \log(1 - \nu) + r_0 \log \nu + s_1 \log \lambda_{11} + s_0 \log \lambda_{10} + r_1 \log \lambda_{01} + r_0 \log \lambda_{00}.
 \end{aligned} \tag{1.143}$$

Si se definen los siguientes cocientes de probabilidades

$$k_1 = \frac{P(V = 1 | D = 1, T = 1)}{P(V = 1 | D = 0, T = 1)} = \frac{\lambda_{11}}{\lambda_{01}} \quad \text{y} \quad k_0 = \frac{P(V = 1 | D = 1, T = 0)}{P(V = 1 | D = 0, T = 0)} = \frac{\lambda_{10}}{\lambda_{00}}, \tag{1.144}$$

la función del logaritmo de la verosimilitud se puede reescribir de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 l \propto & (s_1 + s_2) \log p + (r_1 + r_2) \log(1-p) + s_1 \log \pi + s_0 \log(1-\pi) + \\
 & r_1 \log(1-\nu) + r_0 \log \nu + u_1 \log[k_1(1-\lambda_{11})\pi p + (k_1 - \lambda_{11})(1-\nu)(1-p)] + \\
 & (s_1 + r_1) \log \lambda_{11} + (s_0 + r_0) \log \lambda_{10} + u_0 \log[k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (k_0 - \lambda_{10})\nu(1-p)] - \\
 & (r_1 + u_1) \log k_1 - (r_0 + u_0) \log k_0.
 \end{aligned} \tag{1.145}$$

	$T = 1$	$T = 0$
$V = 1$		
$D = 1$	s_1	s_0
$D = 0$	r_1	r_0
$V = 0$	u_1	u_0
Total	n_1	n_0

Tabla 1.11. Frecuencias observadas bajo verificación parcial de la enfermedad.

	$T = 1$	$T = 0$
$V = 1$		
$D = 1$	$\pi p \lambda_{11}$	$(1-\pi)p \lambda_{10}$
$D = 0$	$\nu(1-p)\lambda_{01}$	$\nu(1-p)\lambda_{00}$
$V = 0$	$\pi p(1-\lambda_{11}) + (1-\nu)(1-p)(1-\lambda_{01})$	$(1-\pi)p(1-\lambda_{10}) + \nu(1-p)(1-\lambda_{00})$

Tabla 1.12. Probabilidades de la distribución multinomial.

El número de celdas de la distribución multinomial de los datos de la tabla 1.12 es 6, por lo que solamente se pueden estimar 5 parámetros de la distribución. Por lo que de los 7 parámetros $(\pi, \nu, p, \lambda_{11}, \lambda_{10}, k_1 \text{ y } k_0)$ de la función del logaritmo de la verosimilitud solamente se pueden estimar 5 de ellos. Si se supone que k_1 y k_0 son conocidos, los 5 restantes parámetros $(\pi, \nu, p, \lambda_{11} \text{ y } \lambda_{10})$ se pueden estimar por el método de máxima verosimilitud. Sus estimadores máximo verosímiles son las soluciones del siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial l}{\partial \pi} &= \frac{s_1}{\pi} - \frac{s_0}{1-\pi} + \frac{k_1(1-\lambda_{11})p}{k_1(1-\lambda_{11})\pi p + (k_1-\lambda_{11})(1-\nu)(1-p)} u_1 - \\
 &\quad \frac{k_0(1-\lambda_{10})p}{k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (k_0-\lambda_{10})\nu(1-p)} u_0 = 0 \\
 \\
 \frac{\partial l}{\partial \nu} &= \frac{r_0}{\nu} - \frac{r_1}{1-\nu} + \frac{k_1(1-\lambda_{11})(1-p)}{k_1(1-\lambda_{11})\pi p + (k_1-\lambda_{11})(1-\nu)(1-p)} u_1 + \\
 &\quad \frac{(k_0-\lambda_{10})(1-p)}{k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (k_0-\lambda_{10})\nu(1-p)} u_0 = 0 \\
 \\
 \frac{\partial l}{\partial p} &= \frac{s_1+s_0}{p} - \frac{r_1+r_0}{1-p} + \frac{k_1(1-\lambda_{11})\pi - (k_1-\lambda_{11})(1-\nu)}{k_1(1-\lambda_{11})\pi p + (k_1-\lambda_{11})(1-\nu)(1-p)} u_1 + \\
 &\quad \frac{k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi) - (k_0-\lambda_{10})\nu}{k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (k_0-\lambda_{10})\nu(1-p)} u_0 = 0 \\
 \\
 \frac{\partial l}{\partial \lambda_{11}} &= \frac{s_1+r_1}{\lambda_{11}} - \frac{\pi p k_1 - (1-\nu)(1-p)}{k_1(1-\lambda_{11})\pi p + (k_1-\lambda_{11})(1-\nu)(1-p)} u_1 = 0 \\
 \\
 \frac{\partial l}{\partial \lambda_{10}} &= \frac{s_0+r_0}{\lambda_{10}} + \frac{(1-\pi)p k_0 - \nu(1-p)}{k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (k_0-\lambda_{10})\nu(1-p)} u_0 = 0
 \end{aligned} \tag{1.146}$$

La obtención de expresiones explícitas para los estimadores de máxima verosimilitud a partir de las ecuaciones (1.146) no es fácil, por ello se verá como han de ser tales estimadores, de manera formal, y luego se comprobará que efectivamente verifican tales ecuaciones.

Si se define la función $\#(A)$ como el número total de elementos que satisfacen las condiciones de A , entonces la sensibilidad del test es

$$\pi = P(T=1|D=1) = \frac{\#(T=1 \text{ y } D=1)}{\#(D=1)}, \tag{1.147}$$

la especificidad

$$\nu = P(T=0|D=0) = \frac{\#(T=0 \text{ y } D=0)}{\#(D=0)}, \tag{1.148}$$

y las probabilidades condicionadas

$$\lambda_{11} = \frac{s_1}{\#(T=1 \text{ y } D=1)}, \quad \lambda_{01} = \frac{r_1}{\#(T=1 \text{ y } D=0)}, \quad (1.149)$$

$$\lambda_{10} = \frac{s_0}{\#(T=0 \text{ y } D=1)} \text{ y } \lambda_{00} = \frac{r_0}{\#(T=0 \text{ y } D=0)}.$$

Sustituyendo (1.149) en (1.144), los valores de k_1 y k_0 son

$$k_1 = \frac{s_1}{\#(T=1 \text{ y } D=1)} \frac{\#(T=1 \text{ y } D=0)}{r_1} \quad (1.150)$$

$$k_0 = \frac{s_0}{\#(T=0 \text{ y } D=1)} \frac{\#(T=0 \text{ y } D=0)}{r_0}. \quad (1.151)$$

Tras unos cálculos algebraicos se obtiene que

$$\#(T=1 \text{ y } D=1) = \frac{s_1}{r_1 k_1 + s_1} (s_1 + r_1 + u_1) \quad (1.152)$$

$$\#(T=0 \text{ y } D=1) = \frac{s_0}{r_0 k_0 + s_0} (s_0 + r_0 + u_0), \quad (1.153)$$

y por tanto

$$\#(D=1) = \frac{s_1}{r_1 k_1 + s_1} (s_1 + r_1 + u_1) + \frac{s_0}{r_0 k_0 + s_0} (s_0 + r_0 + u_0) \quad (1.154)$$

Finalmente, unos estimadores para los parámetros $\pi, \nu, p, \lambda_{11}$ y λ_{10} son:

$$\hat{\pi} = \frac{s_1 n_1 / (s_1 + k_1 r_1)}{s_1 n_1 / (s_1 + k_1 r_1) + s_0 n_0 / (s_0 + k_0 r_0)}, \quad (1.155)$$

$$\hat{\nu} = \frac{k_0 r_0 n_0 / (s_0 + k_0 r_0)}{(k_1 r_1 n_1) / (s_1 + k_1 r_1) + (k_0 r_0 n_0) / (s_0 + k_0 r_0)}, \quad (1.156)$$

$$\hat{p} = \frac{(s_1 n_1) / (s_1 + k_1 r_1) + (s_0 n_0) / (s_0 + k_0 r_0)}{n}, \quad (1.157)$$

$$\hat{\lambda}_{11} = \frac{k_1 r_1 + s_1}{n_1} \quad (1.158)$$

y

$$\hat{\lambda}_{10} = \frac{k_0 r_0 + s_0}{n_0}, \quad (1.159)$$

siendo $n_1 = s_1 + r_1 + u_1$, $n_0 = s_0 + r_0 + u_0$ y $n = n_1 + n_0$. Así, el estimador de la sensibilidad no es más que el cociente entre el número de sujetos enfermos con test positivo y el

número de sujetos enfermos. El estimador de la especificidad se interpreta de forma análoga.

El siguiente teorema demuestra que los estimadores deducidos anteriormente son los estimadores máximo verosímiles bajo la suposición de que k_1 y k_0 son conocidos.

Teorema 1.2. (Zhou, 1993)

Si los valores k_1 y k_0 son conocidos, los estimadores máximo verosímiles de los parámetros π , ν , p , λ_{11} y λ_{10} vienen dados por $\hat{\pi}$, $\hat{\nu}$, \hat{p} , $\hat{\lambda}_{11}$ y $\hat{\lambda}_{10}$ definidos en las ecuaciones (1.155) a (1.159), y además

$$\sqrt{n} \begin{pmatrix} \hat{\pi} - \pi \\ \hat{\nu} - \nu \\ \hat{p} - p \\ \hat{\lambda}_{11} - \lambda_{11} \\ \hat{\lambda}_{10} - \lambda_{10} \end{pmatrix} \xrightarrow{L} N_5 \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \Sigma^{-1} \right), \quad (1.160)$$

siendo los elementos de la matriz Σ :

$$\begin{aligned} \sigma_{11} &= \frac{p\lambda_{11}}{\pi} + \frac{p\lambda_{10}}{1-\pi} + \frac{(1-\lambda_{11})^2 p^2}{(1-\lambda_{11})p\pi + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)} + \\ &\quad \frac{(1-\lambda_{10})^2 p^2}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \\ \sigma_{22} &= \frac{(1-p)\lambda_{11}/k_1}{1-\nu} + \frac{(1-p)\lambda_{10}/k_0}{\nu} + \frac{(1-\lambda_{11}/k_1)^2 (1-p)^2}{(1-\lambda_{11})p\pi + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)} + \\ &\quad \frac{(1-\lambda_{10}/k_0)^2 (1-p)^2}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \\ \sigma_{33} &= \frac{\pi\lambda_{11} + \lambda_{10}(1-\pi)}{p} + \frac{\lambda_{11}(1-\nu)/k_1 + \lambda_{10}\nu/k_0}{1-p} + \frac{((1-\lambda_{11})\pi - (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu))^2}{(1-\lambda_{11})p\pi + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)} + \\ &\quad \frac{((1-\lambda_{10})(1-\pi) - (1-\lambda_{10}/k_0)\nu)^2}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \\ \sigma_{44} &= \frac{\pi + (1-\nu)(1-p)/k_1}{\lambda_{11}} + \frac{(p\pi + (1-\nu)(1-p)/k_1)^2}{(1-\lambda_{11})p\pi + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)}, \\ \sigma_{55} &= \frac{(1-\pi)p + \nu(1-p)/k_0}{\lambda_{10}} + \frac{((1-\pi)p + \nu(1-p)/k_0)^2}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \sigma_{12} &= -\frac{(1-\lambda_{11}/k_1)(1-\lambda_{11})p(1-p)}{(1-\lambda_{11})p\pi + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)} - \frac{(1-\lambda_{10}/k_0)(1-\lambda_{10})p(1-p)}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \\
 \sigma_{13} &= \frac{(1-\lambda_{11}/k_1)(1-\lambda_{11})(1-\nu)}{(1-\lambda_{11})p\pi + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)} + \frac{(1-\lambda_{10}/k_0)(1-\lambda_{10})\nu}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \\
 \sigma_{14} &= \frac{(1-1/k_1)p(1-p)(1-\nu)}{(1-\lambda_{11})p\pi + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)}, \\
 \sigma_{15} &= -\frac{(1-1/k_0)p(1-p)\nu}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \\
 \sigma_{23} &= -\frac{(1-\lambda_{11}/k_1)(1-\lambda_{11})\pi}{(1-\lambda_{11})\pi p + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)} + \frac{(1-\lambda_{10}/k_0)(1-\lambda_{10})(1-\pi)}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \\
 \sigma_{24} &= \frac{(1-1/k_1)p(1-p)\pi}{(1-\lambda_{11})\pi p + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)}, \\
 \sigma_{25} &= -\frac{(1-1/k_0)p(1-p)(1-\pi)}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \\
 \sigma_{24} &= \frac{(1-1/k_1)\pi(1-\nu)}{(1-\lambda_{11})\pi p + (1-\lambda_{11}/k_1)(1-\nu)(1-p)}, \\
 \sigma_{25} &= \frac{(1-1/k_0)(1-\pi)\nu}{(1-\lambda_{10})(1-\pi)p + (1-\lambda_{10}/k_0)\nu(1-p)}, \\
 \sigma_{45} &= 0.
 \end{aligned} \tag{1.161}$$

Demostración

La demostración de que los estimadores intuitivos coinciden con los estimadores máximo verosímiles consiste en comprobar que dichos estimadores intuitivos satisfacen el sistema de ecuaciones (1.146). Se verifica que

$$\hat{\pi}\hat{p} = \frac{s_1 n_1}{(k_1 r_1 + s_1)n}, \quad (1-\hat{\pi})(1-\hat{p}) = \frac{k_1 r_1 n_1}{(k_1 r_1 + s_1)n}, \tag{1.162}$$

$$k_1(1-\hat{\lambda}_{11})\hat{\pi}\hat{p} + (k_1 - \hat{\lambda}_{11})(1-\hat{\nu})(1-\hat{p}) = \frac{k_1 u_1}{n} \tag{1.163}$$

y

$$k_0(1-\hat{\lambda}_{10})(1-\hat{\pi})\hat{p} + (k_0 - \hat{\lambda}_{10})\hat{\nu}(1-\hat{p}) = \frac{k_0 u_0}{n}. \tag{1.164}$$

Por otra parte,

$$\frac{s_1}{\hat{\pi}} + \frac{k_1(1-\hat{\lambda}_{11})\hat{p}}{k_1(1-\hat{\lambda}_{11})\hat{\pi}\hat{p} + (k_1-\hat{\lambda}_{11})(1-\hat{\nu})(1-\hat{p})} u_1 = \frac{s_1 n_1}{k_1 r_1 + s_1} + \frac{s_0 n_0}{k_0 r_0 + s_0} \quad (1.165)$$

y

$$\frac{s_0}{1-\hat{\pi}} + \frac{k_0(1-\hat{\lambda}_{10})\hat{p}}{k_0(1-\hat{\lambda}_{10})(1-\hat{\pi})\hat{p} + (k_0-\hat{\lambda}_{10})\hat{\nu}(1-\hat{p})} u_0 = \frac{s_1 n_1}{k_1 r_1 + s_1} + \frac{s_0 n_0}{k_0 r_0 + s_0}, \quad (1.166)$$

por lo que estas dos expresiones son iguales entre sí, por lo que restándolas se obtiene

$$\begin{aligned} & \frac{s_1}{\hat{\pi}} + \frac{k_1(1-\hat{\lambda}_{11})\hat{p}}{k_1(1-\hat{\lambda}_{11})\hat{\pi}\hat{p} + (k_1-\hat{\lambda}_{11})(1-\hat{\nu})(1-\hat{p})} u_1 - \\ & \frac{s_0}{1-\hat{\pi}} - \frac{k_0(1-\hat{\lambda}_{10})\hat{p}}{k_0(1-\hat{\lambda}_{10})(1-\hat{\pi})\hat{p} + (k_0-\hat{\lambda}_{10})\hat{\nu}(1-\hat{p})} u_0 = 0, \end{aligned} \quad (1.167)$$

que es la primera ecuación del sistema (1.146). El resto de ecuaciones de este sistema se obtienen de la misma forma, y por tanto los estimadores que se han obtenido son los estimadores por máxima verosimilitud.

Como los estimadores máximo verosímiles depende de los valores k_1 y k_0 , se pueden utilizar estos estimadores para estimar k_1 y k_0 . Si se supone que de los u_1 individuos con estado de enfermedad no verificado y resultado del test positivo, s_{11} están enfermos y r_{01} están sanos, y que de los u_0 individuos con estado de enfermedad no verificado y resultado del test negativo, s_{10} están enfermos y r_{00} están sanos, entonces los estimadores insesgados de k_1 y k_0 vienen dados por las ecuaciones siguientes:

$$\hat{k}_1 = \frac{s_1(r_1 + u_1 - s_{11})}{(s_1 + s_{11})r_1} \quad (1.168)$$

y

$$\hat{k}_0 = \frac{s_0(r_0 + u_0 - s_{10})}{(s_0 + s_{10})r_0}. \quad (1.169)$$

En la práctica, sólo se conoce que $0 \leq s_{11} \leq u_1$ y $0 \leq s_{10} \leq u_0$, por tanto los posibles intervalos de valores de \hat{k}_1 y \hat{k}_0 son:

$$\frac{s_1}{s_1 + u_1} \leq \hat{k}_1 \leq \frac{r_1 + u_1}{r_1} \quad (1.170)$$

y

$$\frac{s_0}{s_0 + u_0} \leq \hat{k}_0 \leq \frac{r_0 + u_0}{r_0}. \quad (1.171)$$

De la ecuación (1.170) se deduce que si u_1 es relativamente más pequeños que s_1 y r_1 , entonces \hat{k}_1 es aproximadamente igual a uno. De la misma forma, si u_0 es relativamente más pequeño que s_0 y r_0 , de la expresión (1.171) se deduce que \hat{k}_0 es aproximadamente uno. En esta situación, la sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico se pueden estimar utilizando el método de corrección del sesgo de Begg y Greenes explicado en el apartado 1.3. En esta situación la expresión del estimador de la sensibilidad es

$$\hat{\pi}_{BG} = \frac{s_1 n_1 / (s_1 + r_1)}{s_1 n_1 / (s_1 + r_1) + s_0 n_0 / (s_0 + r_0)}, \quad (1.172)$$

siendo su interpretación la misma que en el caso anterior. El término $s_1 n_1 / (s_1 + r_1)$ es la proporción de sujetos enfermos, de entre los verificados con test positivo, ponderada por el total de sujetos con resultado del test positivo, y $s_0 n_0 / (s_0 + r_0)$ la proporción de sujetos sanos, de entre los verificados con test negativo, ponderada por el total de sujetos con resultado del test negativo.

1.4.2. Estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y de la especificidad con covariables

Sea X un vector de covariables discretas (por ejemplo: síntomas de la enfermedad) observadas en todos los pacientes, siendo x_j la j -ésima covariable observada, $j = 1, \dots, J$. Se supone que X es una muestra aleatoria de un espacio discreto (x_1, \dots, x_J) con probabilidades $\xi = (\xi_1, \dots, \xi_J)$. En la tabla 1.13 se muestran los datos obtenidos al aplicar el test y al verificar el estado de enfermedad cuando $X = x_j$.

	$T = 1$	$T = 0$
$V = 1$		
$D = 1$	s_{1j}	s_{0j}
$D = 0$	r_{1j}	r_{0j}
$V = 0$	u_{1j}	u_{0j}
Total	n_{1j}	n_{0j}

Tabla 1.13. Frecuencias observadas cuando $X = x_j$.

En esta situación se definen las siguientes probabilidades:

$$\begin{aligned}
 \pi_j &= P(T = 1 | D = 1, X = x_j), \quad \nu_j = P(T = 0 | D = 0, X = x_j), \quad \beta_j = P(X = x_j), \\
 p_j &= P(D = 1 | X = x_j), \quad \lambda_{11j} = P(V = 1 | T = 1, D = 1, X = x_j), \\
 \lambda_{01j} &= P(V = 1 | T = 1, D = 0, X = x_j), \quad \lambda_{10j} = P(V = 1 | T = 0, D = 1, X = x_j), \\
 \lambda_{00j} &= P(V = 1 | T = 0, D = 0, X = x_j),
 \end{aligned} \tag{1.173}$$

siendo π_j y ν_j la sensibilidad y especificidad, respectivamente, de la j -ésima tabla de contingencia. Sean los valores:

$$\begin{aligned}
 k_{1j} &= \frac{\lambda_{11j}}{\lambda_{01j}}, \quad k_{0j} = \frac{\lambda_{10j}}{\lambda_{00j}}, \quad \beta = (\beta_1, \dots, \beta_J)', \\
 \Sigma &= \text{diag}\{\beta_j\} - \beta\beta', \quad \alpha_1 = \sum_{j=1}^J \frac{1}{p_j \beta_j}, \quad \alpha_0 = \sum_{j=1}^J \frac{1}{(1-p_j) \beta_j},
 \end{aligned} \tag{1.174}$$

Utilizando el mismo método que el utilizado para la demostración del Teorema 1, se obtiene el siguiente resultado.

Teorema 1.3. (Zhou, 1993)

Si los valores k_{1j} y k_{0j} son conocidos, entonces:

a). Los estimadores máximo verosímiles de los parámetros π_j , ν_j , p_j , λ_{11j} y λ_{10j} son:

$$\hat{\pi}_j = \frac{s_{1j}n_{1j} / (s_{1j} + k_{1j}r_{1j})}{s_{1j}n_{1j} / (s_{1j} + k_{1j}r_{1j}) + s_{0j}n_{0j} / (s_{0j} + k_{0j}r_{0j})}, \tag{1.175}$$

$$\hat{v}_j = \frac{k_{0j}r_{0j}n_{0j}/(s_{0j} + k_{0j}r_{0j})}{(k_{1j}r_{1j}n_{1j})/(s_{1j} + k_{1j}r_{1j}) + (k_{0j}r_{0j}n_{0j})/(s_{0j} + k_{0j}r_{0j})}, \quad (1.176)$$

$$\hat{p}_j = \frac{(s_{1j}n_{1j})/(s_{1j} + k_{1j}r_{1j}) + (s_{0j}n_{0j})/(s_{0j} + k_{0j}r_{0j})}{n_j}, \quad (1.177)$$

$$\hat{\lambda}_{11j} = \frac{k_{1j}r_{1j} + s_{1j}}{n_{1j}} \quad (1.178)$$

y

$$\hat{\lambda}_{10j} = \frac{k_{0j}r_{0j} + s_{0j}}{n_{0j}}, \quad (1.179)$$

siendo $n_j = n_{1j} + n_{0j}$.

b). Los estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y de la especificidad total del test diagnóstico son respectivamente:

$$\hat{\pi} = \frac{\sum_{j=1}^J \hat{\pi}_j \hat{p}_j n_j}{\sum_{j=1}^J \hat{p}_j n_j} \quad (1.180)$$

$$\hat{v} = \frac{\sum_{j=1}^J \hat{v}_j (1 - \hat{p}_j) n_j}{\sum_{j=1}^J (1 - \hat{p}_j) n_j}. \quad (1.181)$$

c). Las varianzas asintóticas de los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad total del test son respectivamente:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} nVar(\hat{\pi}) = \sum_{j=1}^J \left((\alpha_1 p_j \beta_j)^2 \tilde{\sigma}_{11} + 2\alpha_1^3 p_j \beta_j^2 \sum_{i=1}^J (\pi_j - \pi_i) \beta_i p_i \tilde{\sigma}_{13} + \alpha_1^4 \beta_j^2 \left(\sum_{i=1}^J (\pi_j - \pi_i) \beta_i p_i \right)^2 \tilde{\sigma}_{33} \right) + \left(\frac{\partial \pi_1}{\partial \beta_1}, \dots, \frac{\partial \pi_J}{\partial \beta_J} \right) \Sigma \left(\frac{\partial \pi_1}{\partial \beta_1}, \dots, \frac{\partial \pi_J}{\partial \beta_J} \right)' \quad (1.182)$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} nVar(\hat{v}) = \sum_{j=1}^J \left((\alpha_2 p_j \beta_j)^2 \tilde{\sigma}_{22} + 2\alpha_2^3 p_j \beta_j^2 \sum_{i=1}^J (v_j - v_i) \beta_i p_i \tilde{\sigma}_{23} + \alpha_2^4 \beta_j^2 \left(\sum_{i=1}^J (v_j - v_i) \beta_i p_i \right)^2 \tilde{\sigma}_{33} \right) + \left(\frac{\partial v_1}{\partial \beta_1}, \dots, \frac{\partial v_J}{\partial \beta_J} \right) \Sigma \left(\frac{\partial v_1}{\partial \beta_1}, \dots, \frac{\partial v_J}{\partial \beta_J} \right)' \quad (1.183)$$

Los estimadores de la exactitud del test diagnóstico obtenidos cuando existen covariables no son más que una generalización de los obtenidos en el apartado 1.4.1. Así, si no existen covariables, las expresiones (1.175) a (1.179) coinciden con las deducidas en 1.4.1. En cuanto a los estimadores de la sensibilidad y especificidad total del test diagnóstico, las expresiones (1.180) y (1.181) son una media ponderada de la sensibilidad y especificidad, respectivamente, del test diagnóstico en las covariables.

1.4.3. Comparación de los estimadores máximo verosímiles con los estimadores de Begg y Greenes

Begg y Greenes (1983) dedujeron los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad de un test diagnóstico bajo la hipótesis de independencia condicional, es decir, bajo la hipótesis de que el proceso de verificación depende solamente del resultado del test y no del estado de enfermedad. Zhou (1993) comparó los estimadores deducidos por Begg y Greenes con los estimadores por máxima verosimilitud. Los estimadores de Begg y Greenes de la sensibilidad y de la especificidad son, respectivamente,

$$\hat{\pi}_{BG} = \frac{s_1 n_1 / (s_1 + r_1)}{s_1 n_1 / (s_1 + r_1) + s_0 n_0 / (s_0 + r_0)} \quad (1.184)$$

y

$$\hat{\nu}_{BG} = \frac{r_0 n_0 / (s_0 + r_0)}{(r_1 n_1) / (s_1 + r_1) + (r_0 n_0) / (s_0 + r_0)}. \quad (1.185)$$

Comparando las ecuaciones (1.155) y (1.184), y las ecuaciones (1.156) y (1.185), se concluye que los estimadores de Begg y Greenes coinciden con los estimadores máximo verosímiles cuando $k_1 = k_0 = 1$. La suposición de que $k_1 = k_0 = 1$ es equivalente a la hipótesis de independencia condicional.

Para la obtención de los estimadores máximo verosímiles no se ha considerado la hipótesis de independencia condicional, y por tanto ambos tipos de estimadores son diferentes. Para simplificar se puede suponer que $k_1 = k_0 = k$, por lo que restando las ecuaciones (1.155) y (1.184), y las ecuaciones (1.156) y (1.185), se obtiene que

$$\hat{\pi} - \hat{\pi}_{BG} = \frac{s_1 s_0 n_1 n_0 (s_1 r_0 - s_0 r_1)}{(s_1 n_1 (s_0 + k r_0) + s_0 n_0 (s_1 + k r_1))(s_1 n_1 (s_0 + r_0) + s_0 n_0 (s_1 + r_1))} (k - 1) \quad (1.186)$$

y

$$\hat{v} - \hat{v}_{BG} = \frac{r_1 r_0 n_1 n_0 (r_1 s_0 - r_0 s_1)}{(r_1 n_1 (s_0 + k r_0) + r_0 n_0 (s_1 + k r_1))(r_1 n_1 (s_0 + r_0) + r_0 n_0 (s_1 + r_1))} (k-1). \quad (1.187)$$

De las ecuaciones (1.186) y (1.187) se obtienen las relaciones ente los estimadores de Begg y Greenes y los estimadores por máxima verosimilitud. Suponiendo que $k_1 = k_0 = k$, las diferencias entre ambos tipos de estimadores presentan las siguientes propiedades:

a). Si $\frac{s_1}{s_0} > \frac{r_1}{r_0}$, entonces $\hat{\pi} < \hat{\pi}_{BG}$ y $\hat{v} > \hat{v}_{BG}$ para $k < 1$; y $\hat{\pi} > \hat{\pi}_{BG}$ y $\hat{v} < \hat{v}_{BG}$ para $k > 1$.

b). Si $\frac{s_1}{s_0} < \frac{r_1}{r_0}$, entonces $\hat{\pi} > \hat{\pi}_{BG}$ y $\hat{v} < \hat{v}_{BG}$ para $k < 1$; y $\hat{\pi} < \hat{\pi}_{BG}$ y $\hat{v} > \hat{v}_{BG}$ para $k > 1$.

c). Si $\frac{s_1}{s_0} = \frac{r_1}{r_0}$, los estimadores de Begg y Greenes coinciden con los estimadores máximo verosímiles.

Begg y Greenes (1983) obtuvieron, aplicando el método delta, los estimadores de las varianzas de los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad:

$$\widehat{Var}(\hat{\pi}) \approx (\hat{\pi}(1-\hat{\pi}))^2 \left(\frac{n}{n_1 n_0} + \frac{r_1}{s_1 (s_1 + r_1)} + \frac{r_0}{s_0 (s_0 + r_0)} \right) \quad (1.188)$$

$$\widehat{Var}(\hat{v}) \approx (\hat{v}(1-\hat{v}))^2 \left(\frac{n}{n_1 n_0} + \frac{s_1}{r_1 (s_1 + r_1)} + \frac{s_0}{r_0 (s_0 + r_0)} \right). \quad (1.189)$$

A partir del eorema 2 se obtienen las varianzas asintóticas de $\hat{\pi}$ y de \hat{v} . Cuando $k_1 = k_0 = 1$ las varianzas asintóticas de los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad vienen dados por las ecuaciones siguientes:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} nVar(\hat{\pi}) = \frac{\sigma_{22}\sigma_{33} - \sigma_{23}^2}{(\sigma_{11}\sigma_{33} - \sigma_{13}^2)(\sigma_{22}\sigma_{33} - \sigma_{23}^2) - (\sigma_{12}\sigma_{33} - \sigma_{13}\sigma_{23})(\sigma_{12}\sigma_{33} - \sigma_{13}\sigma_{23})} \quad (1.190)$$

y

$$\lim_{n \rightarrow \infty} nVar(\hat{v}) = \frac{\sigma_{11}\sigma_{33} - \sigma_{13}^2}{(\sigma_{11}\sigma_{33} - \sigma_{13}^2)(\sigma_{22}\sigma_{33} - \sigma_{23}^2) - (\sigma_{12}\sigma_{33} - \sigma_{13}\sigma_{23})(\sigma_{12}\sigma_{33} - \sigma_{13}\sigma_{23})} \quad (1.191)$$

Sustituyendo π , v , p , λ_{11} y λ_{10} por sus estimadores máximo verosímiles en las expresiones de σ_{ij} se obtienen los estimadores consistentes de σ_{ij} :

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{11} &= n\hat{p}^2 \left(\frac{1+r_1\hat{\lambda}_{11}/s_1}{n_1} + \frac{1+r_0\hat{\lambda}_{10}/s_0}{n_0} \right) \\ \hat{\sigma}_{22} &= n(1-\hat{p})^2 \left(\frac{1+s_1\hat{\lambda}_{11}/r_1}{n_1} + \frac{1+s_0\hat{\lambda}_{10}/r_0}{n_0} \right) \\ \hat{\sigma}_{11} &= n(\hat{\pi} + \hat{v} - 1)^2 \left(\frac{1-\hat{\lambda}_{11}}{n_1} + \frac{1-\hat{\lambda}_{10}}{n_0} \right) + \frac{1}{n} \left(\frac{s_1+s_0}{\hat{p}^2} + \frac{r_1+r_0}{(1-\hat{p})^2} \right) \\ \hat{\sigma}_{12} &= -n\hat{p}(1-\hat{p}) \left(\frac{1-\hat{\lambda}_{11}}{n_1} + \frac{1-\hat{\lambda}_{10}}{n_0} \right) \\ \hat{\sigma}_{13} &= -n \left(\frac{(1-\hat{\lambda}_{11})(1-\hat{v})}{n_1} - \frac{(1-\hat{\lambda}_{10})\hat{v}}{n_0} \right) \\ \hat{\sigma}_{23} &= -n \left(\frac{(1-\hat{\lambda}_{11})\hat{\pi}}{n_1} - \frac{(1-\hat{\lambda}_{10})(1-\hat{\pi})}{n_0} \right) \end{aligned} \quad (1.192)$$

1.4.3. Ejemplo

Utilizando los datos del estudio de Drum y Christacopoulos (1972), aplicando las ecuaciones (1.155) y (1.156) los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad, dependientes de k_1 y k_0 , son

$$\hat{\pi}(k_1, k_0) = \frac{1}{1 + 0.06(32k_1 + 231)/(54k_0 + 27)} \quad (1.193)$$

y

$$\hat{v}(k_1, k_0) = \frac{1}{1 + 1.15(k_1(54k_0 + 27))/(k_0(32k_1 + 231))} \quad (1.194)$$

respectivamente, y mediante las ecuaciones (1.170) y (1.171) los intervalos para los estimadores de k_1 y k_0 son

$$0.57 \leq k_1 \leq 1.72, \quad 0.16 \leq k_0 \leq 6.2 \quad (1.195)$$

De las ecuaciones (1.193) y (1.194) se deduce que para un valor fijo de k_0 , $\hat{\pi}(k_1, k_0)$ y $\hat{\nu}(k_1, k_0)$ son funciones decrecientes de k_1 , y para un valor fijo de k_1 , son funciones crecientes de k_0 . Por tanto los intervalos para los estimadores son

$$0.68 \leq \frac{1}{1+17.16/(54k_0+27)} \leq \hat{\pi}(k_1, k_0) \leq \frac{1}{1+14.95/(54k_0+27)} \leq 0.95 \quad (1.196)$$

y

$$0.37 \leq \frac{1}{1+(54k_0+27)/216.73} \leq \hat{\nu}(k_1, k_0) \leq \frac{1}{1+(54k_0+27)/216.73} \leq 0.86. \quad (1.197)$$

Los intervalos de confianza al 95% son, utilizando las ecuaciones las varianzas (1.188) y (1.189) deducidas por Begg y Greenes (1983), son

$$\pi \in (0.79, 0.89), \nu \in (0.66, 0.82), \quad (1.198)$$

con $\hat{\sigma}(\hat{\pi}) = 0.024$ y $\hat{\sigma}(\hat{\nu}) = 0.039$. Utilizando las ecuaciones (1.190) y (1.191) los intervalos de confianza para la sensibilidad y la especificidad son respectivamente

$$\pi \in (0.77, 0.91), \nu \in (0.64, 0.84), \quad (1.199)$$

siendo $\hat{\sigma}(\hat{\pi}) = 0.035$ y $\hat{\sigma}(\hat{\nu}) = 0.049$.

En este ejemplo puede observarse como los estimadores de los errores estándares dados por Begg y Greenes son más pequeños que los obtenidos por el método de máxima verosimilitud.

1.5. Efecto del sesgo de verificación en los valores predictivos

Cuando para la estimación de los valores predictivos positivo y negativo se utilizan solamente los pacientes con el estado de enfermedad verificado mediante un gold estándar, los estimadores así obtenidos se denominan estimadores simples. Zhou (1994) estudió las propiedades de los estimadores simples de los valores predictivos bajo la presencia del sesgo de verificación.

1.5.1. Propiedades de los estimadores simples

El valor predictivo positivo es la probabilidad condicional de que un paciente esté enfermo dado un resultado del test positivo y el valor predictivo negativo es la probabilidad condicional de que un paciente esté sano dado un resultado del test

negativo. Si se supone que el grupo de pacientes muestreado tiene la misma prevalencia que el grupo de pacientes a los que se les ha aplicado el test, entonces, en términos de probabilidad, los valores predictivos positivo y negativo son

$$VPP = P(D = 1|T = 1) \quad (1.200)$$

y

$$VPN = P(D = 0|T = 0) \quad (1.201)$$

respectivamente, y sus estimadores simples, obtenidos utilizando las frecuencias observadas dadas en la tabla 1.11, son

$$\widehat{VPP}_s = \frac{s_1}{s_1 + r_1} \quad (1.202)$$

y

$$\widehat{VPN}_s = \frac{s_0}{s_0 + r_0}. \quad (1.203)$$

La siguiente proposición da las medias y varianzas de los estimadores simples cuando todos los sujetos no tienen verificado su estado de enfermedad.

Proposición 1.1. (Zhou, 1994)

Las esperanzas de \widehat{VPP}_s y de \widehat{VPN}_s son

$$E(\widehat{VPP}_s) = VPP \frac{k_1}{1 - (1 - k_1)VPP}, \quad (1.204)$$

$$E(\widehat{VPN}_s) = VPN \frac{k_0}{1 - (1 - k_0)VPN}, \quad (1.205)$$

y sus varianzas aproximadas

$$Var(\widehat{VPP}_s) \approx \frac{\lambda_{11}\lambda_{01}VPP(1-VPP)}{(\lambda_{11}VPP + \lambda_{01}(1-VPP))^3 n_1}, \quad (1.206)$$

$$Var(\widehat{VPN}_s) \approx \frac{\lambda_{10}\lambda_{00}VPN(1-VPN)}{(\lambda_{10}VPN + \lambda_{00}(1-VPN))^3 n_0}, \quad (1.207)$$

siendo $k_1 = \lambda_{11}/\lambda_{01}$ y $k_0 = \lambda_{10}/\lambda_{00}$.

Demostración

Sean $m_0 = s_0 + r_0$ y $m_1 = s_1 + r_1$. Los datos (s_1, r_1, u_1) son una realización de una distribución multinomial con probabilidades $\lambda_{11}VPP$, $\lambda_{01}(1-VPP)$ y $1 - \lambda_{11}VPP - \lambda_{01}(1-VPP)$. Por las propiedades de la distribución multinomial, la distribución de s_1 condicionado a m_1 es una binomial

$$s_1 | m_1 \rightarrow B\left(\frac{\lambda_{11}VPP}{\lambda_{11}VPP + \lambda_{01}(1-VPP)}, m_1\right) \quad (1.208)$$

por tanto,

$$E(\widehat{VPP}_s) = E\left(\frac{s_1}{m_1}\right) = E\left(\frac{1}{m_1} E(s_1 | m_1)\right) = \frac{\lambda_{11}VPP}{\lambda_{11}VPP + \lambda_{01}(1-VPP)} \quad (1.209)$$

y

$$\begin{aligned} Var(\widehat{VPP}_s) &= Var\left(E(\widehat{VPP}_s | m_1)\right) + E\left(Var(\widehat{VPP}_s | m_1)\right) = \\ &E\left(\frac{\lambda_{11}\lambda_{01}VPP(1-VPP)}{m_1(\lambda_{11}VPP + \lambda_{01}(1-VPP))^3}\right) = \\ &\frac{\lambda_{11}\lambda_{01}VPP(1-VPP)}{m_1(\lambda_{11}VPP + \lambda_{01}(1-VPP))^3} E(1/m_1 | m_1 > 0), \end{aligned} \quad (1.210)$$

donde m_1 es una variable aleatoria binomial con probabilidad $\lambda_{11}\pi_1 + \lambda_{01}(1-\pi_1)$.

Mendenhall y Lehmann han demostrado que aproximadamente

$$E(1/m_1 | m_1 > 0) = \frac{1}{n_1(\lambda_{11}VPP + \lambda_{01}(1-VPP))}, \quad (1.211)$$

y sustituyendo la expresión (1.211) en (1.210) se obtiene que la varianza (1.206)

$$Var(\widehat{VPP}_s) \approx \frac{\lambda_{11}\lambda_{01}VPP(1-VPP)}{(\lambda_{11}VPP + \lambda_{01}(1-VPP))^3 n_1}.$$

De forma similar se deduce la ecuación (1.207).

Proposición 1.2. (Zhou, 1994)

Bajo la hipótesis de independencia condicional, los estimadores simples de los valores predictivos positivo y negativo son insesgados y sus varianzas son

$$Var(\widehat{VPP}_s) \approx \frac{VPP(1-VPP)}{n_1 \lambda_{11}} \quad (1.212)$$

$$Var(\widehat{VPN}_s) \approx \frac{VPN(1-VPN)}{n_0 \lambda_{10}}. \quad (1.213)$$

Demostración

Bajo la hipótesis de independencia condicional se verifica que $k_1 = k_0 = 1$ y por tanto $\lambda_{11} = \lambda_{01}$ y $\lambda_{10} = \lambda_{00}$, por lo que operando en las expresiones (1.204), (1.205), (1.206) y (1.207) se obtienen los estimadores simples son insesgados y que sus varianzas vienen dadas por las ecuaciones (1.212) y (1.213).

Bajo la hipótesis de independencia condicional $\lambda_{11} = P(V=1|T=1)$ y $\lambda_{10} = P(V=1|T=0)$, por lo que los estimadores consistentes para λ_{11} y λ_{10} son

$$\hat{\lambda}_{11} = \frac{s_1 + r_1}{n_1} \quad (1.214)$$

y

$$\hat{\lambda}_{10} = \frac{s_0 + r_0}{n_0}. \quad (1.215)$$

Sustituyendo los valores predictivos por sus estimadores simples dados por las ecuaciones (1.202) y (1.203), y λ_{11} y λ_{10} por sus estimadores dados por (1.214) y (1.215), en las ecuaciones (1.212) y (1.213) se obtiene los estimadores consistentes de las varianzas de los estimadores simples:

$$\widehat{Var}(\widehat{VPP}_s) \approx \frac{s_1 r_1}{(s_1 + r_1)^3} \quad (1.216)$$

$$\widehat{Var}(\widehat{VPN}_s) \approx \frac{s_0 r_0}{(s_0 + r_0)^3}. \quad (1.217)$$

Por tanto, los estimadores consistentes de las varianzas de los estimadores simples solamente se pueden calcular utilizando los pacientes verificados.

1.5.2. Estimadores máximo verosímiles de los valores predictivos

Como se ha visto anteriormente, si no se puede asumir la hipótesis de independencia condicional los estimadores simples son sesgados. Para estudiar la magnitud del sesgo de estos estimadores cuando la hipótesis de independencia condicional no se puede asumir, se emplea el método de máxima verosimilitud.

Los datos (s_1, r_1, u_1) y (s_0, r_0, u_0) se pueden considerar como dos muestras independientes de dos distribuciones multinomiales con probabilidades

$$(P(D=1, V=1|T=1), P(D=0, V=1|T=1), P(V=0|T=1))$$

y

$$(P(D=1, V=1|T=0), P(D=0, V=1|T=0), P(V=0|T=0)),$$

respectivamente. La función del logaritmo de la verosimilitud de la muestra multinomial (s_1, r_1, u_1) es

$$l_1 = \log\left((\lambda_{11}VPP)^{s_1} (\lambda_{01}(1-VPP))^{r_1} (1-\lambda_{11}VPP - \lambda_{01}(1-VPP))^{u_1}\right) = \quad (1.218)$$

$$s_1 \log(\lambda_{11}VPP) + r_1 \log(\lambda_{01}(1-VPP)) + u_1 \log(1-\lambda_{11}VPP - \lambda_{01}(1-VPP)),$$

y la de la muestra multinomial (s_0, r_0, u_0) es

$$l_0 = \log\left((\lambda_{10}VPN)^{s_0} (\lambda_{00}(1-VPN))^{r_0} (1-\lambda_{10}VPN - \lambda_{00}(1-VPN))^{u_0}\right) = \quad (1.219)$$

$$s_0 \log(\lambda_{10}VPN) + r_0 \log(\lambda_{00}(1-VPN)) + u_0 \log(1-\lambda_{10}VPN - \lambda_{00}(1-VPN)).$$

Como el número de grados de libertad de l_1 y de l_0 son 2 solamente dos de los cuatro parámetros son estimables. Por tanto, si se supone que k_1 y k_0 son conocidos, entonces los estimadores de los valores predictivos, obtenidos maximizando l_1 y l_0 respecto de VPP y VPN son, respectivamente

$$\widehat{VPP}_{mv} = \frac{s_1}{s_1 + r_1 k_1} \quad (1.220)$$

y

$$\widehat{VPN}_{mv} = \frac{r_0 k_0}{r_0 k_0 + s_0}. \quad (1.221)$$

La suposición de que $k_1 = k_0 = 1$ es equivalente a la suposición de que la probabilidad de seleccionar un paciente para verificación de la enfermedad depende sólo del resultado del test diagnóstico, es decir,

$$k_1 = k_0 = 1 \Rightarrow \frac{\lambda_{11}}{\lambda_{01}} = \frac{\lambda_{10}}{\lambda_{00}} = 1 \Rightarrow \frac{P(V=1|D=1,T=1)}{P(V=1|D=0,T=1)} = \frac{P(V=1|D=1,T=0)}{P(V=1|D=0,T=0)} = 1 \quad (1.222)$$

por lo que

$$\lambda_{11} = \lambda_{01} \Rightarrow P(V=1|D=1,T=1) = P(V=1|D=0,T=1) = P(V=1|T=1) \quad (1.223)$$

y

$$\lambda_{10} = \lambda_{00} \Rightarrow P(V=1|D=1,T=0) = P(V=1|D=0,T=0) = P(V=1|T=0) \quad (1.224)$$

Por tanto, bajo la hipótesis de independencia condicional, los estimadores máximo verosímiles coinciden con los estimadores simples.

Si $k_1 = 1 \Rightarrow \lambda_{11} = \lambda_{01} = \lambda_1$, siendo λ_1 la probabilidad de seleccionar para verificación un sujeto con resultado del test positivo, y su estimador máximo verosímil es

$$\hat{\lambda}_1 = \frac{r_1 + s_1}{n_1}, \quad (1.225)$$

siendo $n_1 = s_1 + r_1 + u_1$.

Si $k_0 = 1 \Rightarrow \lambda_{10} = \lambda_{00} = \lambda_0$, siendo λ_0 la probabilidad de seleccionar para verificación un sujeto con resultado del test negativo, y su estimador máximo verosímil es

$$\hat{\lambda}_0 = \frac{r_0 + s_0}{n_0}, \quad (1.226)$$

con $n_0 = s_0 + r_0 + u_0$.

Como los estimadores máximo verosímiles dependen de los valores que tomen k_1 y k_0 , estos valores se pueden estimar a través de dichos estimadores. Supóngase que de los u_1 sujetos no verificados con resultado del test positivo s_{11} están enfermos y r_{01} están sanos, y que de los u_0 sujetos no verificados con resultado del test negativo s_{10} están enfermos y r_{00} están sanos, entonces los estimadores insesgados de k_1 y k_0 son

$$\hat{k}_1 = \frac{s_1(r_1 + u_1 - s_{11})}{(s_1 + s_{11})r_1} \quad \text{y} \quad \hat{k}_0 = \frac{s_0(r_0 + u_0 - s_{10})}{(s_0 + s_{10})r_0} \dots \quad (1.227)$$

y

En la práctica solamente se conoce que $0 \leq s_{11} \leq u_1$ y $0 \leq s_{10} \leq u_0$, por lo que se pueden dar unos intervalos de los posibles valores de \hat{k}_1 y \hat{k}_0 :

$$\frac{s_1}{s_1 + u_1} \leq \hat{k}_1 \leq \frac{r_1 + u_1}{r_1} \quad (1.228)$$

$$\frac{s_0}{s_0 + u_0} \leq \hat{k}_0 \leq \frac{r_0 + u_0}{r_0}. \quad (1.229)$$

De la ecuación (1.220) se deduce que \widehat{VPP}_{mv} es una función decreciente de k_1 y de (1.221) que \widehat{VPN}_{mv} es una función creciente de k_0 , por lo que utilizando las ecuaciones (1.228) y (1.229) se obtienen unos intervalos para los estimadores máximo verosímiles:

$$\frac{s_1}{n_1} \leq \widehat{VPP}_{mv} \leq \frac{s_1 + u_1}{n_1} \quad (1.230)$$

$$\frac{r_0}{n_0} \leq \widehat{VPN}_{mv} \leq \frac{r_0 + u_0}{n_0}. \quad (1.231)$$

De la ecuación (1.230) se deduce que cuanto más grande es la razón u_1/n_1 , más susceptible es el estimador simple del valor predictivo positivo a alejarse de la hipótesis de independencia condicional. De la misma forma, de (1.231) se deduce que cuanto más grande es la razón u_0/n_0 , más susceptible es el estimador simple del valor predictivo negativo a alejarse de dicha hipótesis.

1.5.3. Ejemplo

Utilizando los datos del estudio de Drum y Christacopoulos (1972), los estimadores simples de los valores predictivos, aplicando las ecuaciones (1.202) y (1.203), son

$$\widehat{VPP}_s = 0.88 \text{ y } \widehat{VPN}_s = 0.67, \quad (1.232)$$

sus correspondientes errores estándar estimados, calculados con las ecuaciones (1.212) y (1.213), son

$$\hat{\sigma}(\widehat{VPP}_s) = 0.02 \text{ y } \hat{\sigma}(\widehat{VPN}_s) = 0.05, \quad (1.233)$$

y los intervalos de confianza al 95% para los valores predictivos son respectivamente

$$VPP \in (0.84, 0.92) \text{ y } VPN \in (0.57, 0.77) \quad (1.234)$$

Los estimadores máximo verosímiles de los valores predictivos, obtenidos utilizando las ecuaciones (1.220) y (1.221), son

$$\widehat{VPP}_{mv}(k_1) = \frac{231}{231+32k_1} \text{ y } \widehat{VPN}_{mv}(k_0) = \frac{r_0 k_0}{r_0 k_0 + s_0} = \frac{54}{54+27/k_0}, \quad (1.235)$$

por las expresiones (1.228) y (1.229) los estimadores de k_1 y k_0 están en los intervalos

$$0.57 \leq \hat{k}_1 \leq 1.72 \text{ y } 0.16 \leq \hat{k}_0 \leq 0.20 \quad (1.236)$$

y por último aplicando las ecuaciones (1.230) y (1.231) se obtienen los respectivos intervalos para el estimador máximo verosímil del valor predictivo positivo y del valor predictivo negativo

$$0.81 \leq \widehat{VPP}_{mv}(k_1) \leq 0.93 \text{ y } 0.24 \leq \widehat{VPN}_{mv}(k_0) \leq 0.93. \quad (1.237)$$

En la Figura 1.6 se muestran como varían los estimadores máximo verosímiles de los valores predictivos en función de valores razonables de k_1 y k_0 . Los dos gráficos muestran como el estimador simple del valor predictivo positivo es menos susceptible a la hipótesis de independencia condicional que el estimador simple del valor predictivo negativo. En el primer gráfico se puede observar como el estimador simple del valor predictivo positivo es razonablemente robusto frente a la falta de independencia condicional. Sin embargo, en el segundo gráfico se puede observar como el estimador simple del valor predictivo negativo es susceptible a la falta de independencia condicional

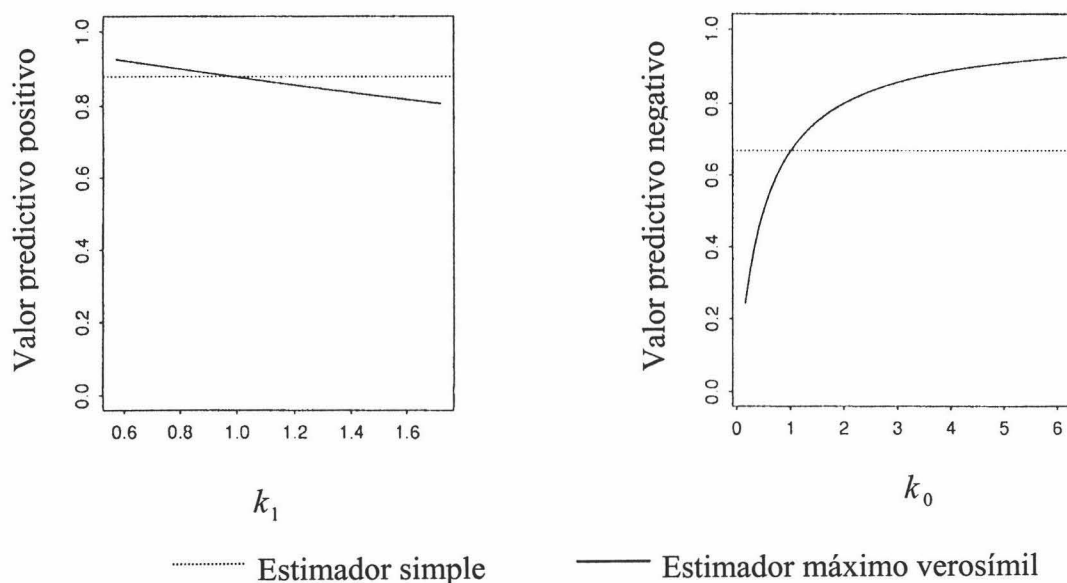


Figura 1.6. Estimadores simples y MV de los valores predictivos.

1.6. Aportación: Efecto del sesgo de verificación en la exactitud de un test

Begg y Greenes (1983) comprobaron empíricamente que los estimadores simples de la exactitud de un test diagnóstico binario, medida por su sensibilidad y especificidad, eran sesgados y desarrollaron un método para corregir este sesgo. En su estudio, Begg y Greenes debieron suponer, cosa que no demostraron, que los estimadores obtenidos mediante su método eran insesgados. Zhou (1993) dedujo los estimadores por máxima verosimilitud de la sensibilidad y especificidad de un test diagnóstico binario y comprobó que bajo la hipótesis de independencia condicional los estimadores máximo verosímiles coincidían con los deducidos por Begg y Greenes. Asimismo, Zhou (1994) estudió el efecto del sesgo de verificación en los valores predictivos positivo y negativo, comprobando que bajo la hipótesis de independencia condicional los estimadores simples de los valores predictivos son insesgados.

Hasta ahora, ningún autor ha estudiado de forma explícita el efecto que tiene el sesgo de verificación en la exactitud de un test diagnóstico binario. Este aspecto es importante en el estudio de los tests diagnósticos binarios en presencia de verificación parcial de la enfermedad. Así, el poder disponer de ecuaciones explícitas del tamaño del sesgo en la estimación de la sensibilidad y especificidad de un test binario es fundamental para analizar el efecto que tiene el proceso de verificación en la exactitud del test diagnóstico. En este apartado se va a estudiar la magnitud del sesgo de verificación cuando la sensibilidad y la especificidad se estiman utilizando solamente los individuos verificados, obteniéndose las expresiones explícitas de sus respectivos sesgos. Para ello se van a utilizar los resultados de los apartados 1.4 y 1.5, y se va a seguir un desarrollo metodológico paralelo al de Zhou.

1.6.1. Estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad

La sensibilidad y la especificidad de un test diagnóstico se pueden escribir, aplicando el teorema de Bayes, en función de los valores predictivos positivo y negativo como:

$$\pi = P(T = 1 | D = 1) = \frac{p_{T=1}VPP}{p_{T=1}VPP + p_{T=0}(1 - VPN)} \quad (1.238)$$

$$\nu = P(T = 0 | D = 0) = \frac{p_{T=0}VPN}{p_{T=0}VPN + p_{T=1}(1 - VPP)}, \quad (1.239)$$

respectivamente, siendo $p_{T=1} = P(T = 1)$ y $p_{T=0} = P(T = 0)$.

Utilizando solamente los individuos verificados de la tabla 1.11, los estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad son

$$\hat{\pi}_s = \frac{s_1}{s_1 + r_1} \quad (1.240)$$

y

$$\hat{\nu}_s = \frac{r_0}{s_0 + r_0}. \quad (1.241)$$

Las ecuaciones (1.240) y (1.241) se pueden también escribir como

$$\hat{\pi}_s = \frac{\hat{p}_{sT=1} \widehat{VPP}_s}{\hat{p}_{sT=1} \widehat{VPP}_s + \hat{p}_{sT=0} (1 - \widehat{VPN}_s)} \quad (1.242)$$

y

$$\hat{\nu}_s = \frac{\hat{p}_{sT=0} \widehat{VPN}_s}{\hat{p}_{sT=0} \widehat{VPN}_s + \hat{p}_{sT=1} (1 - \widehat{VPP}_s)}, \quad (1.243)$$

donde $\hat{p}_{sT=1}$ y $\hat{p}_{sT=0} = 1 - \hat{p}_{sT=1}$ son los estimadores simples de $P(T=1)$ y $P(T=0)$, y cuyas expresiones son

$$\hat{p}_{sT=1} = \frac{s_1 + r_1}{s_1 + s_0 + r_1 + r_0} \quad (1.244)$$

y

$$\hat{p}_{sT=0} = \frac{s_0 + r_0}{s_1 + s_0 + r_1 + r_0}. \quad (1.245)$$

La siguiente proposición da las esperanzas de los estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad de un test binario cuando todos los sujetos no tienen verificado su estado de enfermedad.

Proposición 1.3

Los estimadores simples de la sensibilidad y especificidad son sesgados, siendo sus esperanzas

$$E[\hat{\pi}_s] \approx \frac{((\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01})p_{T=1}k_1VPP / (1 - (1 - k_1)VPP)}{\frac{((\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01})p_{T=1}k_1VPP}{1 - (1 - k_1)VPP} + \frac{((\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10})(1 - p_{T=1})k_0(1 - VPN)}{1 - (1 - k_0)VPN}} \quad (1.246)$$

y

$$E[\hat{v}_s] \approx \frac{((\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10})(1 - p_{T=1})k_0VPN / (1 - (1 - k_0)VPN)}{\frac{((\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10})(1 - p_{T=1})k_0VPN}{1 - (1 - k_0)VPN} + \frac{((\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01})p_{T=1}k_1(1 - VPP)}{1 - (1 - k_0)VPP}} \quad (1.247)$$

respectivamente.

Demostración

La demostración de esta proposición se basa en la aproximación lineal de los estimadores simples, en el efecto del sesgo de verificación en los valores predictivos y en propiedades de la distribución multinomial. En primer lugar se va a obtener la esperanza aproximada del estimador simple de la sensibilidad; la esperanza aproximada del estimador simple de la especificidad se obtiene se forma análoga.

El estimador simple de la sensibilidad se puede escribir como una función lineal de $\hat{p}_{sT=1}$, \widehat{VPP}_s y \widehat{VPN}_s es decir,

$$\begin{aligned} \hat{\pi}_s = f(\xi_1, \xi_2, \xi_3) + (\hat{p}_{sT=1} - \xi_1) \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} + (\widehat{VPP}_s - \xi_2) \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} + \\ (\widehat{VPN}_s - \xi_3) \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} + o(n^{-1}), \end{aligned} \quad (1.248)$$

siendo su aproximación lineal

$$\begin{aligned} \hat{\pi}_s \approx f(\xi_1, \xi_2, \xi_3) + (\hat{p}_{sT=1} - \xi_1) \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} + (\widehat{VPP}_s - \xi_2) \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} + \\ (\widehat{VPN}_s - \xi_3) \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s}, \end{aligned} \quad (1.249)$$

donde la función $f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)$ está definida como

$$f(\xi_1, \xi_2, \xi_3) = \frac{\xi_1 \xi_2}{\xi_1 \xi_2 + (1 - \xi_1)(1 - \xi_3)} \quad (1.250)$$

y las derivadas parciales están evaluadas en $\xi_1 = \hat{p}_{sT=1} = E(\hat{p}_{sT=1})$, $\xi_2 = \widehat{VPP}_s = E(\widehat{VPP}_s)$

y $\xi_3 = \widehat{VPN}_s = E(\widehat{VPN}_s)$. Tomando esperanzas en la ecuación (1.249) se obtiene que

$$E[\hat{\pi}_s] \approx f(\xi_1, \xi_2, \xi_3) = f(E(\hat{p}_{sT=1}), E(\widehat{VPP}_s), E(\widehat{VPN}_s)). \quad (1.251)$$

La esperanza de \widehat{VPP}_s viene dada por la ecuación (1.204) y la de \widehat{VPN}_s por (1.205), por lo que para determinar la esperanza aproximada de $\hat{\pi}_s$ es necesario calcular previamente la esperanza de $\hat{p}_{sT=1}$.

Si se denota por m_0 a $s_0 + r_0$ y por m_1 a $s_1 + r_1$, el estimador $\hat{p}_{sT=1}$ dado por (1.244) se puede escribir como

$$\hat{p}_{sT=1} = \frac{m_1}{m_0 + m_1}. \quad (1.252)$$

Aplicando propiedades de la distribución multinomial (Bishop et al, 1975), la distribución de (m_0, m_1) es una multinomial de probabilidades $\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p)$ y $\lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)$, y además la distribución de m_1 condicionado a $m_0 + m_1$ es

$$(m_1 | m_0 + m_1) \sim B\left(m_0 + m_1; \frac{\lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)}{\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)}\right).$$

Por tanto, la esperanza de $\hat{p}_{sT=1}$ es

$$\begin{aligned} E(\hat{p}_{sT=1}) &= E\left(\frac{m_1}{m_0 + m_1}\right) = E\left(\frac{1}{m_0 + m_1} E(m_1 | m_0 + m_1)\right) = \\ &E\left(\frac{\lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)}{\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)}\right) = \\ &\frac{\lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)}{\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)} \end{aligned} \quad (1.253)$$

Teniendo en cuenta que $\lambda_{11}p\pi = \lambda_{11}p_{T=1}VPP$, $\lambda_{01}(1-p)(1-\nu) = \lambda_{01}p_{T=1}(1-VPP)$, $\lambda_{10}p(1-\pi) = \lambda_{10}(1-p_{T=1})(1-VPN)$ y que $\lambda_{00}\nu(1-p) = \lambda_{00}(1-p_{T=1})VPN$, la ecuación (1.253) se puede escribir en función de los valores predictivos como

$$E(\hat{p}_{sT=1}) = \frac{((\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01})p_{T=1}}{((\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10})(1-p_{T=1}) + ((\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01})p_{T=1}}. \quad (1.254)$$

Asimismo es interesante calcular la varianza de $\hat{p}_{sT=1}$,

$$\begin{aligned}
 Var(\hat{p}_{sT=1}) &= Var\left(E(\hat{p}_{sT=1} | m_0 + m_1)\right) + E\left(Var(\hat{p}_{sT=1} | m_0 + m_1)\right) = \\
 &= \frac{(\lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p))(\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p))}{(\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p))^2} \times \\
 &= E\left(\frac{1}{m_0 + m_1} | m_0 + m_1 > 0\right).
 \end{aligned} \tag{1.255}$$

Mendenhall y Lehman (1960) demostraron que

$$\begin{aligned}
 E\left(\frac{1}{m_0 + m_1} | m_0 + m_1 > 0\right) &\approx \\
 &= \frac{1}{n(\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p))}
 \end{aligned} \tag{1.256}$$

por lo que sustituyendo (1.256) en (1.255) se obtienen la expresión de la varianza de $\hat{p}_{sT=1}$,

$$Var(\hat{p}_{sT=1}) \approx \frac{(\lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p))(\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p))}{(\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{11}\pi p + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p))^3}. \tag{1.257}$$

Una vez que se ha calculada la esperanza de $\hat{p}_{sT=1}$, sustituyendo las ecuaciones (1.204), (1.205) y (1.254) en la ecuación (1.251) y operando se obtiene la expresión de la esperanza aproximada del estimador simple de la sensibilidad.

La esperanza aproximada del estimador simple de la especificidad se calcula de forma análoga a la de la sensibilidad. El desarrollo lineal de \hat{v}_s en términos de $\hat{p}_{sT=1}$, \widehat{VPP}_s y \widehat{VPN}_s es

$$\begin{aligned}
 \hat{v}_s &= g(\xi_1, \xi_2, \xi_3) + (\hat{p}_{sT=1} - \xi_1) \frac{\partial g(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} + (\widehat{VPP}_s - \xi_2) \frac{\partial g(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} + \\
 &= (\widehat{VPN}_s - \xi_3) \frac{\partial g(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} + o(n^{-1}),
 \end{aligned} \tag{1.258}$$

y su aproximación lineal es

$$\begin{aligned}
 \hat{v}_s &\approx g(\xi_1, \xi_2, \xi_3) + (\hat{p}_{sT=1} - \xi_1) \frac{\partial g(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} + (\widehat{VPP}_s - \xi_2) \frac{\partial g(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} + \\
 &= (\widehat{VPN}_s - \xi_3) \frac{\partial g(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s},
 \end{aligned} \tag{1.259}$$

siendo $g(\xi_1, \xi_2, \xi_3)$ una función definida como

$$g(\xi_1, \xi_2, \xi_3) = \frac{(1 - \xi_1)\xi_3}{(1 - \xi_1)\xi_3 + \xi_1(1 - \xi_2)}, \quad (1.260)$$

y estando las derivadas parciales evaluadas en $\xi_1 = \hat{p}_{sT=1} = E(\hat{p}_{sT=1})$, $\xi_2 = \widehat{VPP}_s = E(\widehat{VPP}_s)$ y $\xi_3 = \widehat{VPN}_s = E(\widehat{VPN}_s)$. Tomando esperanza en la ecuación (1.259) se obtiene que

$$E[\hat{v}_s] \approx g(\xi_1, \xi_2, \xi_3) = g\left(E(\hat{p}_{sT=1}), E(\widehat{VPP}_s), E(\widehat{VPN}_s)\right). \quad (1.261)$$

Sustituyendo las ecuaciones (1.204), (1.205) y (1.254) en la ecuación (1.261) y operando se obtiene la esperanza aproximada del estimador simple de la especificidad.

Por otra parte es importante obtener las esperanzas de los estimadores simples bajo la hipótesis de independencia condicional. La siguiente proposición da las esperanzas de los estimadores simples bajo la hipótesis de independencia condicional.

Proposición 1.4

Bajo la hipótesis de independencia condicional los estimadores simples de la sensibilidad y especificidad son sesgados, siendo sus esperanzas aproximadas

$$E(\hat{\pi}_s) \approx \pi \frac{p_{T=1}VPP + (1 - p_{T=1})(1 - VPN)}{p_{T=1}VPP + \frac{\lambda_0}{\lambda_1}(1 - p_{T=1})(1 - VPN)} \quad (1.262)$$

y

$$E(\hat{v}_s) \approx v \frac{(1 - p_{T=1})VPN + p_{T=1}(1 - VPP)}{(1 - p_{T=1})VPN + \frac{\lambda_1}{\lambda_0} p_{T=1}(1 - VPP)}. \quad (1.263)$$

Demostración

Bajo la hipótesis de independencia condicional se verifica que $k_1 = k_0 = 1$, lo que implica que $\lambda_{10} = \lambda_{00} = \lambda_0$ y $\lambda_{01} = \lambda_{11} = \lambda_1$, y por tanto las ecuaciones (1.246) y (1.247) se reducen a (1.262) y (1.263) respectivamente.

La magnitud del sesgo del estimador simple de la sensibilidad, bajo la hipótesis de independencia condicional, viene dado por la siguiente ecuación

$$\begin{aligned} \text{Sesgo}(\hat{\pi}_s) = \pi - E(\hat{\pi}_s) \approx \pi - \pi \frac{p_{T=1}VPP + (1-p_{T=1})(1-VPN)}{p_{T=1}VPP + \frac{\lambda_0}{\lambda_1}(1-p_{T=1})(1-VPN)} = \\ \pi \frac{(1-p_{T=1})(1-VPN) \left(\frac{\lambda_0}{\lambda_1} - p_{T=1} \right)}{p_{T=1}VPP + \frac{\lambda_0}{\lambda_1}(1-p_{T=1})(1-VPN)}, \end{aligned} \quad (1.264)$$

y del estimador simple de la especificidad

$$\begin{aligned} \text{Sesgo}(\hat{v}_s) = v - E(\hat{v}_s) \approx v - v \frac{(1-p_{T=1})VPN + p_{T=1}(1-VPP)}{(1-p_{T=1})VPN + \frac{\lambda_1}{\lambda_0}p_{T=1}(1-VPP)} = \\ v \frac{p_{T=1}(1-VPP) \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_0} - 1 \right)}{(1-p_{T=1})VPN + \frac{\lambda_1}{\lambda_0}p_{T=1}(1-VPP)}. \end{aligned} \quad (1.265)$$

Los estimadores de los sesgo de $\hat{\pi}_s$ y \hat{v}_s , sustituyendo en (1.264) y (1.265) los parámetros por sus estimadores, son

$$\widehat{\text{Sesgo}}(\hat{\pi}_s) = \hat{\pi} \frac{(1-\hat{p}_{T=1})(1-\widehat{VPN}) \left(\frac{\hat{\lambda}_0}{\hat{\lambda}_1} - \hat{p}_{T=1} \right)}{\hat{p}_{T=1}\widehat{VPP} + \frac{\hat{\lambda}_0}{\hat{\lambda}_1}(1-\hat{p}_{T=1})(1-\widehat{VPN})} \quad (1.266)$$

y

$$\widehat{\text{Sesgo}}(\hat{v}_s) = \hat{v} \frac{\hat{p}_{T=1}(1-\widehat{VPP}) \left(\frac{\hat{\lambda}_1}{\hat{\lambda}_0} - 1 \right)}{(1-\hat{p}_{T=1})\widehat{VPN} + \frac{\hat{\lambda}_1}{\hat{\lambda}_0}\hat{p}_{T=1}(1-\widehat{VPP})} \quad (1.267)$$

Por tanto, a partir de las ecuaciones (1.266) y (1.267) se pueden obtener las estimaciones de los sesgos de los estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad, mediante los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad corregidos por el sesgo de verificación, los estimadores de los valores predictivos, los estimadores de las probabilidades de verificación y de las probabilidades de un resultado positivo o negativo del test diagnóstico.

En las ecuaciones (1.262) y (1.263) puede observarse que si $\lambda_0 = \lambda_1$ entonces los estimadores simples de la sensibilidad y especificidad son aproximadamente insesgados. Este resultado da lugar a la siguiente proposición.

Proposición 1.5

Si bajo la hipótesis de independencia condicional se verifica que $\lambda_0 = \lambda_1$ entonces los estimadores simples de la sensibilidad y especificidad son aproximadamente insesgados, es decir,

$$E(\hat{\pi}_s) \approx \pi \tag{1.268}$$

y

$$E(\hat{\nu}_s) \approx \nu. \tag{1.269}$$

El hecho de que bajo la hipótesis de independencia condicional $\lambda_0 = P(V = 1|T = 0)$ sea igual a $\lambda_1 = P(V = 1|T = 1)$ significa que la probabilidad de seleccionar un sujeto para verificar su estado de enfermedad no depende ni de la enfermedad ni del resultado del test, por tanto, la selección para verificación es equiprobable para todos los individuos en el sentido de que todos los individuos tienen la misma probabilidad de ser seleccionados para verificar su estado de enfermedad. A efectos prácticos la igualdad $\lambda_1 = \lambda_0$ se traduce en que $\hat{\lambda}_1 = \hat{\lambda}_0$, por lo que sustituyendo estos por sus expresiones dadas por (1.225) y (1.226), y teniendo en cuenta que $n_1 = s_1 + r_1 + u_1$ y $n_0 = s_0 + r_0 + u_0$, se obtiene que

$$\frac{(s_0 + r_0)}{n_0} = \frac{(s_1 + r_1)}{n_1} \Rightarrow (n_0 - u_0)n_1 = (n_1 - u_1)n_0, \tag{1.270}$$

lo que implica que cuanto más próximo sea $n_1 - u_1$ a n_1 y $n_0 - u_0$ a n_0 , menores serán los sesgos de los estimadores. Por tanto, cuanto menores sean las tasas de individuos no verificados, tanto con test positivo como negativo, más tenderán los estimadores simples a ser insesgados como es lógico. En el caso extremo de que no haya individuos no verificados, el estudio se limita al análisis de una tabla 2×2 como se vio en el apartado

1 del Capítulo 1. Este resultado es también válido si λ_1 y λ_0 son aproximadamente iguales.

1.6.2. Varianzas de los estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad

Una vez deducidas las esperanzas de los estimadores simples, tanto en términos generales como bajo la hipótesis de independencia condicional, es necesario obtener las expresiones de sus varianzas en ambas situaciones. El cálculo de las varianzas de los estimadores simples se basa, al igual que el cálculo de las esperanzas, en el desarrollo lineal de los estimadores simples, en el efecto del sesgo de verificación en los valores predictivos y en propiedades de la distribución multinomial.

En primer lugar se va a determinar la expresión de la varianza del estimador simple de la sensibilidad. Tomando varianzas en la ecuación (1.249) se obtiene

$$\begin{aligned}
 Var(\hat{\pi}_s) \approx & \left(\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} \right)^2 Var(\hat{p}_{sT=1}) + \left(\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} \right)^2 Var(\widehat{VPP}_s) + \\
 & \left(\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} \right)^2 Var(\widehat{VPN}_s) + \\
 & 2 \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} Cov(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPP}_s) + \\
 & 2 \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} Cov(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPN}_s) + \\
 & 2 \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} Cov(\widehat{VPP}_s, \widehat{VPN}_s),
 \end{aligned} \tag{1.271}$$

donde las derivadas parciales están evaluadas en $\xi_1 = \hat{p}_{sT=1} = E(\hat{p}_{sT=1})$, $\xi_2 = \widehat{VPP}_s = E(\widehat{VPP}_s)$ y $\xi_3 = \widehat{VPN}_s = E(\widehat{VPN}_s)$, y $f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)$ la función definida en (1.250). Por otra parte la covarianza entre los estimadores simples de los valores predictivos es cero, $Cov(\widehat{VPP}_s, \widehat{VPN}_s) = 0$, ya que ambos estimadores son independientes, pues \widehat{VPP}_s se calcula a partir de la muestra (s_1, r_1, u_1) y \widehat{VPN}_s a partir

de (s_0, r_0, u_0) , siendo ambas dos muestras independientes de dos distribuciones multinomiales con probabilidades

$$(P(V = 1, D = 1|T = 1), P(V = 1, D = 0|T = 1), P(V = 0|T = 1))$$

y

$$(P(V = 1, D = 1|T = 0), P(V = 1, D = 0|T = 0), P(V = 0|T = 0)),$$

respectivamente. Por tanto la ecuación (1.271) queda como

$$\begin{aligned} Var(\hat{\pi}_s) \approx & \left(\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} \right)^2 Var(\hat{p}_{sT=1}) + \left(\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} \right)^2 Var(\widehat{VPP}_s) + \\ & \left(\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} \right)^2 Var(\widehat{VPN}_s) + \\ & 2 \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} Cov(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPP}_s) + \\ & 2 \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} Cov(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPN}_s). \end{aligned} \quad (1.272)$$

Las derivadas parciales involucradas en la ecuación (1.272) son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} &= \frac{E(\widehat{VPP}_s)(1 - E(\widehat{VPN}_s))}{\left(E(\hat{p}_{sT=1})E(\widehat{VPP}_s) + (1 - E(\hat{p}_{sT=1}))(1 - E(\widehat{VPN}_s)) \right)^2} = \\ & \frac{([\lambda_{00} - \lambda_{10}]VPN + \lambda_{10}][1 - p_{T=1}] + [(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}}{1 - (1 - k_1)VPP} \frac{k_1VPP}{1 - (1 - k_1)VPP} \frac{1 - VPN}{1 - (1 - k_0)VPN} \\ & \frac{\left(\frac{([\lambda_{00} - \lambda_{10}]VPN + \lambda_{10}][1 - p_{T=1}](1 - VPN)}{1 - (1 - k_0)VPN} + \frac{[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}k_1VPP}{1 - (1 - k_1)VPP} \right)^2}{1 - (1 - k_1)VPP} \end{aligned} \quad (1.273)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} &= \frac{E(\hat{p}_{sT=1})(1 - E(\hat{p}_{sT=1}))(1 - E(\widehat{VPN}_s))}{\left(E(\hat{p}_{sT=1})E(\widehat{VPP}_s) + (1 - E(\hat{p}_{sT=1}))(1 - E(\widehat{VPN}_s)) \right)^2} = \\ & \frac{([\lambda_{00} - \lambda_{10}]VPN + \lambda_{10}][1 - p_{T=1}][(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}}{1 - (1 - k_0)VPN} \frac{1 - VPN}{1 - (1 - k_0)VPN} \\ & \frac{\left(\frac{([\lambda_{00} - \lambda_{10}]VPN + \lambda_{10}][1 - p_{T=1}](1 - VPN)}{1 - (1 - k_0)VPN} + \frac{[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}k_1VPP}{1 - (1 - k_1)VPP} \right)^2}{1 - (1 - k_1)VPP} \end{aligned} \quad (1.274)$$

$$\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} = \frac{E(\hat{p}_{sT=1})(1-E(\hat{p}_{sT=1}))E(\widehat{VPP}_s)}{\left(E(\hat{p}_{sT=1})E(\widehat{VPP}_s) + (1-E(\hat{p}_{sT=1}))\left(1-E(\widehat{VPN}_s)\right)\right)^2} =$$

$$\frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}](1-p_{T=1})[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1} \frac{k_1 VPP}{1-(1-k_1)VPP}}{\left(\frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}](1-p_{T=1})(1-VPN)}{1-(1-k_0)VPN} + \frac{[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}k_1 VPP}{1-(1-k_1)VPP}\right)^2}. \quad (1.275)$$

Por otra parte también hay que determinar la covarianza entre $\hat{p}_{sT=1}$ y \widehat{VPP}_s , y entre $\hat{p}_{sT=1}$ y \widehat{VPN}_s . La covarianza entre $\hat{p}_{sT=1}$ y \widehat{VPP}_s , en términos de esperanzas, es

$$Cov(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPP}_s) = E(\hat{p}_{sT=1} \widehat{VPP}_s) - E(\hat{p}_{sT=1})E(\widehat{VPP}_s), \quad (1.276)$$

donde $E(\widehat{VPP}_s)$ viene dada por la ecuación (1.204), $E(\hat{p}_{sT=1})$ por (1.254) y $E(\hat{p}_{sT=1} \widehat{VPP}_s)$ es desconocida. Como

$$\hat{p}_{sT=1} \widehat{VPP}_s = \frac{s_1}{s_1 + r_1 + s_0 + r_0} = \frac{s_1}{s_1 + m_1}, \quad (1.277)$$

utilizando propiedades de la distribución multinomial (Bishop et al, 1975), (s_1, m_1) se distribuye según una distribución multinomial con probabilidades $\lambda_{11}\pi p$ y $\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)$, y además

$$(s_1 | s_1 + m_1) \sim B\left(s_1 + m_1, \frac{\lambda_{11}p\pi}{\lambda_{11}\pi p + \lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)}\right). \quad (1.278)$$

Por tanto,

$$E(\hat{p}_{sT=1} \widehat{VPP}_s) = E\left(\frac{s_1}{s_1 + m_1}\right) = E\left(\frac{1}{s_1 + m_1} E(s_1 | s_1 + m_1)\right) =$$

$$\frac{\lambda_{11}p\pi}{\lambda_{11}\pi p + \lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p)} =$$

$$\frac{\lambda_{11}p_{T=1}VPP}{\left[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}\right](1-p_{T=1}) + \left[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}\right]p_{T=1}}. \quad (1.279)$$

Finalmente la covarianza entre $\hat{p}_{sT=1}$ y \widehat{VPP}_s es

$$\begin{aligned} \text{Cov}\left(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPP}_s\right) = & \\ & \frac{(\lambda_{11} - \lambda_{01}k_1)VPP(1-VPP)p_{T=1}}{\left[\left((\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}\right)(1-p_{T=1}) + \left[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}\right]p_{T=1}\right)(1-(1-k_1)VPP)}. \end{aligned} \quad (1.280)$$

La covarianza entre $\hat{p}_{sT=1}$ y \widehat{VPN}_s se calcula de forma análoga. Se tiene que

$$\begin{aligned} \text{Cov}\left(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPN}_s\right) = \text{Cov}\left((1-\hat{p}_{sT=1}), (1-\widehat{VPN}_s)\right) = & \\ E\left((1-\hat{p}_{sT=1})(1-\widehat{VPN}_s)\right) + E(\hat{p}_{sT=1}) + E(\widehat{VPN}_s) - E(\hat{p}_{sT=1})E(\widehat{VPN}_s) - 1, & \end{aligned} \quad (1.281)$$

siendo todas las esperanzas conocidas salvo $E\left((1-\hat{p}_{sT=1})(1-\widehat{VPN}_s)\right)$. Se tiene que

$$(1-\hat{p}_{sT=1})(1-\widehat{VPN}_s) = \frac{s_0}{s_0 + r_0 + s_1 + r_1} = \frac{s_0}{s_0 + m_0}, \quad (1.282)$$

por lo que aplicando de nuevo las mismas propiedades de la distribución multinomial se obtiene que la distribución de (s_0, m_0) es una multinomial de probabilidades $\lambda_{10}(1-\pi)p$ y $\lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p) + \lambda_{11}\pi p$, y que la distribución de s_0 condicionado a $s_0 + m_0$ es

$$(s_0 | s_0 + m_0) \sim B\left(s_0 + m_0, \frac{\lambda_{10}(1-\pi)p}{\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p) + \lambda_{11}\pi p}\right). \quad (1.283)$$

Entonces

$$\begin{aligned} E\left((1-\hat{p}_{sT=1})(1-\widehat{VPN}_s)\right) = E\left(\frac{s_0}{s_0 + m_0}\right) = E\left(\frac{1}{s_0 + m_0} E(s_0 | s_0 + m_0)\right) = & \\ \frac{\lambda_{10}(1-\pi)p}{\lambda_{10}(1-\pi)p + \lambda_{00}\nu(1-p) + \lambda_{01}(1-\nu)(1-p) + \lambda_{11}\pi p} = & \\ \frac{\lambda_{10}(1-VPN)(1-p_{T=1})}{\left[\left((\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}\right)(1-p_{T=1}) + \left[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}\right]p_{T=1}\right)}. & \end{aligned} \quad (1.284)$$

Finalmente, sustituyendo las ecuaciones (1.205), (1.254) y (1.284) en (1.281), y operando, se obtiene que

$$\begin{aligned} \text{Cov}\left(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPN}_s\right) = & \\ & \frac{(1-p_{T=1})\left((\lambda_{00} - \lambda_{10}k_0)VPN + \lambda_{10}k_0 - \lambda_{00}\right)VPN}{\left[\left((\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}\right)(1-p_{T=1}) + \left[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}\right]p_{T=1}\right)(1-(1-k_0)VPN)}. \end{aligned} \quad (1.285)$$

Una vez realizados todos los cálculos intermedios ya se puede obtener la expresión de la varianza del estimador simple de la sensibilidad. El primer término de la ecuación (1.272) es, utilizando las expresiones (1.257) y (1.273),

$$\left(\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} \right)^2 \text{Var}(\hat{p}_{sT=1}) \approx \frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}](1 - p_{T=1})[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}}{n(1 - (1 - k_1)VPP)^2(1 - (1 - k_0)VPN)^2} \times \left(\frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}](1 - p_{T=1}) + [(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}}{1 - (1 - k_0)VPN} VPP^2 k_1^2 (1 - VPN)^2 + \frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}](1 - p_{T=1})(1 - VPN)}{1 - (1 - k_0)VPN} + \frac{[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}k_1VPP}{1 - (1 - k_1)VPP} \right)^4, \quad (1.286)$$

el segundo término, mediante (1.206) y (1.274), es

$$\left(\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} \right)^2 \text{Var}(\widehat{VPP}_s) \approx \frac{\lambda_{11}\lambda_{01}VPP(1 - VPP)(1 - VPN)^2 p_{T=1}^2(1 - p_{T=1})^2}{n_1(1 - (1 - k_0)VPN)^2(\lambda_{11}VPP + \lambda_{01}(1 - VPP))^3} \times \frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}]^2[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]^2}{\left(\frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}](1 - p_{T=1})(1 - VPN)}{1 - (1 - k_0)VPN} + \frac{[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}k_1VPP}{1 - (1 - k_1)VPP} \right)^4}, \quad (1.287)$$

el tercer término, teniendo en cuenta (1.207) y (1.275), es

$$\left(\frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} \right)^2 \text{Var}(\widehat{VPN}_s) \approx \frac{\lambda_{10}\lambda_{00}VPN(1 - VPN)p_{T=1}^2(1 - p_{T=1})^2VPP^2k_1^2}{n_0(\lambda_{10}VPN + \lambda_{00}(1 - VPN))^3} \times \frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}]^2[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]^2}{\left(\frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}](1 - p_{T=1})(1 - VPN)}{1 - (1 - k_0)VPN} + \frac{[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]p_{T=1}k_1VPP}{1 - (1 - k_1)VPP} \right)^4}, \quad (1.288)$$

el cuarto término, multiplicando las expresiones(1.273), (1.274) y (1.280), es

$$\begin{aligned}
 & 2 \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPP}_s} Cov(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPP}_s) \approx \\
 & 2 \left([(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}] (1 - p_{T=1}) + [(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}] p_{T=1} \right) \times \\
 & \frac{(\lambda_{11} - \lambda_{01} k_1) (1 - p_{T=1}) p_{T=1}^2 VPP^2 (1 - VPP) (1 - VPN)^2 k_1}{(1 - (1 - k_0)VPN)^2 (1 - (1 - k_1)VPP)^2} \times \\
 & \frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}][(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]}{\left(\frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}](1 - p_{T=1})(1 - VPN)}{1 - (1 - k_0)VPN} + \frac{[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}] p_{T=1} k_1 VPP}{1 - (1 - k_1)VPP} \right)^4}
 \end{aligned} \tag{1.289}$$

y finalmente el último término de la ecuación (1.272), multiplicando las expresiones (1.273), (1.275) y (1.285), es

$$\begin{aligned}
 & 2 \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \hat{p}_{sT=1}} \frac{\partial f(\xi_1, \xi_2, \xi_3)}{\partial \widehat{VPN}_s} Cov(\hat{p}_{sT=1}, \widehat{VPN}_s) \approx \\
 & 2 \left([(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}] (1 - p_{T=1}) + [(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}] p_{T=1} \right) \times \\
 & \frac{(VPN(\lambda_{00} - \lambda_{10} k_0) + \lambda_{10} k_0 - \lambda_{00}) p_{T=1} (1 - p_{T=1})^2 VPP^2 k_1^2 (1 - VPN) VPN}{(1 - (1 - k_0)VPN)^2 (1 - (1 - k_1)VPP)^2} \times \\
 & \frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}][(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}]}{\left(\frac{[(\lambda_{00} - \lambda_{10})VPN + \lambda_{10}](1 - p_{T=1})(1 - VPN)}{1 - (1 - k_0)VPN} + \frac{[(\lambda_{11} - \lambda_{01})VPP + \lambda_{01}] p_{T=1} k_1 VPP}{1 - (1 - k_1)VPP} \right)^4}.
 \end{aligned} \tag{1.290}$$

Una vez realizados estos cálculos, la varianza del estimador simple de la sensibilidad se obtienen sumando las expresiones (1.286) a (1.290). La varianza del estimador simple de la especificidad se obtiene siguiendo los mismos pasos anteriores.

Una vez deducidas las expresiones de las varianzas de los estimadores simples de la exactitud del test diagnóstico es necesario obtener dichas expresiones bajo la hipótesis de independencia condicional. La siguiente proposición da las varianzas de estos estimadores simples bajo la hipótesis de independencia condicional.

Proposición 1.6

Bajo la hipótesis de independencia condicional las varianzas de los estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad son

$$\begin{aligned}
 \text{Var}(\hat{\pi}_s) \approx & \frac{\lambda_{10}\lambda_{01}p_{T=1}(1-p_{T=1})VPP(1-VPN)}{(\lambda_{01}p_{T=1}VPP + \lambda_{10}(1-p_{T=1})(1-VPN))^4} \times \\
 & \left(\frac{\lambda_{10}p_{T=1}(1-p_{T=1})(1-VPP)(1-VPN)}{n_1} + \frac{\lambda_{01}VPP(1-p_{T=1})p_{T=1}VPN}{n_0} + \right. \\
 & \left. \frac{(1-VPN)VPP(\lambda_{10}(1-p_{T=1}) + \lambda_{01}p_{T=1})}{n} \right) \quad (1.291)
 \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
 \text{Var}(\hat{v}_s) \approx & \frac{\lambda_{10}\lambda_{01}p_{T=1}(1-p_{T=1})VPN(1-VPP)}{(\lambda_{01}p_{T=1}(1-VPP) + \lambda_{10}(1-p_{T=1})VPN)^4} \times \\
 & \left(\frac{\lambda_{10}VPP(1-p_{T=1})p_{T=1}VPN}{n_1} + \frac{\lambda_{01}(1-p_{T=1})p_{T=1}(1-VPP)(1-VPN)}{n_0} + \right. \\
 & \left. \frac{(1-VPP)VPN(\lambda_{10}(1-p_{T=1}) + \lambda_{01}p_{T=1})}{n} \right) \quad (1.292)
 \end{aligned}$$

respectivamente.

Demostración

Bajo la hipótesis de independencia condicional se verifica que $k_1 = k_0 = 1$ y por tanto $\lambda_{11} = \lambda_{01}$ y $\lambda_{00} = \lambda_{10}$, por lo que teniendo en cuenta estas igualdades en las expresiones de (1.286) a (1.290), se obtienen la ecuación (1.291). La expresión (1.292) se obtiene de forma análoga.

Anteriormente se ha demostrado que cuando el proceso de selección para verificación no depende ni del estado de enfermedad ni del resultado del tes diagnóstico, los estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad son aproximadamente insesgados. En esta situación sus correspondientes varianzas, haciendo $\lambda_{00} = \lambda_{01} = \lambda_{11} = \lambda_{10} = \lambda$ en (1.291) y (1.292), son

$$\begin{aligned}
 \text{Var}(\hat{\pi}_s) &\approx \frac{p_{T=1}(1-p_{T=1})VPP(1-VPN)}{\lambda(p_{T=1}VPP+(1-p_{T=1})(1-VPN))^4} \times \\
 &\left(\frac{p_{T=1}(1-p_{T=1})(1-VPP)(1-VPN)}{n_1} + \frac{VPP(1-p_{T=1})p_{T=1}VPN}{n_0} + \right. \\
 &\quad \left. \frac{(1-VPN)VPP}{n} \right)
 \end{aligned} \tag{1.293}$$

y

$$\begin{aligned}
 \text{Var}(\hat{v}_s) &\approx \frac{p_{T=1}(1-p_{T=1})VPN(1-VPP)}{\lambda(p_{T=1}(1-VPP)+(1-p_{T=1})VPN)^4} \times \\
 &\left(\frac{VPP(1-p_{T=1})p_{T=1}VPN}{n_1} + \frac{(1-p_{T=1})p_{T=1}(1-VPP)(1-VPN)}{n_0} + \right. \\
 &\quad \left. \frac{(1-VPP)VPN}{n} \right).
 \end{aligned} \tag{1.294}$$

Sus respectivos estimadores son

$$\begin{aligned}
 \widehat{\text{Var}}(\hat{\pi}_s) &\approx \frac{\hat{p}_{T=1}(1-\hat{p}_{T=1})\widehat{VPP}(1-\widehat{VPN})}{\hat{\lambda}(\hat{p}_{T=1}\widehat{VPP}+(1-\hat{p}_{T=1})(1-\widehat{VPN}))^4} \times \\
 &\left(\frac{\hat{p}_{T=1}(1-\hat{p}_{T=1})(1-\widehat{VPP})(1-\widehat{VPN})}{n_1} + \frac{\widehat{VPP}(1-\hat{p}_{T=1})\hat{p}_{T=1}\widehat{VPN}}{n_0} + \right. \\
 &\quad \left. \frac{(1-\widehat{VPN})\widehat{VPP}}{n} \right)
 \end{aligned} \tag{1.295}$$

y

$$\widehat{Var}(\hat{v}_s) \approx \frac{\hat{p}_{T=1}(1-\hat{p}_{T=1})\widehat{VPN}(1-\widehat{VPP})}{\lambda(\hat{p}_{T=1}(1-\widehat{VPP})+(1-\hat{p}_{T=1})\widehat{VPN})^4} \times \left(\frac{\widehat{VPP}(1-\hat{p}_{T=1})\hat{p}_{T=1}\widehat{VPN}}{n_1} + \frac{(1-\hat{p}_{T=1})\hat{p}_{T=1}(1-\widehat{VPP})(1-\widehat{VPN})}{n_0} + \frac{(1-\widehat{VPP})\widehat{VPN}}{n} \right), \quad (1.296)$$

donde el estimador de la probabilidad de seleccionar un sujeto para verificar es

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 (s_{ij} + r_{ij}). \quad (1.297)$$

A continuación se dan unos resultados relativos a las covarianzas entre los estimadores simples de los valores predictivos y la probabilidad de que el test diagnóstico sea positivo o negativo, bajo la hipótesis de independencia condicional.

1.6.3. Ejemplo

Bajo la hipótesis de independencia condicional, aplicando las ecuaciones (1.155) a (1.159) a los datos de la tabla 1.10, estudio de Drum y Christacopoulos (1972), se obtienen los estimadores de $\hat{\pi}$, \hat{v} , \hat{p} , λ_1 y λ_0 respectivamente:

$$\hat{\pi} = 0.84, \quad \hat{v} = 0.74, \quad \hat{p} = 0.6930, \quad \hat{\lambda}_1 = \hat{\lambda}_{11} = \hat{\lambda}_{01} = 0.6131, \quad \hat{\lambda}_0 = \hat{\lambda}_{00} = \hat{\lambda}_{10} = 0.6131, \quad (1.298)$$

los estimadores de los valores predictivos positivo y negativo, aplicando el teorema de Bayes, son

$$\widehat{VPP} = 0.8794 \quad \text{y} \quad \widehat{VPN} = 0.6720, \quad (1.299)$$

y el estimador de un resultado positivo del test diagnóstico es

$$\hat{p}_{T=1} = \frac{n_1}{n} = 0.66 \quad \text{y} \quad \hat{p}_{T=0} = 1 - \hat{p}_{T=1} = 0.34. \quad (1.300)$$

Aplicando las ecuaciones (1.266) y (1.267) se obtienen las estimaciones de los sesgos de los estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad,

$$\widehat{Sesgo}(\hat{\pi}_s) \approx -0.06 \quad \text{y} \quad \widehat{Sesgo}(\hat{v}_s) \approx 0.11. \quad (1.301)$$

Estos resultados coinciden con los datos por Begg y Greenes (1983), por tanto las ecuaciones (1.266) y (1.267) permiten estimar el tamaño de los sesgos de los estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad.

1.6.4. Conclusiones

Como se ha comentado anteriormente en el estudio de los tests diagnósticos binarios en presencia de verificación parcial de la enfermedad es fundamental analizar el efecto que tiene el sesgo de verificación en la exactitud, medida por su sensibilidad y especificidad, del test binario. En esta primera aportación se ha comprobado que los estimadores simples de la sensibilidad y especificidad de un test binario son sesgados tanto en términos generales como bajo la hipótesis de independencia condicional, obteniéndose las expresiones explícitas de sus sesgos. Así, las expresiones (1.266) y (1.267) deducidas en esta aportación permiten estimar el tamaño del sesgo, bajo la hipótesis de independencia condicional, cuando la sensibilidad y especificidad del test se estiman utilizando únicamente los sujetos verificados. También se ha demostrado que bajo esta hipótesis de independencia condicional si la probabilidad de seleccionar un sujeto con resultado positivo del test es igual a la probabilidad de seleccionar un sujeto con resultado negativo, los estimadores simples de la sensibilidad y de la especificidad son aproximadamente insesgados, interpretándose esta igualdad de probabilidades como que la probabilidad de seleccionar un paciente no depende ni del gold estándar ni del test diagnóstico. Este resultado es muy interesante ya que cuando el proceso de verificación es independiente del estado de enfermedad y del test diagnóstico, los estimadores simples de la exactitud del test diagnósticos son aproximadamente insesgados.

Capítulo 2

Comparación de parámetros de dos tests binarios
en presencia del sesgo de verificación

Capítulo 2

Comparación de parámetros de dos tests binarios en presencia del sesgo de verificación

Comparación de parámetros de dos tests binarios en presencia del sesgo de verificación

2.0. Introducción

La comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos es uno de los problemas más importantes que se plantean en el estudio de los métodos de diagnóstico. Cuando el resultado de cada test diagnóstico es binario, su exactitud es generalmente medida por su sensibilidad y especificidad. En la primera sección del Capítulo 1 se han definido parámetros de interés de un test diagnóstico binario, todos ellos en términos de su sensibilidad y especificidad, y se han deducido los contrastes de hipótesis para comparar la igualdad de algunos de estos parámetros de dos tests diagnósticos binarios. En este Capítulo se van a deducir unos contrastes de hipótesis para comparar parámetros de dos tests binarios en presencia del sesgo de verificación bajo dos métodos de muestreo diferentes. En primer lugar se van a deducir los contrastes de hipótesis cuando los dos tests diagnósticos se aplican a una muestra aleatoria, y en segundo lugar cuando los dos tests diagnósticos se aplican a dos muestras independientes. Dichos contrastes se van a obtener para comparar los valores predictivos positivos y negativos, las razones de verosimilitudes, las odds a posteriori, los riesgos de error y los estadísticos kappa de los

riesgos de error. Asimismo se han realizado estudios de simulación para estudiar los comportamientos asintóticos de dichos tests.

2.1. Comparaciones con una muestra aleatoria

A continuación se van a obtener los contrastes de hipótesis para comparar distintos parámetros de dos tests diagnósticos binarios con una muestra aleatoria en presencia de verificación parcial de la enfermedad.

2.1.1. Comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos

Zhou (1998) dedujo unos contrastes de hipótesis para comparar las sensibilidades y las especificidades de dos tests diagnósticos binarios en presencia del sesgo de verificación tanto sin la presencia de covariables como con ella. A continuación se desarrolla los contrastes de hipótesis para comparar la exactitud de dos tests diagnósticos sin covariables.

2.1.1.1. Comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos sin covariables

Si se considera una muestra aleatoria de n pacientes sobre los que se desea investigar la presencia o ausencia de una determinada enfermedad. Para cada paciente sean T_1 y T_2 dos variables aleatorias que representan los resultados de dos tests diagnósticos binarios respectivamente, tales que $T_k = 1$ cuando el resultado del test es positivo y $T_k = 0$ cuando es negativo, para $k = 1, 2$. Sean D y V dos variables aleatorias que representan el verdadero estado de enfermedad y la verificación de la enfermedad para cada paciente, tales que $D = 1$ cuando el paciente está enfermo y $D = 0$ cuando está sano, $V = 1$ cuando el paciente ha sido verificado y $V = 0$ cuando el paciente no ha sido verificado. Se supone que la probabilidad de seleccionar a un paciente para verificación depende solamente de los resultados de los dos tests y no del estado de enfermedad, es decir

$$P(V|T_1, T_2, D) = P(V|T_1, T_2) \quad (2.1)$$

Si un paciente con resultado del test no ha sido verificado, este sujeto puede ser considerado como un valor faltante del verdadero estado de enfermedad, por lo que la metodología de datos faltantes se pueden utilizar para tratar el problema del sesgo de

verificación. Como los dos tests diagnósticos son aplicados a todos los pacientes, la igualdad anterior es equivalente a la suposición de faltante aleatorio (*MAR*) en el mecanismo de datos faltantes propuesto por Rubin (1976). Un modelo tal que la probabilidad de verificación no depende del estado de enfermedad se denomina modelo ignorable, en caso contrario se denomina modelo no ignorable.

2.1.1.1.1. Estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y de la especificidad

La aplicación de los dos tests a los n pacientes da lugar a la tabla 2.1. Sean π_k y ν_k la sensibilidad y la especificidad del test k , $k = 1, 2$. Sean las probabilidades

$$\theta_{ij} = P(D = 1 | T_1 = i, T_2 = j) \tag{2.2}$$

y

$$\eta_{ij} = P(T_1 = i, T_2 = j), \tag{2.3}$$

con $i, j = 0, 1$, y tal que $\eta_{11} = 1 - \eta_{00} - \eta_{10} - \eta_{01}$, $\theta = (\theta_{00}, \theta_{01}, \theta_{10}, \theta_{11})$ y $\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \eta_{10})$.

	$T_1 = 1$		$T_1 = 0$	
	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$
$V = 1$				
$D = 1$	s_{11}	s_{10}	s_{01}	s_{00}
$D = 0$	r_{11}	r_{10}	r_{01}	r_{00}
$V = 0$	u_{11}	u_{10}	u_{01}	u_{00}
Total	n_{11}	n_{10}	n_{01}	n_{00}

Tabla 2.1. Frecuencias observadas al aplicar dos tests a una muestra en presencia de verificación parcial.

Entonces, las sensibilidades de los dos tests se pueden expresar como

$$\pi_1 = \sum_{j=0}^1 \theta_{1j} \eta_{1j} / p \tag{2.4}$$

y

$$\pi_2 = \sum_{i=0}^1 \theta_{i1} \eta_{i1} / p, \quad (2.5)$$

y las correspondientes especificidades como

$$\nu_1 = \sum_{j=0}^1 (1 - \theta_{0j}) \eta_{0j} / (1 - p) \quad (2.6)$$

y

$$\nu_2 = \sum_{i=0}^1 (1 - \theta_{i0}) \eta_{i0} / (1 - p), \quad (2.7)$$

siendo

$$p = \sum_{i,j=0}^1 \theta_{ij} \eta_{ij} \quad (2.8)$$

la prevalencia de la enfermedad.

Bajo la suposición de que el mecanismo de datos faltantes es *MAR*, se puede realizar una inferencia por máxima verosimilitud. Para los n sujetos de la muestra, sean T_{1i}, T_{2i} y D_i los valores de T_1, T_2 y D para el i -ésimo paciente. La función del logaritmo de la verosimilitud basada en los n pacientes es

$$\begin{aligned} l(\theta, \eta) &= \sum_{V_i=1} \log \{P(T_{1i}, T_{2i}, D_i)\} + \sum_{V_i=0} \log \{P(T_{1i}, T_{2i})\} = \\ &= \sum_{V_i=1} \log \{P(D_i | T_{1i}, T_{2i})\} + \sum_{i=0}^n \log \{P(T_{1i}, T_{2i})\} = \\ &= \sum_{i,j=0}^1 \{s_{ij} \log \theta_{ij} + r_{ij} \log (1 - \theta_{ij})\} + \sum_{i,j=0}^1 n_{ij} \log \eta_{ij}, \end{aligned} \quad (2.9)$$

donde $\sum_{V_i=1}$ denota la sumatoria para todos los casos en los que $V_i = 1$. Sean

$$l_1(\theta) = \sum_{i,j=0}^1 \{s_{ij} \log(\theta_{ij}) + r_{ij} \log(1 - \theta_{ij})\} \quad (2.10)$$

y

$$l_2(\eta) = \sum_{i,j=0}^1 n_{ij} \log(\eta_{ij}), \quad (2.11)$$

entonces la expresión (2.9) es la suma de las funciones (2.10) y (2.11):

$$l(\theta, \eta) = l_1(\theta) + l_2(\eta). \quad (2.12)$$

Como los parámetros θ y η son distintos, y l_1 y l_2 son las funciones del logaritmo de la verosimilitud de distribuciones multinomiales, maximizando (2.10) respecto de θ y (2.11) respecto de η , los estimadores máximo verosímiles de θ y η son

$$\hat{\theta}_{ij} = \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} \quad (2.13)$$

y

$$\hat{\eta}_{ij} = \frac{n_{ij}}{n} \quad (2.14)$$

respectivamente. La matriz de información de Fisher de (θ, η) es

$$diag \{I_1(\theta), I_2(\eta)\}, \quad (2.15)$$

siendo $I_1(\theta)$ y $I_2(\eta)$ las matrices de información de Fisher de las funciones del logaritmo de la verosimilitud $l_1(\theta)$ y $l_2(\eta)$ respectivamente. De acuerdo con el teorema de Birch (1964) sobre propiedades asintóticas de los estimadores máximo verosímiles de una distribución multinomial, si $\theta_{ji} > 0$ y $\eta_{ji} > 0$, las distribuciones de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$ son asintóticamente normales.

Sustituyendo las expresiones (2.13) y (2.14) en las ecuaciones (2.4), (2.5), (2.6) y (2.7) se obtienen los estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y especificidad de T_1 :

$$\hat{\pi}_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \frac{s_{1j}}{s_{1j} + r_{1j}} n_{1j}}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}} \quad (2.16)$$

y

$$\hat{v}_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \frac{r_{0j}}{r_{0j} + s_{0j}} n_{0j}}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{r_{ij} + s_{ij}} n_{ij}}, \quad (2.17)$$

y de T_2 :

$$\hat{\pi}_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \frac{s_{i1}}{s_{i1} + r_{i1}} n_{i1}}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}} \quad (2.18)$$

y

$$\hat{\nu}_1 = \frac{\sum_{i=0}^1 \frac{r_{i0}}{r_{i0} + s_{i0}} n_{i0}}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{r_{ij} + s_{ij}} n_{ij}} \quad (2.19)$$

Asimismo, el estimador de la prevalencia, sustituyendo (2.13) y (2.14) en (2.8), es

$$\hat{p} = \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 n_{ij} \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}}. \quad (2.20)$$

Como π_k y ν_k son funciones de θ y η , la matriz de varianzas y covarianzas de $\hat{\pi}_1$ y $\hat{\pi}_2$, y de $\hat{\nu}_1$ y $\hat{\nu}_2$, se puede obtener aplicando el método delta (Agresti, 1990). La matriz de información de Fisher $I_1(\theta)$, de dimensión 4×4 , definida por

$$-\frac{\partial^2 l_1(\theta)}{\partial \theta_{ij} \partial \theta_{i'j'}} \quad (2.21)$$

es

$$I_1(\theta) = \begin{cases} \frac{s_{ij}}{\theta_{ij}^2} + \frac{r_{ij}}{(1-\theta_{ij})^2}, & i = i', j = j' \\ 0 & i \neq i', j \neq j' \end{cases}, \quad (2.22)$$

y su inversa, al ser una matriz diagonal, viene dada por

$$I_1^{-1}(\theta) = \text{diag} \left\{ \frac{\theta_{ij}^2 (1-\theta_{ij})^2}{s_{ij} (1-\theta_{ij})^2 + r_{ij} \theta_{ij}^2} \right\}, \quad (2.23)$$

siendo su estimación

$$I_1^{-1}(\hat{\theta}) = \text{diag} \left\{ \frac{s_{ij} r_{ij}}{(s_{ij} + r_{ij})^3} \right\}. \quad (2.24)$$

La matriz de información de Fisher $I_2(\eta)$, de dimensión 3×3 , definida por

$$-\frac{\partial^2 l_2(\eta)}{\partial \eta_{ij} \partial \eta_{i'j'}} \quad (2.25)$$

es

$$I_2(\eta) = \begin{cases} \frac{n_{ij}}{\eta_{ij}^2} + \frac{n_{11}}{\eta_{11}^2} & , i = i', j = j', (i, j) \neq (1, 1) \\ \frac{n_{11}}{\eta_{11}^2} & , i \neq i' \text{ o } j \neq j', (i, j) \neq (1, 1), (i', j') \neq (1, 1) \end{cases}, \quad (2.26)$$

que se puede expresar como

$$I_2(\eta) = \text{diag} \left(\frac{n_{00}}{\eta_{00}^2}, \frac{n_{01}}{\eta_{01}^2}, \frac{n_{10}}{\eta_{10}^2} \right) + \frac{n_{11}}{\eta_{11}^2} (1, 1, 1)' (1, 1, 1). \quad (2.27)$$

Para calcular la inversa de $I_2(\eta)$ se requiere el siguiente lema (Zhou, 1998):

Lema 2.1

$$\left\{ \text{diag}(a_1, \dots, a_n) + b(1, \dots, 1)' (1, \dots, 1) \right\}^{-1} = \text{diag}(a_1^{-1}, \dots, a_n^{-1}) - \frac{1}{b^{-1} + \sum_{i=1}^n a_i^{-1}} (a_1^{-1}, \dots, a_n^{-1})' (a_1^{-1}, \dots, a_n^{-1}). \quad (2.28)$$

Aplicando este lema la matriz inversa de $I_2(\eta)$ es

$$I_2^{-1}(\eta) = \text{diag} \left(\frac{\eta_{00}^2}{n_{00}}, \frac{\eta_{01}^2}{n_{01}}, \frac{\eta_{10}^2}{n_{10}} \right) - \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\frac{\eta_{00}^2}{n_{00}}, \frac{\eta_{01}^2}{n_{01}}, \frac{\eta_{10}^2}{n_{10}} \right)' \left(\frac{\eta_{00}^2}{n_{00}}, \frac{\eta_{01}^2}{n_{01}}, \frac{\eta_{10}^2}{n_{10}} \right) \quad (2.29)$$

y su estimación

$$I_2^{-1}(\hat{\eta}) = \text{diag} \left(\frac{n_{00}}{n^2}, \frac{n_{01}}{n^2}, \frac{n_{10}}{n^2} \right) - \frac{1}{n^3} (n_{00}, n_{01}, n_{10})' (n_{00}, n_{01}, n_{10}). \quad (2.30)$$

Una vez obtenidas las matrices inversas de $I_1(\theta)$ y $I_2(\eta)$, aplicando el método delta (Agresti, 1990), la matriz de varianzas y covarianzas de π_1 y π_2 es

$$\frac{\partial(\pi_1, \pi_2)'}{\partial \theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)}{\partial \theta} + \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)'}{\partial \eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)}{\partial \eta}. \quad (2.31)$$

Las derivadas parciales de π_1 y π_2 respecto de θ y η son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \pi_1}{\partial \theta_{0j}} &= -\eta_{0j} \frac{\pi_1}{p}, \quad \frac{\partial \pi_1}{\partial \theta_{1j}} = \eta_{1j} \frac{1-\pi_1}{p}, \quad \frac{\partial \pi_1}{\partial \eta_{0j}} = -\frac{\theta_{11} + \pi_1 (\theta_{0j} - \theta_{11})}{p}, \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \pi_1}{\partial \eta_{10}} &= \frac{(\theta_{10} - \theta_{11})(1-\pi_1)}{p}, \quad \frac{\partial \pi_2}{\partial \theta_{i0}} = -\eta_{i0} \frac{\pi_2}{p}, \quad \frac{\partial \pi_2}{\partial \theta_{i1}} = \eta_{i1} \frac{1-\pi_2}{p}, \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial \pi_2}{\partial \eta_{i0}} &= -\frac{\theta_{11} + \pi_2 (\theta_{i0} - \theta_{11})}{p} \quad i = 0, 1, \quad \frac{\partial \pi_2}{\partial \eta_{01}} = \frac{(\theta_{01} - \theta_{11})(1-\pi_1)}{p} \end{aligned} \quad (2.32)$$

Sustituyendo las derivadas parciales (2.32) en (2.31), y operando, el elemento (k, l) , $k, l = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas es

$$\begin{aligned} \sigma_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{\theta_{ij}^2 (1-\theta_{ij})}{s_{ij} (1-\theta_{ij})^2 + r_{ij} \theta_{ij}^2} \frac{\partial \pi_k}{\partial \theta_{ij}} \frac{\partial \pi_l}{\partial \theta_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \pi_k}{\partial \eta_{ij}} \frac{\partial \pi_l}{\partial \eta_{ij}} - \\ & \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \pi_k}{\partial \eta_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \pi_l}{\partial \eta_{ij}} \right). \end{aligned} \quad (2.33)$$

La matriz de varianzas y covarianzas de $\hat{\pi}_1$ y $\hat{\pi}_2$ se obtiene sustituyendo π_i por $\hat{\pi}_i$, θ por $\hat{\theta}$ y η por $\hat{\eta}$ en la expresión (2.31), siendo el elemento (k, l) de dicha matriz

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{\hat{\theta}_{ij}^2 (1-\hat{\theta}_{ij})}{s_{ij} (1-\hat{\theta}_{ij})^2 + r_{ij} \hat{\theta}_{ij}^2} \frac{\partial \hat{\pi}_k}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\pi}_l}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\hat{\eta}_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \hat{\pi}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\pi}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} - \\ & \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\hat{\eta}_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\hat{\eta}_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \hat{\pi}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\hat{\eta}_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \hat{\pi}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right), \end{aligned} \quad (2.34)$$

siendo las derivadas parciales de $\hat{\pi}_1$ y de $\hat{\pi}_2$ respecto de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \hat{\pi}_1}{\partial \hat{\theta}_{0j}} &= -\frac{n_{0j}}{n} \frac{\hat{\pi}_1}{\hat{p}}, \quad \frac{\partial \hat{\pi}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} = \frac{n_{1j}}{n} \frac{1 - \hat{\pi}_1}{\hat{p}} \\
 \frac{\partial \hat{\pi}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= -\frac{\frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} + \hat{\pi}_1 \left(\frac{s_{0j}}{s_{0j} + r_{0j}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right)}{\hat{p}}, \quad j = 0, 1 \\
 \frac{\partial \hat{\pi}_1}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= \frac{\left(\frac{s_{10}}{s_{10} + r_{10}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) (1 - \hat{\pi}_1)}{\hat{p}} \\
 \frac{\partial \hat{\pi}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} &= -\frac{n_{i0}}{n} \frac{\hat{\pi}_2}{\hat{p}}, \quad \frac{\partial \hat{\pi}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} = \frac{n_{i1}}{n} \frac{1 - \hat{\pi}_2}{\hat{p}}, \quad i = 0, 1 \\
 \frac{\partial \hat{\pi}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= -\frac{\frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} + \hat{\pi}_2 \left(\frac{s_{i0}}{s_{i0} + r_{i0}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right)}{\hat{p}}, \quad i = 0, 1 \\
 \frac{\partial \hat{\pi}_2}{\partial \hat{\eta}_{01}} &= \frac{\left(\frac{s_{01}}{s_{01} + r_{01}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) (1 - \hat{\pi}_2)}{\hat{p}},
 \end{aligned} \tag{2.35}$$

y

$$\hat{p} = \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij} \tag{2.36}$$

el estimador máximo verosímil de la prevalencia de la enfermedad.

De forma análoga, la matriz de varianzas y covarianzas de v_1 y v_2 es

$$\frac{\partial(v_1, v_2)'}{\partial \theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(v_1, v_2)}{\partial \theta} + \frac{\partial(v_1, v_2)'}{\partial \eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(v_1, v_2)}{\partial \eta}. \tag{2.37}$$

Las derivadas parciales de v_1 y v_2 respecto de θ y η son:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial v_1}{\partial \theta_{1j}} &= \eta_{1j} \frac{v_1}{1-p}, \quad \frac{\partial v_1}{\partial \theta_{0j}} = -\eta_{0j} \frac{1-v_1}{1-p}, \quad \frac{\partial v_1}{\partial \eta_{0j}} = \frac{1-\theta_{0j} - (\theta_{11} - \theta_{0j})v_1}{1-p}, \quad j = 0, 1 \\
 \frac{\partial v_1}{\partial \eta_{10}} &= -(\theta_{11} - \theta_{10}) \frac{v_1}{1-p} \\
 \frac{\partial v_2}{\partial \theta_{i1}} &= \eta_{i1} \frac{v_2}{1-p}, \quad \frac{\partial v_2}{\partial \theta_{i0}} = -\eta_{i0} \frac{1-v_2}{1-p}, \quad \frac{\partial v_2}{\partial \eta_{i0}} = \frac{1-\theta_{i0} - (\theta_{11} - \theta_{i0})v_2}{1-p}, \quad i = 0, 1 \\
 \frac{\partial v_2}{\partial \eta_{01}} &= -(\theta_{11} - \theta_{01}) \frac{v_2}{1-p}
 \end{aligned} \tag{2.38}$$

Realizando las operaciones matriciales, el elemento (k, l) , $k, l = 1, 2$, de dicha matriz es

$$\begin{aligned} \sigma_{kl} = & \sum_{i,j=0}^1 \frac{\theta_{ij}^2 (1-\theta_{ij})^2}{s_{ij} (1-\theta_{ij})^2 + r_{ij} \theta_{ij}^2} \frac{\partial v_k}{\partial \theta_{ij}} \frac{\partial v_l}{\partial \theta_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial v_k}{\partial \eta_{ij}} \frac{\partial v_l}{\partial \eta_{ij}} - \\ & \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial v_k}{\partial \eta_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial v_l}{\partial \eta_{ij}} \right). \end{aligned} \quad (2.39)$$

La matriz de varianzas y covarianzas de \hat{v}_1 y \hat{v}_2 , sustituyendo los parámetros v_1, v_2, θ y η por sus estimadores es

$$\frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)'}{\partial \hat{\eta}} I_1^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)}{\partial \hat{\eta}}, \quad (2.40)$$

y operando matricialmente, su elemento (k, l) , $k, l = 1, 2$, es

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{kl} = & \sum_{i,j=0}^1 \frac{\hat{\theta}_{ij}^2 (1-\hat{\theta}_{ij})^2}{s_{ij} (1-\hat{\theta}_{ij})^2 + r_{ij} \hat{\theta}_{ij}^2} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \hat{v}_l}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\hat{\eta}_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \hat{v}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} - \\ & \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\hat{\eta}_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\hat{\eta}_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\hat{\eta}_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \hat{v}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right). \end{aligned} \quad (2.41)$$

Las derivadas parciales de \hat{v}_1 y de \hat{v}_2 respecto de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} &= \frac{n_{1j}}{n} \frac{\hat{v}_1}{1-\hat{p}}, \quad \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\theta}_{0j}} = -\frac{n_{0j}}{n} \frac{1-\hat{v}_1}{1-\hat{p}}, \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= \frac{1 - \frac{s_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} - \left(\frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} - \frac{s_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} \right) \hat{v}_1}{1-\hat{p}}, \quad j=0,1 \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= -\left(\frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} - \frac{s_{10}}{s_{10}+r_{10}} \right) \frac{\hat{v}_1}{1-\hat{p}} \\ \frac{\partial \hat{v}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} &= \frac{n_{i1}}{n} \frac{\hat{v}_2}{1-\hat{p}}, \quad \frac{\partial \hat{v}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} = -\frac{n_{i0}}{n} \frac{1-\hat{v}_2}{1-\hat{p}} \\ \frac{\partial \hat{v}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= \frac{1 - \frac{s_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} - \left(\frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} - \frac{s_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} \right) \hat{v}_2}{1-\hat{p}}, \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \hat{v}_2}{\partial \hat{\eta}_{01}} &= -\left(\frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} - \frac{s_{i1}}{s_{i1}+r_{i1}} \right) \frac{\hat{v}_2}{1-\hat{p}}. \end{aligned} \tag{2.42}$$

Una vez obtenidas las matrices de varianzas y covarianzas, el estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de sensibilidades

$$\begin{aligned} H_0 : \pi_1 &= \pi_2 \\ H_1 : \pi_1 &\neq \pi_2 \end{aligned} \tag{2.43}$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\pi}_1 - \hat{\pi}_2}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{\pi}_1) + \widehat{\text{Var}}(\hat{\pi}_2) - 2\widehat{\text{Cov}}(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1), \tag{2.44}$$

y para el contraste de igualdad de especificidades

$$\begin{aligned} H_0 : v_1 &= v_2 \\ H_1 : v_1 &\neq v_2 \end{aligned} \tag{2.45}$$

el estadístico de contraste es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{v}_1 - \hat{v}_2}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{v}_1) + \widehat{\text{Var}}(\hat{v}_2) - 2\widehat{\text{Cov}}(\hat{v}_1, \hat{v}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \tag{2.46}$$

2.1.1.1.2. Ejemplo

Aplicando los resultados obtenidos a los datos de la tabla 2.2, en sujetos con edades iguales o mayores a 75 años, utilizando las ecuaciones (2.16) y (2.18) los estimadores de la sensibilidad de T_1 y T_2 son respectivamente

$$\hat{\pi}_1 = 0.73 \text{ y } \hat{\pi}_2 = 0.80, \tag{2.47}$$

siendo sus varianzas

$$\widehat{Var}(\hat{\pi}_1) = 0.0109 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{\pi}_2) = 0.0087 \tag{2.48}$$

y un coeficiente de correlación entre ambos estimadores igual a

$$\hat{\rho}(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2) = 0.51. \tag{2.49}$$

El intervalo de confianza al 95% para $\pi_1 - \pi_2$ es a

$$\pi_1 - \pi_2 \in (-0.12, 0.26), \tag{2.50}$$

por lo que no existen diferencias significativas entre las sensibilidades de T_1 y T_2 .

	$T_1 = 1$		$T_1 = 0$	
	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$
<i>Edad ≥ 75 años</i>				
$V = 1$				
$D = 1$	31	5	3	1
$D = 0$	25	10	19	55
$V = 0$	22	6	65	346
Total	78	21	87	402
<i>Edad < 75 años</i>				
$V = 1$				
$D = 1$	7	0	0	0
$D = 0$	10	19	6	34
$V = 0$	9	11	52	759
Total	26	30	58	793

Tabla 2.2. Frecuencias observadas en el estudio de Hall et al (1966) sobre el Alzheimer.

Las estimaciones de las respectivas sensibilidades, aplicando las ecuaciones (2.17) y (2.19), son

$$\hat{v}_1 = 0.91 \text{ y } \hat{v}_2 = 0.79 \tag{2.51}$$

con unas varianzas estimadas iguales a

$$\widehat{Var}(\hat{v}_1) = 0.00020 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{v}_2) = 0.00042 \quad (2.52)$$

y un coeficiente de correlación estimado igual a

$$\hat{\rho}(\hat{v}_1, \hat{v}_2) = 0.34 \quad (2.53)$$

El intervalo de confianza al 95% para la diferencia de especificidades es

$$v_1 - v_2 \in (0.08, 0.16), \quad (2.54)$$

y por tanto se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos especificidades, siendo el test diagnóstico T_1 menos específico que el test T_2 .

Si para la comparación de los dos tests se utilizan solamente los sujetos verificados, las estimaciones de las sensibilidades son 0.90 para el test T_1 y 0.85 para T_2 , y aplicando el test de McNemar no hay diferencias significativas entre ambas sensibilidades. Las estimaciones de las especificidades tienen unos valores de 0.68 para el test T_1 y 0.60 para T_2 , y aplicando de nuevo el test de McNemar no hay diferencias significativas entre ambas especificidades.

2.1.1.1.3. Estudio de simulación

Zhou realizó un experimento Monte Carlo generando 10000 muestras aleatorias de tamaños 100, 200, 300, 400, 500 y 588 de una distribución multinomial con probabilidades iguales a las frecuencias relativas de cada celda de la tabla 2.2 para los sujetos con edades iguales o mayores a 75 años. El tamaño muestral 588 corresponde al tamaño de muestra del ejemplo anterior. Para cada tamaño muestral calculó la probabilidad de cobertura y el error de cobertura, los resultados aparecen en las tablas 2.3 y 2.4.

n	Probabilidad de cobertura	Error de cobertura
100	0.995	0.045
200	0.985	0.035
300	0.979	0.029
400	0.970	0.020
500	0.961	0.011
588	0.948	0.002

Tabla 2.3. Probabilidades de cobertura y error de cobertura del intervalo de confianza al 95% para $\pi_1 - \pi_2$.

n	Probabilidad de cobertura	Error de cobertura
100	0.963	0.013
200	0.961	0.011
300	0.956	0.006
400	0.953	0.003
500	0.953	0.003
588	0.953	0.003

Tabla 2.4. Probabilidades de cobertura y error de cobertura del intervalo de confianza al 95% para $\nu_1 - \nu_2$.

2.1.1.2. Comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos con covariables

En la práctica puede ocurrir que la probabilidad de seleccionar un paciente para la verificación de la enfermedad dependa no sólo del resultado del test sino también de un vector de covariables discretas observadas X . Zhou (1998) ha deducido unos contrastes de hipótesis para comparar las sensibilidades y las especificidades en presencia de covariables. En esta situación, la hipótesis

$$P(V|D, T_1, T_2) = P(V|T_1, T_2) \quad (2.55)$$

no es válida. Si el vector de covariables ha sido observado en todos los sujetos, entonces la hipótesis *MAR* en el mecanismo de datos faltantes es válida y se expresa como

$$P(V|D, T_1, T_2, X) = P(V|T_1, T_2, X). \quad (2.56)$$

Si el vector de covariables X tiene I diferentes patrones de covariables, sea $x_i = (x_{i0}, x_{i1}, \dots, x_{ik})$ el i -ésimo patrón de covariable de k covariables, con $x_{i0} = 1$ e $i = 1, \dots, I$. Además, X es una muestra aleatoria de un espacio discreto (x_1, \dots, x_I) con probabilidades $\xi = (\xi_1, \dots, \xi_I)$. Los datos observados con $X = x_i$ aparecen en la tabla 2.5.

2.1.1.2.1. Estimadores máximo verosímiles

Para la tabla 2.5 se definen las probabilidades

$$\theta_{ijl} = P(D = 1 | T_1 = j, T_2 = l, X = x_i) \quad (2.57)$$

y

$$\eta_{jil} = P(T_1 = j, T_2 = l | X = x_i). \quad (2.58)$$

	$T_1 = 1$		$T_1 = 0$	
	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$
$V = 1$				
$D = 1$	s_{i11}	s_{i10}	s_{i01}	s_{i00}
$D = 0$	r_{i11}	r_{i10}	r_{i01}	r_{i00}
$V = 0$	u_{i11}	u_{i10}	u_{i01}	u_{i00}
Total	n_{i11}	n_{i10}	n_{i01}	n_{i00}

Tabla 2.5. Tabla de frecuencias para $X = x_i$.

Sea n_i el número de sujetos de la i -ésima tabla de contingencia. La contribución de un sujeto, con estado de enfermedad verificado, a la verosimilitud es

$$P(T_1, T_2, D, X) = P(D | T_1, T_2, X) P(T_1, T_2 | X) P(X) \quad (2.59)$$

y la de un sujeto con estado de enfermedad no verificado es

$$P(T_1, T_2, X) = P(T_1, T_2 | X) P(X). \quad (2.60)$$

Por tanto, la verosimilitud de los datos observados es el producto de $P(D | T_1, T_2, X)$, $P(T_1, T_2 | X)$ y $P(X)$. El modelo de $P(D | T_1, T_2, X)$ es una regresión logística y el de $P(T_1, T_2 | X)$ es un modelo logit multinomial. Para la i -ésima tabla de contingencia, estos modelos están definidos, respectivamente, por las ecuaciones

$$P(D = 1 | T_1, T_2, X) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 T_1 + \beta_2 T_2 + \beta_3' x_i)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 T_1 + \beta_2 T_2 + \beta_3' x_i)} \quad (2.61)$$

y

$$P(T_1 = j, T_2 = l | X = x_i) = \frac{\exp(\alpha_{0jl} + \alpha'_{1jl} x_i)}{\sum_{h_1, h_2=0}^1 \exp(\alpha_{0h_1 h_2} + \alpha'_{1h_1 h_2} x_i)}, \quad (2.62)$$

para $j, l = 0, 1$, siendo $\alpha_{011} = 0$ y $\alpha_{111} = 0$. O bien por

$$\theta_{ijl} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 j + \beta_2 l + \beta_3' x_i)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 j + \beta_2 l + \beta_3' x_i)} \quad (2.63)$$

y

$$\eta_{ijl} = \frac{\exp(\alpha_{0jl} + \alpha'_{1jl} x_i)}{\sum_{h_1, h_2=0}^1 \exp(\alpha_{0h_1 h_2} + \alpha'_{1h_1 h_2} x_i)}. \quad (2.64)$$

Sean $\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3')'$, $\alpha = (\alpha_{000}, \alpha_{001}, \alpha_{010}, \alpha'_{100}, \alpha'_{101}, \alpha'_{110})'$, $\xi_i = P(X = x_i)$,

$\xi = (\xi_1, \dots, \xi_{I-1})$ y $n = \sum_{i=1}^I n_i$, entonces la función del logaritmo de la verosimilitud

basada en los n sujetos es

$$l(\alpha, \beta, \xi) = \sum_{i=1}^I \sum_{V_i=1} \log\{P(T_{1i}, T_{2i}, D_i, X)\} + \sum_{i=1}^I \sum_{V_i=0} \log\{P(T_{1i}, T_{2i}, X)\} + \sum_{i=1}^I \sum_{V_i=0,1} \log\{P(X = x_i)\} = \quad (2.65)$$

$$\sum_{i=1}^I \sum_{j,l=0}^1 n_{ijl} \log(\eta_{ijl}) + \sum_{i=1}^I \sum_{j,l=0}^1 \{s_{ijl} \log(\theta_{ijl}) + r_{ijl} \log(1 - \theta_{ijl})\} + \sum_{i=1}^I n_i \log(\xi_i),$$

donde $n_{ijl} = s_{ijl} + r_{ijl} + u_{ijl}$ y $\xi_I = 1 - \xi_1 - \dots - \xi_{I-1}$. Si se definen las funciones

$$l_1(\alpha) = \sum_{i=1}^I \sum_{j,l=0}^1 n_{ijl} \log(\eta_{ijl}), \quad (2.66)$$

$$l_2(\beta) = \sum_{i=1}^I \sum_{j,l=0}^1 \{s_{ijl} \log(\theta_{ijl}) + r_{ijl} \log(1 - \theta_{ijl})\} \quad (2.67)$$

y

$$l_3(\xi) = \sum_{i=1}^I n_i \log(\xi_i), \quad (2.68)$$

entonces la función (2.65) es la suma de las funciones (2.66), (2.67) y (2.68),

$$l(\alpha, \beta, \xi) = l_1(\alpha) + l_2(\beta) + l_3(\xi). \quad (2.69)$$

La función $l_1(\alpha)$ se puede considerar como la función del logaritmo de la verosimilitud de todas las observaciones modelizadas por un modelo logit multinomial, $l_2(\beta)$ como la función del logaritmo de la verosimilitud de los casos verificados modelizados por una regresión logística y $l_3(\xi)$ como la función del logaritmo de la verosimilitud de una distribución multinomial basada en todas las observaciones. Como los parámetros α , β y ξ son distintos, sus estimadores máximo verosímiles se obtienen maximizando l_1 ,

l_2 y l_3 respecto a α , β y ξ respectivamente. Los estimadores $\hat{\alpha}$ y $\hat{\beta}$ y sus correspondientes matrices de información de Fisher $I_1(\alpha)$ e $I_2(\beta)$ se pueden calcular utilizando un software estadístico que tenga implementado los modelos de regresión logística y logit multinomial (por ejemplo, SAS, STATA o SPSS), y el estimador máximo verosímil de ξ , que se calcula maximizando la función (2.68) respecto de ξ , es

$$\hat{\xi}_i = \frac{n_i}{n}, \quad i = 1, \dots, I, \quad (2.70)$$

y su matriz de información de Fisher es

$$I_3 = \text{diag} \left(\frac{n_1}{\xi_1^2}, \dots, \frac{n_{I-1}}{\xi_{I-1}^2} \right) + \frac{n_I}{\xi_I^2} (1, \dots, 1)' (1, \dots, 1). \quad (2.71)$$

La matriz de información de Fisher de (α, β, ξ) es

$$I(\alpha, \beta, \xi) = \text{diag} \{ I_1(\alpha), I_2(\beta), I_3(\xi) \}, \quad (2.72)$$

y los estimadores de las sensibilidades de los dos tests diagnósticos son

$$\hat{\pi}_1 = \sum_{i=1}^I \sum_{l=0}^1 \frac{\hat{\theta}_{il} \hat{\eta}_{il} \hat{\xi}_i}{\hat{p}} \quad (2.73)$$

y

$$\hat{\pi}_2 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=0}^1 \frac{\hat{\theta}_{ij1} \hat{\eta}_{ij1} \hat{\xi}_i}{\hat{p}} \quad (2.74)$$

respectivamente, y los de las especificidades

$$\hat{\nu}_1 = \sum_{i=1}^I \sum_{l=0}^1 \frac{(1 - \hat{\theta}_{i0l}) \hat{\eta}_{i0l} \hat{\xi}_i}{1 - \hat{p}}, \quad (2.75)$$

y

$$\hat{\nu}_2 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=0}^1 \frac{(1 - \hat{\theta}_{ij0}) \hat{\eta}_{ij0} \hat{\xi}_i}{1 - \hat{p}}, \quad (2.76)$$

siendo

$$\hat{p} = \sum_{i=1}^I \sum_{j,l=0}^1 \hat{\theta}_{ijl} \hat{\eta}_{ijl} \hat{\xi}_i \quad (2.77)$$

el estimador de la prevalencia de la enfermedad.

Como la sensibilidad y la especificidad de cada uno de los dos tests diagnósticos son funciones de α , β y ξ , se puede obtener una estimación de la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas de $\hat{\pi}_1$ y $\hat{\pi}_2$, y de la de \hat{v}_1 y \hat{v}_2 , aplicando el método delta (Agresti, 1990).

La matriz de varianzas y covarianzas asintóticas de π_1 y π_2 es

$$\begin{aligned} & \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)'}{\partial\alpha} I_1^{-1}(\alpha) \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)}{\partial\alpha} + \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)'}{\partial\beta} I_2^{-1}(\beta) \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)}{\partial\beta} + \\ & \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)'}{\partial\xi} I_3^{-1}(\xi) \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)}{\partial\xi}, \end{aligned} \quad (2.78)$$

y su estimación es

$$\begin{aligned} & \frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)'}{\partial\hat{\alpha}} I_1^{-1}(\hat{\alpha}) \frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)}{\partial\hat{\alpha}} + \frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)'}{\partial\hat{\beta}} I_2^{-1}(\hat{\beta}) \frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)}{\partial\hat{\beta}} + \\ & \frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)'}{\partial\hat{\xi}} I_3^{-1}(\hat{\xi}) \frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)}{\partial\hat{\xi}}. \end{aligned} \quad (2.79)$$

De forma análoga, la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas de v_1 y v_2 es

$$\begin{aligned} & \frac{\partial(v_1, v_2)'}{\partial\alpha} I_1^{-1}(\alpha) \frac{\partial(v_1, v_2)}{\partial\alpha} + \frac{\partial(v_1, v_2)'}{\partial\beta} I_2^{-1}(\beta) \frac{\partial(v_1, v_2)}{\partial\beta} + \\ & \frac{\partial(v_1, v_2)'}{\partial\xi} I_3^{-1}(\xi) \frac{\partial(v_1, v_2)}{\partial\xi} \end{aligned} \quad (2.80)$$

y su correspondiente estimación es

$$\begin{aligned} & \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)'}{\partial\hat{\alpha}} I_1^{-1}(\hat{\alpha}) \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)}{\partial\hat{\alpha}} + \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)'}{\partial\hat{\beta}} I_2^{-1}(\hat{\beta}) \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)}{\partial\hat{\beta}} + \\ & \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)'}{\partial\hat{\xi}} I_3^{-1}(\hat{\xi}) \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)}{\partial\hat{\xi}}. \end{aligned} \quad (2.81)$$

2.1.1.2.2. Ejemplo

Considerando los datos de la tabla 2.2, si la edad es una covariable que afecta al proceso de verificación, se define para el i -ésimo sujeto

$$x_i = \begin{cases} 1, & \text{edad} \geq 75 \text{ años} \\ 0, & \text{edad} < 75 \text{ años} \end{cases}, \quad (2.82)$$

Utilizando el procedimiento Proc logistic de SAS se obtiene la estimación el modelo de regresión logística (2.61) para los sujetos verificados,

$$\hat{\theta}_{ijl} = \frac{\exp(0.5505 - 0.2688j - 0.1292l - 0.2234x_i)}{1 + \exp(0.5505 - 0.2688j - 0.1292l - 0.2234x_i)}, \quad (2.83)$$

y utilizando el procedimiento Proc catmod se obtiene la estimación del modelo logit multinomial (2.62),

$$\begin{aligned} \hat{\eta}_{i00} &= \exp(2.55 + 0.9103x_i)/k \\ \hat{\eta}_{i01} &= \exp(0.4429 + 0.3337x_i)/k \\ \hat{\eta}_{i10} &= \exp(-0.5402 + 0.7720x_i)/k \\ \hat{\eta}_{i11} &= 1/k \end{aligned} \quad (2.84)$$

siendo

$$k = 1 + \exp(2.55 + 0.9103x_i) + \exp(0.4429 + 0.3337x_i) + \exp(-0.5402 + 0.7720x_i). \quad (2.85)$$

A partir de las ecuaciones (2.73) y (2.74), las estimaciones de la sensibilidad de T_1 y T_2 son

$$\hat{\pi}_1 = 0.59 \text{ y } \hat{\pi}_2 = 0.58, \quad (2.86)$$

sus respectivas varianzas son

$$\widehat{Var}(\hat{\pi}_1) = 0.0182 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{\pi}_2) = 0.0148 \quad (2.87)$$

y la estimación del coeficiente de correlación

$$\hat{\rho}(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2) = 0.73. \quad (2.88)$$

El intervalo de confianza al 95% para la diferencia de sensibilidades es

$$\pi_1 - \pi_2 \in (-0.71, 0.91), \quad (2.89)$$

por lo que no se puede rechazar la hipótesis de igualdad de las sensibilidades de T_1 y T_2 .

Aplicando las ecuaciones (2.75) y (2.76), las estimaciones puntuales de las especificidades de T_1 y T_2 son

$$\hat{v}_1 = 0.9346 \text{ y } \hat{v}_2 = 0.8858, \quad (2.90)$$

siendo sus respectivas varianzas

$$\widehat{Var}(\hat{v}_1) = 0.000142 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{v}_2) = 0.00009 \quad (2.91)$$

y un coeficiente de correlación igual a

$$\hat{\rho}(\hat{v}_1, \hat{v}_2) = 0.826. \quad (2.92)$$

El intervalo de confianza al 95 % para la diferencia de especificidades es

$$v_1 - v_2 \in (0.036, 0.062), \quad (2.93)$$

por lo que se rechaza la hipótesis de igualdad las especificidades de T_1 y T_2 , siendo la especificidad de T_1 mayor que la de T_2 .

2.1.2. Aportación: Comparación de los valores predictivos positivos y negativos

A continuación se van a deducir los contrastes de hipótesis para comparar los valores predictivos positivos y los valores predictivos negativos de dos test diagnósticos binarios en presencia de verificación parcial de la enfermedad. Una vez obtenidos los contrastes de hipótesis se han realizado experimentos de simulación para estudiar la cobertura asintótica de los estimadores. Los contrastes de hipótesis obtenidos se han aplicado al ejemplo del Alzheimer.

2.1.2.1. Estimadores máximo verosímiles de los valores predictivos

Los valores predictivos positivo y negativo se pueden escribir aplicando el teorema de Bayes en función de la sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico y de la prevalencia de la enfermedad. Así, para el test T_1 el valor predictivo positivo es

$$VPP_1 = \frac{p\pi_1}{p\pi_1 + (1-p)(1-v_1)} \quad (2.94)$$

y el valor predictivo negativo

$$VPN_1 = \frac{(1-p)v_1}{(1-p)v_1 + p(1-\pi_1)}, \quad (2.95)$$

y para el test T_2

$$VPP_2 = \frac{p\pi_2}{p\pi_2 + (1-p)(1-v_2)} \quad (2.96)$$

y

$$VPN_2 = \frac{(1-p)v_2}{(1-p)v_2 + p(1-\pi_2)} \quad (2.97)$$

respectivamente. En términos de los parámetros θ_{ij} y η_{ij} , ecuaciones (2.2) y (2.3), los valores predictivos de T_1 son:

$$VPP_1 = \frac{\theta_{10}\eta_{10} + \theta_{11}(1 - \eta_{00} - \eta_{01} - \eta_{10})}{1 - \eta_{00} - \eta_{01}} \quad (2.98)$$

y

$$VPN_1 = \frac{(1 - \theta_{00})\eta_{00} + (1 - \theta_{01})\eta_{01}}{\eta_{00} + \eta_{01}}, \quad (2.99)$$

y de T_2 :

$$VPP_2 = \frac{\theta_{01}\eta_{01} + \theta_{11}(1 - \eta_{00} - \eta_{01} - \eta_{10})}{1 - \eta_{00} - \eta_{10}} \quad (2.100)$$

y

$$VPN_2 = \frac{(1 - \theta_{00})\eta_{00} + (1 - \theta_{10})\eta_{10}}{\eta_{00} + \eta_{10}}. \quad (2.101)$$

Los estimadores de los valores predictivos, en términos de la sensibilidad, la especificidad y la prevalencia, sustituyendo los parámetros π_1 , ν_1 , π_2 , ν_2 y p por sus estimadores máximo verosímiles dados por las ecuaciones (2.16) a (2.20) respectivamente, son

$$\widehat{VPP}_1 = \frac{\hat{p}\hat{\pi}_1}{\hat{p}\hat{\pi}_1 + (1 - \hat{p})(1 - \hat{\nu}_1)} \quad (2.102)$$

y

$$\widehat{VPN}_1 = \frac{(1 - \hat{p})\hat{\nu}_1}{(1 - \hat{p})\hat{\nu}_1 + \hat{p}(1 - \hat{\pi}_1)} \quad (2.103)$$

para T_1 , y

$$\widehat{VPP}_2 = \frac{\hat{p}\hat{\pi}_2}{\hat{p}\hat{\pi}_2 + (1 - \hat{p})(1 - \hat{\nu}_2)} \quad (2.104)$$

y

$$\widehat{VPN}_2 = \frac{(1 - \hat{p})\hat{\nu}_2}{(1 - \hat{p})\hat{\nu}_2 + \hat{p}(1 - \hat{\pi}_2)} \quad (2.105)$$

para T_2 .

Una vez deducidos los estimadores es necesario obtener sus correspondientes varianzas. Aplicando el método delta (Agresti, 1990), la matriz de varianzas y covarianzas de los valores predictivos positivos de T_1 y T_2 es

$$\frac{\partial(VPP_1, VPP_2)'}{\partial\theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(VPP_1, VPP_2)}{\partial\theta} + \frac{\partial(VPP_1, VPP_2)'}{\partial\eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(VPP_1, VPP_2)}{\partial\eta}, \quad (2.106)$$

y la de los valores predictivos negativos

$$\frac{\partial(VPN_1, VPN_2)'}{\partial\theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(VPN_1, VPN_2)}{\partial\theta} + \frac{\partial(VPN_1, VPN_2)'}{\partial\eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(VPN_1, VPN_2)}{\partial\eta}, \quad (2.107)$$

siendo $I_1^{-1}(\theta)$ y $I_2^{-1}(\eta)$ las inversas de las matrices de información de Fisher de θ y η dadas por las ecuaciones (2.23) y (2.29) respectivamente.

Las derivadas parciales del valor predictivo positivo de T_1 respecto de $\theta = (\theta_{00}, \theta_{01}, \theta_{10}, \theta_{11})$ y $\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \eta_{10})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial VPP_1}{\partial\theta_{0j}} &= 0, \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial VPP_1}{\partial\theta_{1j}} &= \frac{\eta_{1j}}{1 - \eta_{00} - \eta_{01}}, \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial VPP_1}{\partial\eta_{0j}} &= -\frac{\theta_{11}}{1 - \eta_{00} - \eta_{01}} + \frac{\theta_{10}\eta_{10} + \theta_{11}(1 - \eta_{00} - \eta_{01} - \eta_{10})}{(1 - \eta_{00} - \eta_{01})^2}, \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial VPP_1}{\partial\eta_{10}} &= \frac{\theta_{10} - \theta_{11}}{1 - \eta_{00} - \eta_{01}}, \end{aligned} \quad (2.108)$$

y las del valor predictivo positivo de T_2 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial VPP_2}{\partial\theta_{i0}} &= 0, \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial VPP_2}{\partial\theta_{i1}} &= \frac{\eta_{i1}}{1 - \eta_{00} - \eta_{10}}, \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial VPP_2}{\partial\eta_{i0}} &= -\frac{\theta_{11}}{1 - \eta_{00} - \eta_{10}} + \frac{\theta_{01}\eta_{01} + \theta_{11}(1 - \eta_{00} - \eta_{01} - \eta_{10})}{(1 - \eta_{00} - \eta_{10})^2}, \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial VPP_2}{\partial\eta_{10}} &= \frac{\theta_{01} - \theta_{11}}{1 - \eta_{00} - \eta_{10}}. \end{aligned} \quad (2.109)$$

Las derivadas parciales del valor predictivo negativo de T_1 respecto de $\theta = (\theta_{00}, \theta_{01}, \theta_{10}, \theta_{11})$ y $\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \eta_{10})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial VPN_1}{\partial \theta_{0j}} &= -\frac{\eta_{0j}}{\eta_{00} + \eta_{01}}, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial VPN_1}{\partial \theta_{1j}} &= 0, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial VPN_1}{\partial \eta_{0j}} &= \frac{1 - \theta_{0j}}{\eta_{00} + \eta_{01}} - \frac{(1 - \theta_{00})\eta_{00} + (1 - \theta_{01})\eta_{01}}{(\eta_{00} + \eta_{01})^2}, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial VPN_1}{\partial \eta_{10}} &= 0, \end{aligned} \tag{2.110}$$

y las del valor predictivo negativo de T_2

$$\begin{aligned} \frac{\partial VPN_2}{\partial \theta_{i0}} &= -\frac{\eta_{i0}}{\eta_{00} + \eta_{10}}, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial VPN_2}{\partial \theta_{i1}} &= 0, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial VPN_2}{\partial \eta_{i0}} &= \frac{1 - \theta_{i0}}{\eta_{00} + \eta_{10}} - \frac{(1 - \theta_{00})\eta_{00} + (1 - \theta_{10})\eta_{10}}{(\eta_{00} + \eta_{10})^2}, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial VPN_2}{\partial \eta_{01}} &= 0. \end{aligned} \tag{2.111}$$

Realizando los cálculos matriciales en las expresiones (2.106) y (2.107), el elemento (k, l) , $k, l = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas de los valores predictivos positivos de T_1 y T_2 es

$$\begin{aligned} \sigma_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{\theta_{ij}^2 (1 - \theta_{ij})^2}{s_{ij} (1 - \theta_{ij})^2 + r_{ij} \theta_{ij}^2} \frac{\partial VPP_k}{\partial \theta_{ij}} \frac{\partial VPP_l}{\partial \theta_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial VPP_k}{\partial \eta_{ij}} \frac{\partial VPP_l}{\partial \eta_{ij}} - \\ &\quad \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial VPP_k}{\partial \eta_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial VPP_l}{\partial \eta_{ij}} \right), \end{aligned} \tag{2.112}$$

y el de la matriz de varianzas y covarianzas de los valores predictivos negativos

$$\sigma_{kl} = \sum_{i,j=0}^1 \frac{\theta_{ij}^2 (1-\theta_{ij})^2}{s_{ij} (1-\theta_{ij})^2 + r_{ij} \theta_{ij}^2} \frac{\partial VPN_k}{\partial \theta_{ij}} \frac{\partial VPN_l}{\partial \theta_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial VPN_k}{\partial \eta_{ij}} \frac{\partial VPN_l}{\partial \eta_{ij}} - \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial VPN_k}{\partial \eta_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial VPN_l}{\partial \eta_{ij}} \right). \quad (2.113)$$

La estimación de la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de los estimadores de los valores predictivos positivos de T_1 y T_2 es

$$\frac{\partial (\widehat{VPP}_1, \widehat{VPP}_2)'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial (\widehat{VPP}_1, \widehat{VPP}_2)'}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial (\widehat{VPP}_1, \widehat{VPP}_2)'}{\partial \hat{\eta}} I_2^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial (\widehat{VPP}_1, \widehat{VPP}_2)'}{\partial \hat{\eta}}, \quad (2.114)$$

y la de los estimadores de los valores predictivos negativos

$$\frac{\partial (\widehat{VPN}_1, \widehat{VPN}_2)'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial (\widehat{VPN}_1, \widehat{VPN}_2)'}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial (\widehat{VPN}_1, \widehat{VPN}_2)'}{\partial \hat{\eta}} I_2^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial (\widehat{VPN}_1, \widehat{VPN}_2)'}{\partial \hat{\eta}}. \quad (2.115)$$

Las derivadas parciales del estimador del valor predictivo positivo de T_1 respecto de

$\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{00}, \hat{\theta}_{01}, \hat{\theta}_{10}, \hat{\theta}_{11})$ y $\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{00}, \hat{\eta}_{01}, \hat{\eta}_{10})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \widehat{VPP}_1}{\partial \hat{\theta}_j} &= 0, \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} &= \frac{n_{1j}}{n - n_{00} - n_{01}}, \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= -\frac{n \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{n - n_{00} - n_{01}} + \frac{n \left(\frac{s_{10}}{s_{10} + r_{10}} n_{10} + \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} n_{11} \right)}{(n - n_{00} - n_{01})^2}, \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_1}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= \frac{n \left(\frac{s_{10}}{s_{10} + r_{10}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right)}{n - n_{00} - n_{01}}, \end{aligned} \quad (2.116)$$

y las del estimador del valor predictivo positivo de T_2 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \widehat{VPP}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} &= 0, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} &= \frac{n_{i1}}{n - n_{00} - n_{10}}, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= -\frac{n \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{n - n_{00} - n_{10}} + \frac{n \left(\frac{s_{01}}{s_{01} + r_{01}} n_{01} + \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} n_{11} \right)}{(n - n_{00} - n_{10})^2}, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_2}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= \frac{n \left(\frac{s_{01}}{s_{01} + r_{01}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right)}{n - n_{00} - n_{10}}. \end{aligned} \quad (2.117)$$

Las derivadas parciales del estimador del valor predictivo negativo de T_1 respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{00}, \hat{\theta}_{01}, \hat{\theta}_{10}, \hat{\theta}_{11})$ y $\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{00}, \hat{\eta}_{01}, \hat{\eta}_{10})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \widehat{VPN}_1}{\partial \hat{\theta}_{0j}} &= -\frac{n_{0j}}{n_{00} + n_{01}}, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial \widehat{VPN}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} &= 0, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial \widehat{VPN}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= \frac{n \left(1 - \frac{s_{0j}}{s_{0j} + r_{0j}} \right)}{n_{00} + n_{01}} - \frac{n \left(\left(1 - \frac{s_{00}}{s_{00} + r_{00}} \right) n_{00} + \left(1 - \frac{s_{01}}{s_{01} + r_{01}} \right) n_{01} \right)}{(n_{00} + n_{01})^2}, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial \widehat{VPN}_1}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= 0, \end{aligned} \quad (2.118)$$

y las del estimador del valor predictivo negativo de T_2 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \widehat{VPN}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} &= -\frac{n_{i0}}{n_{00} + n_{10}}, \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial \widehat{VPN}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} &= 0, \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial \widehat{VPN}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= \frac{n \left(1 - \frac{s_{i0}}{s_{i0} + r_{i0}} \right) n \left(\left(1 - \frac{s_{00}}{s_{00} + r_{00}} \right) n_{00} + \left(1 - \frac{s_{10}}{s_{10} + r_{10}} \right) n_{10} \right)}{(n_{00} + n_{10})^2}, \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial \widehat{VPN}_2}{\partial \hat{\eta}_{01}} &= 0. \end{aligned} \tag{2.119}$$

Realizando las operaciones matriciales en las expresiones (2.114) y (2.115), el elemento (k, l) , $k, l = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de los estimadores de los valores predictivos positivos de T_1 y T_2 es

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij} r_{ij}}{(s_{ij} + r_{ij})^3} \frac{\partial \widehat{VPP}_k}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \widehat{VPP}_l}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \frac{1}{n^2} \sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \widehat{VPP}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \widehat{VPP}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} - \\ & \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \widehat{VPP}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \widehat{VPP}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right), \end{aligned} \tag{2.120}$$

y el de la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de los estimadores de los valores predictivos negativos

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij} r_{ij}}{(s_{ij} + r_{ij})^3} \frac{\partial \widehat{VPN}_k}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \widehat{VPN}_l}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \frac{1}{n^2} \sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \widehat{VPN}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \widehat{VPN}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} - \\ & \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \widehat{VPN}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \widehat{VPN}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right). \end{aligned} \tag{2.121}$$

Una vez obtenidas las estimaciones de las matrices de varianzas y covarianzas de los valores predictivos positivos y negativos de los tests T_1 y T_2 , el estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de los valores predictivos

$$\begin{aligned} H_0 : VPP_1 &= VPP_2 \\ H_1 : VPP_1 &\neq VPP_2 \end{aligned} \tag{2.122}$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\widehat{VPP}_1 - \widehat{VPP}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\widehat{VPP}_1) + \widehat{Var}(\widehat{VPP}_2) - 2\widehat{Cov}(\widehat{VPP}_1, \widehat{VPP}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1), \quad (2.123)$$

y el estadístico para el contraste de igualdad de los valores predictivos negativos

$$\begin{aligned} H_0 : VPN_1 &= VPN_2 \\ H_1 : VPN_1 &\neq VPN_2 \end{aligned} \quad (2.124)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\widehat{VPN}_1 - \widehat{VPN}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\widehat{VPN}_1) + \widehat{Var}(\widehat{VPN}_2) - 2\widehat{Cov}(\widehat{VPN}_1, \widehat{VPN}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.125)$$

2.1.2.2. Estudio de simulación

El análisis de la cobertura asintótica de los estimadores obtenidos se ha realizado mediante un estudio Monte Carlo que ha consistido en generar 10000 muestras aleatorias de tamaños 50, 100, 500 y 1000, de distribuciones multinomiales con probabilidades las que aparecen en la tabla 2.6. Estas probabilidades se han calculado bajo la hipótesis de independencia condicional (2.1), y considerando la independencia condicional entre T_1 y T_2 con respecto al estado de enfermedad, es decir,

$$P(T_1, T_2 | D) = P(T_1 | D)P(T_2 | D). \quad (2.126)$$

Cada una de las distintas distribuciones multinomiales se ha caracterizado por un valor de la sensibilidad y especificidad, tanto de T_1 como de T_2 , una prevalencia y unas probabilidades de verificación. Como valores de la sensibilidad, y de la especificidad, tanto de T_1 como de T_2 , se han tomado han sido 0.75 y 0.85, pues son unos valores que aparecen con bastante frecuencia en la práctica clínica. Como valores de la prevalencia de la enfermedad se han tomado 0.10 y 0.20. Como probabilidades de verificación se han tomado los valores $(\lambda_{11} = 0.85, \lambda_{10} = 0.40, \lambda_{01} = 0.40, \lambda_{00} = 0.05)$ y $(\lambda_{11} = 0.95, \lambda_{10} = 0.60, \lambda_{01} = 0.60, \lambda_{00} = 0.15)$. Se han considerado estos valores de prevalencia y de probabilidades de verificación con el objeto de poner de manifiesto las posibles discrepancias que pudieran existir en el comportamiento asintótico de los contrastes de hipótesis que se han deducido. Por tanto, teniendo en cuenta que T_1 y T_2 son dos tests diagnósticos intercambiables, se han generado 10000 muestras aleatorias

de tamaños 50, 100, 500 y 1000 de 40 distribuciones multinomiales con distintas probabilidades. En cada una de las muestras generadas, a cada celda se le ha sumado el valor 0.5, por lo que cada tamaño muestral se ha incrementado en 6 unidades. La razón por la que se ha sumado este valor es que si algún valor s_{ij} y/o r_{ij} de la muestra es cero, no se puede calcular la matriz de varianzas y covarianzas y por tanto no se puede resolver ningún contraste de hipótesis. Para cada una de las muestras generadas se ha realizado el contraste de hipótesis de igualdad de los valores predictivos positivos de T_1 y T_2 , los resultados obtenidos aparecen en las tablas A.1.1.1 a A.1.1.10 del Anexo I, y de ellos se deducen las siguientes conclusiones:

a). En las tablas A.1.1.1, A.1.1.5, A.1.1.7 y A.1.1.9 se observan los errores tipo I obtenidos al realizar el contrastes de hipótesis a distintos errores nominales, para distintos valores de los valores predictivos positivos de T_1 y T_2 en las dos situaciones distintas consideradas, $(\lambda_{11} = 0.85, \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40, \lambda_{00} = 0.05)$ y $(\lambda_{11} = 0.95, \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60, \lambda_{00} = 0.15)$, observándose que, generalmente, a los errores tipo I no suelen desbordar al error nominal correspondiente.

b). En el resto de tablas, A.1.1.2, A.1.1.3, A.1.1.4, A.1.1.6, A.1.1.8 y A.1.1.10, se observa la potencia del contraste de hipótesis, para los errores nominales fijados, en las distintas situaciones consideradas. Puede observarse en cada una de estas tablas como, para cada error nominal, al aumentar el tamaño muestral aumenta la potencia del contraste de hipótesis, como es bien conocido; y como al aumentar la prevalencia, para una misma exactitud tanto del test T_1 como de T_2 , la potencia del contraste de hipótesis aumenta, siendo esto lógico, ya que al aumentar la prevalencia de la enfermedad aumentan los valores predictivos positivos de ambos tests diagnósticos. Además, para cada uno de los errores nominales, al aumentar las probabilidades de verificación la potencia del contraste de hipótesis aumenta, independientemente del valor de la prevalencia de la enfermedad. La máxima potencia del contraste de hipótesis se alcanza, para cada uno de los errores nominales fijados y para tamaños muestrales de 500 y 1000 individuos, cuando $(\pi_1 = 0.75, \nu_1 = 0.75, \pi_2 = 0.85, \nu_2 = 0.85)$, tabla A.1.1.4, tanto si $p = 0.1$ como si $p = 0.2$, y tanto para $(\lambda_{11} = 0.85, \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40, \lambda_{00} = 0.05)$ como para $(\lambda_{11} = 0.95, \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60, \lambda_{00} = 0.15)$. Este resultado también es lógico, ya que cuando

($\pi_1 = 0.75$, $\nu_1 = 0.75$, $\pi_2 = 0.85$, $\nu_2 = 0.85$) y $p = 0.1$, o $p = 0.2$, la discrepancia entre el valor predictivo positivo de T_1 y el de T_2 es máxima, siendo aún mayor cuando $p = 0.2$ y ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$) como se ha comentado anteriormente. Así, para un error nominal α del 5%, si la exactitud del test diagnóstico T_1 es ($\pi_1 = 0.75$, $\nu_1 = 0.75$), la del test T_2 es ($\pi_2 = 0.85$, $\nu_2 = 0.85$), la prevalencia de la enfermedad es 0.2 y las probabilidades de verificación son ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$), para un tamaño muestral de 1000 sujetos la potencia del contraste de hipótesis es 0.9963, incluso para un tamaño muestral de 500 individuos la potencia es lo suficientemente alta (0.9107). Por tanto, se puede concluir que el contraste de hipótesis deducido es muy potente para tamaños de muestra razonables (como mínimo 500 sujetos), siendo de escasa potencia para muestra pequeñas (50 y 100 sujetos). En la Figura A.2.1 del Anexo II se representan las curvas de potencia, al error nominal α del 5%, del contraste de hipótesis para la igualdad de los valores predictivos positivos de dos tests binarios (tabla A.1.1.4), observándose como la potencia del contraste es mayor cuando $p = 0.2$ y ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$), obteniéndose una potencia muy alta (0.9107) para muestras de tamaño 500.

	$T_1 = 1$		$T_1 = 0$	
	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$
$V = 1$				
$D = 1$	$p\pi_1\pi_2\lambda_{11}$	$p\pi_1(1-\pi_2)\lambda_{10}$	$p(1-\pi_1)\pi_2\lambda_{01}$	$p(1-\pi_1)(1-\pi_2)\lambda_{00}$
$D = 0$	$(1-p)(1-\nu_1)(1-\nu_2)\lambda_{11}$	$(1-p)(1-\nu_1)\nu_2\lambda_{10}$	$(1-p)\nu_1(1-\nu_2)\lambda_{01}$	$(1-p)\nu_1\nu_2\lambda_{00}$
$V = 0$	$(1-p)(1-\nu_1)(1-\nu_2)(1-\lambda_{11})$ + $p\pi_1\pi_2(1-\lambda_{11})$	$(1-p)(1-\nu_1)\nu_2(1-\lambda_{10})$ + $p\pi_1(1-\pi_2)(1-\lambda_{10})$	$(1-p)\nu_1(1-\nu_2)(1-\lambda_{01})$ + $p(1-\pi_1)\pi_2(1-\lambda_{01})$	$(1-p)\nu_1\nu_2(1-\lambda_{00})$ + $p(1-\pi_1)(1-\pi_2)(1-\lambda_{00})$

Tabla 2.6. Probabilidades de las distribuciones multinomiales en los estudios de simulación.

Este mismo experimento y con las mismas características se ha realizado para estudiar el contraste de igualdad de los valores predictivos negativos de T_1 y T_2 , obteniéndose resultados similares, aunque con algo menos de potencia, que para el contraste de igualdad de los valores predictivos positivos.

2.1.2.3. Ejemplo

Aplicando los resultados obtenidos al ejemplo del Alzheimer para sujetos con edades iguales o mayores a 75 años, tabla 2.2, se obtiene que las estimaciones puntuales de los valores predictivos positivos, ecuaciones (2.102) y (2.104), son

$$\widehat{VPP}_1 = 0.5068 \text{ y } \widehat{VPP}_2 = 0.3336, \quad (2.127)$$

sus correspondientes varianzas estimadas son iguales a

$$\widehat{Var}(\widehat{VPP}_1) = 0.00349 \text{ y } \widehat{Var}(\widehat{VPP}_2) = 0.00274, \quad (2.128)$$

y la estimación de la covarianza es

$$\widehat{Cov}(\widehat{VPP}_1, \widehat{VPP}_2) = 0.00170, \quad (2.129)$$

por lo que el estadístico de contraste, dado por la ecuación (2.123), es $z_{\text{exp}} = 3.25$ ($P < 0.1\%$), por lo que se rechaza la hipótesis de igualdad de los valores predictivos positivos de T_1 y T_2 .

Aplicando las ecuaciones (2.103) y (2.105), las estimaciones puntuales de los valores predictivos negativos son

$$\widehat{VPN}_1 = 0.9611 \text{ y } \widehat{VPN}_2 = 0.9665, \quad (2.130)$$

con unas varianzas estimadas iguales a

$$\widehat{Var}(\widehat{VPN}_1) = 0.00039 \text{ y } \widehat{Var}(\widehat{VPN}_2) = 0.00033, \quad (2.131)$$

y una covarianza igual a

$$\widehat{Cov}(\widehat{VPN}_1, \widehat{VPN}_2) = 0.00025, \quad (2.132)$$

por lo que utilizando la ecuación (2.125), el valor del estadístico de contraste es $z_{\text{exp}} = 0.36$ $P = 0.715$, por lo que no se puede rechazar la hipótesis de igualdad de los valores predictivos negativos de T_1 y T_2 .

2.1.3. Aportación: Comparación de las razones de verosimilitudes

En la sección 1.4 del Capítulo 1 se definió la razón de verosimilitudes de un test diagnóstico binario como

$$\mathcal{G} = \frac{\pi}{1-\nu} \quad (2.133)$$

cuando el resultado del test es positivo, y como

$$\tau = \frac{\nu}{1-\pi} \quad (2.134)$$

cuando el resultado del test es negativo. En esta sección se van a deducir los contrastes de hipótesis para comparar las razones de verosimilitudes de dos tests binarios tanto si ambos tienen un resultado positivo como si lo tienen negativo.

2.1.3.1. Comparación de las razones de verosimilitudes cuando ambos tests tienen resultados positivos

Las razones de verosimilitudes de los tests diagnósticos T_1 y T_2 son

$$\mathcal{G}_1 = \frac{\pi_1}{1-\nu_1} \quad (2.135)$$

y

$$\mathcal{G}_2 = \frac{\pi_2}{1-\nu_2}, \quad (2.136)$$

que en términos de los valores θ_{ij} y η_{ij} , dados por las expresiones (2.2) y (2.3) respectivamente, se pueden rescribir como

$$\mathcal{G}_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \theta_{1j} \eta_{1j} / p}{1 - \sum_{j=0}^1 (1 - \theta_{0j}) \eta_{0j} / (1-p)} \quad (2.137)$$

y

$$\mathcal{G}_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \theta_{i1} \eta_{i1} / p}{1 - \sum_{i=0}^1 (1 - \theta_{i0}) \eta_{i0} / (1-p)}, \quad (2.138)$$

siendo p la prevalencia de la enfermedad dada por la expresión (2.8). Sus correspondientes estimadores, que se obtienen sustituyendo en (2.137) y (2.138) θ_{ij} y

η_{ij} por sus estimadores máximo verosímiles dados por las ecuaciones (2.13) y (2.14) respectivamente, son

$$\hat{\mathcal{G}}_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \frac{s_{1j}}{s_{1j} + r_{1j}} n_{1j} / \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}}{1 - \sum_{j=0}^1 \frac{r_{0j}}{r_{0j} + s_{0j}} n_{0j} / \sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{r_{ij} + s_{ij}} n_{ij}} \quad (2.139)$$

y

$$\hat{\mathcal{G}}_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \frac{s_{i1}}{s_{i1} + r_{i1}} n_{i1} / \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}}{1 - \sum_{i=0}^1 \frac{r_{i0}}{r_{i0} + s_{i0}} n_{i0} / \sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{r_{ij} + s_{ij}} n_{ij}} \quad (2.140)$$

Aplicando el método delta (Agresti, 1990), la matriz de varianzas y covarianzas de las razones de verosimilitudes de T_1 y T_2 es

$$\frac{\partial(\mathcal{G}_1, \mathcal{G}_2)'}{\partial \theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(\mathcal{G}_1, \mathcal{G}_2)}{\partial \theta} + \frac{\partial(\mathcal{G}_1, \mathcal{G}_2)'}{\partial \eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(\mathcal{G}_1, \mathcal{G}_2)}{\partial \eta}, \quad (2.141)$$

donde $I_1^{-1}(\theta)$ y $I_2^{-1}(\eta)$ son las inversas de las matrices de información de Fisher dadas por las expresiones (2.23) y (2.29) respectivamente. Las derivadas parciales de \mathcal{G}_1 respecto de $\theta = (\theta_{00}, \theta_{01}, \theta_{10}, \theta_{11})$ y $\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \eta_{10})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{G}_1}{\partial \theta_{0j}} &= \eta_{0j} \mathcal{G}_1 \left(\frac{1}{1-p} - \frac{1}{p} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \mathcal{G}_1}{\partial \theta_{1j}} &= \eta_{1j} \mathcal{G}_1 \left(\frac{v_1}{(1-p)(1-v_1)} + \frac{1-\pi_1}{p\pi_1} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \mathcal{G}_1}{\partial \eta_{0j}} &= \mathcal{G}_1 \left(\frac{(\theta_{0j} - \theta_{11})v_1 - (1-\theta_{0j})}{(1-p)(1-v_1)} - \frac{\theta_{0j} - \theta_{11}}{p} - \frac{\theta_{11}}{p\pi_1} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \mathcal{G}_1}{\partial \eta_{10}} &= \mathcal{G}_1 \left(\frac{v_1}{(1-p)(1-v_1)} + \frac{(\theta_{10} - \theta_{11})(1-\pi_1)}{p\pi_1} \right), \end{aligned} \quad (2.142)$$

y las de \mathcal{G}_2 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{G}_2}{\partial \theta_{i0}} &= \eta_{i0} \mathcal{G}_2 \left(\frac{1}{1-p} - \frac{1}{p} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \mathcal{G}_2}{\partial \theta_{i1}} &= \eta_{i1} \mathcal{G}_2 \left(\frac{v_2}{(1-p)(1-v_2)} + \frac{1-\pi_2}{p\pi_2} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \mathcal{G}_2}{\partial \eta_{i0}} &= \mathcal{G}_2 \left(\frac{(\theta_{i0} - \theta_{i1})v_2 - (1-\theta_{i0})}{(1-p)(1-v_2)} - \frac{\theta_{i0} - \theta_{i1}}{p} - \frac{\theta_{i1}}{p\pi_2} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \mathcal{G}_2}{\partial \eta_{01}} &= \mathcal{G}_2 \left(\frac{v_2}{(1-p)(1-v_2)} + \frac{(\theta_{01} - \theta_{11})(1-\pi_2)}{p\pi_2} \right). \end{aligned} \tag{2.143}$$

Una vez obtenidas las derivadas parciales (2.142) y (2.143), realizando las operaciones matriciales en (2.141), el elemento (k,l) de la matriz de varianzas y covarianzas de \mathcal{G}_1 y \mathcal{G}_2 es

$$\begin{aligned} \sigma_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{\theta_{ij}^2 (1-\theta_{ij})^2}{s_{ij} (1-\theta_{ij})^2 + r_{ij} \theta_{ij}^2} \frac{\partial \mathcal{G}_k}{\partial \theta_{ij}} \frac{\partial \mathcal{G}_l}{\partial \theta_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \mathcal{G}_k}{\partial \eta_{ij}} \frac{\partial \mathcal{G}_l}{\partial \eta_{ij}} - \\ & \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \mathcal{G}_k}{\partial \eta_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \mathcal{G}_l}{\partial \eta_{ij}} \right), \end{aligned} \tag{2.144}$$

con $k,l=1,2$.

La matriz de varianzas y covarianzas estimadas de los estimadores de \mathcal{G}_1 y \mathcal{G}_2 se obtiene sustituyendo en (2.141) los parámetros por sus estimadores,

$$\frac{\partial(\hat{\mathcal{G}}_1, \hat{\mathcal{G}}_2)'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{\mathcal{G}}_1, \hat{\mathcal{G}}_2)}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{\mathcal{G}}_1, \hat{\mathcal{G}}_2)'}{\partial \hat{\eta}} I_2^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{\mathcal{G}}_1, \hat{\mathcal{G}}_2)}{\partial \hat{\eta}}, \tag{2.145}$$

donde las derivadas parciales de $\hat{\mathcal{G}}_1$ y $\hat{\mathcal{G}}_2$ respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{00}, \hat{\theta}_{01}, \hat{\theta}_{10}, \hat{\theta}_{11})$ y $\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{00}, \hat{\eta}_{01}, \hat{\eta}_{10})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\theta}_1}{\partial \hat{\theta}_{0j}} &= \frac{n_{0j}}{n} \hat{\theta}_1 \left(\frac{1}{1-\hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad j=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\theta}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} &= \frac{n_{1j}}{n} \hat{\theta}_1 \left(\frac{\hat{v}_1}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_1)} + \frac{1-\hat{\pi}_1}{\hat{p}\hat{\pi}_1} \right), \quad j=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\theta}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= \hat{\theta}_1 \left(\frac{\left(\frac{s_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} \right) \hat{v}_1 - \left(1 - \frac{s_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} \right) \frac{s_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_1)} - \frac{\hat{p}}{\hat{p}\hat{\pi}_1} \right), \quad j=0,1 \quad (2.146) \\ \frac{\partial \hat{\theta}_1}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= \hat{\theta}_1 \left(\frac{\hat{v}_1}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_1)} + \frac{\left(\frac{s_{10}}{s_{10}+r_{10}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} \right) (1-\hat{\pi}_1)}{\hat{p}\hat{\pi}_1} \right), \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\theta}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} &= \frac{n_{i0}}{n} \hat{\theta}_2 \left(\frac{1}{1-\hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\theta}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} &= \frac{n_{i1}}{n} \hat{\theta}_2 \left(\frac{\hat{v}_2}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_2)} + \frac{1-\hat{\pi}_2}{\hat{p}\hat{\pi}_2} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\theta}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= \hat{\theta}_2 \left(\frac{\left(\frac{s_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} \right) \hat{v}_2 - \left(1 - \frac{s_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} \right) \frac{s_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_2)} - \frac{\hat{p}}{\hat{p}\hat{\pi}_2} \right), \quad i=0,1 \quad (2.147) \\ \frac{\partial \hat{\theta}_2}{\partial \hat{\eta}_{i1}} &= \hat{\theta}_2 \left(\frac{\hat{v}_2}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_2)} + \frac{\left(\frac{s_{01}}{s_{01}+r_{01}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} \right) (1-\hat{\pi}_2)}{\hat{p}\hat{\pi}_2} \right), \end{aligned}$$

respectivamente.

Realizando las operaciones matriciales en (2.145), el elemento (k,l) , $k,l=1,2$, de la matriz de matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\theta}_1$ y $\hat{\theta}_2$ es

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}r_{ij}}{(s_{ij}+r_{ij})^3} \frac{\partial \hat{\theta}_k}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\theta}_l}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \frac{1}{n^2} \sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\theta}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\theta}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} - \\ & \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\theta}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\theta}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right). \end{aligned} \quad (2.148)$$

Finalmente, el estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de las razones de verosimilitudes de T_1 y T_2 ,

$$\begin{aligned} H_0 : \mathcal{G}_1 &= \mathcal{G}_2 \\ H_1 : \mathcal{G}_1 &\neq \mathcal{G}_2 \end{aligned} \quad (2.149)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\mathcal{G}}_1 - \hat{\mathcal{G}}_2}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{\mathcal{G}}_1) + \widehat{\text{Var}}(\hat{\mathcal{G}}_2) - 2\widehat{\text{Cov}}(\hat{\mathcal{G}}_1, \hat{\mathcal{G}}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.150)$$

2.1.3.2. Comparación de las razones de verosimilitudes cuando ambos tests tienen resultados negativos

Cuando los dos tests diagnósticos tienen resultados negativos las correspondientes razones de verosimilitudes son

$$\tau_1 = \frac{V_1}{1 - \pi_1} \quad (2.151)$$

y

$$\tau_2 = \frac{V_2}{1 - \pi_2}, \quad (2.152)$$

que en términos de los parámetros θ_{ij} y η_{ij} , dados por las expresiones (2.2) y (2.3), se pueden expresar como

$$\tau_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 (1 - \theta_{0j}) \eta_{0j} / (1 - p)}{1 - \sum_{j=0}^1 \theta_{1j} \eta_{1j} / p} \quad (2.153)$$

y

$$\tau_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 (1 - \theta_{i0}) \eta_{i0} / (1 - p)}{1 - \sum_{i=0}^1 \theta_{i1} \eta_{i1} / p}, \quad (2.154)$$

siendo p la prevalencia de la enfermedad dada por la ecuación (2.8). Sus respectivos estimadores son

$$\hat{\tau}_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \frac{r_{0j}}{r_{0j} + s_{0j}} n_{0j} / \sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{r_{ij} + s_{ij}} n_{ij}}{1 - \sum_{j=0}^1 \frac{s_{1j}}{s_{1j} + r_{1j}} n_{1j} / \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}} \quad (2.155)$$

y

$$\hat{\tau}_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \frac{r_{i0}}{r_{i0} + s_{i0}} n_{i0} / \sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{r_{ij} + s_{ij}} n_{ij}}{1 - \sum_{i=0}^1 \frac{s_{i1}}{s_{i1} + r_{i1}} n_{i1} / \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}} \quad (2.156)$$

Aplicando de nuevo el método delta (Agresti, 1990) la matriz de varianzas y covarianzas de τ_1 y τ_2 es

$$\frac{\partial(\tau_1, \tau_2)'}{\partial \theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(\tau_1, \tau_2)}{\partial \theta} + \frac{\partial(\tau_1, \tau_2)'}{\partial \eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(\tau_1, \tau_2)}{\partial \eta}, \quad (2.157)$$

donde las derivadas parciales de τ_1 respecto de $\theta = (\theta_{00}, \theta_{01}, \theta_{10}, \theta_{11})$ y $\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \eta_{10})$

son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tau_1}{\partial \theta_{0j}} &= -\eta_{0j} \tau_1 \left(\frac{1 - \nu_1}{(1-p)\nu_1} + \frac{\pi_1}{p(1-\pi_1)} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \tau_1}{\partial \theta_{1j}} &= \eta_{1j} \tau_1 \left(\frac{1}{1-p} - \frac{1}{p} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \tau_1}{\partial \eta_{0j}} &= \tau_1 \left(\frac{1 - \theta_{0j}}{(1-p)\nu_1} + \frac{\theta_{0j} - \theta_{11}}{1-p} - \frac{(\theta_{0j} - \theta_{11})\pi_1 + \theta_{11}}{p(1-\pi_1)} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \tau_1}{\partial \eta_{10}} &= \tau_1 (\theta_{10} - \theta_{11}) \left(\frac{1}{1-p} - \frac{1}{p} \right), \end{aligned} \quad (2.158)$$

y las de τ_2 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tau_2}{\partial \theta_{i0}} &= -\eta_{i0} \tau_2 \left(\frac{1-v_2}{(1-p)v_2} + \frac{\pi_2}{p(1-\pi_2)} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \tau_2}{\partial \theta_{i1}} &= \eta_{i1} \tau_2 \left(\frac{1}{1-p} - \frac{1}{p} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \tau_2}{\partial \eta_{i0}} &= \tau_2 \left(\frac{1-\theta_{i0}}{(1-p)v_2} + \frac{\theta_{i0}-\theta_{i1}}{1-p} - \frac{(\theta_{i0}-\theta_{i1})\pi_2 + \theta_{i1}}{p(1-\pi_2)} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \tau_2}{\partial \eta_{01}} &= \tau_2 (\theta_{01} - \theta_{11}) \left(\frac{1}{1-p} - \frac{1}{p} \right). \end{aligned} \tag{2.159}$$

Realizando las operaciones matriciales en (2.157), el elemento (k,l) de la matriz de varianzas y covarianzas de τ_1 y τ_2 es

$$\begin{aligned} \sigma_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{\theta_{ij}^2 (1-\theta_{ij})^2}{s_{ij} (1-\theta_{ij})^2 + r_{ij} \theta_{ij}^2} \frac{\partial \tau_k}{\partial \theta_{ij}} \frac{\partial \tau_l}{\partial \theta_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \tau_k}{\partial \eta_{ij}} \frac{\partial \tau_l}{\partial \eta_{ij}} - \\ & \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \tau_k}{\partial \eta_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \tau_l}{\partial \eta_{ij}} \right) \end{aligned} \tag{2.160}$$

con $k, l = 1, 2$.

La matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\tau}_1$ y $\hat{\tau}_2$ es

$$\frac{\partial(\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2)'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2)}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2)'}{\partial \hat{\eta}} I_2^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2)}{\partial \hat{\eta}}, \tag{2.161}$$

siendo las derivadas parciales de $\hat{\tau}_1$ respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{00}, \hat{\theta}_{01}, \hat{\theta}_{10}, \hat{\theta}_{11})$ y

$\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{00}, \hat{\eta}_{01}, \hat{\eta}_{10})$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\tau}_1}{\partial \hat{\theta}_{0j}} &= -\frac{n_{0j}}{n} \hat{\tau}_1 \left(\frac{1 - \hat{\nu}_1}{(1 - \hat{p}) \hat{\nu}_1} + \frac{\hat{\tau}_1}{\hat{p}(1 - \hat{\tau}_1)} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \hat{\tau}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} &= \frac{n_{1j}}{n} \hat{\tau}_1 \left(\frac{1}{1 - \hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \hat{\tau}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= \hat{\tau}_1 \left(\frac{\frac{r_{0j}}{s_{0j} + r_{0j}} + \frac{s_{0j}}{s_{0j} + r_{0j}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{(1 - \hat{p}) \hat{\nu}_1} + \frac{\frac{s_{0j}}{s_{0j} + r_{0j}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{1 - \hat{p}} - \frac{\left(\frac{s_{0j}}{s_{0j} + r_{0j}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) \hat{\tau}_1 + \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{\hat{p}(1 - \hat{\tau}_1)} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \hat{\tau}_1}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= \hat{\tau}_1 \left(\frac{s_{10}}{s_{10} + r_{10}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) \left(\frac{1}{1 - \hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \end{aligned} \quad (2.162)$$

y las de $\hat{\tau}_2$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\tau}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} &= -\frac{n_{i0}}{n} \hat{\tau}_2 \left(\frac{1 - \hat{\nu}_2}{(1 - \hat{p}) \hat{\nu}_2} + \frac{\hat{\tau}_2}{\hat{p}(1 - \hat{\tau}_2)} \right), \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial \hat{\tau}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} &= \frac{n_{i1}}{n} \hat{\tau}_2 \left(\frac{1}{1 - \hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial \hat{\tau}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= \hat{\tau}_2 \left(\frac{\frac{r_{i0}}{s_{i0} + r_{i0}} + \frac{s_{i0}}{s_{i0} + r_{i0}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{(1 - \hat{p}) \hat{\nu}_2} + \frac{\frac{s_{i0}}{s_{i0} + r_{i0}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{1 - \hat{p}} - \frac{\left(\frac{s_{i0}}{s_{i0} + r_{i0}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) \hat{\tau}_2 + \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{\hat{p}(1 - \hat{\tau}_2)} \right), \quad i = 0, 1 \\ \frac{\partial \hat{\tau}_2}{\partial \hat{\eta}_{01}} &= \hat{\tau}_2 \left(\frac{s_{01}}{s_{01} + r_{01}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) \left(\frac{1}{1 - \hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right). \end{aligned} \quad (2.163)$$

Una vez calculadas las derivadas parciales, operando matricialmente en (2.161), el elemento (k, l) de la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\tau}_1$ y $\hat{\tau}_2$ es

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij} r_{ij}}{(s_{ij} + r_{ij})^3} \frac{\partial \hat{\tau}_k}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\tau}_l}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \frac{1}{n^2} \sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\tau}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\tau}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} - \\ &= \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\tau}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\tau}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right). \end{aligned} \quad (2.164)$$

Calculada la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de los estimadores de las razones de verosimilitudes de T_1 y T_2 , el estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de las dos razones de verosimilitudes,

$$\begin{aligned} H_0 : \tau_1 &= \tau_2 \\ H_1 : \tau_1 &\neq \tau_2 \end{aligned} \quad (2.165)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\tau}_1 - \hat{\tau}_2}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{\tau}_1) + \widehat{\text{Var}}(\hat{\tau}_2) - 2\widehat{\text{Cov}}(\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.166)$$

2.1.3.3. Estudio de simulación

Para el contraste de hipótesis de igualdad de las razones de verosimilitudes cuando ambos tests presentan resultados positivos se ha realizado un experimento de simulación con las mismas características que el estudio Monte Carlo de la sección 2.1.2.2, los resultados se presentan en las tablas A.1.2.1 a A.1.2.10, obteniéndose conclusiones similares a las obtenidas en los experimentos de simulación para el contraste de igualdad de los valores predictivos positivos:

a). En las tablas A.1.2.1, A.1.2.5, A.1.2.7 y A.1.2.9 se observa como los errores tipo I no desbordan a los respectivos errores nominales.

b). La potencia del contraste aumenta cuando la prevalencia y las probabilidades de verificación son mayores, obteniéndose la máxima potencia en la misma situación que el experimento anterior. En la Figura A.2.2 del Anexo II se representan las curvas de potencia, al error nominal α del 5%, del contraste de hipótesis para la igualdad de las razones de verosimilitudes de dos tests binarios (tabla A.1.2.4), observándose como a partir de un tamaño muestral de 500 sujetos el contraste es bastante potente (0.8810) para una prevalencia del 20% y unas probabilidades de verificación iguales a ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$)

Para el contraste de igualdad de las razones de verosimilitudes cuando ambos test presentan resultados negativos se ha realizado el mismo experimento de simulación anterior obteniéndose resultados similares, aunque siendo los contrastes de hipótesis de menor potencia que en el caso anterior.

2.1.3.4. Ejemplo

Aplicando los resultados obtenidos a los datos de la tabla 2.2 para los sujetos con edades iguales o mayores a 75 años, cuando los dos tests son positivos, los estimadores de las razones de verosimilitudes dados por las ecuaciones (2.139) y (2.140), son

$$\hat{g}_1 = 8.11 \text{ y } \hat{g}_2 = 3.81, \quad (2.167)$$

sus correspondientes varianzas son

$$\widehat{Var}(\hat{g}_1) = 2.92 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{g}_2) = 0.39 \quad (2.168)$$

y una covarianza estimada igual a

$$\widehat{Cov}(\hat{g}_1, \hat{g}_2) = 0.38. \quad (2.169)$$

El estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de las razones de verosimilitudes es $z_{\text{exp}} = 2.69$ ($P < 1\%$), por lo que se rechaza la hipótesis de igualdad de las razones de verosimilitudes y por tanto, ante resultados positivos de ambos tests, el test T_1 es más preciso que el test T_2 .

Cuando los dos tests tienen resultados negativos, las estimaciones puntuales de las razones de verosimilitudes, aplicando las ecuaciones (2.155) y (2.156), son

$$\hat{\tau}_1 = 3.37 \text{ y } \hat{\tau}_2 = 3.95, \quad (2.170)$$

sus respectivas varianzas son

$$\widehat{Var}(\hat{\tau}_1) = 1.61 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{\tau}_2) = 3.14 \quad (2.171)$$

y una covarianza estimada igual a

$$\widehat{Cov}(\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2) = 1.11. \quad (2.172)$$

El estadístico para contrastar la igualdad de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests son negativos es $z_{\text{exp}} = 0.35$ $P = 0.725$, por lo que no se puede rechazar la hipótesis de igualdad de las razones de verosimilitudes, y por tanto, ante resultados negativos, los dos tests diagnósticos son igual de precisos.

2.1.4. Aportación: Comparación de las odds a posteriori

Cuando el resultado de un test diagnóstico es positivo, su odds a posteriori, definida en el apartado 1.4 del Capítulo 1, es

$$v = \frac{p}{1-p} \frac{\pi}{1-\pi}, \quad (2.173)$$

y cuando el resultado es negativo su odds a posteriori es

$$\omega = \frac{1-p}{p} \frac{v}{1-\pi}. \quad (2.174)$$

A continuación se van a deducir unos contrastes de hipótesis para comparar la igualdad de las odds a posteriori de dos tests diagnósticos binarios cuando los resultados de ambos tests son positivos y cuando son negativos.

2.1.4.1. Comparación de las odds a posteriori cuando ambos tests son positivos

En la tabla 2.1 se presenta las frecuencias obtenidas al aplicar dos tests diagnósticos binarios, T_1 y T_2 , a una misma muestra de individuos. Cuando ambos tests son positivos sus respectivas odds a posteriori vienen dadas por las expresiones

$$v_1 = \frac{p}{1-p} \frac{\pi_1}{1-\pi_1} \quad (2.175)$$

y

$$v_2 = \frac{p}{1-p} \frac{\pi_2}{1-\pi_2}, \quad (2.176)$$

que en términos de las probabilidades θ_{ij} y η_{ij} , dadas por (2.2) y (2.3) respectivamente, se pueden reescribir como

$$v_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \theta_{1j} \eta_{1j}}{1 - \sum_{j=0}^1 \theta_{1j} \eta_{1j} - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j}} \quad (2.177)$$

y

$$v_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \theta_{i1} \eta_{i1}}{1 - \sum_{i=0}^1 \theta_{i1} \eta_{i1} - \sum_{i=0}^1 \eta_{i0}}. \quad (2.178)$$

Sus correspondientes estimadores son

$$\hat{v}_1 = \frac{\hat{p}}{1-\hat{p}} \frac{\hat{\pi}_1}{1-\hat{v}_1} = \frac{\sum_{j=0}^1 \frac{s_{1j}}{s_{1j}+r_{1j}} n_{1j}}{n - \sum_{j=0}^1 \frac{s_{1j}}{s_{1j}+r_{1j}} n_{1j} - \sum_{j=0}^1 n_{0j}} \quad (2.179)$$

y

$$\hat{v}_2 = \frac{\hat{p}}{1-\hat{p}} \frac{\hat{\pi}_2}{1-\hat{v}_2} = \frac{\sum_{i=0}^1 \frac{s_{i1}}{s_{i1}+r_{i1}} n_{i1}}{n - \sum_{i=0}^1 \frac{s_{i1}}{s_{i1}+r_{i1}} n_{i1} - \sum_{i=0}^1 n_{i0}}. \quad (2.180)$$

Una vez obtenidas las expresiones de v_1 y v_2 en función de θ_{ij} y η_{ij} , se aplica el mismo proceso que en los apartados anteriores. Así, el elemento (k, l) , $k, l = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas estimada de \hat{v}_1 y \hat{v}_2 es

$$\hat{\sigma}_{kl} = \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij} r_{ij}}{(s_{ij} + r_{ij})^3} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \hat{v}_l}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \frac{1}{n^2} \sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \hat{v}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} - \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{v}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right), \quad (2.181)$$

siendo las derivadas parciales de \hat{v}_1 respecto de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\theta}_{0j}} &= 0, \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} &= \hat{v}_1 \frac{n_{1j}}{n} \left(\frac{1}{\hat{p}\hat{\pi}_1} + \frac{1}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_1)} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= -\hat{v}_1 \left(\frac{\frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}}{\hat{p}\hat{\pi}_1} - \frac{\frac{r_{11}}{s_{11}+r_{11}}}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_1)} \right), \quad j = 0, 1 \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= \hat{v}_1 \left(\frac{s_{10}}{s_{10}+r_{10}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} \right) \left(\frac{1}{\hat{p}\hat{\pi}_1} + \frac{1}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_1)} \right), \end{aligned} \quad (2.182)$$

y las de \hat{v}_2 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\nu}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} &= 0, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{\nu}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} &= \hat{\nu}_2 \frac{n_{i1}}{n} \left(\frac{1}{\hat{p}\hat{\pi}_2} + \frac{1}{(1-\hat{p})(1-\hat{\nu}_2)} \right), \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{\nu}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= -\hat{\nu}_2 \left(\frac{\frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}}{\hat{p}\hat{\pi}_2} - \frac{\frac{r_{11}}{s_{11}+r_{11}}}{(1-\hat{p})(1-\hat{\nu}_2)} \right), \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{\nu}_2}{\partial \hat{\eta}_{01}} &= \hat{\nu}_2 \left(\frac{s_{01}}{s_{01}+r_{01}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} \right) \left(\frac{1}{\hat{p}\hat{\pi}_2} + \frac{1}{(1-\hat{p})(1-\hat{\nu}_2)} \right). \end{aligned} \quad (2.183)$$

Finalmente, el estadístico para el contraste de igualdad de las odds a posteriori

$$\begin{aligned} H_0 : \nu_1 &= \nu_2 \\ H_1 : \nu_1 &\neq \nu_2 \end{aligned} \quad (2.184)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\nu}_1 - \hat{\nu}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\nu}_1) + \widehat{Var}(\hat{\nu}_2) - 2\widehat{Cov}(\hat{\nu}_1, \hat{\nu}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.185)$$

2.1.4.2. Comparación de las odds a posteriori cuando ambos tests son negativos

Si T_1 y T_2 presentan resultados negativos, sus respectivas odds a posteriori vienen dadas por las expresiones

$$\omega_1 = \frac{1-p}{p} \frac{\nu_1}{1-\pi_1} = \frac{\sum_{j=0}^1 (1-\theta_{0j}) \eta_{0j}}{\sum_{j=0}^1 \theta_{0j} \eta_{0j}} \quad (2.186)$$

y

$$\omega_2 = \frac{1-p}{p} \frac{\nu_2}{1-\pi_2} = \frac{\sum_{i=0}^1 (1-\theta_{i0}) \eta_{i0}}{\sum_{i=0}^1 \theta_{i0} \eta_{i0}}, \quad (2.187)$$

siendo sus respectivos estimadores

$$\hat{\omega}_1 = \frac{1-\hat{p}}{\hat{p}} \frac{\hat{\nu}_1}{1-\hat{\pi}_1} = \frac{\sum_{j=0}^1 \frac{r_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} n_{0j}}{\sum_{j=0}^1 \frac{s_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} n_{0j}} \quad (2.188)$$

y

$$\hat{\omega}_2 = \frac{1-\hat{p}}{\hat{p}} \frac{\hat{\nu}_2}{1-\hat{\pi}_2} = \frac{\sum_{i=0}^1 \frac{r_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} n_{i0}}{\sum_{i=0}^1 \frac{s_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} n_{i0}}. \quad (2.189)$$

Aplicando los mismos pasos que en los casos anteriores, el elemento (k,l) , $k,l=1,2$, de la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\omega}_1$ y $\hat{\omega}_2$ es

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{kl} = & \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}r_{ij}}{(s_{ij}+r_{ij})^3} \frac{\partial \hat{\omega}_k}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\omega}_l}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \frac{1}{n^2} \sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\omega}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\omega}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} - \\ & \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\omega}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\omega}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right), \end{aligned} \quad (2.190)$$

donde las derivadas parciales de $\hat{\omega}_1$ y $\hat{\omega}_2$ respecto de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$ son

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\omega}_1}{\partial \hat{\theta}_{0j}} &= -\hat{\omega}_1 \frac{n_{0j}}{n} \left(\frac{1}{\hat{p}(1-\hat{\pi}_1)} + \frac{1}{(1-\hat{p})\hat{\nu}_1} \right), \quad j=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\omega}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} &= 0, \quad j=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\omega}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= -\hat{\omega}_1 \left(\frac{s_{0j}}{\hat{p}(1-\hat{\pi}_1)(s_{0j}+r_{0j})} - \frac{r_{0j}}{(1-\hat{p})\hat{\nu}_1(s_{0j}+r_{0j})} \right), \quad j=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\omega}_1}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= 0 \end{aligned} \quad (2.191)$$

y

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\omega}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} &= -\hat{\omega}_2 \frac{n_{i0}}{n} \left(\frac{1}{\hat{p}(1-\hat{\pi}_2)} + \frac{1}{(1-\hat{p})\hat{\nu}_2} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\omega}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} &= 0, \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\omega}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= -\hat{\omega}_2 \left(\frac{s_{i0}}{\hat{p}(1-\hat{\pi}_2)(s_{i0}+r_{i0})} - \frac{r_{i0}}{(1-\hat{p})\hat{\nu}_2(s_{i0}+r_{i0})} \right), \quad i=0,1 \\ \frac{\partial \hat{\omega}_2}{\partial \hat{\eta}_{01}} &= 0, \end{aligned} \quad (2.192)$$

respectivamente. Por último, el estadístico para contrastar la hipótesis de igualdad de las odds a posteriori

$$\begin{aligned} H_0 : \omega_1 &= \omega_2 \\ H_1 : \omega_1 &\neq \omega_2 \end{aligned} \quad (2.193)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\omega}_1 - \hat{\omega}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\omega}_1) + \widehat{Var}(\hat{\omega}_2) - 2\widehat{Cov}(\hat{\omega}_1, \hat{\omega}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.194)$$

2.1.4.3. Estudio de simulación

Para el contraste de hipótesis de igualdad de las odds a posteriori cuando ambos tests presentan resultados positivos se ha realizado un experimento de simulación con las mismas características que el estudio Monte Carlo de la sección 2.1.2.2, los resultados se presentan en las tablas A.1.3.1 a A.1.3.10. y las conclusiones que se obtienen a partir de ellos son similares a los obtenidos en los experimentos de simulación anteriores:

a). Los errores tipo I no desbordan a los respectivos errores nominales, como se observa en las tablas A.1.3.1, A.1.3.5, A.1.3.7 y A.1.3.9.

b). La potencia del contraste aumenta cuando la prevalencia y las probabilidades de verificación son mayores, obteniéndose la máxima potencia en la misma situación que los dos experimentos anteriores. En la Figura A.2.3 del Anexo II se representan las curvas de potencia, al error nominal α del 5%, del contraste de hipótesis para la igualdad de las razones de verosimilitudes de dos tests binarios (tabla A.1.3.4), observándose como a partir de un tamaño muestral de 500 sujetos el contraste es bastante potente (0.8706) para una prevalencia del 20% y unas probabilidades de verificación iguales a $(\lambda_{11} = 0.95, \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60, \lambda_{00} = 0.15)$, teniendo una potencia casi nula para muestras de pequeño tamaño (50 y 100 sujetos).

Cuando los dos tests diagnósticos presentan un resultado negativo se ha realizado un experimento de simulación con las mismas características de los anteriores, obteniéndose resultados similares, aunque con una potencia algo menor, a los obtenidos para el contraste de igualdad de las odds a a cuando ambos tests son positivos.

2.1.4.4. Ejemplo

Aplicando los resultados obtenidos a los datos de la tabla 2.2 para los sujetos con edades iguales o mayores a 75 años, cuando los dos tests son positivos, los estimadores de las odds a posteriori dados por las ecuaciones (2.179) y (2.180), son

$$\hat{v}_1 = 1.08 \text{ y } \hat{v}_2 = 0.51, \quad (2.195)$$

sus correspondientes varianzas vienen dadas por

$$\widehat{Var}(\hat{v}_1) = 0.059 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{v}_2) = 0.014 \quad (2.196)$$

y una covarianza estimada igual a

$$\widehat{Cov}(\hat{v}_1, \hat{v}_2) = 0.016. \quad (2.197)$$

El estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de las odds a posteriori es $z_{\text{exp}} = 2.82$ ($P < 1\%$), por lo que se rechaza la hipótesis de igualdad de las odds a posteriori y por tanto, ante resultados positivos de ambos tests, el test T_1 es más preciso que el test T_2 .

Cuando los dos tests tienen resultados negativos, las estimaciones de las odds a posteriori, aplicando las ecuaciones (2.188) y (2.189), son

$$\hat{\omega}_1 = 25.28 \text{ y } \hat{\omega}_2 = 23.55, \quad (2.198)$$

sus respectivas varianzas son

$$\widehat{Var}(\hat{\omega}_1) = 167.56 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{\omega}_2) = 261.80 \quad (2.199)$$

y una covarianza estimada igual a

$$\widehat{Cov}(\hat{\omega}_1, \hat{\omega}_2) = 143.99. \quad (2.200)$$

El estadístico para contrastar la igualdad de las odds a posteriori cuando los dos tests son negativos es $z_{\text{exp}} = 0.15$ ($0.88 < P < 0.89$), por lo que no se puede rechazar la hipótesis de igualdad de las odds a posteriori, y por tanto, ante resultados negativos, los dos tests diagnósticos son igual de precisos.

2.1.5. Aportación: Comparación de los riesgos de error

En la sección 1.7 del Capítulo 1 se han definido los riesgos de error de dos tests diagnósticos binarios (Bloch, 1997) como

$$R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - v_1) \quad (2.201)$$

y

$$R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - v_2), \quad (2.202)$$

siendo L la pérdida que se comete cuando un sujeto enfermo es clasificado como sano y L' la pérdida cuando un sujeto sano es clasificado como enfermo. El riesgo de error de un test diagnóstico es una medida de síntesis de la exactitud del test, caracterizada

por su sensibilidad y especificidad, y por tanto es una medida válida para comparar la precisión de dos tests diagnósticos. De esta forma, al comparar los riesgos de error de dos tests diagnósticos se puede decidir, en base al resultado obtenido en el contraste de hipótesis que se va a deducir a continuación, que test diagnóstico es más preciso, siendo preferible el test diagnóstico con menor riesgo de error.

A continuación se obtienen los estimadores de los riesgos de error y se deduce el test de hipótesis para contrastar la igualdad de los riesgos de error de los dos tests diagnósticos. Por ser una medida con cierto interés, por lo comentado anteriormente, se van a estudiar todos los pasos para deducir el contraste de hipótesis.

2.1.5.1. Estimadores de los riesgos de error

Las expresiones (2.201) y (2.202) se pueden describir en términos de las probabilidades θ_{ij} y η_{ij} , dadas por (2.2) y (2.3), como

$$R_1 = L \sum_{j=0}^1 \theta_{0j} \eta_{0j} + L' \sum_{j=0}^1 (1 - \theta_{1j}) \eta_{1j} \quad (2.203)$$

y

$$R_2 = L \sum_{i=0}^1 \theta_{i0} \eta_{i0} + L' \sum_{i=0}^1 (1 - \theta_{i1}) \eta_{i1}. \quad (2.204)$$

Sus correspondientes estimadores son

$$\hat{R}_1 = L\hat{p}(1 - \hat{\pi}_1) + L'(1 - \hat{p})(1 - \hat{v}_1) = \frac{L}{n} \sum_{j=0}^1 \frac{s_{0j}}{s_{0j} + r_{0j}} n_{0j} + \frac{L'}{n} \sum_{j=0}^1 \frac{r_{1j}}{s_{1j} + r_{1j}} n_{1j} \quad (2.205)$$

y

$$\hat{R}_2 = L\hat{p}(1 - \hat{\pi}_2) + L'(1 - \hat{p})(1 - \hat{v}_2) = \frac{L}{n} \sum_{i=0}^1 \frac{s_{i0}}{s_{i0} + r_{i0}} n_{i0} + \frac{L'}{n} \sum_{i=0}^1 \frac{r_{i1}}{s_{i1} + r_{i1}} n_{i1}. \quad (2.206)$$

Aplicando el método delta (Agresti, 1990), la matriz de varianzas y covarianzas de R_1 y R_2 es

$$\frac{\partial(R_1, R_2)'}{\partial\theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(R_1, R_2)}{\partial\theta} + \frac{\partial(R_1, R_2)'}{\partial\eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(R_1, R_2)}{\partial\eta}, \quad (2.207)$$

donde las derivadas parciales de R_1 respecto de $\theta = (\theta_{00}, \theta_{01}, \theta_{10}, \theta_{11})$ y $\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \eta_{10})$

son:

$$\begin{aligned}\frac{\partial R_1}{\partial \theta_{0j}} &= L\eta_{0j}, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial R_1}{\partial \theta_{1j}} &= -L'\eta_{1j}, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial R_1}{\partial \eta_{0j}} &= L\theta_{0j} - L'(1-\theta_{11}), \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial R_1}{\partial \eta_{10}} &= L'(\theta_{11} - \theta_{10}),\end{aligned}\tag{2.208}$$

y las de R_2 :

$$\begin{aligned}\frac{\partial R_2}{\partial \theta_{i0}} &= L\eta_{i0}, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial R_2}{\partial \theta_{i1}} &= -L'\eta_{i1}, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial R_2}{\partial \eta_{i0}} &= L\theta_{i0} - L'(1-\theta_{11}), \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial R_2}{\partial \eta_{01}} &= L'(\theta_{11} - \theta_{01}).\end{aligned}\tag{2.209}$$

Realizando las operaciones matriciales en (2.207), el elemento (k,l) , $k,l=1,2$, de la matriz de varianzas y covarianzas de R_1 y R_2 es

$$\begin{aligned}\sigma_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{\theta_{ij}^2(1-\theta_{ij})^2}{s_{ij}(1-\theta_{ij})^2 + r_{ij}\theta_{ij}^2} \frac{\partial R_k}{\partial \theta_{ij}} \frac{\partial R_l}{\partial \theta_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial R_k}{\partial \eta_{ij}} \frac{\partial R_l}{\partial \eta_{ij}} - \\ &\frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial R_k}{\partial \eta_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial R_l}{\partial \eta_{ij}} \right).\end{aligned}\tag{2.210}$$

Una vez obtenida la matriz de varianzas y covarianzas de los riesgos de error de los dos tests diagnósticos, la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de \hat{R}_1 y \hat{R}_2 es

$$\frac{\partial(\hat{R}_1, \hat{R}_2)'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{R}_1, \hat{R}_2)}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{R}_1, \hat{R}_2)'}{\partial \hat{\eta}} I_2^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{R}_1, \hat{R}_2)}{\partial \hat{\eta}},\tag{2.211}$$

donde las derivadas parciales de \hat{R}_1 respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{00}, \hat{\theta}_{01}, \hat{\theta}_{10}, \hat{\theta}_{11})$ y $\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{00}, \hat{\eta}_{01}, \hat{\eta}_{10})$

son:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \hat{R}_1}{\partial \hat{\theta}_{0j}} &= L \frac{n_{0j}}{n}, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{R}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} &= -L' \frac{n_{1j}}{n}, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{R}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= L \frac{s_{0j}}{s_{0j} + r_{0j}} - L' \frac{r_{11}}{s_{11} + r_{11}}, \quad j = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{R}_1}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= L' \left(\frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} - \frac{s_{10}}{s_{10} + r_{10}} \right),\end{aligned}\tag{2.212}$$

y las de \hat{R}_2 :

$$\begin{aligned}\frac{\partial \hat{R}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} &= L \frac{n_{i0}}{n}, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{R}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} &= -L' \frac{n_{i1}}{n}, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{R}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= L \frac{s_{i0}}{s_{i0} + r_{i0}} - L' \frac{r_{11}}{s_{11} + r_{11}}, \quad i = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{R}_2}{\partial \hat{\eta}_{01}} &= L' \left(\frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} - \frac{s_{01}}{s_{01} + r_{01}} \right).\end{aligned}\tag{2.213}$$

Operando en la expresión (2.211), el elemento (k,l) , $k,l=1,2$, de la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de \hat{R}_1 y \hat{R}_2 es

$$\begin{aligned}\hat{\sigma}_{kl} &= \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij} r_{ij}}{(s_{ij} + r_{ij})^3} \frac{\partial \hat{R}_k}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \hat{R}_l}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \frac{1}{n^2} \sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{R}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \hat{R}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} - \\ &\frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{R}_k}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{R}_l}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right).\end{aligned}\tag{2.214}$$

Finalmente, el estadístico para contrastar la igualdad de los riesgos de error de los tests diagnósticos T_1 y T_2

$$\begin{aligned}H_0 : R_1 &= R_2 \\ H_1 : R_1 &\neq R_2\end{aligned}\tag{2.215}$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{R}_1 - \hat{R}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{R}_1) + \widehat{Var}(\hat{R}_2) - 2\widehat{Cov}(\hat{R}_1, \hat{R}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.216)$$

En el caso de que la hipótesis nula de igualdad de los riesgos sea rechazada, el test con menor riesgo de error será preferible.

2.1.5.2. Estudio de simulación

Para el contraste de hipótesis deducido se ha realizado un experimento de simulación con las mismas características que el estudio Monte Carlo de la sección 2.1.2.2. En este estudio se ha considerado que la pérdida que se comete al clasificar erróneamente a un sujeto enfermo, y a un sujeto sano, es igual a la unidad, es decir $L = L' = 1$. En la práctica esta suposición es factible, ya que en lo relativo a la exactitud del test diagnóstico tan importante es la pérdida ocasionada por clasificar erróneamente a un sujeto sano que a uno enfermo. Los resultados obtenidos en el estudio se presentan en las tablas A.1.4.1 a A.1.4.10 del Anexo I y de su análisis se obtienen las siguientes conclusiones: .

a). Los errores tipo I no desbordan, generalmente, a los respectivos errores nominales (tablas A.1.4.1, A.1.4.5, A.1.4.7 y A.1.4.9).

b). En las tablas A.1.4.2, A.1.4.4, A.1.4.8 y A.1.4.10 se observa como la potencia del contraste de hipótesis, para cada valor nominal y para los tamaños muestrales, aumenta cuando disminuye la prevalencia de la enfermedad, tanto para las probabilidades de verificación ($\lambda_{11} = 0.85$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40$, $\lambda_{00} = 0.05$) como para las probabilidades ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$), siendo aún mayor para estas últimas. Esto es así debido a las discrepancias que existen entre los riesgos de error de los dos tests diagnósticos; así, para los resultados de la tabla A.1.4.4, la discrepancia entre los dos riesgos es $|R_1 - R_2| = |0.25 - 0.15| = 0.10$ tanto para $p = 0.1$ como para $p = 0.2$. Estas discrepancias vienen provocadas por las diferencias existentes entre la exactitud de ambos tests diagnósticos; para el mismo ejemplo anterior, la discrepancia entre las dos sensibilidades es, al igual que la de las dos especificidades, $|\pi_1 - \pi_2| = |0.75 - 0.85| = 0.10$. Además, al igual que ocurre en los casos anteriores, la potencia del contraste es pequeña para muestras de tamaño 50 o 100, siendo necesarias muestras de al menos 500 sujetos para obtener una potencia aceptable. En la Figura

A.2.4 del Anexo II se representan las curvas de potencia, al error nominal α del 5%, del contraste de hipótesis para la igualdad de los riesgos de error de dos tests binarios (tabla A.1.4.4), pudiendo observarse como para muestras de tamaño 500 o 1000, la potencia es mayor cuando la prevalencia es menor, $p = 0.1$, y las probabilidades de verificación son mayores ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$), siendo por tanto el contraste de hipótesis muy potente, (0.9413) para muestras de tamaño 500.

c). En las tablas A.1.4.3 y A.1.4.6 se observa como la potencia del contraste de hipótesis, para cada error nominal y para los tamaños muestrales, aumenta al aumentar tanto la prevalencia como las probabilidades de verificación. Esto es debido a la menor discrepancia entre los riesgos de error de los dos tests diagnósticos; así para los datos de la tabla A.1.4.3 la discrepancia entre los dos riesgos es $|R_1 - R_2| = |0.25 - 0.24| = 0.01$ para $p = 0.1$ y $|R_1 - R_2| = |0.25 - 0.23| = 0.02$ para $p = 0.2$, que al ser relativamente pequeñas implican una escasa potencia del contraste de hipótesis, incluso para muestras de tamaño 1000.

2.1.5.3. Ejemplo

Aplicando los resultados obtenidos a los datos de la tabla 2.2 para los sujetos con edades iguales o mayores a 75 años, suponiendo que $L = L'$, los riesgos de error estimados de T_1 y T_2 , aplicando las ecuaciones (2.205) y (2.206) respectivamente, son

$$\hat{R}_1 = 0.11L \text{ y } \hat{R}_2 = 0.21L, \quad (2.217)$$

sus correspondientes varianzas son

$$\widehat{Var}(\hat{R}_1) = 0.00041L^2 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{R}_2) = 0.00052L^2 \quad (2.218)$$

y una covarianza estimada igual a

$$\widehat{Cov}(\hat{R}_1, \hat{R}_2) = 0.00013L^2. \quad (2.219)$$

El estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de los riesgos de error es $z_{\text{exp}} = 3.86$ ($P < 1\%$), por lo que se rechaza la hipótesis de igualdad de los riesgos de error, y por tanto, cuando $L = L'$, el test T_1 es más preciso que el test T_2 . Este resultado contrasta con los obtenidos en 2.1.1.1.2, no existiendo diferencias significativas entre

las sensibilidades de los dos tests diagnósticos y siendo el test T_1 más específico que el test T_2 .

2.1.6. Aportación: Comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error

En esta sección se van a obtener los estimadores de los estadísticos kappa de los riesgos de error de los tests diagnósticos T_1 y T_2 , así como el contraste de hipótesis para la igualdad de los estadísticos kappa de los riesgos de error de T_1 y T_2 cuando ambos tests se aplican a una muestra de sujetos. El estadístico kappa del riesgo de error de un test diagnóstico es, al igual que el riesgo de error, una medida de síntesis de la exactitud del test y por tanto es una medida válida para comparar la precisión de dos tests diagnósticos, presentando además las propiedades descritas en el apartado 1.1.8 del Capítulo 1. Por tanto al comparar los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos se puede decidir que test diagnóstico es más exacto, siendo preferible el test diagnóstico con mayor valor del estadístico kappa.

2.1.6.1. Estimadores de los estadísticos kappa de los riesgos de error

Para cada test diagnóstico se define el estadístico kappa del riesgo de error (Bloch, 1997) como

$$\kappa_1(r) = \frac{P_{\cdot 1} - pP_1}{rp(1-P_1) + (1-r)(1-p)P_1} \quad (2.220)$$

y

$$\kappa_2(r) = \frac{P_{\cdot 11} - pP'_1}{rp(1-P'_1) + (1-r)(1-p)P'_1}, \quad (2.221)$$

siendo $P_1 = P(T_1 = 1)$, $P'_1 = P(T_2 = 1)$, $P_{ijk} = P(T_1 = i, T_2 = j, D = k)$ y $r = L/(L + L')$.

Teniendo en cuenta que

$$\begin{aligned} P_1 &= 1 - v_1 + p(\pi_1 + v_1 - 1) \\ P_{\cdot 1} &= p\pi_1 \\ P'_1 &= 1 - v_2 + p(\pi_2 + v_2 - 1) \\ P_{\cdot 11} &= p\pi_2, \end{aligned} \quad (2.222)$$

en términos de la sensibilidad y la especificidad de T_1 y de T_2 , las expresiones (2.220) y (2.221) se pueden reescribir como

$$\kappa_1(r) = \frac{p\pi_1 - p(1 - \nu_1 + pI_1)}{(p+r-1)(\nu_1 - pI_1) + (1-p)(1-r)} \quad (2.223)$$

y

$$\kappa_1(r) = \frac{p\pi_2 - p(1 - \nu_2 + pI_2)}{(p+r-1)(\nu_2 - pI_2) + (1-p)(1-r)}, \quad (2.224)$$

donde $I_1 = \pi_1 + \nu_1 - 1$ e $I_2 = \pi_2 + \nu_2 - 1$ son los índices de Youden de T_1 y T_2 respectivamente. Asimismo, como

$$\begin{aligned} P_1 &= \sum_{j=0}^1 \eta_{1j} = 1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \\ P_{1\cdot 1} &= \sum_{j=0}^1 \theta_{1j} \eta_{1j} \\ P'_1 &= \sum_{i=0}^1 \eta_{i1} = 1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i0} \\ P_{\cdot 11} &= \sum_{i=0}^1 \theta_{i1} \eta_{i1}, \end{aligned} \quad (2.225)$$

las expresiones (2.223) y (2.224) se pueden escribir en función de las probabilidades θ_{ij} y η_{ij} , dadas por las expresiones (2.2) y (2.3) respectivamente, como

$$\kappa_1(r) = \frac{\sum_{j=0}^1 \theta_{1j} \eta_{1j} - \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j}\right) \left(\sum_{i,j=0}^1 \theta_{ij} \eta_{ij}\right)}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 (1 - \theta_{ij}) \eta_{ij}\right) \left(\sum_{j=0}^1 \eta_{0j}\right) + (1-r) \left(\sum_{i,j=0}^1 (1 - \theta_{ij}) \eta_{ij}\right)} \quad (2.226)$$

y

$$\kappa_2(r) = \frac{\sum_{i=0}^1 \theta_{i1} \eta_{i1} - \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i0}\right) \left(\sum_{i,j=0}^1 \theta_{ij} \eta_{ij}\right)}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 (1 - \theta_{ij}) \eta_{ij}\right) \left(\sum_{i=0}^1 \eta_{i0}\right) + (1-r) \left(\sum_{i,j=0}^1 (1 - \theta_{ij}) \eta_{ij}\right)} \quad (2.227)$$

Sus correspondientes estimadores son

$$\hat{\kappa}_1(r) = \frac{\sum_{j=0}^1 \frac{s_{1j}}{s_{1j} + r_{1j}} n_{1j} - \left(1 - \frac{1}{n} \sum_{j=0}^1 n_{0j}\right) \left(\sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} \eta_{ij}\right)}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}\right) \left(\sum_{j=0}^1 n_{0j}\right) + (1-r) \left(\sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}\right)} \quad (2.228)$$

y

$$\hat{\kappa}_2(r) = \frac{\sum_{i=0}^1 \frac{s_{i1}}{s_{i1} + r_{i1}} n_{i1} - \left(1 - \frac{1}{n} \sum_{i=0}^1 n_{i0}\right) \left(\sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}\right)}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}\right) \left(\sum_{i=0}^1 n_{i0}\right) + (1-r) \left(\sum_{i,j=0}^1 \frac{r_{ij}}{s_{ij} + r_{ij}} n_{ij}\right)}. \quad (2.229)$$

La matriz de varianzas y covarianzas de $\kappa_1(r)$ y $\kappa_2(r)$, es

$$\frac{\partial(\kappa_1(r), \kappa_2(r))'}{\partial \theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(\kappa_1(r), \kappa_2(r))}{\partial \theta} + \frac{\partial(\kappa_1(r), \kappa_2(r))'}{\partial \eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(\kappa_1(r), \kappa_2(r))}{\partial \eta}, \quad (2.230)$$

donde las derivadas parciales de $\kappa_1(r)$ respecto de $\theta = (\theta_{00}, \theta_{01}, \theta_{10}, \theta_{11})$ y

$\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \eta_{10})$ son:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \theta_{0h}} &= -\eta_{0h} \frac{\left((r-1) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) + r \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) \left(p\pi_1 - \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) p \right)}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (1-p) + rp \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right)^2} - \\
 &\quad \eta_{0h} \frac{1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j}}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (1-p) + rp \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right)}, \quad h = 0,1 \\
 \frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \theta_{1h}} &= -\eta_{1h} \frac{\left((r-1) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) + r \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) \left(p\pi_1 - \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) p \right)}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (1-p) + rp \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right)^2} + \\
 &\quad \eta_{1h} \frac{\sum_{j=0}^1 \eta_{0j}}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (1-p) + rp \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right)}, \quad h = 0,1 \\
 \frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \eta_{0h}} &= - \left[r(\eta_{00} + \eta_{01})(\theta_{0h} - \theta_{11}) + (1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (\theta_{11} - \theta_{0h}) - (1-r)(1-p) + rp \right] \times \quad (2.231) \\
 &\quad \frac{\left(p\pi_1 - \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) p \right)}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (1-p) + rp \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right)^2} + \\
 &\quad \frac{p - \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (\theta_{0h} - \theta_{11}) - \theta_{11}}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (1-p) + rp \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right)}, \quad h = 0,1 \\
 \frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \eta_{10}} &= - \frac{\left[r(\theta_{10} - \theta_{11}) \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} + (1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (\theta_{11} - \theta_{10}) \right] \left(p\pi_1 - \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) p \right)}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (1-p) + rp \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right)^2} + \\
 &\quad \frac{\theta_{10} - \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (\theta_{10} - \theta_{11}) - \theta_{11}}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right) (1-p) + rp \sum_{j=0}^1 \eta_{0j} \right)},
 \end{aligned}$$

y las de $\kappa_2(r)$:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \kappa_2(r)}{\partial \theta_{h_0}} &= -\eta_{h_0} \frac{\left((r-1) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) + r \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) \left(p\pi_2 - \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) p \right)}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (1-p) + rp \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right)^2} \\
 &\quad \eta_{h_0} \frac{1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0}}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (1-p) + rp \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right)}, \quad h = 0,1 \\
 \frac{\partial \kappa_2(r)}{\partial \theta_{h_1}} &= -\eta_{h_1} \frac{\left((r-1) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) + r \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) \left(p\pi_2 - \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) p \right)}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (1-p) + rp \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right)^2} + \\
 &\quad \eta_{h_1} \frac{\sum_{i=0}^1 \eta_{i_0}}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (1-p) + rp \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right)}, \quad h = 0,1 \\
 \frac{\partial \kappa_2(r)}{\partial \eta_{h_0}} &= - \left[r(\theta_{h_0} - \theta_{11}) \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} + (1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (\theta_{11} - \theta_{h_0}) - (1-r)(1-p) + rp \right] \times \\
 &\quad \frac{\left(p\pi_2 - \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) p \right)}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (1-p) + rp \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right)^2} + \\
 &\quad \frac{p - \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (\theta_{h_0} - \theta_{11}) - \theta_{11}}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (1-p) + rp \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right)}, \quad h = 0,1 \\
 \frac{\partial \kappa_2(r)}{\partial \eta_{01}} &= - \frac{\left[r(\theta_{01} - \theta_{11}) \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} + (1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (\theta_{11} - \theta_{01}) \right] \left(p\pi_2 - \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) p \right)}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (1-p) + rp \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right)^2} + \\
 &\quad \frac{\theta_{01} - \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (\theta_{01} - \theta_{11}) - \theta_{11}}{\left((1-r) \left(1 - \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right) (1-p) + rp \sum_{i=0}^1 \eta_{i_0} \right)}.
 \end{aligned} \tag{2.232}$$

Una vez obtenidas las derivadas parciales de $\kappa_1(r)$ y $\kappa_2(r)$ respecto de $\theta = (\theta_{00}, \theta_{01}, \theta_{10}, \theta_{11})$ y $\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \eta_{10})$, operando en (2.230), el elemento (k, l) , $k, l = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas de $\kappa_1(r)$ y $\kappa_2(r)$ es

$$\sigma_{kl} = \sum_{i,j=0}^1 \frac{\theta_{ij}^2 (1-\theta_{ij})^2}{s_{ij} (1-\theta_{ij})^2 + r_{ij} \theta_{ij}^2} \frac{\partial \kappa_k(r)}{\partial \theta_{ij}} \frac{\partial \kappa_l(r)}{\partial \theta_{ij}} + \sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \kappa_k(r)}{\partial \eta_{ij}} \frac{\partial \kappa_l(r)}{\partial \eta_{ij}} - \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}}} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \kappa_k(r)}{\partial \eta_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} \frac{\eta_{ij}^2}{n_{ij}} \frac{\partial \kappa_l(r)}{\partial \eta_{ij}} \right). \quad (2.233)$$

Asimismo, la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\kappa}_1(r)$ y $\hat{\kappa}_2(r)$ es

$$\frac{\partial(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))'}{\partial \hat{\eta}} I_2^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))}{\partial \hat{\eta}} \quad (2.234)$$

siendo las derivadas parciales de $\hat{\kappa}_1(r)$ respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{00}, \hat{\theta}_{01}, \hat{\theta}_{10}, \hat{\theta}_{11})$ y

$\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{00}, \hat{\eta}_{01}, \hat{\eta}_{10})$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\kappa}_1(r)}{\partial \hat{\theta}_{0h}} &= -\hat{p} n_{0h} \frac{\left(nr - \sum_{l=0}^1 n_{1l} \right) \left(\hat{\pi}_1 - \frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{1l} \right)}{\left((1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{1l} + n\hat{p}r \right)^2} - n_{0h} \frac{\frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{1l}}{(1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{1l} + n\hat{p}r}, \quad h = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{\kappa}_1(r)}{\partial \hat{\theta}_{1h}} &= -\hat{p} n_{1h} \frac{\left(nr - \sum_{l=0}^1 n_{1l} \right) \left(\hat{\pi}_1 - \frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{1l} \right)}{\left((1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{1l} + n\hat{p}r \right)^2} + n_{1h} \frac{\frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{0l}}{(1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{1l} + n\hat{p}r}, \quad h = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{\kappa}_1(r)}{\partial \hat{\eta}_{0h}} &= -n \frac{\left[\left(\frac{s_{0h}}{s_{0h} + r_{0h}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) \left(nr - \sum_{l=0}^1 n_{1l} \right) - n(1-\hat{p}-r) \right] \left(\hat{\pi}_1 - \frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{1l} \right)}{\left((1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{1l} + n\hat{p}r \right)^2} + \\ &\quad \frac{\hat{p} - \frac{1}{n} \left(\frac{s_{0h}}{s_{0h} + r_{0h}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) \sum_{l=0}^1 n_{1l} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{(1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{1l} + n\hat{p}r}, \quad h = 0,1 \\ \frac{\partial \hat{\kappa}_1(r)}{\partial \hat{\eta}_{10}} &= -\frac{1}{n} \frac{\hat{p} \left(\frac{s_{10}}{s_{10} + r_{10}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) \left(nr - \sum_{l=0}^1 n_{1l} \right) \left(\hat{\pi}_1 - \frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{1l} \right)}{\left((1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{1l} + n\hat{p}r \right)^2} + \\ &\quad \frac{\frac{s_{10}}{s_{10} + r_{10}} - \left(\frac{s_{10}}{s_{10} + r_{10}} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}} \right) \sum_{l=0}^1 n_{1l} - \frac{s_{11}}{s_{11} + r_{11}}}{(1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{1l} + n\hat{p}r}, \end{aligned} \quad (2.235)$$

las de $\hat{\kappa}_2(r)$:

$$\frac{\partial \hat{\kappa}_2(r)}{\partial \hat{\theta}_{h0}} = -\hat{p}n_{h0} \frac{\left(nr - \sum_{l=0}^1 n_{l1}\right) \left(\hat{\pi}_2 - \frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{l1}\right)}{\left((1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{l1} + n\hat{p}r\right)^2} - n_{h0} \frac{\frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{l1}}{(1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{l1} + n\hat{p}r}, \quad h=0,1$$

$$\frac{\partial \hat{\kappa}_2(r)}{\partial \hat{\theta}_{h1}} = -\hat{p}n_{h1} \frac{\left(nr - \sum_{l=0}^1 n_{l1}\right) \left(\pi_1 - \frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{l1}\right)}{\left((1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{l1} + n\hat{p}r\right)^2} + n_{h1} \frac{\frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{l0}}{(1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{l1} + n\hat{p}r}, \quad h=0,1$$

$$\frac{\partial \hat{\kappa}_2(r)}{\partial \hat{\eta}_{h0}} = -n \frac{\left[\left(\frac{s_{h0}}{s_{h0}+r_{h0}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}\right) \left(rn - \sum_{l=0}^1 n_{l1}\right) - n(1-\hat{p}-r) \left(\hat{\pi}_2 - \frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{l1}\right)\right]}{\left((1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{l1} + n\hat{p}r\right)^2} +$$

$$\frac{\hat{p} - \frac{1}{n} \left(\frac{s_{h0}}{s_{h0}+r_{h0}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}\right) \sum_{l=0}^1 n_{l1} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}}{(1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{l1} + n\hat{p}r}, \quad h=0,1$$

$$\frac{\partial \hat{\kappa}_2(r)}{\partial \hat{\eta}_{01}} = \frac{1}{n} \frac{\hat{p} \left(\frac{s_{01}}{s_{01}+r_{01}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}\right) \left(nr - \sum_{l=0}^1 n_{l1}\right) \left(\hat{\pi}_2 - \frac{1}{n} \sum_{l=0}^1 n_{l1}\right)}{\left((1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{l1} + n\hat{p}r\right)^2} +$$

$$\frac{\frac{s_{01}}{s_{01}+r_{01}} - \left(\frac{s_{01}}{s_{01}+r_{01}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}\right) \sum_{l=0}^1 n_{l1} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}}}{(1-\hat{p}-r) \sum_{l=0}^1 n_{l1} + n\hat{p}r}.$$

Operando matricialmente en (2.234), el elemento (k,l) , $k,l=1,2$, de la matriz de varianzas y covarianzas de $\hat{\kappa}_1(r)$ y $\hat{\kappa}_2(r)$ es

$$\hat{\sigma}_{kl} = \sum_{i,j=0}^1 \frac{s_{ij}r_{ij}}{(s_{ij}+r_{ij})^3} \frac{\partial \hat{\kappa}_k(r)}{\partial \hat{\theta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\kappa}_l(r)}{\partial \hat{\theta}_{ij}} + \frac{1}{n^2} \sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\kappa}_k(r)}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \frac{\partial \hat{\kappa}_l(r)}{\partial \hat{\eta}_{ij}} -$$

$$\frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\kappa}_k(r)}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right) \left(\sum_{(i,j) \neq (1,1)} n_{ij} \frac{\partial \hat{\kappa}_l(r)}{\partial \hat{\eta}_{ij}} \right).$$

Finalmente, el estadístico para contrastar la igualdad de los estadísticos kappa de los riesgos de error

$$\begin{aligned} H_0 : \kappa_1(r) &= \kappa_2(r) \\ H_1 : \kappa_1(r) &\neq \kappa_2(r) \end{aligned} \quad (2.238)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\kappa}_1(r) - \hat{\kappa}_2(r)}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\kappa}_1(r)) + \widehat{Var}(\hat{\kappa}_2(r)) - 2\widehat{Cov}(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.239)$$

2.1.6.2. Estudio de simulación

Para el contraste de hipótesis deducido se ha realizado un experimento de simulación similar al del riesgo de error, pero considerando que las pérdidas de clasificar erróneamente a un sujeto enfermo y a un sujeto sano son iguales entre sí, $L = L'$, y por tanto el parámetro r es igual a 0.5. Los resultados del estudio se presentan en las tablas A.1.5.1 a A.1.5.10 del Anexo I y de los cuales se obtienen las conclusiones siguientes:

a). Generalmente, los errores tipo I no desbordan los errores nominales, como puede observarse en las tablas A.1.5.1, A.1.5.5, A.1.5.7 y A.1.5.9.

b). En las tablas A.1.5.2, A.1.5.3, A.1.5.4 y A.1.5.6 se observa como la potencia del contraste de hipótesis, para cada valor nominal y para los tamaños muestrales dados, aumenta cuando aumenta la prevalencia de la enfermedad, tanto para las probabilidades de verificación ($\lambda_{11} = 0.85$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40$, $\lambda_{00} = 0.05$) como para las probabilidades ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$), siendo aún mayor para estas últimas. Esto es así debido a las discrepancias que existen entre los estadísticos kappa de los dos tests diagnósticos; así, la máxima potencia del contraste de hipótesis se alcanza para las muestras de tamaño 1000 cuando las exactitudes de los tests diagnósticos son ($\pi_1 = 0.75$, $\nu_1 = 0.75$, $\pi_2 = 0.85$, $\nu_2 = 0.85$), tanto si $p = 0.1$ como si $p = 0.2$, y las probabilidades de verificación son ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$), como puede observarse en la tabla A.1.5.4. Así, para un error nominal α del 5%, una prevalencia de la enfermedad $p = 0.1$ y las probabilidades de verificación anteriores, la potencia del contraste de hipótesis para muestras de tamaño 1000 es 0.9798, incluso para muestras de tamaño 500 la potencia es bastante aceptable (0.7921). Para una

prevalencia del 20%, la potencia para muestras de tamaño 500 es 0.8506 y para tamaño 1000 es 0.9888, teniendo por tanto el contraste de hipótesis una buena potencia para muestras de un tamaño mínimo de 500 sujetos. Al igual que ocurre con los resultados de los experimentos anteriores, para muestras de tamaño 50 y 100 el contraste de hipótesis es de escasa potencia, siendo necesarias muestras de al menos 500 individuos para alcanzar una potencia aceptable. En la Figura A.2.5 del Anexo II se representan las curvas de potencia, al error nominal α del 5%, del contraste de hipótesis para la igualdad de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests binarios (tabla A.1.5.4), observándose como para muestras de tamaño 500 o 1000, la potencia es mayor cuando la prevalencia es mayor, $p=0.2$, y las probabilidades de verificación son mayores ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$), teniendo por tanto el contraste de hipótesis una potencia alta, incluso para muestras de tamaño 500 la potencia es bastante aceptable (0.8506).

c). En las tablas A.1.5.8 y A.1.5.10 se observa como la potencia del contraste de hipótesis, para cada valor nominal y, generalmente, para muestras de tamaños 500 y 1000, aumenta cuando disminuye la prevalencia, tanto para las probabilidades de verificación ($\lambda_{11} = 0.85$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40$, $\lambda_{00} = 0.05$) como para las probabilidades ($\lambda_{11} = 0.95$, $\lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60$, $\lambda_{00} = 0.15$), siendo mayor para estas últimas. Este comportamiento de la potencia es debido a la discrepancia entre los estadísticos kappa de los dos tests diagnósticos, motivada asimismo por la discrepancia entre sus respectivas exactitudes.

2.1.6.3. Ejemplo

Aplicando los resultados obtenidos a los datos de la tabla 2.2 para los sujetos con edades iguales o mayores a 75 años, tomando $r=0.5$, los estimadores de los estadísticos kappa de los riesgos de error de T_1 y T_2 , aplicando las expresiones (2.228) y (2.229), son

$$\hat{\kappa}_1(0.5) = 0.53 \text{ y } \hat{\kappa}_2(0.5) = 0.36, \quad (2.240)$$

sus correspondientes varianzas son

$$\widehat{Var}(\hat{\kappa}_1(0.5)) = 0.0049 \text{ y } \widehat{Var}(\hat{\kappa}_2(0.5)) = 0.0040 \quad (2.241)$$

y una covarianza igual a

$$\widehat{Cov}(\hat{\kappa}_1(0.5), \hat{\kappa}_2(0.5)) = 0.0012. \quad (2.242)$$

El estadístico de contraste es $z_{\text{exp}} = 2.11$ ($P < 5\%$), por lo que se rechaza la hipótesis de igualdad de los dos estadísticos kappa y por tanto el test diagnóstico T_1 es preferible al T_2 . El resultado obtenido es totalmente compatible con el obtenido al contrastar la igualdad de los dos riesgos de error.

2.1.7. Conclusiones

Los experimentos de simulación realizados han aportado unos resultados muy interesantes sobre el comportamiento asintótico de los contrastes de hipótesis obtenidos para los distintos parámetros. Las conclusiones obtenidas pueden resumirse en:

a). En términos generales, el error tipo I de los contrastes de hipótesis no desborda a su respectivo error nominal.

b). Es necesario un tamaño muestral mínimo de 500 sujetos para que los contrastes de hipótesis deducidos tengan una buena potencia, siendo esta muy pequeña en las muestras de tamaños 50 y 100.

c). La potencia de cada uno de los contrastes es mayor cuando las probabilidades de verificación son $(\lambda_{11} = 0.95, \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60, \lambda_{00} = 0.15)$ que cuando valen $(\lambda_{11} = 0.85, \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40, \lambda_{00} = 0.05)$, por tanto, cuanto mayores sean las probabilidades de verificación mayores serán las potencias de los contrastes de hipótesis.

d). Los contrastes de hipótesis de igualdad de los valores predictivos positivos, de las razones de verosimilitudes y de igualdad de las odds a posteriori cuando los dos tests son positivos, y de los estadísticos kappa de los riesgos de error son más potentes cuando la prevalencia es 0.2; y en cuanto al contraste de hipótesis de igualdad de los riesgos de error, si la discrepancia entre la exactitud de los dos tests es relativamente alta, dicho contraste es más potente cuando la prevalencia es 0.1.

e). La potencia del contraste de hipótesis de igualdad de los valores predictivos negativos, de igualdad de las razones de verosimilitudes y de las odds a posteriori cuando los dos tests son negativos tiene un comportamiento similar a los contrastes anteriores, aunque son algo menos potentes.

2.2. Aportación: Comparación con dos muestras independientes

En esta sección se van a deducir los contrastes de hipótesis sobre los mismos parámetros anteriores cuando los dos tests diagnósticos se aplican a dos muestras independientes. Para estos contrastes no se han realizado experimentos de simulación debido al gran número de simulaciones necesarias para intentar poner de manifiesto discrepancias en el comportamiento de los estimadores obtenidos. Así, para unos determinados valores de la exactitud de los dos tests diagnósticos, habría que considerar si la prevalencia de la enfermedad es la misma en ambas poblaciones o si es distinta, si las probabilidades de verificación son iguales en ambas poblaciones o no lo son, si los dos tamaños muestrales son iguales o no, etc, lo que incrementa de forma muy significativa el número de simulaciones a realizar, lo que imposibilita realizar tal experimento de simulación.

2.2.1. Comparación de las sensibilidades y de las especificidades

Si se considera una muestra formada por n_1 sujetos extraídos mediante un muestreo aleatorio de una población L_1 y otra muestra formada por n_2 sujetos extraídos por el mismo procedimiento de una población L_2 , siendo ambas poblaciones distintas sin relación entre sus individuos. Para cada paciente sean T_1 y T_2 dos variables aleatorias que representan los resultados de dos tests diagnósticos binarios respectivamente, tales que $T_k = 1$ cuando el resultado del test es positivo y $T_k = 0$ cuando es negativo, para $k = 1, 2$. Sean D y V dos variables que representan el verdadero estado de enfermedad y la verificación de la enfermedad para cada paciente, tales que $D = 1$ cuando el paciente está enfermo y $D = 0$ cuando está sano, $V = 1$ cuando el paciente ha sido verificado y $V = 0$ cuando el paciente no ha sido verificado. Supongamos que la probabilidad de seleccionar a un paciente para verificación depende solamente de los resultados de los dos tests y no del estado de enfermedad, es decir

$$P(V|T_1, T_2, D) = P(V|T_1, T_2). \quad (2.243)$$

Si un paciente con resultado del test no ha sido verificado, este sujeto puede ser considerado como un valor faltante del verdadero estado de enfermedad. Los resultados obtenidos al aplicar los dos tests diagnósticos a los n pacientes dan lugar a la tabla 2.7, donde s_{ijl} es el número de sujetos enfermos de la población L_l en los que $T_1 = i$ y

$T_2 = j$, r_{ijl} es el número de sujetos sanos de la población L_l en los $T_1 = i$ y $T_2 = j$, y u_{ijl} es el número de sujetos no verificados de la población L_l en los que $T_1 = i$ y $T_2 = j$, para $i, j = 0, 1$ y $l = 1, 2$. El número total de sujetos a los que se les aplican los dos tests diagnósticos es

$$n = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{ijl} = \sum_{i,j=0}^1 n_{ij1} + \sum_{i,j=0}^1 n_{ij2} = n_1 + n_2. \quad (2.244)$$

En esta situación no se pueden aplicar las ecuaciones del apartado 2.1.1 deducidas por Zhou (1998), por la razón siguiente: si se estima la sensibilidad, utilizando dichas ecuaciones, de cualquiera de los dos tests con las muestras de tamaño n_1 , n_2 y con el número total de sujetos n de forma separada, la sensibilidad obtenida con la muestra de tamaño n no es la suma de las otras dos sensibilidades, es decir, la razón es que la sensibilidad no es aditiva. Asimismo, tampoco se puede considerar un diseño con covariables, pues ambos tipos de muestreo son distintos, ya que por un lugar se disponen de dos muestras independientes y por otro de una única muestra en la que se observa un conjunto de covariables.

	$T_1 = 1$				$T_1 = 0$			
	$T_2 = 1$		$T_2 = 0$		$T_2 = 1$		$T_2 = 0$	
	L_1	L_2	L_1	L_2	L_1	L_2	L_1	L_2
$V = 1$								
$D = 1$	s_{111}	s_{112}	s_{101}	s_{102}	s_{011}	s_{012}	s_{001}	s_{002}
$D = 0$	r_{111}	r_{112}	r_{101}	r_{102}	r_{011}	r_{012}	r_{001}	r_{002}
$V = 0$	u_{111}	u_{112}	u_{101}	u_{102}	u_{011}	u_{012}	u_{001}	u_{002}
Total	n_{111}	n_{112}	n_{101}	n_{102}	n_{011}	n_{012}	n_{001}	n_{002}

Tabla 2.7. Frecuencias obtenidas al aplicar los dos tests a dos muestras independientes.

A continuación se obtienen los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad de cada uno de los dos tests diagnósticos, las matrices de varianzas y covarianzas de estos estimadores y los contrastes de hipótesis de igualdad de las sensibilidades y de igualdad de las especificidades.

La sensibilidad y la especificidad de cada uno de los dos tests diagnósticos vienen dadas por las expresiones

$$P(T_k = 1|D = 1) \quad (2.245)$$

y

$$P(T_k = 0|D = 0) \quad (2.246)$$

respectivamente. Sean las probabilidades

$$\theta_{ijl} = P(D = 1|T_1 = i, T_2 = j, L = l) \quad (2.247)$$

y

$$\eta_{ijl} = P(T_1 = i, T_2 = j, L = l), \quad (2.248)$$

para $i, j = 0, 1$ y $l = 1, 2$, donde $\eta_{112} = 1 - \eta_{001} - \eta_{002} - \dots - \eta_{111}$, ya que $\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{ijl} = 1$, y

$\theta = (\theta_{001}, \theta_{002}, \dots, \theta_{111}, \theta_{112})$ y $\eta = (\eta_{001}, \eta_{002}, \dots, \eta_{111})$ dos vectores con ocho y siete componentes respectivamente. Entonces, la sensibilidad de cada test se puede expresar en términos de θ_{ijl} y η_{ijl} como

$$\pi_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl}}{p} \quad (2.249)$$

y

$$\pi_2 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{0jl} \eta_{0jl}}{p}, \quad (2.250)$$

y la especificidad como

$$v_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{0jl}) \eta_{0jl}}{1 - p} \quad (2.251)$$

y

$$v_2 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{10l}) \eta_{10l}}{1 - p}, \quad (2.252)$$

siendo

$$p = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl} \quad (2.253)$$

la prevalencia de la enfermedad.

Para los n sujetos totales sean T_{1i} , T_{2i} , D_i los valores de T_1 , T_2 , D en el i -ésimo sujeto extraído de la población L_l , con $i, j = 0, 1$ y $l = 1, 2$. La función de verosimilitud basada en los datos observados es

$$L(\theta, \eta) = \prod_{l=1}^2 \left\{ \left(\prod_{V_i=1} P(T_{1i}, T_{2i}, D_i, L_l) \right) \left(\prod_{V_i=0} P(T_{1i}, T_{2i}, L_l) \right) \right\} \quad (2.254)$$

y la función del logaritmo de la verosimilitud

$$\begin{aligned} l(\theta, \eta) &= \sum_{l=1}^2 \sum_{V_i=1} \log(P(T_{1i}, T_{2i}, D_i, L_l)) + \sum_{l=1}^2 \sum_{V_i=0} \log(P(T_{1i}, T_{2i}, L_l)) = \\ &= \sum_{l=1}^2 \sum_{V_i=1} \log(P(D_i | T_{1i}, T_{2i}, L_l)) + \sum_{i=1}^{n_l} \sum_{l=1}^2 \log(P(T_{1i}, T_{2i}, L_l)) = \\ &= \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \log \left\{ (\theta_{ijl})^{s_{ijl}} (1 - \theta_{ijl})^{r_{ijl}} \right\} + \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \log \left\{ (\eta_{ijl})^{n_{ijl}} \right\} = \\ &= \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \left\{ s_{ijl} \log(\theta_{ijl}) + r_{ijl} \log(1 - \theta_{ijl}) \right\} + \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{ijl} \log(\eta_{ijl}) = \\ &= l_1(\theta) + l_2(\eta), \end{aligned} \quad (2.255)$$

siendo

$$l_1(\theta) = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \left\{ s_{ijl} \log(\theta_{ijl}) + r_{ijl} \log(1 - \theta_{ijl}) \right\} \quad (2.256)$$

y

$$l_2(\eta) = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{ijl} \log(\eta_{ijl}). \quad (2.257)$$

Como los parámetros θ y η , y l_1 y l_2 son las funciones del logaritmo de la verosimilitud de distribuciones multinomiales, los estimadores máximo verosímiles de θ y η , obtenidos maximizando l_1 y l_2 respecto de θ y η respectivamente, son

$$\hat{\theta}_{ijl} = \frac{s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \quad (2.258)$$

y

$$\hat{\eta}_{ijl} = \frac{n_{ijl}}{n}, \quad (2.259)$$

y por el teorema de Birch (1964) si $\theta_{ijl} > 0$ y $\eta_{ijl} > 0$, las distribuciones de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$ son asintóticamente normales.

El estimador de la prevalencia de la enfermedad, en función de (2.258) y (2.259), es

$$\hat{p} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \hat{\theta}_{ijl} \hat{\eta}_{ijl} = \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{S_{ijl}}{S_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}. \quad (2.260)$$

Los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad de cada uno de los dos tests diagnósticos, sustituyendo (2.258), (2.259) y (2.260) en las expresiones (2.249) a (2.252), son

$$\hat{\pi}_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \hat{\theta}_{1jl} \hat{\eta}_{1jl}}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \hat{\theta}_{ijl} \hat{\eta}_{ijl}} = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{S_{1jl}}{S_{1jl} + r_{1jl}} n_{1jl}}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{S_{ijl}}{S_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}}, \quad (2.261)$$

$$\hat{\pi}_2 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \hat{\theta}_{i0l} \hat{\eta}_{i0l}}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \hat{\theta}_{ijl} \hat{\eta}_{ijl}} = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{S_{i0l}}{S_{i0l} + r_{i0l}} n_{i0l}}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{S_{ijl}}{S_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}}, \quad (2.262)$$

$$\hat{v}_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \hat{\theta}_{0jl}) \hat{\eta}_{0jl}}{1 - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \hat{\theta}_{ijl} \hat{\eta}_{ijl}} = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{0jl}}{r_{0jl} + S_{0jl}} n_{0jl}}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{ijl}}{r_{ijl} + S_{ijl}} n_{ijl}} \quad (2.263)$$

y

$$\hat{v}_2 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \hat{\theta}_{i0l}) \hat{\eta}_{i0l}}{1 - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \hat{\theta}_{ijl} \hat{\eta}_{ijl}} = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{i0l}}{r_{i0l} + S_{i0l}} n_{i0l}}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{ijl}}{r_{ijl} + S_{ijl}} n_{ijl}} \quad (2.264)$$

respectivamente.

Una vez obtenidos los estimadores, la matriz de varianzas y covarianzas de π_1 y π_2 , aplicando el método delta (Agresti, 1990), es

$$\frac{\partial(\pi_1, \pi_2)'}{\partial\theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)}{\partial\theta} + \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)'}{\partial\eta} I_1^{-1}(\eta) \frac{\partial(\pi_1, \pi_2)}{\partial\eta} \quad (2.265)$$

y la de v_1 y v_2

$$\frac{\partial(v_1, v_2)'}{\partial\theta} \frac{\partial(v_1, v_2)}{\partial\theta} + \frac{\partial(v_1, v_2)'}{\partial\eta} I_1^{-1}(\eta) \frac{\partial(v_1, v_2)}{\partial\eta}, \quad (2.266)$$

siendo $I_1(\theta)$ y $I_2(\eta)$ las matrices de información de Fisher de las funciones del logaritmo de la verosimilitud $l_1(\theta)$ y $l_2(\eta)$ respectivamente. La matriz de información de Fisher de (θ, η) es

$$diag\{I_1(\theta), I_2(\eta)\}. \quad (2.267)$$

La matriz $I_1(\theta)$, de dimensión 8×8 , definida por

$$-\frac{\partial l_1(\theta)}{\partial\theta_{ijl} \partial\theta_{i'j'l'}} \quad (2.268)$$

es

$$I_1(\theta) = \begin{cases} \frac{s_{ijl}}{\theta_{ijl}^2} + \frac{r_{ijl}}{(1-\theta_{ijl})^2}, & i=i', j=j', l=l' \\ 0 & i \neq i', j \neq j', l \neq l' \end{cases}, \quad (2.269)$$

que se puede describir como

$$I_1(\theta) = diag \left\{ \frac{s_{ijl}}{\theta_{ijl}^2} + \frac{r_{ijl}}{(1-\theta_{ijl})^2} \right\}, \quad (2.270)$$

y al ser una matriz diagonal su inversa es

$$I_1^{-1}(\theta) = diag \left\{ \frac{\theta_{ijl}^2 (1-\theta_{ijl})^2}{r_{ijl} \theta_{ijl}^2 + s_{ijl} (1-\theta_{ijl})^2} \right\}, \quad (2.271)$$

Su correspondiente estimación, sustituyendo en (2.271) θ_{ijl} y η_{ijl} por sus estimadores máximo verosímiles, viene dada por

$$I_1^{-1}(\hat{\theta}) = diag \left\{ \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \right\}. \quad (2.272)$$

La matriz de información de Fisher $I_2(\eta)$, definida por

$$-\frac{\partial l_2(\eta)}{\partial \eta_{ijl} \partial \eta_{i'j'l'}}, \quad (2.273)$$

de dimensión 7×7 , al estar las probabilidades η_{ijl} sujetas a la restricción $\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{ijl} = 1$,

y por tanto hay un valor, η_{112} , que es combinación lineal del resto, es

$$I_2(\eta) = \frac{n_{ijl}}{\eta_{ijl}^2} + \frac{n_{112}}{\eta_{112}^2} \quad (2.274)$$

para $i \neq 1, j \neq 1, l \neq 2, i' \neq 1, j' \neq 1, l' \neq 2, i \neq i' \text{ o } j \neq j' \text{ o } l \neq l'$. Esta matriz se puede describir como

$$I_2(\eta) = \text{diag} \left\{ \frac{n_{ijl}}{\eta_{ijl}^2} \right\} + \frac{n_{112}}{\eta_{112}^2} (1, 1, 1, 1, 1, 1, 1)' (1, 1, 1, 1, 1, 1, 1) \quad (2.275)$$

para $i, j = 0, 1, l = 1, 2$. La matriz inversa de $I_2(\eta)$, que se obtiene aplicando lema 2.1 de la sección 2.1.1, es

$$I_2^{-1}(\eta) = \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \right\} - \frac{1}{\frac{\eta_{112}^2}{n_{112}} + \sum_{\substack{i,j=0 \\ (i,j,l) \neq (1,1,2)}}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}}} \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \right\}' \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \right\} =$$

$$\text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \right\} - \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}}} \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \right\}' \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \right\}, \quad (2.276)$$

siendo su estimación

$$I_2^{-1}(\eta) = \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{n_{ijl}}{n^2} \right\} - \frac{1}{\frac{n_{112}}{n^2} + \frac{1}{n^2} \sum_{\substack{i,j=0 \\ (i,j,l) \neq (1,1,2)}}^1 \sum_{l=1}^2 n_{ijl}} \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{n_{ijl}}{n^2} \right\}' \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{n_{ijl}}{n^2} \right\} =$$

$$\text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ \frac{n_{ijl}}{n^2} \right\} - \frac{1}{n^3} \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ n_{ijl} \right\}' \text{diag}_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \left\{ n_{ijl} \right\}. \quad (2.277)$$

Operando matricialmente en la expresión (2.265), el elemento (h, k) , $h, k = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas de π_1 y π_2 es

$$\sigma_{hk} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\theta_{ijl}^2 (1-\theta_{ijl})^2}{r_{ijl} \theta_{ijl}^2 + s_{ijl} (1-\theta_{ijl})^2} \frac{\partial \pi_h}{\partial \theta_{ijl}} \frac{\partial \pi_k}{\partial \theta_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial \pi_h}{\partial \eta_{ijl}} \frac{\partial \pi_k}{\partial \eta_{ijl}} - \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}}} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial \pi_h}{\partial \eta_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial \pi_k}{\partial \eta_{ijl}} \right), \quad (2.278)$$

siendo las derivadas parciales de π_1 y π_2 respecto de $\theta = (\theta_{001}, \theta_{002}, \dots, \theta_{111}, \theta_{112})$ y $\eta = (\eta_{001}, \eta_{002}, \dots, \eta_{111})$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \pi_1}{\partial \theta_{0jl}} &= -\eta_{0jl} \frac{\pi_1}{p}, \quad \frac{\partial \pi_1}{\partial \theta_{1jl}} = \eta_{1jl} \frac{1-\pi_1}{p} \\ \frac{\partial \pi_1}{\partial \eta_{0jl}} &= -\frac{\theta_{112} + \pi_1 (\theta_{0jl} - \theta_{112})}{p}, \quad j=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \pi_1}{\partial \eta_{1jl}} &= \frac{(\theta_{1jl} - \theta_{112})(1-\pi_1)}{p}, \quad j=0,1, l=1,2, (1,j,l) \neq (1,1,2) \\ \frac{\partial \pi_2}{\partial \theta_{i0l}} &= -\eta_{i0l} \frac{\pi_2}{p}, \quad \frac{\partial \pi_2}{\partial \theta_{i1l}} = \eta_{i1l} \frac{1-\pi_2}{p} \\ \frac{\partial \pi_2}{\partial \eta_{i0l}} &= -\frac{\theta_{112} + \pi_2 (\theta_{i0l} - \theta_{112})}{p}, \quad i=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \pi_2}{\partial \eta_{i1l}} &= \frac{(\theta_{i1l} - \theta_{112})(1-\pi_2)}{p}, \quad i=0,1, l=1,2, (i,1,l) \neq (1,1,2). \end{aligned} \quad (2.279)$$

Los elemento de la matriz de varianzas y covarianzas de v_1 y v_2 se calculan de forma análoga. Operando en (2.266) se obtiene que

$$\sigma_{hk} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\theta_{ijl}^2 (1-\theta_{ijl})^2}{r_{ijl} \theta_{ijl}^2 + s_{ijl} (1-\theta_{ijl})^2} \frac{\partial v_h}{\partial \theta_{ijl}} \frac{\partial v_k}{\partial \theta_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial v_h}{\partial \eta_{ijl}} \frac{\partial v_k}{\partial \eta_{ijl}} - \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}}} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial v_h}{\partial \eta_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial v_k}{\partial \eta_{ijl}} \right), \quad (2.280)$$

donde las derivadas parciales de v_1 y v_2 respecto de $\theta = (\theta_{001}, \theta_{002}, \dots, \theta_{111}, \theta_{112})$ y $\eta = (\eta_{001}, \eta_{002}, \dots, \eta_{111})$ son:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial v_1}{\partial \theta_{0,jl}} &= -\eta_{0,jl} \frac{1-v_1}{1-p}, \quad \frac{\partial v_1}{\partial \theta_{1,jl}} = \eta_{1,jl} \frac{v_1}{1-p} \\
 \frac{\partial v_1}{\partial \eta_{0,jl}} &= \frac{1-\theta_{0,jl} - (\theta_{112} - \theta_{0,jl})v_1}{1-p}, \quad j=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial v_1}{\partial \eta_{1,jl}} &= -(\theta_{112} - \theta_{1,jl}) \frac{v_1}{1-p}, \quad j=0,1, l=1,2, (1,j,l) \neq (1,1,2) \\
 \frac{\partial v_2}{\partial \theta_{i0l}} &= -\eta_{i0l} \frac{1-v_2}{1-p}, \quad \frac{\partial v_2}{\partial \theta_{i1l}} = \eta_{i1l} \frac{v_2}{1-p} \\
 \frac{\partial v_2}{\partial \eta_{i0l}} &= \frac{1-\theta_{i0l} - (\theta_{112} - \theta_{i0l})v_2}{1-p}, \quad i=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial v_2}{\partial \eta_{i1l}} &= -(\theta_{112} - \theta_{i1l}) \frac{v_2}{1-p}, \quad i=0,1, l=1,2, (i,1,l) \neq (1,1,2).
 \end{aligned} \tag{2.281}$$

La matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\pi}_1$ y $\hat{\pi}_2$ es

$$\frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)'}{\partial \hat{\eta}} I_1^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)}{\partial \hat{\eta}}, \tag{2.282}$$

donde $I_1^{-1}(\hat{\theta})$ y $I_1^{-1}(\hat{\eta})$ vienen dadas por las expresiones (2.272) y (2.277). Los elementos de esta matriz son

$$\begin{aligned}
 \hat{\sigma}_{hk} &= \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \hat{\pi}_h}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\pi}_k}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \hat{\pi}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\pi}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} - \\
 &\quad \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\pi}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\pi}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right)
 \end{aligned} \tag{2.283}$$

con $h, k = 1, 2$. Las derivadas parciales de $\hat{\pi}_1$ y $\hat{\pi}_2$ respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{001}, \hat{\theta}_{002}, \dots, \hat{\theta}_{111}, \hat{\theta}_{112})$ y $\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{001}, \hat{\eta}_{002}, \dots, \hat{\eta}_{111})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\pi}_1}{\partial \hat{\theta}_{0jl}} &= -\frac{n_{0jl}}{n} \frac{\hat{\pi}_1}{\hat{p}}, \quad \frac{\partial \hat{\pi}_1}{\partial \hat{\theta}_{1jl}} = \frac{n_{1jl}}{n} \frac{1-\hat{\pi}_1}{\hat{p}} \\ \frac{\partial \hat{\pi}_1}{\partial \hat{\eta}_{0jl}} &= -\frac{\frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} + \hat{\pi}_1 \left(\frac{s_{0jl}}{s_{0jl}+r_{0jl}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right)}{\hat{p}}, \quad j=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \hat{\pi}_1}{\partial \hat{\eta}_{1jl}} &= \frac{\left(\frac{s_{1jl}}{s_{1jl}+r_{1jl}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right) (1-\hat{\pi}_1)}{\hat{p}}, \quad j=0,1, l=1,2, \quad (1,j,l) \neq (1,1,2) \\ \frac{\partial \hat{\pi}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0l}} &= -\frac{n_{i0l}}{n} \frac{\hat{\pi}_2}{\hat{p}}, \quad \frac{\partial \hat{\pi}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1l}} = \frac{n_{i1l}}{n} \frac{1-\hat{\pi}_2}{\hat{p}} \\ \frac{\partial \hat{\pi}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0l}} &= -\frac{\frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} + \hat{\pi}_2 \left(\frac{s_{i0l}}{s_{i0l}+r_{i0l}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right)}{\hat{p}}, \quad i=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \hat{\pi}_2}{\partial \hat{\eta}_{i1l}} &= \frac{\left(\frac{s_{i1l}}{s_{i1l}+r_{i1l}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right) (1-\hat{\pi}_2)}{\hat{p}}, \quad i=0,1, l=1,2, \quad (i,1,l) \neq (1,1,2). \end{aligned} \quad (2.284)$$

De forma análoga, la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de \hat{v}_1 y \hat{v}_2 es

$$\frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)'}{\partial \hat{\eta}} I_1^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{v}_1, \hat{v}_2)}{\partial \hat{\eta}}, \quad (2.285)$$

siendo el elemento (h,k) de esta matriz

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{hk} &= \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \hat{v}_h}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \hat{v}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} - \\ & \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{v}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \end{aligned} \quad (2.286)$$

con $h, k = 1, 2$. Las derivadas parciales de $\hat{\pi}_1$ y $\hat{\pi}_2$ respecto de

$\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{001}, \hat{\theta}_{002}, \dots, \hat{\theta}_{111}, \hat{\theta}_{112})$ y $\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{001}, \hat{\eta}_{002}, \dots, \hat{\eta}_{111})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\theta}_{0,jl}} &= -\frac{n_{0,jl}}{n} \frac{1-\hat{v}_1}{1-\hat{p}}, \quad \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\theta}_{1,jl}} = \frac{n_{1,jl}}{n} \frac{\hat{v}_1}{1-\hat{p}}, \quad j=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\eta}_{0,jl}} &= \frac{1 - \frac{s_{0,jl}}{s_{0,jl} + r_{0,jl}} - \left(\frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}} - \frac{s_{0,jl}}{s_{0,jl} + r_{0,jl}} \right) \hat{v}_1}{1-\hat{p}}, \quad j=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\eta}_{1,jl}} &= -\left(\frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}} - \frac{s_{1,jl}}{s_{1,jl} + r_{1,jl}} \right) \frac{\hat{v}_1}{1-\hat{p}}, \quad j=0,1, l=1,2, \quad (1,j,l) \neq (1,1,2) \\ \frac{\partial \hat{v}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0l}} &= -\frac{n_{i0l}}{n} \frac{1-\hat{v}_2}{1-\hat{p}}, \quad \frac{\partial \hat{v}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1l}} = \frac{n_{i1l}}{n} \frac{\hat{v}_2}{1-\hat{p}}, \quad i=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \hat{v}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0l}} &= \frac{1 - \frac{s_{i0l}}{s_{i0l} + r_{i0l}} - \left(\frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}} - \frac{s_{i0l}}{s_{i0l} + r_{i0l}} \right) \hat{v}_2}{1-\hat{p}}, \quad i=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \hat{v}_2}{\partial \hat{\eta}_{i1l}} &= -\left(\frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}} - \frac{s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} \right) \frac{\hat{v}_2}{1-\hat{p}}, \quad i=0,1, l=1,2, \quad (i,1,l) \neq (1,1,2). \end{aligned} \quad (2.287)$$

Una vez obtenidas los estimadores de los parámetros involucrados, el estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de las sensibilidades

$$\begin{aligned} H_0 : \pi_1 &= \pi_2 \\ H_1 : \pi_1 &\neq \pi_2 \end{aligned} \quad (2.288)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\pi}_1 - \hat{\pi}_2}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{\pi}_1) + \widehat{\text{Var}}(\hat{\pi}_2) - 2\widehat{\text{Cov}}(\hat{\pi}_1, \hat{\pi}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1), \quad (2.289)$$

y para el contraste de igualdad de las especificidades

$$\begin{aligned} H_0 : \nu_1 &= \nu_2 \\ H_1 : \nu_1 &\neq \nu_2 \end{aligned} \quad (2.290)$$

el estadístico de contraste es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{v}_1 - \hat{v}_2}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{v}_1) + \widehat{\text{Var}}(\hat{v}_2) - 2\widehat{\text{Cov}}(\hat{v}_1, \hat{v}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.291)$$

2.2.2. Comparación de los valores predictivos positivos y negativos

A continuación se van a deducir los contrastes de hipótesis para comparar los valores predictivos positivos y los valores predictivos negativos de dos test diagnósticos binarios en presencia de verificación parcial de la enfermedad cuando ambos tests se aplican a dos muestras independientes.

Los valores predictivos positivo y negativo se pueden escribir aplicando el teorema de Bayes en función de la sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico y de la prevalencia de la enfermedad. Así, para el test T_1 el valor predictivo positivo es

$$VPP_1 = \frac{p\pi_1}{p\pi_1 + (1-p)(1-\nu_1)} \quad (2.292)$$

y el valor predictivo negativo

$$VPN_1 = \frac{(1-p)\nu_1}{(1-p)\nu_1 + p(1-\pi_1)}, \quad (2.293)$$

y para el test T_2

$$VPP_2 = \frac{p\pi_2}{p\pi_2 + (1-p)(1-\nu_2)} \quad (2.294)$$

y

$$VPN_2 = \frac{(1-p)\nu_2}{(1-p)\nu_2 + p(1-\pi_2)} \quad (2.295)$$

respectivamente. En términos de los parámetros θ_{ijl} y η_{ijl} , ecuaciones (2.247) y (2.248), los valores predictivos de T_1 son:

$$VPP_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl}}{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl}} \quad (2.296)$$

$$VPN_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{0jl}) \eta_{0jl}}{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl}}, \quad (2.297)$$

y de T_2 :

$$VPP_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{il} \eta_{il}}{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il}} \quad (2.298)$$

y

$$VPN_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{i0l}) \eta_{i0l}}{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l}} \dots \quad (2.299)$$

Los estimadores de los valores predictivos, en términos de los estimadores de la sensibilidad, de la especificidad y de la prevalencia, son

$$\widehat{VPP}_1 = \frac{\hat{p} \hat{\pi}_1}{\hat{p} \hat{\pi}_1 + (1 - \hat{p})(1 - \hat{\nu}_1)} \quad (2.300)$$

y

$$\widehat{VPN}_1 = \frac{(1 - \hat{p}) \hat{\nu}_1}{(1 - \hat{p}) \hat{\nu}_1 + \hat{p}(1 - \hat{\pi}_1)} \quad (2.301)$$

para T_1 , y

$$\widehat{VPP}_2 = \frac{\hat{p} \hat{\pi}_2}{\hat{p} \hat{\pi}_2 + (1 - \hat{p})(1 - \hat{\nu}_2)} \quad (2.302)$$

y

$$\widehat{VPN}_2 = \frac{(1 - \hat{p}) \hat{\nu}_2}{(1 - \hat{p}) \hat{\nu}_2 + \hat{p}(1 - \hat{\pi}_2)} \quad (2.303)$$

para T_2 .

Una vez deducidos los estimadores, siguiendo un proceso análogo al del apartado anterior, el elemento (h, k) de la matriz estimada de varianzas y covarianzas de los estimadores de los valores predictivos positivos de T_1 y T_2 es

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{hk} = & \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \widehat{VPP}_h}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \widehat{VPP}_k}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \widehat{VPP}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \widehat{VPP}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} - \\ & \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \widehat{VPP}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \widehat{VPP}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right), \end{aligned} \quad (2.304)$$

y el de la matriz estimada de varianzas y covarianzas de los estimadores de los valores predictivos negativos

$$\hat{\sigma}_{hk} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl}r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \widehat{VPN}_h}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \widehat{VPN}_k}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \widehat{VPN}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \widehat{VPN}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} - \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \widehat{VPN}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \widehat{VPN}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right). \quad (2.305)$$

Las derivadas parciales del estimador del valor predictivo positivo de T_1 respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{001}, \hat{\theta}_{002}, \dots, \hat{\theta}_{111}, \hat{\theta}_{112})$ y $\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{001}, \hat{\eta}_{002}, \dots, \hat{\eta}_{111})$ vienen dadas por las expresiones siguientes:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \widehat{VPP}_1}{\partial \hat{\theta}_{0jl}} &= 0, \quad j = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_1}{\partial \hat{\theta}_{1jl}} &= \frac{n_{1jl}}{\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k1l}}, \quad j = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_1}{\partial \hat{\eta}_{0jl}} &= \frac{\hat{p}\hat{\pi}_1}{\left(\frac{1}{n} \sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k1l}\right)^2} - n \frac{s_{112}}{(s_{112} + r_{112}) \left(\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k1l}\right)}, \quad j = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_1}{\partial \hat{\eta}_{1jl}} &= n \frac{\frac{s_{1jl}}{s_{1jl} + r_{1jl}} - \frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}}}{\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k1l}}, \quad j = 0, 1, l = 1, 2, (1, j, l) \neq (1, 1, 2), \end{aligned} \quad (2.306)$$

y las del estimador del valor predictivo positivo de T_2 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \widehat{VPP}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0l}} &= 0, \quad i = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1l}} &= \frac{n_{i1l}}{\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k1l}}, \quad i = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0l}} &= \frac{\hat{p}\hat{\pi}_2}{\left(\frac{1}{n} \sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k1l}\right)^2} - n \frac{s_{112}}{(s_{112} + r_{112}) \left(\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k1l}\right)}, \quad i = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \widehat{VPP}_2}{\partial \hat{\eta}_{i1l}} &= n \frac{\frac{s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} - \frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}}}{\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k1l}}, \quad i = 0, 1, l = 1, 2, (i, 1, l) \neq (1, 1, 2). \end{aligned} \quad (2.307)$$

Con respecto al estimador del valor predictivo negativo de T_1 , las correspondientes derivadas parciales son:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \widehat{VPN}_1}{\partial \hat{\theta}_{0jl}} &= -\frac{n_{0jl}}{\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0kl}}, \quad j=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \widehat{VPN}_1}{\partial \hat{\theta}_{1jl}} &= 0, \quad j=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \widehat{VPN}_1}{\partial \hat{\eta}_{0jl}} &= n \frac{r_{0jl}}{(s_{0jl} + r_{0jl}) \left(\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0kl} \right)} - \frac{(1-\hat{p})\hat{v}_1}{\left(\frac{1}{n} \sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0kl} \right)^2}, \quad j=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \widehat{VPN}_1}{\partial \hat{\eta}_{1jl}} &= 0, \quad j=0,1, l=1,2, (1,j,l) \neq (1,1,2),
 \end{aligned} \tag{2.308}$$

y con respecto al estimador del valor predictivo negativo de T_2 :

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \widehat{VPN}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0l}} &= -\frac{n_{i0l}}{\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k0l}}, \quad i=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \widehat{VPN}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1l}} &= 0, \quad i=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \widehat{VPN}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0l}} &= n \frac{r_{i0l}}{(s_{i0l} + r_{i0l}) \left(\sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k0l} \right)} - \frac{(1-\hat{p})\hat{v}_2}{\left(\frac{1}{n} \sum_{k=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{k0l} \right)^2}, \quad i=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \widehat{VPN}_2}{\partial \hat{\eta}_{i1l}} &= 0, \quad i=0,1, l=1,2, (i,1,l) \neq (1,1,2).
 \end{aligned} \tag{2.309}$$

Una vez obtenidas las estimaciones de las matrices de varianzas y covarianzas de los valores predictivos positivos y negativos de los tests T_1 y T_2 , el estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de los valores predictivos

$$\begin{aligned}
 H_0 : VPP_1 &= VPP_2 \\
 H_1 : VPP_1 &\neq VPP_2
 \end{aligned} \tag{2.310}$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\widehat{VPP}_1 - \widehat{VPP}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\widehat{VPP}_1) + \widehat{Var}(\widehat{VPP}_2) - 2\widehat{Cov}(\widehat{VPP}_1, \widehat{VPP}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1), \quad (2.311)$$

y el estadístico para el contraste de igualdad de los valores predictivos negativos

$$\begin{aligned} H_0 : VPN_1 &= VPN_2 \\ H_1 : VPN_1 &\neq VPN_2 \end{aligned} \quad (2.312)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\widehat{VPN}_1 - \widehat{VPN}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\widehat{VPN}_1) + \widehat{Var}(\widehat{VPN}_2) - 2\widehat{Cov}(\widehat{VPN}_1, \widehat{VPN}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.313)$$

2.2.3. Comparación de las razones de verosimilitudes

En esta sección se van a deducir los contrastes de hipótesis para comparar las razones de verosimilitudes de dos tests binarios, tanto si los dos tests tienen un resultado positivo como si lo tienen negativo, cuando ambos se aplican a dos muestras independientes.

2.2.3.1. Comparación de las razones de verosimilitudes cuando ambos tests tienen resultados positivos

Las razones de verosimilitudes de los tests diagnósticos T_1 y T_2 son

$$\mathcal{G}_1 = \frac{\pi_1}{1 - \nu_1} \quad (2.314)$$

y

$$\mathcal{G}_2 = \frac{\pi_2}{1 - \nu_2}, \quad (2.315)$$

que en términos de los valores θ_{ijl} y η_{ijl} , dados por las expresiones (2.247) y (2.248) respectivamente, se pueden describir como

$$\mathcal{G}_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl} / p}{1 - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{0jl}) \eta_{0jl} / (1 - p)} \quad (2.316)$$

y

$$\mathcal{G}_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{i1l} \eta_{i1l} / p}{1 - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{i0l}) \eta_{i0l} / (1 - p)}, \quad (2.317)$$

siendo p la prevalencia de la enfermedad dada por la expresión (2.253). Sus correspondientes estimadores son

$$\hat{\mathcal{G}}_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \hat{\theta}_{1jl} \hat{\eta}_{1jl} / \hat{p}}{1 - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \hat{\theta}_{0jl}) \hat{\eta}_{0jl} / (1 - \hat{p})} = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{1jl}}{s_{1jl} + r_{1jl}} n_{1jl} / \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}}{1 - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{0jl}}{r_{0jl} + s_{0jl}} n_{0jl} / \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{ijl}}{r_{ijl} + s_{ijl}} n_{ijl}} \quad (2.318)$$

y

$$\hat{\mathcal{G}}_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \hat{\theta}_{i1l} \hat{\eta}_{i1l} / \hat{p}}{1 - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \hat{\theta}_{i0l}) \hat{\eta}_{i0l} / (1 - \hat{p})} = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} n_{i1l} / \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}}{1 - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{i0l}}{r_{i0l} + s_{i0l}} n_{i0l} / \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{ijl}}{r_{ijl} + s_{ijl}} n_{ijl}} \quad (2.319)$$

Siguiendo el mismo proceso que en los apartados anteriores, el elemento (h,k) de la matriz de matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\mathcal{G}}_1$ y $\hat{\mathcal{G}}_2$ es

$$\hat{\sigma}_{hk} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \hat{\mathcal{G}}_h}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\mathcal{G}}_k}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \hat{\mathcal{G}}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\mathcal{G}}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} - \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\mathcal{G}}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\mathcal{G}}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right). \quad (2.320)$$

donde las derivadas parciales involucradas son:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \hat{\vartheta}_1}{\partial \hat{\theta}_{0,jl}} &= \frac{n_{0,jl}}{n} \hat{\vartheta}_1 \left(\frac{1}{1-\hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad j=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\vartheta}_1}{\partial \hat{\theta}_{1,jl}} &= \frac{n_{1,jl}}{n} \hat{\vartheta}_1 \left(\frac{\hat{v}_1}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_1)} + \frac{1-\hat{\pi}_1}{\hat{p}\hat{\pi}_1} \right), \quad j=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\vartheta}_1}{\partial \hat{\eta}_{0,jl}} &= \hat{\vartheta}_1 \left(\frac{\left(\frac{s_{0,jl}}{s_{0,jl}+r_{0,jl}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} \right) \hat{v}_1 - \left(1 - \frac{s_{0,jl}}{s_{0,jl}+r_{0,jl}} \right) \frac{s_{0,jl}}{s_{0,jl}+r_{0,jl}} - \frac{s_{11}}{s_{11}+r_{11}} - \frac{s_{11}}{\hat{p}\hat{\pi}_1}}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_1) - \hat{p}}}, \quad \begin{array}{l} j=0,1 \\ l=1,2 \end{array} \\
 \frac{\partial \hat{\vartheta}_1}{\partial \hat{\eta}_{1,jl}} &= \hat{\vartheta}_1 \left(\frac{\hat{v}_1}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_1)} + \frac{\left(\frac{s_{1,jl}}{s_{1,jl}+r_{1,jl}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right) (1-\hat{\pi}_1)}{\hat{p}\hat{\pi}_1} \right), \quad j=0,1, l=1,2, (j,l) \neq (1,1,2)
 \end{aligned} \tag{2.321}$$

y

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \hat{\vartheta}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0l}} &= \frac{n_{i0l}}{n} \hat{\vartheta}_2 \left(\frac{1}{1-\hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad i=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\vartheta}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1l}} &= \frac{n_{i1l}}{n} \hat{\vartheta}_2 \left(\frac{\hat{v}_2}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_2)} + \frac{1-\hat{\pi}_2}{\hat{p}\hat{\pi}_2} \right), \quad i=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\vartheta}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0l}} &= \hat{\vartheta}_2 \left(\frac{\left(\frac{s_{i0l}}{s_{i0l}+r_{i0l}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right) \hat{v}_2 - \left(1 - \frac{s_{i0l}}{s_{i0l}+r_{i0l}} \right) \frac{s_{i0l}}{s_{i0l}+r_{i0l}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} - \frac{s_{112}}{\hat{p}\hat{\pi}_2}}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_2) - \hat{p}}}, \quad \begin{array}{l} i=0,1 \\ l=1,2 \end{array} \\
 \frac{\partial \hat{\vartheta}_2}{\partial \hat{\eta}_{i1l}} &= \hat{\vartheta}_2 \left(\frac{\hat{v}_2}{(1-\hat{p})(1-\hat{v}_2)} + \frac{\left(\frac{s_{i1l}}{s_{i1l}+r_{i1l}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right) (1-\hat{\pi}_2)}{\hat{p}\hat{\pi}_2} \right), \quad i=0,1, l=1,2, (i,l) \neq (1,1,2).
 \end{aligned} \tag{2.322}$$

Finalmente, el estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de las razones de verosimilitudes de T_2 y T_2 ,

$$\begin{aligned}
 H_0 : \vartheta_1 &= \vartheta_2 \\
 H_1 : \vartheta_1 &\neq \vartheta_2
 \end{aligned} \tag{2.323}$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\vartheta}_1 - \hat{\vartheta}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\vartheta}_1) + \widehat{Var}(\hat{\vartheta}_2) - 2\widehat{Cov}(\hat{\vartheta}_1, \hat{\vartheta}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \tag{2.324}$$

2.2.3.2. Comparación de las razones de verosimilitudes cuando ambos tests tienen resultados negativos

Cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados negativos las correspondientes razones de verosimilitudes son

$$\tau_1 = \frac{v_1}{1 - \pi_1} \quad (2.325)$$

y

$$\tau_2 = \frac{v_2}{1 - \pi_2}, \quad (2.326)$$

que en términos de las probabilidades parámetros θ_{ijl} y η_{ijl} se pueden expresar como

$$\tau_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 (1 - \theta_{0j}) \eta_{0j} / (1 - p)}{1 - \sum_{j=0}^1 \theta_{1j} \eta_{1j} / p} \quad (2.327)$$

y

$$\tau_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 (1 - \theta_{i0}) \eta_{i0} / (1 - p)}{1 - \sum_{i=0}^1 \theta_{i1} \eta_{i1} / p}. \quad (2.328)$$

Siguiendo el mismo desarrollo anterior, el elemento (h, k) , $h, k = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas de $\hat{\tau}_1$ y $\hat{\tau}_2$ es

$$\hat{\sigma}_{hk} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \hat{\tau}_h}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\tau}_k}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \hat{\tau}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\tau}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} - \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\tau}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\tau}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right), \quad (2.329)$$

siendo las derivadas parciales de $\hat{\tau}_1$ respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{001}, \hat{\theta}_{002}, \dots, \hat{\theta}_{111}, \hat{\theta}_{112})$ y

$\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{001}, \hat{\eta}_{002}, \dots, \hat{\eta}_{111})$:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \hat{\tau}_1}{\partial \hat{\theta}_{0j}} &= -\frac{n_{0j}}{n} \hat{\tau}_1 \left(\frac{1-\hat{\nu}_1}{(1-\hat{p})\hat{\nu}_1} + \frac{\hat{\pi}_1}{\hat{p}(1-\hat{\tau}_1)} \right), \quad j=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\tau}_1}{\partial \hat{\theta}_{1j}} &= \frac{n_{1j}}{n} \hat{\tau}_1 \left(\frac{1}{1-\hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad j=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\tau}_1}{\partial \hat{\eta}_{0j}} &= \hat{\tau}_1 \left(\frac{\frac{r_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} + \frac{s_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} - \left(\frac{s_{0j}}{s_{0j}+r_{0j}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right) \hat{\tau}_1 + \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}}}{(1-\hat{p})\hat{\nu}_1 + \frac{1-\hat{p}}{1-\hat{p}}} - \frac{s_{112}}{\hat{p}(1-\hat{\tau}_1)} \right), \quad \begin{matrix} j=0,1 \\ l=1,2 \end{matrix} \\
 \frac{\partial \hat{\tau}_1}{\partial \hat{\eta}_{1j}} &= \hat{\tau}_1 \left(\frac{s_{1j}}{s_{1j}+r_{1j}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right) \left(\frac{1}{1-\hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad j=0,1, l=1,2, (j,l) \neq (1,2),
 \end{aligned} \tag{2.330}$$

y las de $\hat{\tau}_2$:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \hat{\tau}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0}} &= -\frac{n_{i0}}{n} \hat{\tau}_2 \left(\frac{1-\hat{\nu}_2}{(1-\hat{p})\hat{\nu}_2} + \frac{\hat{\pi}_2}{\hat{p}(1-\hat{\tau}_2)} \right), \quad i=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\tau}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1}} &= \frac{n_{i1}}{n} \hat{\tau}_2 \left(\frac{1}{1-\hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad i=0,1, l=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\tau}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0}} &= \hat{\tau}_2 \left(\frac{\frac{r_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} + \frac{s_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} - \left(\frac{s_{i0}}{s_{i0}+r_{i0}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right) \hat{\tau}_2 + \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}}}{(1-\hat{p})\hat{\nu}_2 + \frac{1-\hat{p}}{1-\hat{p}}} - \frac{s_{112}}{\hat{p}(1-\hat{\tau}_2)} \right), \quad \begin{matrix} i=0,1 \\ l=1,2 \end{matrix} \\
 \frac{\partial \hat{\tau}_2}{\partial \hat{\eta}_{i1}} &= \hat{\tau}_2 \left(\frac{s_{i1}}{s_{i1}+r_{i1}} - \frac{s_{112}}{s_{112}+r_{112}} \right) \left(\frac{1}{1-\hat{p}} - \frac{1}{\hat{p}} \right), \quad i=0,1, l=1,2, (i,l) \neq (1,2).
 \end{aligned} \tag{2.331}$$

Una vez obtenida la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\tau}_1$ y $\hat{\tau}_2$, el estadístico para el contraste de hipótesis de igualdad de las dos razones de verosimilitudes,

$$\begin{aligned}
 H_0 : \tau_1 &= \tau_2 \\
 H_1 : \tau_1 &\neq \tau_2
 \end{aligned} \tag{2.332}$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\tau}_1 - \hat{\tau}_2}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{\tau}_1) + \widehat{\text{Var}}(\hat{\tau}_2) - 2\widehat{\text{Cov}}(\hat{\tau}_1, \hat{\tau}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \tag{2.333}$$

2.2.4. Comparación de las odds a posteriori

En esta sección se van a deducir los contrastes de hipótesis para comparar la igualdad de las odds a posteriori de dos tests diagnósticos binarios con resultados positivos y con resultados negativos cuando ambos tests se aplican a dos muestras independientes.

2.2.4.1. Comparación de las odds a posteriori cuando ambos tests son positivos

Cuando los resultados de los tests diagnósticos T_1 y T_2 son positivos sus respectivas odds a posteriori vienen dadas por las expresiones

$$v_1 = \frac{p}{1-p} \frac{\pi_1}{1-v_1} \quad (2.334)$$

y

$$v_2 = \frac{p}{1-p} \frac{\pi_2}{1-v_2}, \quad (2.335)$$

que en términos de las probabilidades θ_{ijl} y η_{ijl} , dadas por (2.247) y (2.248) respectivamente, se pueden describir como

$$v_1 = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl}}{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl} - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl}} \quad (2.336)$$

y

$$v_2 = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{iil} \eta_{iil}}{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{iil} - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{iil} \eta_{iil}}. \quad (2.337)$$

Sus correspondientes estimadores son

$$\hat{v}_1 = \frac{\hat{p}}{1-\hat{p}} \frac{\hat{\pi}_1}{1-\hat{v}_1} = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{1jl}}{s_{1jl} + r_{1jl}} n_{1jl}}{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{1jl} - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{1jl}}{s_{1jl} + r_{1jl}} n_{1jl}} \quad (2.338)$$

y

$$\hat{v}_2 = \frac{\hat{p}}{1-\hat{p}} \frac{\hat{\pi}_2}{1-\hat{v}_2} = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} n_{i1l}}{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i1l} - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} n_{i1l}}. \quad (2.339)$$

Una vez obtenidas las expresiones de v_1 y v_2 en función de θ_{ij} y η_{ij} , aplicando el mismo proceso que para las razones de verosimilitudes, el elemento (h,k) , $h,k=1,2$, de la matriz de varianzas y covarianzas estimada de \hat{v}_1 y \hat{v}_2 es

$$\hat{\sigma}_{hk} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \hat{v}_h}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \hat{v}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} - \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{v}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{v}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right), \quad (2.340)$$

donde las derivadas de \hat{v}_1 respecto de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\theta}_{0,fg}} &= 0, \quad f = 0,1, \quad g = 1,2 \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\theta}_{1,fg}} &= \frac{n_{1,fg}}{n^2} \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1,jl}}{\left(\frac{1}{n} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{1,jl} - \hat{p} \hat{\pi}_1 \right)^2}, \quad f = 0,1, \quad g = 1,2 \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\eta}_{0,fg}} &= \frac{\hat{p} \hat{\pi}_1 - \frac{s_{112}}{n(s_{112} + r_{112})} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{1,jl}}{\left(\frac{1}{n} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{1,jl} - \hat{p} \hat{\pi}_1 \right)^2}, \quad f = 0,1, \quad g = 1,2 \\ \frac{\partial \hat{v}_1}{\partial \hat{\eta}_{1,fg}} &= \frac{1}{n} \left(\frac{s_{1,fg}}{s_{1,fg} + r_{1,fg}} - \frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}} \right) \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{1,jl}}{\left(\frac{1}{n} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{1,jl} - \hat{p} \hat{\pi}_1 \right)^2}, \quad \begin{matrix} f = 0,1, \quad g = 1,2 \\ (1, f, g) \neq (1,1,2) \end{matrix} \end{aligned} \quad (2.341)$$

y las de \hat{v}_2 :

$$\frac{\partial \hat{\nu}_2}{\partial \hat{\theta}_{f^0g}} = 0, \quad f = 0, 1, \quad g = 1, 2$$

$$\frac{\partial \hat{\nu}_2}{\partial \hat{\theta}_{f1g}} = \frac{n_{f1g}}{n^2} \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i1l}}{\left(\frac{1}{n} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i1l} - \hat{p}\hat{\pi}_2 \right)^2}, \quad f = 0, 1, \quad g = 1, 2$$

$$\frac{\partial \hat{\nu}_2}{\partial \hat{\eta}_{f^0g}} = \frac{\hat{p}\hat{\pi}_2 - \frac{s_{112}}{n(s_{112} + r_{112})} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i1l}}{\left(\frac{1}{n} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i1l} - \hat{p}\hat{\pi}_2 \right)^2}, \quad f = 0, 1, \quad g = 1, 2 \quad (2.342)$$

$$\frac{\partial \hat{\nu}_2}{\partial \hat{\eta}_{f1g}} = \frac{1}{n} \left(\frac{s_{f1g}}{s_{f1g} + r_{f1g}} - \frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}} \right) \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i1l}}{\left(\frac{1}{n} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i1l} - \hat{p}\hat{\pi}_2 \right)^2}, \quad f = 0, 1, \quad g = 1, 2, \quad (f, 1, g) \neq (1, 1, 2)$$

Y el estadístico para el contraste de igualdad de las odds a posteriori cuando los dos tests presentan resultados positivos

$$H_0 : \nu_1 = \nu_2 \quad (2.343)$$

$$H_1 : \nu_1 \neq \nu_2$$

es

$$Z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\nu}_1 - \hat{\nu}_2}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{\nu}_1) + \widehat{\text{Var}}(\hat{\nu}_2) - 2\widehat{\text{Cov}}(\hat{\nu}_1, \hat{\nu}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, 1). \quad (2.344)$$

2.2.4.2. Comparación de las odds a posteriori cuando ambos tests son negativos

Si los tests diagnósticos T_1 y T_2 presentan resultados negativos sus respectivas odds a posteriori son

$$\omega_1 = \frac{1-p}{p} \frac{\nu_1}{1-\pi_1} = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{0jl}) \eta_{0jl}}{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{0jl} \eta_{0jl}} \quad (2.345)$$

y

$$\omega_2 = \frac{1-p}{p} \frac{\nu_2}{1-\pi_2} = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{i0l}) \eta_{i0l}}{\sum_{l=1}^2 \sum_{i=0}^1 \theta_{i0l} \eta_{i0l}}, \quad (2.346)$$

siendo sus correspondientes estimadores

$$\hat{\omega}_1 = \frac{1-\hat{p}}{\hat{p}} \frac{\hat{v}_1}{1-\hat{\pi}_1} = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{0,jl}}{s_{0,jl} + r_{0,jl}} n_{0,jl}}{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{0,jl}}{s_{0,jl} + r_{0,jl}} n_{0,jl}} \quad (2.347)$$

y

$$\hat{\omega}_2 = \frac{1-\hat{p}}{\hat{p}} \frac{\hat{v}_2}{1-\hat{\pi}_2} = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{i,0l}}{s_{i,0l} + r_{i,0l}} n_{i,0l}}{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{i,0l}}{s_{i,0l} + r_{i,0l}} n_{i,0l}}. \quad (2.348)$$

Una vez obtenidos los estimadores, aplicando los mismos pasos anteriores, el elemento (h, k) , $h, k = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\omega}_1$ y $\hat{\omega}_2$ es

$$\hat{\sigma}_{hk} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \hat{\omega}_h}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\omega}_k}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \hat{\omega}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\omega}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} - \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\omega}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\omega}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right). \quad (2.349)$$

donde las derivadas parciales de $\hat{\omega}_1$ respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{001}, \hat{\theta}_{002}, \dots, \hat{\theta}_{111}, \hat{\theta}_{112})$ y

$\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{001}, \hat{\eta}_{002}, \dots, \hat{\eta}_{111})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\omega}_1}{\partial \hat{\theta}_{0,jl}} &= -\hat{\omega}_1 \frac{n_{0,jl}}{n} \left(\frac{1}{\hat{p}(1-\hat{\pi}_1)} + \frac{1}{(1-\hat{p})\hat{v}_1} \right), \quad j=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \hat{\omega}_1}{\partial \hat{\theta}_{1,jl}} &= 0, \quad j=0,1, l=1,2 \\ \frac{\partial \hat{\omega}_1}{\partial \hat{\eta}_{0,jl}} &= -\hat{\omega}_1 \left(\frac{s_{0,jl}}{\hat{p}(1-\hat{\pi}_1)(s_{0,jl} + r_{0,jl})} - \frac{r_{0,jl}}{(1-\hat{p})\hat{v}_1(s_{0,jl} + r_{0,jl})} \right), \quad \begin{matrix} j=0,1 \\ l=1,2 \end{matrix} \\ \frac{\partial \hat{\omega}_1}{\partial \hat{\eta}_{1,jl}} &= 0, \quad j=0,1, l=1,2, (1,j,l) \neq (1,1,2), \end{aligned} \quad (2.350)$$

y las de $\hat{\omega}_2$:

$$\frac{\partial \hat{\omega}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0l}} = -\hat{\omega}_2 \frac{n_{i0l}}{n} \left(\frac{1}{\hat{p}(1-\hat{\pi}_2)} + \frac{1}{(1-\hat{p})\hat{v}_2} \right), \quad i=0,1, l=1,2$$

$$\frac{\partial \hat{\omega}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1l}} = 0, \quad i=0,1, l=1,2 \quad (2.351)$$

$$\frac{\partial \hat{\omega}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0l}} = -\hat{\omega}_2 \left(\frac{s_{i0l}}{\hat{p}(1-\hat{\pi}_2)(s_{i0l}+r_{i0l})} - \frac{r_{i0l}}{(1-\hat{p})\hat{v}_2(s_{i0l}+r_{i0l})} \right), \quad \begin{matrix} i=0,1 \\ l=1,2 \end{matrix}$$

$$\frac{\partial \hat{\omega}_2}{\partial \hat{\eta}_{i1l}} = 0, \quad i=0,1, l=1,2, (i,1,l) \neq (1,1,2).$$

Así, el estadístico para contrastar la hipótesis de igualdad de las odds a posteriori cuando los dos tests presentan resultados negativos

$$\begin{aligned} H_0 : \omega_1 &= \omega_2 \\ H_1 : \omega_1 &\neq \omega_2 \end{aligned} \quad (2.352)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\omega}_1 - \hat{\omega}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\omega}_1) + \widehat{Var}(\hat{\omega}_2) - 2\widehat{Cov}(\hat{\omega}_1, \hat{\omega}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.353)$$

2.2.5. Comparación de los riesgos de error

En la sección 1.7 del Capítulo 1 se han definido los riesgos de error de dos tests diagnósticos binarios como

$$R_1 = Lp(1-\pi_1) + L'(1-p)(1-\nu_1) \quad (2.354)$$

y

$$R_2 = Lp(1-\pi_2) + L'(1-p)(1-\nu_2), \quad (2.355)$$

siendo L la pérdida que se comete cuando un sujeto enfermo es clasificado como sano y L' la pérdida cuando un sujeto sano es clasificado como enfermo. A continuación se obtienen los estimadores de los riesgos de error y se deduce el test de hipótesis para contrastar la igualdad de los riesgos de error de los dos tests diagnósticos, que por ser una medida de la exactitud de un test diagnóstico interesante se va a realizar el desarrollo completo.

2.1.5.1. Estimadores de los riesgos de error

Las expresiones (2.201) y (2.202) se pueden describir en términos de las probabilidades θ_{ijl} y η_{ijl} , dadas por (2.247) y (2.248) respectivamente, como

$$R_1 = L \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{0,jl} \eta_{0,jl} + L' \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{1,jl}) \eta_{1,jl} \quad (2.356)$$

y

$$R_2 = L \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{i,0l} \eta_{i,0l} + L' \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{i,1l}) \eta_{i,1l}, \quad (2.357)$$

siendo sus correspondientes estimadores

$$\hat{R}_1 = L\hat{p}(1 - \hat{\pi}_1) + L'(1 - \hat{p})(1 - \hat{v}_1) = \frac{L}{n} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{0,jl}}{s_{0,jl} + r_{0,jl}} n_{0,jl} + \frac{L'}{n} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{1,jl}}{s_{1,jl} + r_{1,jl}} n_{1,jl} \quad (2.358)$$

y

$$\hat{R}_2 = L\hat{p}(1 - \hat{\pi}_2) + L'(1 - \hat{p})(1 - \hat{v}_2) = \frac{L}{n} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{i,0l}}{s_{i,0l} + r_{i,0l}} n_{i,0l} + \frac{L'}{n} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{i,1l}}{s_{i,1l} + r_{i,1l}} n_{i,1l}. \quad (2.359)$$

Aplicando el método delta (Agresti, 1990), la matriz de varianzas y covarianzas de R_1 y R_2 es

$$\frac{\partial(R_1, R_2)'}{\partial\theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(R_1, R_2)}{\partial\theta} + \frac{\partial(R_1, R_2)'}{\partial\eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(R_1, R_2)}{\partial\eta}, \quad (2.360)$$

donde las derivadas parciales de R_1 respecto de $\theta = (\theta_{001}, \theta_{002}, \dots, \theta_{111}, \theta_{112})$ y $\eta = (\eta_{001}, \eta_{002}, \dots, \eta_{111})$ son:

$$\frac{\partial R_1}{\partial \theta_{0,jl}} = L \eta_{0,jl}, \quad j = 0, 1, l = 1, 2$$

$$\frac{\partial R_1}{\partial \theta_{1,jl}} = -L' \eta_{1,jl}, \quad j = 0, 1, l = 1, 2$$

$$\frac{\partial R_1}{\partial \eta_{0,jl}} = L \theta_{0,jl} - L'(1 - \theta_{112}), \quad j = 0, 1, l = 1, 2$$

$$\frac{\partial R_1}{\partial \eta_{1,jl}} = L'(\theta_{112} - \theta_{1,jl}), \quad j = 0, 1, l = 1, 2, (1, j, l) \neq (1, 1, 2),$$

y las de R_2 :

(2.361)

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_2}{\partial \theta_{i0l}} &= L\eta_{i0l}, \quad i = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial R_2}{\partial \theta_{i1l}} &= -L'\eta_{i1l}, \quad i = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial R_2}{\partial \eta_{i0l}} &= L\theta_{i0l} - L'(1 - \theta_{i12}), \quad i = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial R_2}{\partial \eta_{i1l}} &= L'(\theta_{i12} - \theta_{i1l}), \quad i = 0, 1, l = 1, 2, (i, 1, l) \neq (1, 1, 2). \end{aligned} \tag{2.362}$$

Realizando las operaciones matriciales en (2.207), el elemento (h, k) , $h, k = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas de R_1 y R_2 es

$$\begin{aligned} \sigma_{hk} &= \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\theta_{ijl}^2 (1 - \theta_{ijl})^2}{r_{ijl} \theta_{ijl}^2 + s_{ijl} (1 - \theta_{ijl})^2} \frac{\partial R_h}{\partial \theta_{ijl}} \frac{\partial R_k}{\partial \theta_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial R_h}{\partial \eta_{ijl}} \frac{\partial R_k}{\partial \eta_{ijl}} - \\ &\quad \frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}}} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial R_h}{\partial \eta_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial R_k}{\partial \eta_{ijl}} \right). \end{aligned} \tag{2.363}$$

De forma análoga, la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de \hat{R}_1 y \hat{R}_2 es

$$\frac{\partial(\hat{R}_1, \hat{R}_2)'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{R}_1, \hat{R}_2)}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{R}_1, \hat{R}_2)'}{\partial \hat{\eta}} I_2^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{R}_1, \hat{R}_2)}{\partial \hat{\eta}}, \tag{2.364}$$

donde las matrices $I_1^{-1}(\hat{\theta})$ y $I_2^{-1}(\hat{\eta})$ vienen dadas por las expresiones (2.272) y (2.277) respectivamente. Las derivadas parciales de \hat{R}_1 respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{001}, \hat{\theta}_{002}, \dots, \hat{\theta}_{111}, \hat{\theta}_{112})$ y $\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{001}, \hat{\eta}_{002}, \dots, \hat{\eta}_{111})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{R}_1}{\partial \hat{\theta}_{0,jl}} &= L \frac{n_{0,jl}}{n}, \quad j = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \hat{R}_1}{\partial \hat{\theta}_{1,jl}} &= -L' \frac{n_{1,jl}}{n}, \quad j = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \hat{R}_1}{\partial \hat{\eta}_{0,jl}} &= L \frac{s_{0,jl}}{s_{0,jl} + r_{0,jl}} - L' \frac{r_{112}}{s_{112} + r_{112}}, \quad j = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \hat{R}_1}{\partial \hat{\eta}_{1,jl}} &= L' \left(\frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}} - \frac{s_{1,jl}}{s_{1,jl} + r_{1,jl}} \right), \quad j = 0, 1, l = 1, 2, (1, j, l) \neq (1, 1, 2), \end{aligned} \quad (2.365)$$

y las de \hat{R}_2 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{R}_2}{\partial \hat{\theta}_{i0l}} &= L \frac{n_{i0l}}{n}, \quad i = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \hat{R}_2}{\partial \hat{\theta}_{i1l}} &= -L' \frac{n_{i1l}}{n}, \quad i = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \hat{R}_2}{\partial \hat{\eta}_{i0l}} &= L \frac{s_{i0l}}{s_{i0l} + r_{i0l}} - L' \frac{r_{112}}{s_{112} + r_{112}}, \quad i = 0, 1, l = 1, 2 \\ \frac{\partial \hat{R}_2}{\partial \hat{\eta}_{i1l}} &= L' \left(\frac{s_{112}}{s_{112} + r_{112}} - \frac{s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} \right), \quad i = 0, 1, l = 1, 2, (i, 1, l) \neq (1, 1, 2). \end{aligned} \quad (2.366)$$

Operando en (2.211), el elemento (h, k) , $h, k = 1, 2$, de la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de \hat{R}_1 y \hat{R}_2 es

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{hk} &= \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \hat{R}_h}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{R}_k}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \hat{R}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{R}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \\ &= \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{R}_h}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{R}_k}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right). \end{aligned} \quad (2.367)$$

Por tanto, el estadístico para contrastar la igualdad de los riesgos de error de los tests diagnósticos T_1 y T_2

$$\begin{aligned} H_0 &: R_1 = R_2 \\ H_1 &: R_1 \neq R_2 \end{aligned} \quad (2.368)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{R}_1 - \hat{R}_2}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{R}_1) + \widehat{Var}(\hat{R}_2) - 2\widehat{Cov}(\hat{R}_1, \hat{R}_2)}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.369)$$

2.2.6. Comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error

En esta sección se va a deducir el contraste de hipótesis para la igualdad de los estadísticos kappa de los riesgos de error de T_1 y T_2 cuando ambos tests se aplican a dos muestras independientes. Como se ha comentado en el Capítulo 1, el estadística kappa del riesgo de error presenta algunas propiedades de interés, por lo que este apartado se va a desarrollar por completo. Cuando los dos tests se aplican a dos muestras independientes se obtiene la tabla de frecuencias 2.7. En esta situación se definen las siguientes probabilidades:

$$\begin{aligned} P_{1l} &= P(T_1 = 1, L = l) \\ P_{1.} &= \sum_{l=1}^2 P_{1l} \\ P'_{1l} &= P(T_2 = 1, L = l) \\ P'_{1.} &= \sum_{l=1}^2 P'_{1l} \\ P_{ijkl} &= P(T_1 = i, T_2 = j, D = k, L = l) \\ P_{ijk.} &= \sum_{l=1}^2 P_{ijkl}. \end{aligned} \quad (2.370)$$

Siguiendo la misma notación que Bloch (1997), para cada test diagnóstico se define el estadístico kappa del riesgo de error como

$$\kappa_1(r) = \frac{P_{1.1.} - pP_{1.}}{rp(1 - P_{1.}) + (1 - r)(1 - p)P_{1.}} \quad (2.371)$$

y

$$\kappa_2(r) = \frac{P_{.11.} - pP'_{1.}}{rp(1 - P'_{1.}) + (1 - r)(1 - p)P'_{1.}}, \quad (2.372)$$

siendo $r = L/(L + L')$. Teniendo en cuenta que

$$\begin{aligned} P_{1.} &= 1 - \nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1) \\ P_{1.1.} &= p\pi_1 \\ P'_{1.} &= 1 - \nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1) \\ P_{.11.} &= p\pi_2, \end{aligned} \quad (2.373)$$

las expresiones (2.220) y (2.221) se pueden describir como

$$\kappa_1(r) = \frac{p\pi_1 - p(1 - \nu_1 + pI_1)}{(p+r-1)(\nu_1 - pI_1) + (1-p)(1-r)} \quad (2.374)$$

y

$$\kappa_1(r) = \frac{p\pi_2 - p(1 - \nu_2 + pI_2)}{(p+r-1)(\nu_2 - pI_2) + (1-p)(1-r)}, \quad (2.375)$$

donde $I_1 = \pi_1 + \nu_1 - 1$ e $I_2 = \pi_2 + \nu_2 - 1$ son los índices de Youden de T_1 y T_2 respectivamente. Asimismo, como

$$\begin{aligned} P_{1.} &= \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl} = 1 - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl} \\ P_{1.1.} &= \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl} \\ P'_{1.} &= \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i1l} = 1 - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l} \\ P_{.11.} &= \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{i1l} \eta_{i1l}, \end{aligned} \quad (2.376)$$

las ecuaciones (2.223) y (2.224) se pueden expresar en función de las probabilidades θ_{ijl} y η_{ijl} como

$$\kappa_1(r) = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl} - \left(1 - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl}\right) \left(\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl}\right)}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right) \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl}\right) + (1-r) \left(\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right)} \quad (2.377)$$

y

$$\kappa_2(r) = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{i1l} \eta_{i1l} - \left(1 - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l}\right) \left(\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl}\right)}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right) \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l}\right) + (1-r) \left(\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1 - \theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right)}, \quad (2.378)$$

siendo sus correspondientes estimadores

$$\hat{\kappa}_1(r) = \frac{\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{S_{1jl}}{S_{1jl} + r_{1jl}} n_{1jl} - \left(1 - \frac{1}{n} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0jl}\right) \left(\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \eta_{ijl}\right)}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}\right) \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0jl}\right) + (1-r) \left(\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}\right)} \quad (2.379)$$

y

$$\hat{\kappa}_2(r) = \frac{\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} n_{i1l} - \left(1 - \frac{1}{n} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l}\right) \left(\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}\right)}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}\right) \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l}\right) + (1-r) \left(\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} n_{ijl}\right)}. \quad (2.380)$$

Utilizando la misma metodología que en el apartado anterior, la matriz de varianzas y covarianzas de $\kappa_1(r)$ y $\kappa_2(r)$ es

$$\frac{\partial(\kappa_1(r), \kappa_2(r))'}{\partial \theta} I_1^{-1}(\theta) \frac{\partial(\kappa_1(r), \kappa_2(r))}{\partial \theta} + \frac{\partial(\kappa_1(r), \kappa_2(r))'}{\partial \eta} I_2^{-1}(\eta) \frac{\partial(\kappa_1(r), \kappa_2(r))}{\partial \eta}, \quad (2.381)$$

donde las derivadas parciales de $\kappa_1(r)$ respecto de $\theta = (\theta_{001}, \theta_{002}, \dots, \theta_{111}, \theta_{112})$ y $\eta = (\eta_{001}, \eta_{002}, \dots, \eta_{111})$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \theta_{0fg}} &= \frac{\eta_{0fg} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl}}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}} \\ &\quad \frac{\left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl} - \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl}\right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl}\right) \left(r - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl}\right)}{\left[\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right]^2}, \quad f=0,1, g=1,2 \\ &\quad (2.382) \\ \frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \eta_{1fg}} &= \frac{\eta_{1fg} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl}}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}} \\ &\quad \frac{\left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl} - \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl}\right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl}\right) \left(r - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl}\right)}{\left[\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}\right]^2}, \quad f=0,1, g=1,2 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \eta_{0fg}} = \frac{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl} - \theta_{0fg} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{jl}}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}} \times$$

$$\frac{\left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl} - \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl} \right) \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl} - r \right)}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) - (1-\theta_{0fg}) \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{jl} - r \right)}$$

$$\left[\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right]^2, f=0,1, g=1,2$$

$$\frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \eta_{1fg}} = \frac{\theta_{1fg} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl}}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}}$$

$$(1-\theta_{1fg}) \frac{\left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{1jl} \eta_{1jl} - \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl} \right) \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{1jl} - r \right)}{\left[\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{0jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right]^2}, f=0,1, g=1,2$$

$$(1, f, g) \neq (1, 1, 2),$$

y las de $\kappa_2(r)$:

$$\frac{\partial \kappa_2(r)}{\partial \theta_{f0g}} = \frac{\eta_{f0g} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il}}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}}$$

$$\eta_{f0g} \frac{\left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{il} \eta_{il} - \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl} \right) \left(r - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il} \right)}{\left[\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right]^2}, f=0,1, g=1,2$$

$$(2.383)$$

$$\frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \theta_{f1g}} = \frac{\eta_{f1g} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l}}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}}$$

$$\eta_{f1g} \frac{\left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{il} \eta_{il} - \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl} \right) \left(r - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il} \right)}{\left[\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right]^2}, f=0,1, g=1,2$$

$$\frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \eta_{f_0g}} = \frac{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl} \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il} \right) \theta_{f_0g}}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}} \times$$

$$\left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{il} \eta_{il} - \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl} \right) \times$$

$$\frac{\left(\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) - (1-\theta_{f_0g}) \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il} - r \right) \right)}{\left[\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right]^2}, f=0,1, g=1,2$$

$$\frac{\partial \kappa_1(r)}{\partial \eta_{f_1g}} = \frac{\theta_{f_1g} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l}}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl}}$$

$$(1-\theta_{f_1g}) \frac{\left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{il} \eta_{il} - \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \theta_{ijl} \eta_{ijl} \right) \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{il} - r \right)}{\left[\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \eta_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 (1-\theta_{ijl}) \eta_{ijl} \right]^2}, f=0,1, g=1,2$$

$$(f,1,g) \neq (1,1,2)$$

Una vez obtenidas las derivadas parciales de $\kappa_1(r)$ y $\kappa_2(r)$ respecto de $\theta = (\theta_{001}, \theta_{002}, \dots, \theta_{111}, \theta_{112})$ y $\eta = (\eta_{001}, \eta_{002}, \dots, \eta_{111})$, operando en (2.230), el elemento (h,k) , $h,k = 1,2$, de la matriz de varianzas y covarianzas de $\kappa_1(r)$ y $\kappa_2(r)$ es

$$\sigma_{hk} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\theta_{ijl}^2 (1-\theta_{ijl})^2}{r_{ijl} \theta_{ijl}^2 + s_{ijl} (1-\theta_{ijl})^2} \frac{\partial \kappa_h(r)}{\partial \theta_{ijl}} \frac{\partial \kappa_k(r)}{\partial \theta_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial \kappa_h(r)}{\partial \eta_{ijl}} \frac{\partial \kappa_k(r)}{\partial \eta_{ijl}} \quad (2.384)$$

$$\frac{1}{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}}} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial \kappa_h(r)}{\partial \eta_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{\eta_{ijl}^2}{n_{ijl}} \frac{\partial \kappa_k(r)}{\partial \eta_{ijl}} \right)$$

Asimismo, la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\kappa}_1(r)$ y $\hat{\kappa}_2(r)$ es

$$\frac{\partial(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))'}{\partial \hat{\theta}} I_1^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))'}{\partial \hat{\eta}} I_2^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))}{\partial \hat{\eta}} \quad (2.385)$$

siendo las derivadas parciales de $\hat{\kappa}_1(r)$ respecto de $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_{001}, \hat{\theta}_{002}, \dots, \hat{\theta}_{111}, \hat{\theta}_{112})$ y

$\hat{\eta} = (\hat{\eta}_{001}, \hat{\eta}_{002}, \dots, \hat{\eta}_{111})$:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \hat{\kappa}_1(r)}{\partial \hat{\theta}_{0,fg}} &= \frac{\frac{n_{0,fg}}{n} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{1,jl}}{\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}}} \\
 &= \frac{\left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl} s_{1,jl}}{s_{1,jl} + r_{1,jl}} - \left(1 - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{0,jl}}{n} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \left(r - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} \right)}{\left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2}, f=0,1, g=1,2 \\
 \\
 \frac{\partial \hat{\kappa}_1(r)}{\partial \hat{\theta}_{1,fg}} &= \frac{\frac{n_{1,fg}}{n} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl}}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}}} \\
 &= \frac{\left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl} s_{1,jl}}{s_{1,jl} + r_{1,jl}} - \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \left(r - \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} \right)}{\left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2}, f=0,1, g=1,2 \\
 \\
 \frac{\partial \hat{\kappa}_1(r)}{\partial \hat{\eta}_{0,fg}} &= \frac{\left(\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} - \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{1,jl} \right) \frac{s_{0,fg}}{s_{0,fg} + r_{0,fg}} \right)}{\left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2} \quad (2.386) \\
 &= \frac{n \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl} s_{1,jl}}{s_{1,jl} + r_{1,jl}} - \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \times}{\left[\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) - \left(1 - \frac{s_{0,fg}}{s_{0,fg} + r_{0,fg}} \right) \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} - r \right) \right]} \\
 &= \frac{\left(\left(r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) - \left(1 - \frac{s_{0,fg}}{s_{0,fg} + r_{0,fg}} \right) \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} - r \right) \right)}{\left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2}, f=0,1, g=1,2 \\
 \\
 \frac{\partial \hat{\kappa}_1(r)}{\partial \hat{\eta}_{1,fg}} &= \frac{\frac{s_{1,jl}}{s_{1,jl} + r_{1,jl}} \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl}}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}}} \\
 &= \frac{\left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl} s_{1,jl}}{s_{1,jl} + r_{1,jl}} - \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} - r \right)}{\left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2}, f=0,1, g=1,2 \\
 &= \frac{\left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl} s_{1,jl}}{s_{1,jl} + r_{1,jl}} - \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \left(\sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{1,jl}}{n} - r \right)}{\left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{j=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{0,jl} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2}, (1, f, g) \neq (1, 1, 2)
 \end{aligned}$$

y las de $\hat{\kappa}_2(r)$:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \hat{\kappa}_2(r)}{\partial \hat{\theta}_{f0g}} &= \frac{\frac{n_{f0g}}{n} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i1l}}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}}} \\
 & \frac{n_{f0g} \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l} s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} - \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l}}{n} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \left(r - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l}}{n} \right)}{\left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2}, f=0,1, g=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\kappa}_2(r)}{\partial \hat{\theta}_{f1g}} &= \frac{\frac{n_{f1g}}{n} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l}}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}}} \\
 & \frac{n_{f1g} \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l} s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} - \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l}}{n} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \left(r - \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l}}{n} \right)}{\left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2}, f=0,1, g=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\kappa}_2(r)}{\partial \hat{\eta}_{f0g}} &= \frac{\sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} - \frac{s_{f0g}}{s_{f0g} + r_{f0g}} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i1l}}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}}} \\
 & n \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l} s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} - \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l}}{n} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \times \\
 & \frac{r - \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} - \frac{r_{f0g}}{s_{f0g} + r_{f0g}} \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l}}{n} - r \right)}{\left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2}, f=0,1, g=1,2 \\
 \frac{\partial \hat{\kappa}_2(r)}{\partial \hat{\eta}_{f1g}} &= \frac{\frac{s_{f1g}}{s_{f1g} + r_{f1g}} \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l}}{\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}}} \\
 & \frac{n_{f1g} \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l} s_{i1l}}{s_{i1l} + r_{i1l}} - \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l}}{n} \right) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} s_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \left(\sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{i1l}}{n} - r \right)}{n_{f1g} + r_{f1g} \left[\left(r - \frac{1}{n} \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right) \sum_{i=0}^1 \sum_{l=1}^2 n_{i0l} + (1-r) \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{n_{ijl} r_{ijl}}{s_{ijl} + r_{ijl}} \right]^2}, (f,1,g) \neq (1,1,2)
 \end{aligned}
 \tag{2.387}$$

Operando matricialmente en (2.234), el elemento (h,k) , $h,k=1,2$, de la matriz de varianzas y covarianzas de $\hat{\kappa}_1(r)$ y $\hat{\kappa}_2(r)$ es

$$\hat{\sigma}_{hk} = \sum_{i,j=0}^1 \sum_{l=1}^2 \frac{s_{ijl} r_{ijl}}{(s_{ijl} + r_{ijl})^3} \frac{\partial \hat{\kappa}_h(r)}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\kappa}_k(r)}{\partial \hat{\theta}_{ijl}} + \sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} \frac{n_{ijl}}{n^2} \frac{\partial \hat{\kappa}_h(r)}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \frac{\partial \hat{\kappa}_k(r)}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} - \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\kappa}_h(r)}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right) \left(\sum_{(i,j,l) \neq (1,1,2)} n_{ijl} \frac{\partial \hat{\kappa}_k(r)}{\partial \hat{\eta}_{ijl}} \right). \quad (2.388)$$

Finalmente, el estadístico para contrastar la igualdad de los estadísticos kappa de los riesgos de error

$$\begin{aligned} H_0 : \kappa_1(r) &= \kappa_2(r) \\ H_1 : \kappa_1(r) &\neq \kappa_2(r) \end{aligned} \quad (2.389)$$

es

$$Z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\kappa}_1(r) - \hat{\kappa}_2(r)}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\kappa}_1(r)) + \widehat{Var}(\hat{\kappa}_2(r)) - 2\widehat{Cov}(\hat{\kappa}_1(r), \hat{\kappa}_2(r))}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0,1). \quad (2.390)$$



Capítulo 3

Algunas generalizaciones sobre los tests diagnósticos en presencia de verificación parcial

Algunas generalizaciones sobre los tests diagnósticos en presencia de verificación parcial

3.0. Introducción

En este capítulo se van a introducir nuevos aspectos referentes a la evaluación de tests diagnósticos en presencia de verificación parcial de la enfermedad. En la primera sección se va a considerar la situación en la que mediante la aplicación de un test diagnóstico no se puede decidir si el paciente tiene o no la enfermedad. Esta nueva situación se puede modelizar considerando que el test diagnóstico puede presentar tres posibles resultados: resultado positivo, resultado negativo y resultado de incertidumbre. El objetivo que se persigue es deducir las expresiones de los estimadores por máxima verosimilitud de la sensibilidad y de la especificidad del test diagnóstico. En la segunda sección se va a abordar el problema de la estimación de la exactitud de un test diagnóstico cuando la enfermedad presenta un número determinado de fases. Este problema se resuelve considerando un test diagnóstico discreto con distintos resultados según la fase en la que se encuentre la enfermedad. Los objetivos son obtener los estimadores por máxima verosimilitud de la exactitud del test diagnóstico y deducir los contrastes de hipótesis para comparar los parámetros involucrados en el problema planteado. En la última sección se va resolver el problema de la estimación de la sensibilidad y la especificidad de un test binario respecto a un test de referencia,

obteniéndose los estimadores de la exactitud del test diagnóstico mediante el algoritmo EM y sus respectivas varianzas mediante la aplicación del algoritmo SEM.

3.1. Aportación: Estimación de la exactitud de un test diagnóstico con un resultado de incertidumbre

En la práctica clínica es frecuente que mediante la aplicación de un test binario no se pueda decidir si un paciente presenta o no la enfermedad; así por ejemplo en el estudio del cáncer de mama, mediante la aplicación de una mamografía puede ocurrir que se tengan dudas sobre la presencia o ausencia de dicha enfermedad, teniendo que recurrir a otro test diagnóstico para obtener un resultado con cierta fiabilidad en el diagnóstico de la enfermedad. Si además a todos los pacientes no se les aplica el gold estándar surge de nuevo el problema de la verificación parcial. Para modelizar esta situación se consideran las siguientes variables aleatorias: la variable T representa el resultado del test diagnóstico, tal que $T = 0$ si el resultado del test es negativo, $T = 1$ si el resultado del test es positivo y $T = 2$ si la aplicación del test da lugar a un resultado de incertidumbre; la variable V representa el proceso de verificación de la enfermedad, tal que $V = 0$ cuando el paciente no es verificado y $V = 1$ cuando el paciente es verificado mediante el gold estándar; y la variable D representa el resultado del gold estándar, de tal forma que el paciente está sano cuando $D = 0$ y enfermo cuando $D = 1$. Los resultados obtenidos al aplicar el test a una muestra de n sujetos se presentan en la tabla 3.1.

	$T = 0$	$T = 1$	$T = 2$
$V = 1$			
$D = 1$	s_0	s_1	s_2
$D = 0$	r_0	r_1	r_2
$V = 0$	u_0	u_1	u_2
Total	n_0	n_1	n_2

Tabla 3.1. Frecuencias observadas al aplicar un test con un resultado de incertidumbre.

3.1.1. Estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y especificidad

Los datos de la tabla 3.1 se pueden considerar como una muestra de una distribución multinomial con probabilidades dadas en la tabla 3.2, donde π , ν , ξ , ψ , p y λ_{ij} , $i = 0,1$, $j = 0,1,2$, vienen dadas por las expresiones

$$\pi = P(T = 1|D = 1), \quad (3.1)$$

$$\nu = P(T = 0|D = 0), \quad (3.2)$$

$$\xi = P(T = 2|D = 1), \quad (3.3)$$

$$\psi = P(T = 2|D = 0), \quad (3.4)$$

$$p = P(D = 1) \quad (3.5)$$

y

$$\lambda_{ij} = P(V = 1|D = i, T = j), \quad (3.6)$$

siendo π la sensibilidad del test, ν la especificidad, ξ y ψ son la probabilidad de que en un paciente enfermo, o sano, respectivamente, el test presente un resultado de incertidumbre, p la prevalencia de la enfermedad y λ_{ij} la probabilidad de verificar un sujeto con estado de enfermedad i y resultado del test j .

	$T = 0$	$T = 1$	$T = 2$
$V = 1$			
$D = 1$	$p\lambda_{10}(1 - \pi - \xi)$	$p\lambda_{11}\pi$	$p\lambda_{12}\xi$
$D = 0$	$(1 - p)\lambda_{00}\nu$	$(1 - p)\lambda_{01}(1 - \nu - \psi)$	$(1 - p)\lambda_{02}\psi$
$V = 0$	$p(1 - \lambda_{10})(1 - \pi - \xi)$ +	$p(1 - \lambda_{11})\pi$ +	$p(1 - \lambda_{12})\xi$ +
	$(1 - p)(1 - \lambda_{00})\nu$	$(1 - p)(1 - \lambda_{01})(1 - \nu - \psi)$	$(1 - p)(1 - \lambda_{02})\psi$

Tabla 3.2. Probabilidades de la distribución multinomial cuando el test presenta un resultado de incertidumbre.

La función del logaritmo de la verosimilitud de los datos de la tabla 3.1 es

$$\begin{aligned}
 l \propto & (s_0 + s_1 + s_2) \log p + (r_0 + r_1 + r_2) \log(1-p) + \\
 & u_0 \log [(1-\lambda_{10}) p(1-\pi-\xi) + (1-\lambda_{00})(1-p)v] + \\
 & u_1 \log [(1-\lambda_{11}) p\pi + (1-\lambda_{01})(1-p)(1-v-\psi)] + \\
 & u_2 \log [(1-\lambda_{12}) p\xi + (1-\lambda_{02})(1-p)\psi] + s_0 \log(1-\pi-\xi) + \\
 & s_1 \log \pi + s_2 \log \xi + r_0 \log v + r_1 \log(1-v-\psi) + r_2 \log \psi + \\
 & s_0 \log \lambda_{10} + s_1 \log \lambda_{11} + s_2 \log \lambda_{12} + r_0 \log \lambda_{00} + r_1 \log \lambda_{01} + r_2 \log \lambda_{02}.
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

De los 11 parámetros $(\pi, v, \xi, \psi, p, \lambda_{00}, \lambda_{01}, \lambda_{02}, \lambda_{10}, \lambda_{11}$ y $\lambda_{12})$ de la función (3.7) solamente se pueden estimar 8 de ellos, ya que la muestra multinomial es de dimensión 9. Por otra parte sean k_j unos cocientes de probabilidades definidos como

$$k_j = \frac{\lambda_{1j}}{\lambda_{0j}}, \quad j = 0, 1, 2, \tag{3.8}$$

entonces la función (3.7) se puede describir en términos de (3.8) como

$$\begin{aligned}
 l \propto & (s_0 + s_1 + s_2) \log p + (r_0 + r_1 + r_2) \log(1-p) + \\
 & u_0 \log [K_0(1-\lambda_{10}) p(1-\pi-\xi) + (K_0 - \lambda_{10})(1-p)v] + \\
 & u_1 \log [K_1(1-\lambda_{11}) p\pi + (K_1 - \lambda_{11})(1-p)(1-v-\psi)] + \\
 & u_2 \log [K_2(1-\lambda_{12}) p\xi + (K_2 - \lambda_{12})(1-p)\psi] + s_0 \log(1-\pi-\xi) + \\
 & s_1 \log \pi + s_2 \log \xi + r_0 \log v + r_1 \log(1-v-\psi) + r_2 \log \psi + \\
 & (s_0 + r_0) \log \lambda_{10} + (s_1 + r_1) \log \lambda_{11} + (s_2 + r_2) \log \lambda_{12} - \\
 & (r_0 + u_0) \log K_0 - (r_1 + u_1) \log K_1 - (r_2 + u_2) \log K_2.
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

La función (3.9) contiene 11 parámetros desconocidos, por lo que si se supone que los valores $k_j, j = 0, 1, 2,$ son conocidos, los restantes 8 parámetros $(\pi, v, \xi, \psi, p, \lambda_{10}, \lambda_{11}$ y $\lambda_{12})$ se pueden estimar por el método de máxima verosimilitud. Los estimadores máximo verosímiles de estos parámetros son las soluciones del siguiente sistema de ecuaciones no lineales:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial l}{\partial \pi} &= \frac{s_1}{\pi} - \frac{s_0}{1-\pi-\xi} - \frac{k_0(1-\lambda_{10})p}{k_0(1-\lambda_{10})p(1-\pi-\xi) + (k_0-\lambda_{10})(1-p)v} u_0 + \\
 &\quad \frac{k_1(1-\lambda_{11})p}{k_1(1-\lambda_{11})p\pi + (k_1-\lambda_{11})(1-p)(1-v-\psi)} u_1 = 0 \\
 \frac{\partial l}{\partial v} &= \frac{r_0}{v} - \frac{r_1}{1-v-\psi} + \frac{(k_0-\lambda_{10})(1-p)}{k_0(1-\lambda_{10})p(1-\pi-\xi) + (k_0-\lambda_{10})(1-p)v} u_0 - \\
 &\quad \frac{k_1(1-\lambda_{11})(1-p)}{k_1(1-\lambda_{11})p\pi + (k_1-\lambda_{11})(1-p)(1-v-\psi)} u_1 = 0 \\
 \frac{\partial l}{\partial \xi} &= \frac{s_2}{\xi} - \frac{s_0}{1-\pi-\xi} - \frac{k_0(1-\lambda_{10})p}{k_0(1-\lambda_{10})p(1-\pi-\xi) + (k_0-\lambda_{10})(1-p)v} u_0 + \\
 &\quad \frac{k_2(1-\lambda_{12})p}{k_2(1-\lambda_{12})p\xi + (k_2-\lambda_{12})(1-p)\psi} u_2 = 0 \\
 \frac{\partial l}{\partial \psi} &= \frac{r_2}{\psi} - \frac{r_1}{1-v-\psi} - \frac{(k_1-\lambda_{11})(1-p)}{k_1(1-\lambda_{11})p\pi + (k_1-\lambda_{11})(1-p)(1-v-\psi)} u_1 + \\
 &\quad \frac{(k_2-\lambda_{12})(1-p)}{k_2(1-\lambda_{12})p\xi + (k_2-\lambda_{12})(1-p)\psi} u_2 = 0 \tag{3.10} \\
 \frac{\partial l}{\partial p} &= \frac{s_0+s_1+s_2}{p} - \frac{r_0+r_1+r_2}{1-p} + \frac{k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) - (k_0-\lambda_{10})v}{k_0(1-\lambda_{10})p(1-\pi-\xi) + (k_0-\lambda_{10})(1-p)v} u_0 + \\
 &\quad \frac{k_1(1-\lambda_{11})\pi - (k_1-\lambda_{11})(1-v-\psi)}{k_1(1-\lambda_{11})p\pi + (k_1-\lambda_{11})(1-p)(1-v-\psi)} u_1 + \\
 &\quad \frac{k_2(1-\lambda_{12})\xi - (k_2-\lambda_{12})\psi}{k_2(1-\lambda_{12})p\xi + (k_2-\lambda_{12})(1-p)\psi} u_2 = 0 \\
 \frac{\partial l}{\partial \lambda_{10}} &= \frac{s_0+r_0}{\lambda_{10}} - \frac{k_0(1-\pi-\xi)p + (1-p)v}{k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)p + (k_0-\lambda_{10})(1-p)v} u_0 = 0 \\
 \frac{\partial l}{\partial \lambda_{11}} &= \frac{s_1+r_1}{\lambda_{11}} - \frac{k_1p\pi + (1-p)(1-v-\psi)}{k_1(1-\lambda_{11})p\pi + (k_1-\lambda_{11})(1-p)(1-v-\psi)} u_1 = 0 \\
 \frac{\partial l}{\partial \lambda_{12}} &= \frac{s_2+r_2}{\lambda_{12}} - \frac{k_2p\xi + (1-p)\psi}{k_2(1-\lambda_{12})p\xi + (k_2-\lambda_{12})(1-p)\psi} u_1 = 0.
 \end{aligned}$$

La obtención de las expresiones explícitas de los estimadores máximo verosímiles a partir del sistema de ecuaciones no lineales (3.10) no es fácil, por lo que se van a

deducir como han de ser tales estimadores y luego se va a comprobar que dichos estimadores verifican el sistema de ecuaciones.

Sea la función $\#(A)$ definida como el número total de elementos que satisfacen las condiciones de A . En términos de esta función se verifica que

$$\pi = P(T = 1|D = 1) = \frac{\#(T = 1 \text{ y } D = 1)}{\#(D = 1)}, \quad (3.11)$$

$$\nu = P(T = 0|D = 0) = \frac{\#(T = 0 \text{ y } D = 0)}{\#(D = 0)}, \quad (3.12)$$

$$\xi = P(T = 2|D = 1) = \frac{\#(T = 2 \text{ y } D = 1)}{\#(D = 1)}, \quad (3.13)$$

$$\psi = P(T = 2|D = 0) = \frac{\#(T = 2 \text{ y } D = 0)}{\#(D = 0)}, \quad (3.14)$$

$$\lambda_{0j} = P(V = 1|D = 0, T = j) = \frac{r_j}{\#(D = 0 \text{ y } T = j)}, \quad j = 0, 1, 2, \quad (3.15)$$

y

$$\lambda_{1j} = P(V = 1|D = 1, T = j) = \frac{s_j}{\#(D = 1 \text{ y } T = j)}, \quad j = 0, 1, 2. \quad (3.16)$$

Sustituyendo en la expresión (3.8) λ_{0j} por (3.15) y λ_{1j} por (3.16) se obtiene que

$$k_j = \frac{s_j}{\#(D = 1 \text{ y } T = j)} \frac{\#(D = 0 \text{ y } T = j)}{r_j}, \quad j = 0, 1, 2. \quad (3.17)$$

Para cada j se verifica que $\#(D = 0 \text{ y } T = j) + \#(D = 1 \text{ y } T = j) = n_j$, por lo que operando con las expresiones (3.15), (3.16) y (3.17) se obtiene que

$$\#(D = 1 \text{ y } T = j) = \frac{n_j s_j}{k_j r_j + s_j}, \quad j = 0, 1, 2. \quad (3.18)$$

Así el número de sujetos que verifican la condición $D = 1$ es

$$\#(D = 1) = \sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{k_j r_j + s_j} \quad (3.19)$$

y la condición $D = 0$

$$\#(D = 0) = n - \#(D = 1) = \sum_{j=0}^2 \frac{k_j n_j r_j}{k_j r_j + s_j}. \quad (3.20)$$

En términos de las expresiones (3.18), (3.19) y (3.20) los estimadores intuitivos de π , ν , ξ , ψ , p , λ_{10} , λ_{11} y λ_{12} son

$$\hat{\pi} = \frac{(n_1 s_1)/(k_1 r_1 + s_1)}{\sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{k_j r_j + s_j}}, \quad (3.21)$$

$$\hat{\nu} = \frac{(k_0 n_0 r_0)/(k_0 r_0 + s_0)}{\sum_{j=0}^2 \frac{k_j n_j r_j}{k_j r_j + s_j}}, \quad (3.22)$$

$$\hat{\xi} = \frac{(n_2 s_2)/(k_2 r_2 + s_2)}{\sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{k_j r_j + s_j}}, \quad (3.23)$$

$$\hat{\psi} = \frac{(k_2 n_2 r_2)/(k_2 r_2 + s_2)}{\sum_{j=0}^2 \frac{k_j n_j r_j}{k_j r_j + s_j}}, \quad (3.24)$$

$$\hat{p} = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{k_j r_j + s_j} \quad (3.25)$$

y

$$\hat{\lambda}_{1j} = \frac{k_j r_j + s_j}{n_j}, \quad j = 0, 1, 2, \quad (3.26)$$

siendo $n_j = s_j + r_j + u_j$. El siguiente teorema demuestra que los estimadores obtenidos son los estimadores máximo verosímiles bajo la suposición de que los valores k_j , $j = 0, 1, 2$, son conocidos.

Teorema 3.1

Si los valores de k_j , $j = 0, 1, 2$, son conocidos, los estimadores por máxima verosimilitud de los parámetros π , ν , ξ , ψ , p y λ_{1j} , $j = 0, 1, 2$, son los dados por las expresiones (3.21) a (3.26) respectivamente, y además

$$\sqrt{n} \begin{pmatrix} \hat{\pi} - \pi \\ \hat{\nu} - \nu \\ \hat{\xi} - \xi \\ \hat{\psi} - \psi \\ \hat{p} - p \\ \hat{\lambda}_{10} - \lambda_{10} \\ \hat{\lambda}_{11} - \lambda_{11} \\ \hat{\lambda}_{12} - \lambda_{12} \end{pmatrix} \xrightarrow{L} N_8 \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \Sigma^{-1} \right), \quad (3.27)$$

siendo los elementos de la matriz Σ :

$$\begin{aligned} \sigma_{11} &= \frac{s_0}{(1-\pi-\xi)^2} + \frac{s_1}{\pi^2} + \frac{(pk_0(1-\lambda_{10}))^2}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu)^2} u_0 + \\ &\quad \frac{(pk_1(1-\lambda_{11}))^2}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2} u_1 \\ \sigma_{12} &= -\frac{p(1-p)k_0(1-\lambda_{10})(k_0-\lambda_{10})}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu)^2} u_0 - \\ &\quad \frac{p(1-p)k_1(1-\lambda_{11})(k_1-\lambda_{11})}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2} u_1 \\ \sigma_{13} &= \frac{s_0}{(1-\pi-\xi)^2} + \frac{(pk_0(1-\lambda_{10}))^2}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu)^2} u_0 \\ \sigma_{14} &= -\frac{p(1-p)k_1(1-\lambda_{11})(k_1-\lambda_{11})}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2} u_1 \\ \sigma_{15} &= -\frac{pk_0(k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) - (k_0-\lambda_{10})\nu)(1-\lambda_{10})}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu)^2} u_0 + \\ &\quad \frac{k_0(1-\lambda_{10})}{pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu} u_0 + \\ &\quad \frac{pk_1(k_1(1-\lambda_{10})\pi - (k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))(1-\lambda_{11})}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2} u_1 - \\ &\quad \frac{k_1(1-\lambda_{11})}{pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi)} u_1 \end{aligned}$$

$$\sigma_{16} = -\frac{pk_0}{pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)+(1-p)(k_0-\lambda_{10})v}u_0 + \frac{pk_0(pk_0(1-\pi-\xi)+(1-p)v)(1-\lambda_{10})}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)+(1-p)(k_0-\lambda_{10})v)^2}u_0$$

$$\sigma_{17} = \frac{pk_1}{pk_1(1-\lambda_{11})\pi+(1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-v-\psi)}u_1 - \frac{pk_1(pk_1\pi+(1-p)(1-v-\psi))(1-\lambda_{11})}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi+(1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-v-\psi))^2}u_1$$

$$\sigma_{18} = 0$$

$$\sigma_{22} = \frac{r_0}{v^2} + \frac{r_1}{(1-v-\psi)^2} + \frac{(1-p)^2(k_0-\lambda_{10})^2}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)+(1-p)(k_0-\lambda_{10})v)^2}u_0 +$$

$$\frac{(1-p)^2(k_1-\lambda_{11})^2}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi+(1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-v-\psi))^2}u_1$$

$$\sigma_{23} = -\frac{p(1-p)k_0(1-\lambda_{10})(k_0-\lambda_{10})}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)+(1-p)(k_0-\lambda_{10})v)^2}u_0$$

$$\sigma_{24} = \frac{r_1}{(1-v-\psi)^2} + \frac{(1-p)^2(k_1-\lambda_{11})^2}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi+(1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-v-\psi))^2}u_1$$

$$\sigma_{25} = \frac{(1-p)(k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)-(k_0-\lambda_{10})v)(k_0-\lambda_{10})}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)+(1-p)(k_0-\lambda_{10})v)^2}u_0 +$$

$$\frac{k_0-\lambda_{10}}{pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)+(1-p)(k_0-\lambda_{10})v}u_0 -$$

$$\frac{(1-p)(k_1(1-\lambda_{11})\pi-(k_1-\lambda_{11})(1-v-\psi))(k_1-\lambda_{11})}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi+(1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-v-\psi))^2}u_1 -$$

$$\frac{k_1-\lambda_{11}}{pk_1(1-\lambda_{11})\pi+(1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-v-\psi)}u_1$$

$$\sigma_{26} = \frac{1-p}{pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)+(1-p)(k_0-\lambda_{10})v}u_0 -$$

$$\frac{(1-p)(pk_0(1-\pi-\xi)+(1-p)v)(k_0-\lambda_{10})}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi)+(1-p)(k_0-\lambda_{10})v)^2}u_0$$

$$\begin{aligned} \sigma_{27} &= -\frac{1-p}{pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi)}u_1 + \\ &\quad \frac{(1-p)(pk_1\pi + (1-p)(1-\nu-\psi))(k_1-\lambda_{11})}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2}u_1 \\ \sigma_{28} &= 0 \\ \sigma_{33} &= \frac{s_0}{(1-\pi-\xi)^2} + \frac{s_2}{\xi^2} + \frac{(pk_0(1-\lambda_{10}))^2}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu)^2}u_0 + \\ &\quad \frac{(pk_2(1-\lambda_{12}))^2}{(pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi)^2}u_2 \\ \sigma_{34} &= \frac{p(1-p)k_2(1-\lambda_{12})(k_2-\lambda_{12})}{(pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi)^2}u_2 \tag{3.28} \\ \sigma_{35} &= -\frac{pk_0(k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) - (k_0-\lambda_{10})\nu)(1-\lambda_{10})}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu)^2}u_0 + \\ &\quad \frac{k_0(1-\lambda_{10})}{pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu}u_0 + \\ &\quad \frac{pk_2(k_2\xi(1-\lambda_{12}) - (k_2-\lambda_{12})\psi)(1-\lambda_{12})}{(pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi)^2}u_2 - \\ &\quad \frac{k_2(1-\lambda_{12})}{pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi}u_2 \\ \sigma_{36} &= -\frac{pk_0}{pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu}u_0 + \\ &\quad \frac{pk_0(pk_0(1-\pi-\xi) + (1-p)\nu)(1-\lambda_{10})}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu)^2}u_0 \\ \sigma_{37} &= 0 \\ \sigma_{38} &= 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \sigma_{44} &= \frac{r_1}{(1-\nu-\psi)^2} + \frac{r_2}{\psi} + \frac{(1-p)^2(k_1-\lambda_{11})^2}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2} u_1 + \\ &\quad \frac{(1-p)^2(k_2-\lambda_{12})^2}{(pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi)^2} u_2 \\ \sigma_{45} &= -\frac{(1-p)(k_1(1-\lambda_{11})\pi - (k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))(k_1-\lambda_{11})}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2} u_1 - \\ &\quad \frac{k_1-\lambda_{11}}{pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi)} u_1 + \\ &\quad \frac{(1-p)(k_2\xi(1-\lambda_{12}) - \psi(k_2-\lambda_{12}))(k_2-\lambda_{12})}{(pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi)^2} u_2 + \\ &\quad \frac{k_2-\lambda_{12}}{pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi} u_2 \\ \sigma_{46} &= 0 \\ \sigma_{47} &= -\frac{1-p}{pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi)} u_1 + \\ &\quad \frac{(1-p)(pk_1\pi + (1-p)(1-\nu-\psi))(k_1-\lambda_{11})}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2} u_1 \\ \sigma_{48} &= \frac{1-p}{pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi} u_2 - \\ &\quad \frac{(1-p)(pk_2\xi + (1-p)\psi)(k_2-\lambda_{12})}{(pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi)^2} u_2 \\ \sigma_{55} &= \frac{r_0+r_1+r_2}{(1-p)^2} + \frac{s_0+s_1+s_2}{p^2} + \frac{(k_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) - (k_0-\lambda_{10})\nu)^2}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})\nu)^2} u_0 + \\ &\quad \frac{(k_1(1-\lambda_{11})\pi - (k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-\nu-\psi))^2} u_1 + \\ &\quad \frac{(k_2(1-\lambda_{12})\xi - (k_2-\lambda_{12})\psi)^2}{(pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi)^2} u_2 \\ \sigma_{56} &= 0 \end{aligned}$$

$$\sigma_{57} = 0$$

$$\sigma_{58} = 0$$

$$\sigma_{66} = \frac{r_0 + s_0}{\lambda_{10}^2} - \frac{(pk_0(1-\pi-\xi) + (1-p)v)^2}{(pk_0(1-\lambda_{10})(1-\pi-\xi) + (1-p)(k_0-\lambda_{10})v)^2} u_0$$

$$\sigma_{67} = 0$$

$$\sigma_{68} = 0$$

$$\sigma_{77} = \frac{r_1 + s_1}{\lambda_{11}^2} - \frac{(pk_1\pi + (1-p)(1-v-\psi))^2}{(pk_1(1-\lambda_{11})\pi + (1-p)(k_1-\lambda_{11})(1-v-\psi))^2} u_1$$

$$\sigma_{78} = 0$$

$$\sigma_{88} = \frac{r_2 + s_2}{\lambda_{12}^2} - \frac{(pk_2\xi + (1-p)\psi)^2}{(pk_2(1-\lambda_{12})\xi + (1-p)(k_2-\lambda_{12})\psi)^2} u_2.$$

Demostración

Para demostrar que los estimadores intuitos son los estimadores por máxima verosimilitud se va a comprobar que dichos estimadores intuitos verifican las derivadas parciales del sistema de ecuaciones (3.10). Operando con las expresiones (3.21) a (3.26) se obtienen las siguientes igualdades:

$$\hat{p}\hat{\pi} = \frac{n_1 s_1}{n(k_1 r_1 + s_1)}, \quad (3.29)$$

$$\hat{p}(1-\hat{\pi}-\hat{\xi}) = \frac{n_0 s_0}{n(k_0 r_0 + s_0)}, \quad (3.30)$$

$$(1-\hat{p})(1-\hat{v}-\hat{\psi}) = \frac{k_1 n_1 r_1}{n(k_1 r_1 + s_1)}, \quad (3.31)$$

$$(1-\hat{p})\hat{v} = \frac{k_0 n_0 r_0}{n(k_0 r_0 + s_0)}, \quad (3.32)$$

$$k_0(1-\hat{\lambda}_{10})\hat{p}(1-\hat{\pi}-\hat{\xi}) + (k_0-\hat{\lambda}_{10})(1-\hat{p})\hat{v} = \frac{k_0 u_0}{n}, \quad (3.33)$$

$$k_1(1-\hat{\lambda}_{11})\hat{p}\hat{\pi} + (k_1-\hat{\lambda}_{11})(1-\hat{p})(1-\hat{v}-\hat{\psi}) = \frac{k_1 u_1}{n} \quad (3.34)$$

y

$$k_2(1-\hat{\lambda}_{12})\hat{p}\hat{\xi} + (k_2 - \hat{\lambda}_{12})(1-\hat{p})\hat{\psi} = \frac{k_2 u_2}{n}. \quad (3.35)$$

Teniendo en cuenta las expresiones (3.29) a (3.35) se obtiene que

$$\frac{s_1}{\hat{\pi}} + \frac{k_1(1-\hat{\lambda}_{11})\hat{p}}{k_1(1-\hat{\lambda}_{11})\hat{p}\hat{\pi} + (k_1 - \hat{\lambda}_{11})(1-\hat{p})(1-\hat{\nu} - \hat{\psi})} u_1 = \sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{k_j r_j + s_j} \quad (3.36)$$

y

$$\frac{s_0}{1-\hat{\pi}-\hat{\xi}} + \frac{k_0(1-\hat{\lambda}_{10})\hat{p}}{k_0(1-\hat{\lambda}_{10})\hat{p}(1-\hat{\pi}-\hat{\xi}) + (k_0 - \hat{\lambda}_{10})(1-\hat{p})\hat{\nu}} u_0 = \sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{k_j r_j + s_j}, \quad (3.37)$$

por lo que si a (3.36) se le resta (3.37) se obtiene la primera ecuación del sistema (3.10). El resto de ecuaciones se demuestran de forma análoga, y por tanto los estimadores intuitos son los estimadores máximo verosímiles.

Esta situación que se está analizando no es mas que una generalización de la estudiada en los apartados 1.3 y 1.4 del Capítulo 1. Es inmediato observar que si $s_2 = r_2 = u_2 = 0$, es decir si no existen sujetos con resultado de incertidumbre del test, esta situación que se está analizando coincide con la vista en 1.3 y 1.4, siendo las expresiones de la sensibilidad y especificidad del test diagnóstico en ambas situaciones análogas.

Por otra parte, como los estimadores máximo verosímiles depende de los valores k_j , $j = 0, 1, 2$, se pueden utilizar estos estimadores para estimar k_0 , k_1 y k_2 . Si se supone que de los u_0 individuos con estado de enfermedad no verificado y resultado del test negativo, s_{00} están enfermos y r_{00} están sanos; que de los u_1 individuos con estado de enfermedad no verificado y resultado del test positivo, s_{11} están enfermos y r_{11} están sanos; y que de los u_2 individuos con estado de enfermedad no verificado y con un resultado de incertidumbre, s_{22} están enfermos y r_{22} , entonces los estimadores insesgados de k_0 , k_1 y k_2 vienen dados por las expresiones siguientes

$$\hat{k}_0 = \frac{s_0(r_0 + u_0 - s_{00})}{(s_0 + s_{00})r_0}, \quad (3.38)$$

$$\hat{k}_1 = \frac{s_1(r_1 + u_1 - s_{11})}{(s_1 + s_{11})r_1} \quad (3.39)$$

y

$$\hat{k}_2 = \frac{s_2(r_2 + u_2 - s_{22})}{(s_2 + s_{22})r_2}. \quad (3.40)$$

En la práctica solamente se conoce que $0 \leq s_{00} \leq u_0$, $0 \leq s_{11} \leq u_1$ y $0 \leq s_{22} \leq u_2$, por lo que los posibles intervalos de valores de \hat{k}_0 , \hat{k}_1 y \hat{k}_2 son:

$$\frac{s_0}{s_0 + u_0} \leq \hat{k}_0 \leq \frac{r_0 + u_0}{r_0}, \quad (3.41)$$

$$\frac{s_1}{s_1 + u_1} \leq \hat{k}_1 \leq \frac{r_1 + u_1}{r_1} \quad (3.42)$$

y

$$\frac{s_2}{s_2 + u_2} \leq \hat{k}_2 \leq \frac{r_2 + u_2}{r_2}. \quad (3.43)$$

De las ecuaciones (3.41), (3.42) y (3.43) se deduce que si los valores u_j , $j = 0, 1, 2$, son relativamente más pequeños que los valores s_j y r_j , $j = 0, 1, 2$, respectivamente, entonces los estimadores \hat{k}_0 , \hat{k}_1 y \hat{k}_2 son aproximadamente iguales a 1. En esta situación, la sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico se pueden estimar utilizando la hipótesis de independencia condicional, como puede verse a continuación.

3.1.2. Estimadores de la sensibilidad y de la especificidad bajo la hipótesis de independencia condicional

En el apartado 1.3 del Capítulo 1 se introdujo el concepto de hipótesis de independencia condicional y como Begg y Greenes (1983) emplearon dicha hipótesis para desarrollar su método de corrección del sesgo de verificación. Esta hipótesis de independencia condicional es válida en la nueva situación que se está analizando y por tanto es factible el suponer que la probabilidad de seleccionar un paciente para verificar su estado de enfermedad va a depender solamente del resultado del test diagnóstico (1.117). También es lógico admitir que en los pacientes con resultado positivo o de incertidumbre del test diagnóstico la probabilidad de selección para verificación debe ser mayor que en los pacientes con un resultado negativo del test diagnóstico.

Aplicando la hipótesis de independencia condicional los estimadores de π , ν , ξ , ψ y p vienen dados por las expresiones siguientes:

$$\hat{\pi}_{hic} = \frac{(n_1 s_1) / (r_1 + s_1)}{\sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{r_j + s_j}}, \quad (3.44)$$

$$\hat{\nu}_{hic} = \frac{(n_0 r_0) / (r_0 + s_0)}{\sum_{j=0}^2 \frac{n_j r_j}{r_j + s_j}}, \quad (3.45)$$

$$\hat{\xi}_{hic} = \frac{(n_2 s_2) / (r_2 + s_2)}{\sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{r_j + s_j}}, \quad (3.46)$$

$$\hat{\psi}_{hic} = \frac{(n_2 r_2) / (r_2 + s_2)}{\sum_{j=0}^2 \frac{n_j r_j}{r_j + s_j}} \quad (3.47)$$

y

$$\hat{p}_{hic} = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{r_j + s_j}, \quad (3.48)$$

y los estimadores de λ_{1j} , $j = 0, 1, 2$, son

$$\hat{\lambda}_{hic1j} = \frac{r_j + s_j}{n_j}, \quad j = 0, 1, 2, \quad (3.49)$$

siendo $n_j = r_j + s_j + u_j$, $j = 0, 1, 2$.

Es inmediato observar que la hipótesis de independencia condicional es equivalente a suponer que $k_j = 1$, $j = 0, 1, 2$. Por tanto cuando $k_j = 1$, $j = 0, 1, 2$, los estimadores por máxima verosimilitud de los parámetros π , ν , ξ , ψ , p , λ_{10} , λ_{11} y λ_{12} coinciden con los estimadores bajo la hipótesis de independencia condicional.

3.1.3. Comparación de los estimadores máximo verosímiles y los estimadores bajo la hipótesis de independencia condicional

Los estimadores por máxima verosimilitud se han obtenido sin suponer la hipótesis de independencia condicional por lo que ambos tipos de estimadores son distintos. A continuación se van a comparar ambos tipos de estimadores para lo cual se va a suponer, con el objeto de simplificar, que $k_j = k$ para $j = 0, 1, 2$.

3.1.3.1. Comparación de los estimadores de la sensibilidad

Restando las expresiones (3.21) y (3.44) se obtiene que

$$\hat{\pi} - \hat{\pi}_{hic} = \frac{n_0 s_1 (k-1) [n_0 s_0 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(s_1 r_0 - s_0 r_1) + n_2 s_2 (r_0 + s_0)(kr_0 + s_0)(s_1 r_2 - s_2 r_1)]}{\left(\sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{kr_j + s_j} \right) \left(\sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{r_j + s_j} \right)} = \frac{n_0 s_1 (k-1) A}{\left(\sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{kr_j + s_j} \right) \left(\sum_{j=0}^2 \frac{n_j s_j}{r_j + s_j} \right)}. \quad (3.50)$$

De la expresión (3.50) se obtiene que:

- a). $\hat{\pi} = \hat{\pi}_{hic}$ si $k = 1$,
- b). $\hat{\pi} > \hat{\pi}_{hic}$ si $k > 1$ y $A > 0$ o si $0 < k < 1$ y $A < 0$,
- c). $\hat{\pi} < \hat{\pi}_{hic}$ si $0 < k < 1$ y $A > 0$ o si $k > 1$ y $A < 0$,

siendo $A > 0$ si se verifica alguna de las tres siguientes condiciones:

- 1). $\frac{r_0}{r_1} > \frac{s_0}{s_1}$ y $\frac{r_1}{r_2} < \frac{s_1}{s_2}$,
- 2). $\frac{r_0}{r_1} > \frac{s_0}{s_1}$, $\frac{r_1}{r_2} > \frac{s_1}{s_2}$ y $n_0 s_0 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(r_0 s_1 - r_1 s_0) > |n_2 s_2 (r_0 + s_0)(kr_0 + s_0)(r_2 s_1 - r_1 s_2)|$,
- 3). $\frac{r_0}{r_1} < \frac{s_0}{s_1}$, $\frac{r_1}{r_2} < \frac{s_1}{s_2}$ y $|n_0 s_0 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(s_1 r_0 - s_0 r_1)| < n_2 s_2 (r_0 + s_0)(kr_0 + s_0)(s_1 r_2 - s_2 r_1)$,

y $A < 0$ si se verifica alguna de las siguientes tres condiciones:

- 1). $\frac{r_0}{r_1} < \frac{s_0}{s_1}$ y $\frac{r_1}{r_2} > \frac{s_1}{s_2}$,
- 2). $\frac{r_0}{r_1} < \frac{s_0}{s_1}$, $\frac{r_1}{r_2} < \frac{s_1}{s_2}$ y $|n_0 s_0 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(s_1 r_0 - s_0 r_1)| > n_2 s_2 (r_0 + s_0)(kr_0 + s_0)(s_1 r_2 - s_2 r_1)$,
- 3). $\frac{r_0}{r_1} > \frac{s_0}{s_1}$, $\frac{r_1}{r_2} > \frac{s_1}{s_2}$ y $n_0 s_0 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(s_1 r_0 - s_0 r_1) < |n_2 s_2 (r_0 + s_0)(kr_0 + s_0)(s_1 r_2 - s_2 r_1)|$.

3.1.3.1. Comparación de los estimadores de la sensibilidad

Al igual que con los estimadores de la sensibilidad, restando las ecuaciones (3.22) y (3.45) se obtiene que

$$\hat{v} - \hat{v}_{hic} = \frac{n_0 r_0 (k-1) [n_1 r_1 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(s_0 r_1 - s_1 r_0) + n_2 r_2 (r_1 + s_1)(kr_1 + s_1)(s_0 r_2 - s_2 r_0)]}{\left(\sum_{j=0}^2 \frac{k_j n_j r_j}{k_j r_j + s_j} \right) \left(\sum_{j=0}^2 \frac{n_j r_j}{r_j + s_j} \right)} = \frac{n_0 r_0 (k-1) B}{\left(\sum_{j=0}^2 \frac{k_j n_j r_j}{k_j r_j + s_j} \right) \left(\sum_{j=0}^2 \frac{n_j r_j}{r_j + s_j} \right)}. \quad (3.51)$$

De esta expresión (3.51) se deduce que:

- a). $\hat{v} = \hat{v}_{hic}$ si $k = 1$,
- b). $\hat{v} > \hat{v}_{hic}$ si $k > 1$ y $B > 0$ o bien $k < 1$ y $B < 0$,
- c). $\hat{v} < \hat{v}_{hic}$ si $0 < k < 1$ y $B > 0$ o si $k > 1$ y $B < 0$,

donde $B > 0$ si se cumple alguna de las siguientes condiciones:

- 1). $\frac{r_0}{r_1} < \frac{s_0}{s_1}$ y $\frac{r_0}{r_2} < \frac{s_0}{s_2}$,
- 2). $\frac{r_0}{r_1} < \frac{s_0}{s_1}$, $\frac{r_0}{r_2} > \frac{s_0}{s_2}$ y $n_1 r_1 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(s_0 r_1 - s_1 r_0) > |n_2 r_2 (r_1 + s_1)(kr_1 + s_1)(s_0 r_2 - s_2 r_0)|$,
- 3). $\frac{r_0}{r_1} > \frac{s_0}{s_1}$, $\frac{r_0}{r_2} < \frac{s_0}{s_2}$ y $|n_1 r_1 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(s_0 r_1 - s_1 r_0)| < n_2 r_2 (r_1 + s_1)(kr_1 + s_1)(s_0 r_2 - s_2 r_0)$,

y $B < 0$ si se verifican alguna de las tres siguientes condiciones:

- 1). $\frac{r_0}{r_1} > \frac{s_0}{s_1}$ y $\frac{r_0}{r_2} > \frac{s_0}{s_2}$,
- 2). $\frac{r_0}{r_1} > \frac{s_0}{s_1}$, $\frac{r_0}{r_2} < \frac{s_0}{s_2}$ y $|n_1 r_1 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(s_0 r_1 - s_1 r_0)| > n_2 r_2 (r_1 + s_1)(kr_1 + s_1)(s_0 r_2 - s_2 r_0)$,
- 3). $\frac{r_0}{r_1} < \frac{s_0}{s_1}$, $\frac{r_0}{r_2} > \frac{s_0}{s_2}$ y $n_1 r_1 (r_2 + s_2)(kr_2 + s_2)(s_0 r_1 - s_1 r_0) < |n_2 r_2 (r_1 + s_1)(kr_1 + s_1)(s_0 r_2 - s_2 r_0)|$.

3.2. Aportación: Evaluación de un test diagnóstico discreto cuando la enfermedad presenta un número determinado de fases

Cuando la enfermedad objeto de estudio presenta distintas fases el clínico no sólo está interesado en estudiar la presencia o ausencia de la enfermedad en un paciente, sino que es sumamente importante determinar la fase en la que se encuentra dicha enfermedad. Ello hace necesario disponer de un test diagnóstico para determinar mediante su aplicación la fase en la que se encuentra la enfermedad en un paciente. Si la enfermedad presenta I fases, el test diagnóstico podrá dar lugar a $I+1$ resultados

distintos, un resultado distinto por cada fase de la enfermedad y otro resultado si la enfermedad está ausente. Si además todos los pacientes no tienen verificado el estado/fase de la enfermedad mediante el gold estándar, surge de nuevo el problema de la verificación parcial de la enfermedad. Esta situación se puede modelizar considerando las variables aleatorias siguientes: la variable T que representa el resultado del test diagnóstico de modo que $T = 0$ cuando la enfermedad está ausente y $T = i$ cuando la enfermedad se encuentra en la i -ésima fase, $i = 1, \dots, I$; la variable V que representa el estado de verificación de tal forma que $V = 1$ cuando el paciente es verificado y $V = 0$ cuando no lo es; y por último la variable D que representa el resultado del gold estándar y tal que $D = 0$ si el sujeto está sano y $D = i$ si el sujeto tiene la enfermedad en la i -ésima fase, $i = 1, \dots, I$. En esta nueva situación la exactitud del test diagnóstico es medida por su especificidad y por su sensibilidad en cada una de las fases de la enfermedad, de modo que el test diagnóstico se va a caracterizar por una especificidad y por I sensibilidades. Los objetivos que se plantean en esta nueva situación son: en primer lugar se obtener los estimadores por máxima verosimilitud de la exactitud del test diagnóstico, y en segundo lugar comparar la exactitud de dos tests diagnósticos cuando ambos se aplican a una misma muestra de pacientes.

3.2.1. Estimadores de la exactitud de un test diagnóstico

Cuando el test diagnóstico se aplica a una muestra de n sujetos los resultados obtenidos se presentan en la tabla 3.3. Sean las probabilidades p_i , θ_{ij} y λ_{ij} definidas como

$$p_i = P(D = i), \quad i = 0, 1, \dots, I, \quad (3.52)$$

$$\theta_{ij} = P(T = j | D = i), \quad i, j = 0, 1, \dots, I \quad (3.53)$$

y

$$\lambda_{ij} = P(V = 1 | D = i, T = j), \quad i, j = 0, 1, \dots, I, \quad (3.54)$$

de tal forma que p_0 es la probabilidad de que un sujeto esté sano y p_i , $i = 1, \dots, I$, es la probabilidad de que un sujeto tenga la enfermedad en la i -ésima fase; θ_{00} es la especificidad del test diagnóstico y θ_{ii} , $i = 1, \dots, I$, es la sensibilidad del test cuando la enfermedad se encuentra en la i -ésima fase; y por último λ_{ij} es la probabilidad de

verificar el estado/fase de la enfermedad de un sujeto con resultado i del gold estándar y j del test diagnóstico, con $i, j = 0, 1, \dots, I$.

	$T = 0$	$T = 1$	$T = 2$...	$T = I$
$V = 1$					
$D = 0$	s_{00}	s_{01}	s_{02}	...	s_{0I}
$D = 1$	s_{10}	s_{11}	s_{12}	...	s_{1I}
$D = 2$	s_{20}	s_{21}	s_{22}	...	s_{2I}
.
$D = I$	s_{I0}	s_{I1}	s_{I2}	...	s_{II}
$V = 0$	u_0	u_1	u_2	...	u_I
Total	n_0	n_1	n_2	...	n_I

Tabla 3.3. Frecuencias observadas al aplicar un test a una muestra cuando la enfermedad presenta distintas fases.

3.2.1.1. Estimadores máximo verosímiles

Los datos de la tabla 3.3 son la realización de una distribución multinomial con probabilidades las que aparecen en la tabla 3.4, donde $p_i = 1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i$ y $\theta_{ij} = 1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{ij}$ ya

que se verifica que $\sum_{i=0}^I p_i = 1$ y $\sum_{j=0}^I \theta_{ij} = 1$ para $i = 0, 1, \dots, I$. La función del logaritmo de

la verosimilitud de los datos observados es

$$l \propto \sum_{i,j=0}^I s_{ij} \log(p_i \lambda_{ij} \theta_{ij}) + \sum_{j=0}^I u_j \log\left(\sum_{i=0}^I p_i (1 - \lambda_{ij}) \theta_{ij}\right), \quad (3.55)$$

siendo el número de parámetros involucrados en esta función $2I^2 + 4I + 1$ y como el número de celdas de la distribución multinomial es $(I+1)(I+2)$ solamente se pueden estimar $I^2 + 3I + 1$ parámetros, y por tanto un número $(I+1)I$ de ellos no se pueden

estimar. Esta cuestión se puede resolver suponiendo que determinados cocientes de probabilidades λ_{ij} son conocidas. Así, si se definen

$$k_{ij} = \frac{\lambda_{0j}}{\lambda_{ij}}, \quad i, j = 0, 1, \dots, I, \quad (3.56)$$

verificándose que $k_{0j} = 1$, $j = 0, 1, \dots, I$, la función del logaritmo de la verosimilitud (3.55) se puede describir en términos de los cocientes k_{ij} como

$$\begin{aligned} l \propto & \sum_{i=0}^{I-1} \sum_{j=0}^I s_{ij} \log p_i + \sum_{j=0}^I s_{ij} \log \left(1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i \right) + \sum_{i,j=0}^I s_{ij} \log \lambda_{0j} + \\ & \sum_{i=0}^I \sum_{j=0}^{I-1} s_{ij} \log \theta_{ij} + \sum_{i=0}^I s_{iI} \log \left(1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{ij} \right) - \sum_{i,j=0}^I s_{ij} \log k_{ij} + \\ & \sum_{j=0}^{I-1} u_j \log \left\{ \sum_{i=0}^{I-1} \left[p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} \right] + \left(1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} \right\} + \\ & u_I \log \left\{ \sum_{i=0}^{I-1} \left[p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lI} \right) (k_{iI} - \lambda_{0I}) \left(1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{ij} \right) \right] + \left(1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lI} \right) (k_{iI} - \lambda_{0I}) \left(1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{ij} \right) \right\} - \\ & \sum_{j=0}^I u_j \log \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right). \end{aligned} \quad (3.57)$$

Si se supone que los cocientes k_{ij} , $i, j = 0, 1, \dots, I$, son conocidos, el número de parámetros de la función (3.57) es $I^2 + 3I + 1$, que coincide con el número máximo de parámetros que se pueden estimar, y por tanto todos ellos se pueden estimar empleando el método de máxima verosimilitud. Los estimadores por máxima verosimilitud de los parámetros θ_{ij} , $i = 0, 1, \dots, I$, $j = 0, 1, \dots, I - 1$, p_i , $i = 0, 1, \dots, I - 1$, y λ_{0j} , $j = 0, 1, \dots, I$, son las soluciones del siguiente sistema de ecuaciones no lineales:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial l}{\partial \theta_{ij}} &= \frac{s_{ij}}{\theta_{ij}} - \frac{s_{ij}}{1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{ik}} + u_j \frac{p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j})}{\sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) (k_{hj} - \lambda_{0j}) \theta_{hj} \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij}} \\
&= 0, \quad i = 0, 1, \dots, I \\
&\quad j = 0, 1, \dots, I - 1 \\
\frac{\partial l}{\partial p_i} &= \frac{1}{p_i} \sum_{j=0}^I s_{ij} - \frac{1}{1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h} \sum_{j=0}^I s_{ij} + u_j \frac{\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} - \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij}}{\sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) (k_{hj} - \lambda_{0j}) \theta_{hj} \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij}} + \quad (3.58) \\
&= 0, \quad i = 0, 1, \dots, I - 1 \\
\frac{\partial l}{\partial \lambda_{0j}} &= \frac{1}{\lambda_{0j}} \sum_{i=0}^I s_{ij} - u_j \frac{\sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) \theta_{hj} \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) \theta_{ij}}{\sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) (k_{hj} - \lambda_{0j}) \theta_{hj} \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij}} = 0, \quad j = 0, 1, \dots, I,
\end{aligned}$$

siendo $p_i = 1 - \sum_{j=0}^{I-1} p_j$ y $\theta_{iI} = 1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{ij}$ para $i = 0, 1, \dots, I$.

Obtener las expresiones explícitas de los estimadores máximo verosímiles a partir del sistema de ecuaciones no lineales (3.58) es complejo, por lo que se va a deducir como han de ser tales expresiones y posteriormente se va a comprobar que verifican dicho sistema de ecuaciones.

Para determinar cuales pueden ser los estimadores se define la función $\#(A)$ como el número total de elementos que satisfacen las condiciones de A . En términos de esta función se verifica que

$$\theta_{ij} = \frac{\#(D=i, T=j)}{\#(D=i)}, \quad i, j = 0, 1, \dots, I \quad (3.59)$$

y

$$\lambda_{ij} = \frac{s_{ij}}{\#(D=i, T=j)}, \quad i, j = 0, 1, \dots, I, \quad (3.60)$$

por lo que

$$k_{ij} = \frac{s_{0j}}{\#(D=0, T=j)} \frac{\#(D=i, T=j)}{s_{ij}}, \quad i = 1, \dots, I, j = 0, 1, \dots, I. \quad (3.61)$$

	$T=0$	$T=1$	$T=2$	$T=I$
$V=1$				
$D=0$	$p_0 \lambda_{00} \theta_{00}$	$p_0 \lambda_{01} \theta_{01}$	$p_0 \lambda_{02} \theta_{02}$.. $p_0 \lambda_{0I} \left(1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{0j}\right)$
$D=1$	$p_1 \lambda_{10} \theta_{10}$	$p_1 \lambda_{11} \theta_{11}$	$p_1 \lambda_{12} \theta_{12}$.. $p_1 \lambda_{1I} \left(1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{1j}\right)$
$D=2$	$p_2 \lambda_{20} \theta_{20}$	$p_2 \lambda_{21} \theta_{21}$	$p_2 \lambda_{22} \theta_{22}$.. $p_2 \lambda_{2I} \left(1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{2j}\right)$

$D=I$	$p_I \lambda_{I0} \theta_{I0}$	$p_I \lambda_{I1} \theta_{I1}$	$p_I \lambda_{I2} \theta_{I2}$.. $\left(1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i\right) \lambda_{II} \left(1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{Ij}\right)$
	$\sum_{i=0}^{I-1} p_i (1 - \lambda_{i0}) \theta_{i0}$	$\sum_{i=0}^{I-1} p_i (1 - \lambda_{i1}) \theta_{i1}$	$\sum_{i=0}^{I-1} p_i (1 - \lambda_{i2}) \theta_{i2}$	$\sum_{i=0}^{I-1} p_i (1 - \lambda_{iI}) \left(1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{ij}\right)$
$V=0$	+	+	+	.. +
	$\left(1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i\right) (1 - \lambda_{00}) \theta_{00}$	$\left(1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i\right) (1 - \lambda_{11}) \theta_{11}$	$\left(1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i\right) (1 - \lambda_{22}) \theta_{22}$	$\left(1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i\right) (1 - \lambda_{II}) \left(1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{Ij}\right)$

Tabla 3.4. Probabilidades de la distribución multinomial al aplicar un test a una muestra cuando la enfermedad presenta distintas fases.

Para cada valor de j se verifica que $\sum_{i=0}^I \#(D=i, T=j) = n_j$ y por tanto despejando

$\#(D=i, T=j)$ en (3.61) se obtiene el siguiente sistema de I ecuaciones lineales

$$\#(D = i, T = j) = \frac{s_{ij} \left(n_j - \sum_{h=1}^I \#(D = h, T = j) \right)}{s_{0j} k_{ij}}, \quad i = 1, \dots, I, \quad (3.62)$$

cuyas soluciones son

$$\#(D = i, T = j) = n_j \frac{k_{ij} s_{ij}}{\sum_{h=0}^I k_{hj} s_{hj}}, \quad i = 1, \dots, I, \quad (3.63)$$

y además se verifica que

$$\#(D = 0, T = j) = n_j - \sum_{i=1}^I \#(D = i, T = j) = \frac{n_j s_{0j}}{\sum_{h=0}^I k_{hj} s_{hj}} \quad (3.64)$$

puesto que $k_{0j} = 1$ para todo valor de j , y por tanto (3.63) es válida para $i = 0, 1, \dots, I$.

Así el número de sujetos que verifican que $D = i$ es

$$\#(D = i) = \sum_{j=0}^I \#(D = i, T = j) = \sum_{j=0}^I \frac{n_j k_{ij} s_{ij}}{\sum_{h=0}^I k_{hj} s_{hj}}, \quad i = 0, 1, \dots, I. \quad (3.65)$$

Finalmente unos estimadores para los parámetros θ_{ij} , p_i y λ_{0j} son

$$\hat{\theta}_{ij} = \frac{n_j k_{ij} s_{ij} / \left(\sum_{h=0}^I k_{hj} s_{hj} \right)}{\sum_{k=0}^I \left(n_k k_{ik} s_{ik} / \left(\sum_{h=0}^I k_{hk} s_{hk} \right) \right)}, \quad i = 0, 1, \dots, I, \quad j = 0, 1, \dots, I-1, \quad (3.66)$$

$$\hat{p}_i = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^I \frac{n_j k_{ij} s_{ij}}{\sum_{h=0}^I k_{hj} s_{hj}}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad (3.67)$$

y

$$\hat{\lambda}_{0j} = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^I k_{ij} s_{ij}, \quad j = 0, 1, \dots, I. \quad (3.68)$$

Además se verifica que

$$\hat{\theta}_{il} = 1 - \sum_{j=0}^{I-1} \hat{\theta}_{ij} = \frac{n_j k_{il} s_{il} / \left(\sum_{h=0}^I k_{hl} s_{hl} \right)}{\sum_{k=0}^I \left(n_k k_{ik} s_{ik} / \left(\sum_{h=0}^I k_{hk} s_{hk} \right) \right)}, \quad i = 0, 1, \dots, I \quad (3.69)$$

y

$$\hat{p}_I = 1 - \sum_{i=0}^{I-1} \hat{p}_i = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^I \frac{n_I k_{Ij} s_{Ij}}{\sum_{h=0}^I k_{hj} s_{hj}}. \quad (3.70)$$

Así, el estimador de la sensibilidad del test diagnóstico en cada una de las fases de la enfermedad es

$$\hat{\theta}_{ii} = \frac{n_i k_{ii} s_{ii} / \left(\sum_{h=0}^I k_{hi} s_{hi} \right)}{\sum_{k=0}^I \left(n_k k_{ik} s_{ik} / \left(\sum_{h=0}^I k_{hk} s_{hk} \right) \right)}, \quad i = 1, \dots, I, \quad (3.71)$$

y el estimador de la especificidad es

$$\hat{\theta}_{00} = \frac{n_0 s_{00} / \left(\sum_{h=0}^I k_{h0} s_{h0} \right)}{\sum_{k=0}^I \left(n_k s_{0k} / \left(\sum_{h=0}^I k_{hk} s_{hk} \right) \right)}. \quad (3.72)$$

El siguiente teorema demuestra que si los valores k_{ij} , $i, j = 0, 1, \dots, I$, son conocidos los estimadores obtenidos son los estimadores por máxima verosimilitud.

Teorema 3.2

Si los cocientes de probabilidades k_{ij} , $i, j = 0, 1, \dots, I$, son conocidos, los estimadores máximo verosímiles de θ_{ij} , $i = 0, 1, \dots, I$, $j = 0, 1, \dots, I-1$, p_i , $i = 0, 1, \dots, I-1$, y λ_{0j} , $j = 0, 1, \dots, I$, vienen dados por las expresiones (3.66) a (3.68), y además

$$\begin{pmatrix} \hat{\theta}_{00} - \theta_{00} \\ \cdot \\ \hat{\theta}_{0,I-1} - \theta_{0,I-1} \\ \hat{\theta}_{10} - \theta_{10} \\ \cdot \\ \hat{\theta}_{1,I-1} - \theta_{1,I-1} \\ \cdot \\ \hat{\theta}_{I0} - \theta_{I0} \\ \cdot \\ \hat{\theta}_{I,I-1} - \theta_{I,I-1} \\ \hat{p}_0 - p_0 \\ \cdot \\ \hat{p}_{I-1} - p_{I-1} \\ \hat{\lambda}_{00} - \lambda_{00} \\ \cdot \\ \hat{\lambda}_{0I} - \lambda_{0I} \end{pmatrix} \sim N(0, \Sigma^{-1}), \quad (3.73)$$

siendo los elementos de la matriz Σ :

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 l}{\partial \theta_{ij}^2} &= \frac{s_{ij}}{\theta_{ij}^2} - \frac{s_{ij}}{\left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{ik}\right)^2} + u_j \frac{p_i^2}{A^2} \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j})^2 - u_i \frac{p_i^2}{B^2} \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{li} \right) (k_{ij} - \lambda_{0i})^2, \quad \begin{matrix} i = 0, 1, \dots, I \\ j = 0, 1, \dots, I-1 \end{matrix} \\ \\ \frac{\partial l}{\partial \theta_{ij} \partial p_i} &= -u_j \frac{\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j})}{A} + \\ &+ u_j \frac{p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \left[\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} - \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} \right]}{A^2} \\ &+ u_i \frac{\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{li} \right) (k_{ij} - \lambda_{0i})}{B} - \\ &+ u_i \frac{p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{li} \right) (k_{ij} - \lambda_{0i}) \left[\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{li} \right) (k_{ij} - \lambda_{0i}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{ik}\right) - \left(\prod_{l=0}^I k_{li} \right) (k_{ij} - \lambda_{0i}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{ik}\right) \right]}{B^2}, \quad \begin{matrix} i = 0, 1, \dots, I \\ j = 0, 1, \dots, I-1 \end{matrix} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \frac{\partial l}{\partial \theta_{ij} \partial p_h} = u_j \frac{p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \left[\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) (k_{hj} - \lambda_{0j}) \theta_{hj} - \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} \right]}{A^2} \\
 & u_i \frac{p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{li} \right) (k_{ii} - \lambda_{0i}) \left[\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{li} \right) (k_{hi} - \lambda_{0i}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{hk} \right) - \left(\prod_{l=0}^I k_{li} \right) (k_{ii} - \lambda_{0i}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{ik} \right) \right]}{B^2}, \quad \begin{matrix} i = 0, 1, \dots, I \\ h, j = 0, 1, \dots, I-1 \\ h \neq i \end{matrix} \\
 & -\frac{\partial^2 l}{\partial \theta_{ij} \partial \lambda_{0j}} = u_j p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) \frac{A - (k_{ij} - \lambda_{0j}) \left(\sum_{h=0}^{I-1} p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) \theta_{hj} \right) + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) \theta_{ij}}{A^2}, \quad \begin{matrix} i = 0, 1, \dots, I \\ j = 0, 1, \dots, I-1 \end{matrix} \\
 & -\frac{\partial^2 l}{\partial \theta_{ij} \partial \lambda_{0i}} = u_i p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{li} \right) \times \\
 & \frac{B - (k_{ii} - \lambda_{0i}) \left(\sum_{h=0}^{I-1} p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{hk} \right) \right) + \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{ik} \right)}{B^2}, \quad \begin{matrix} i = 0, 1, \dots, I \\ j = 0, 1, \dots, I-1 \end{matrix} \tag{3.74} \\
 & -\frac{\partial^2 l}{\partial p_i^2} = \frac{1}{p_i^2} \sum_{j=0}^I s_{ij} - \frac{1}{\left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right)^2} \sum_{j=0}^I s_{ij} + u_j \frac{\left[\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} - \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} \right]^2}{A^2} \\
 & u_i \frac{\left(\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{li} \right) (k_{ii} - \lambda_{0i}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{ik} \right) - \left(\prod_{l=0}^I k_{li} \right) (k_{ii} - \lambda_{0i}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{ik} \right) \right)^2}{B^2}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1 \\
 & -\frac{\partial^2 l}{\partial p_i \partial \lambda_{0j}} = -u_j \frac{\left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) \theta_{ij} - \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) \theta_{ij}}{A} \\
 & u_j \frac{\left[\left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} - \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} \right] \left[p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^{I-1} k_{lj} \right) \theta_{ij} + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^{I-1} k_{lj} \right) \theta_{ij} \right]}{A^2}, \quad \begin{matrix} i = 0, 1, \dots, I-1 \\ j = 0, 1, \dots, I \end{matrix}
 \end{aligned}$$

$$-\frac{\partial^2 l}{\partial \lambda_{0j}^2} = \frac{1}{\lambda_{0j}^2} \sum_{j=0}^{I-1} s_{ij} - u_j \frac{\left(\sum_{i=0}^{I-1} \left[p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) \theta_{ij} \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) \theta_{ij} \right)^2}{A^2}, \quad j = 0, 1, \dots, I,$$

con $p_i = 1 - \sum_{i=0}^{I-1} p_i$, $\theta_{il} = 1 - \sum_{j=0}^{I-1} \theta_{ij}$ para $i = 0, 1, \dots, I$,

$$A = \sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) (k_{hj} - \lambda_{0j}) \theta_{hj} \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij}$$

y

$$B = \sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{ll} \right) (k_{hl} - \lambda_{0l}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{hk} \right) \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{ll} \right) (k_{ll} - \lambda_{0l}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{lk} \right).$$

Demostración

Para demostrar que los estimadores intuitos son los estimadores máximo verosímiles se va a comprobar que dichos estimadores intuitos verifican el sistema de ecuaciones no lineales (3.58). Operando con las expresiones (3.66) a (3.70) se obtiene que

$$p_i \theta_{ij} = \frac{n_j}{n} \frac{k_{ij} s_{ij}}{\sum_{h=0}^I k_{hj} s_{hj}}, \quad i, j = 0, 1, \dots, I, \quad (3.75)$$

por lo que

$$\sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) (k_{hj} - \lambda_{0j}) \theta_{hj} \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij} = \frac{u_j}{n} \prod_{h=0}^I k_{hj}, \quad (3.76)$$

y

$$\sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{ll} \right) (k_{hl} - \lambda_{0l}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{hk} \right) \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{ll} \right) (k_{ll} - \lambda_{0l}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{lk} \right) = \frac{u_l}{n} \prod_{h=0}^I k_{hl}, \quad (3.77)$$

y después de unos cálculos algebraicos se obtiene que

$$\frac{\frac{s_{ij}}{\theta_{ij}} + u_j}{\sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lj} \right) (k_{hj} - \lambda_{0j}) \theta_{hj} \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j}) \theta_{ij}} = \frac{p_i \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq i}}^I k_{lj} \right) (k_{ij} - \lambda_{0j})}{\sum_{h=0}^{I-1} \left[p_h \left(\prod_{\substack{l=0 \\ l \neq h}}^I k_{lh} \right) (k_{hi} - \lambda_{0i}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{hk} \right) \right] + \left(1 - \sum_{h=0}^{I-1} p_h \right) \left(\prod_{l=0}^I k_{li} \right) (k_{ii} - \lambda_{0i}) \left(1 - \sum_{k=0}^{I-1} \theta_{ik} \right)}$$

(3.78)

para $i = 0, 1, \dots, I$ y $j = 0, 1, \dots, I-1$, y finalmente restando ambos miembros de la igualdad (3.78) se obtiene la primera ecuación del sistema (3.58). Para el resto de ecuaciones la demostración es análoga, y por tanto los estimadores intuitivos son los estimadores máximo verosímiles.

Esta situación que se está estudiando es una generalización de la analizada en los apartados 1.3 y 1.4 del Capítulo 1. Cuando la enfermedad presenta una única fase el test diagnóstico solamente puede dar lugar a dos posibles resultados, negativo o positivo, con lo que la tabla 3.3 se reduce a la tabla 1.11, y por tanto ambas situaciones coinciden y dan lugar a expresiones de la sensibilidad y especificidad idénticas, como puede comprobarse fácilmente.

Como los estimadores máximo verosímiles dependen de los valores k_{ij} , se pueden utilizar estos estimadores para estimar k_{ij} , $i = 1, \dots, I$, $j = 0, 1, \dots, I$. Para ello es necesario suponer que de los u_j , $j = 0, 1, \dots, I$, sujetos que no han sido verificados r_{0j} están sanos y r_{ij} tienen la enfermedad en la i -ésima fase, $i = 1, \dots, I$, por lo que $u_j = \sum_{i=0}^I r_{ij}$, $j = 0, 1, \dots, I$. De esta forma a partir de la expresión (3.61) el estimador insesgado de k_{ij} es

$$\hat{k}_{ij} = \frac{s_{0j} (s_{ij} + r_{ij})}{s_{ij} (s_{0j} + r_{0j})}, \quad i = 1, \dots, I, \quad j = 0, 1, \dots, I. \quad (3.79)$$

En la práctica solamente se conoce que $0 \leq \sum_{i=0}^I r_{ij} \leq u_j$, $j = 0, 1, \dots, I$, por lo que se puede obtener un intervalo para el estimador \hat{k}_{ij} . Así, en la i -ésima fase de la enfermedad y resultado del test j , en el mejor de los casos $u_j = r_{ij}$, de modo que todos los sujetos no verificados realmente tienen su estado de la enfermedad en la fase i y $\hat{k}_{ij} = (s_{ij} + u_j)/s_{ij}$; y en el peor de los casos $r_{ij} = 0$ y ningún sujeto no verificado tiene su estado de la enfermedad en la fase i , siendo $\hat{k}_{ij} = s_{0j}/(s_{0j} + r_{0j}) \geq s_{0j}/(s_{0j} + u_j)$ por ser $u_j \geq r_{0j}$. Por tanto un intervalo para \hat{k}_{ij} es

$$\frac{s_{0j}}{s_{0j} + u_j} \leq \hat{k}_{ij} \leq \frac{s_{ij} + u_j}{s_{ij}}, \quad i = 1, \dots, I, \quad j = 0, 1, \dots, I. \quad (3.80)$$

3.2.1.2. Estimadores bajo la hipótesis de independencia condicional

Los estimadores máximo verosímiles obtenidos en el apartado anterior dependen de los valores k_{ij} que usualmente son desconocidos. Los estimadores de la exactitud del test diagnóstico también se pueden obtener suponiendo la independencia condicional entre el proceso de verificación y el estado/fase de la enfermedad, es decir

$$P(V = 1 | D = i, T = j) = P(V = 1 | T = j), \quad i, j = 0, 1, \dots, I, \quad (3.81)$$

y por tanto la probabilidad de verificación depende solamente del resultado del test diagnóstico y no del estado/fase de la enfermedad. Aplicando el teorema de Bayes y considerando la hipótesis (3.81), los estimadores de θ_{ij} , p_i y λ_{0j} son

$$\hat{\theta}'_{ij} = \frac{n_j s_{ij} / \left(\sum_{h=0}^I s_{hj} \right)}{\sum_{k=0}^I \left(n_k s_{ik} / \left(\sum_{h=0}^I s_{hk} \right) \right)}, \quad i = 0, 1, \dots, I, \quad j = 0, 1, \dots, I-1, \quad (3.82)$$

$$\hat{p}'_i = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^I \frac{n_j s_{ij}}{\sum_{h=0}^I s_{hj}}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1 \quad (3.83)$$

y

$$\hat{\lambda}'_{0j} = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^I s_{ij}, \quad j = 0, 1, \dots, I. \quad (3.84)$$

Además se verifica que

$$\hat{\theta}'_{ii} = 1 - \sum_{j=0}^{I-1} \hat{\theta}'_{ij} = \frac{n_I S_{iI} / \left(\sum_{h=0}^I S_{hI} \right)}{\sum_{k=0}^I \left(n_k S_{ik} / \left(\sum_{h=0}^I S_{hk} \right) \right)}, \quad i = 0, 1, \dots, I \quad (3.85)$$

y

$$\hat{p}'_I = 1 - \sum_{i=0}^{I-1} \hat{p}'_i = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^I \frac{n_I S_{Ij}}{\sum_{h=0}^I S_{hj}}. \quad (3.86)$$

Por tanto, el estimador de la sensibilidad en la i -ésima fase de la enfermedad es

$$\hat{\theta}'_{ii} = \frac{n_i S_{ii} / \left(\sum_{h=0}^I S_{hi} \right)}{\sum_{k=0}^I \left(n_k S_{ik} / \left(\sum_{h=0}^I S_{hk} \right) \right)}, \quad i = 1, \dots, I \quad (3.87)$$

y el de la especificidad

$$\hat{\theta}'_{00} = \frac{n_0 S_{00} / \left(\sum_{h=0}^I S_{h0} \right)}{\sum_{k=0}^I \left(n_k S_{0k} / \left(\sum_{h=0}^I S_{hk} \right) \right)}. \quad (3.88)$$

Es inmediato comprobar que cuando todos los valores k_{ij} , $i = 1, \dots, I$, $j = 0, 1, \dots, I$, son iguales a la unidad los estimadores máximo verosímiles coinciden con los estimadores bajo la hipótesis de independencia condicional. El que todos los valores k_{ij} sean iguales a la unidad se interpreta como sigue:

$$k_{ij} = 1 \Rightarrow \lambda_{0j} = \lambda_{ij} \Rightarrow P(V = 1 | D = 0, T = j) = P(V = 1 | D = i, T = j), \quad i, j = 0, 1, \dots, I \Rightarrow \quad (3.89)$$

$$P(V = 1 | D = i, T = j) = P(V = 1 | T = j), \quad i, j = 0, 1, \dots, I,$$

por tanto el que $k_{ij} = 1$, $i = 1, \dots, I$, $j = 0, 1, \dots, I$, es equivalente a suponer la hipótesis de independencia condicional.

3.2.2. Comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos discretos

Si se considera una enfermedad que puede presentar I distintas, sean T_1 y T_2 dos tests diagnósticos discretos que pueden dar lugar a $I+1$ resultados tales que $T_j^* = 0$

cuando el test presenta un resultado negativo y $T_j = i$, $i = 1, \dots, I$, si el test diagnóstico que la enfermedad se encuentra en la i -ésima fase, con $j = 1, 2$. Cada uno de los dos tests se caracteriza por I sensibilidades y por una especificidad. El objetivo que se persigue es obtener unos contrastes de hipótesis para comparar tanto la igualdad de cada una de las dos sensibilidades en la i -ésima fase de la enfermedad como la igualdad de las dos especificidades. Cuando los dos tests se aplican a una misma muestra de n pacientes se obtiene la tabla de frecuencias 3.5.

	$T_1 = 0$			$T_1 = 1$...	$T_1 = I$			
	$T_2 = 0$...	$T_2 = I$	$T_2 = 0$...	$T_2 = I$		$T_2 = 0$...	$T_2 = I$	
$V = 1$				
$D = 0$	s_{000}	...	s_{00I}	...	s_{010}	...	s_{01I}	...	s_{0I0}	...	s_{0II}
$D = 1$	s_{100}	...	s_{10I}	...	s_{110}	...	s_{11I}	...	s_{1I0}	...	s_{1II}
.
$D = i$	s_{i00}	...	s_{i0I}	...	s_{i10}	...	s_{i1I}	...	s_{iI0}	...	s_{iII}
.
$D = I$	s_{I00}	...	s_{I0I}	...	s_{I10}	...	s_{I1I}	...	s_{II0}	...	s_{III}
$V = 0$	u_{00}	...	u_{0I}	...	u_{10}	...	u_{1I}	...	u_{I0}	...	u_{II}
Total	n_{00}	...	n_{0I}	...	n_{10}	...	n_{1I}	...	n_{I0}	...	n_{II}

Tabla 3.5. Frecuencias obtenidas al aplicar dos tests discretos a una muestra cuando la enfermedad presenta I fases.

Para conseguir los objetivos planteados es necesario suponer la hipótesis de independencia condicional, que establece que la probabilidad de seleccionar un sujeto para verificar su estado/fase de la enfermedad depende de los resultados de los dos tests diagnósticos y no del gold estándar, es decir

$$P(V = 1 | D = i, T_1 = j, T_2 = k) = P(V = 1 | T_1 = j, T_2 = k) \quad (3.90)$$

para $i, j, k = 0, 1, \dots, I$. Si no se puede admitir esta hipótesis, se ha comprobado en el apartado 3.2.1.1 que las sensibilidades y la especificidad de cada test diagnóstico dependen de unos parámetros que generalmente son desconocidos, por lo que no se pueden deducir los contrastes de hipótesis planteados.

3.2.2.1. Estimadores máximo verosímiles

En la i -ésima fase de la enfermedad la sensibilidad de cada test diagnóstico es

$$\pi_{1ii} = P(T_1 = i | D = i) \quad (3.91)$$

para el test T_1 , y

$$\pi_{2ii} = P(T_2 = i | D = i) \quad (3.92)$$

para T_2 , con $i = 1, \dots, I$; y las correspondientes especificidades son

$$\pi_{100} = P(T_1 = 0 | D = 0) \quad (3.93)$$

y

$$\pi_{200} = P(T_2 = 0 | D = 0). \quad (3.94)$$

Sean θ_{ijk} y η_{jk} unas probabilidades definidas como

$$\theta_{ijk} = P(D = i | T_1 = j, T_2 = k), \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I \quad (3.95)$$

y

$$\eta_{jk} = P(T_1 = j, T_2 = k), \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad (j, k) \neq (I, I), \quad (3.96)$$

verificándose que

$$\theta_{ijk} = 1 - \sum_{i=0}^{I-1} \theta_{ijk}, \quad j, k = 0, 1, \dots, I \quad (3.97)$$

y

$$\eta_{II} = 1 - \sum_{\substack{j,k=0 \\ (j,k) \neq (I,I)}}^I \eta_{jk}, \quad (3.98)$$

y sean

$$\theta = (\theta_{000}, \theta_{001}, \dots, \theta_{I-1,II}) \quad (3.99)$$

y

$$\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \dots, \eta_{I,I-1}) \quad (3.100)$$

dos vectores de dimensiones $(I+1)^2 I$ y $I^2 + 2I$ respectivamente. Entonces las sensibilidades y la especificidad de los dos tests diagnósticos se pueden escribir en términos de las probabilidades θ_{ijk} y η_{jk} como

$$\pi_{1ii} = \frac{1}{p_i} \sum_{k=0}^I \theta_{iik} \eta_{ik}, \quad i = 1, \dots, I \quad (3.101)$$

y

$$\pi_{100} = \frac{1}{p_0} \sum_{k=0}^I \theta_{00k} \eta_{0k} \quad (3.102)$$

para T_1 , y para T_2 como

$$\pi_{2ii} = \frac{1}{p_i} \sum_{j=0}^I \theta_{iji} \eta_{ji}, \quad i = 1, \dots, I \quad (3.103)$$

y

$$\pi_{200} = \frac{1}{p_0} \sum_{j=0}^I \theta_{0j0} \eta_{j0}, \quad (3.104)$$

siendo

$$p_i = P(D = i) = \sum_{j,k=0}^I \theta_{ijk} \eta_{jk}, \quad i = 0, 1, \dots, I \quad (3.105)$$

la probabilidad de que la enfermedad esté ausente o en la fase i , $i = 1, \dots, I$. Teniendo en cuenta las expresiones (3.97) y (3.98) se verifica que

$$\pi_{1II} = 1 - \sum_{j=0}^{I-1} \pi_{1Ij} \quad (3.106)$$

y

$$\pi_{2II} = 1 - \sum_{j=0}^{I-1} \pi_{2Ij}. \quad (3.107)$$

Para los n sujetos de la muestra sean D_h , T_{1h} y T_{2h} los valores de las variables D , T_1 y T_2 en el h -ésimo sujeto. La función de verosimilitud basada en las frecuencias observadas de la tabla 3.5 es

$$L(\theta, \eta) = \left(\prod_{V_h=1} P(D_h, T_{1h}, T_{2h}) \right) \left(\prod_{V_h=0} P(T_{1h}, T_{2h}) \right), \quad (3.108)$$

donde $\prod_{V_h=1}$ representa el producto en todos los sujetos verificados y $\prod_{V_h=0}$ el producto en todos los sujetos no verificados. Tomando logaritmos en (3.108), la función del logaritmo de la verosimilitud es

$$\begin{aligned}
 l(\theta, \eta) &= \sum_{V_h=1} \log P(D_h, T_{1h}, T_{2h}) + \sum_{V_h=0} \log P(T_{1h}, T_{2h}) = \\
 &= \sum_{V_h=1} \log P(D_h | T_{1h}, T_{2h}) + \sum_{h=1}^n \log P(T_{1h}, T_{2h}) = \\
 &= \sum_{i,j,k=0}^I s_{ijk} \log \theta_{ijk} + \sum_{j,k=0}^I n_{jk} \log \eta_{jk}.
 \end{aligned} \tag{3.109}$$

Si $l(\theta)$ y $l(\eta)$ son dos funciones definidas como

$$l(\theta) = \sum_{i,j,k=0}^I s_{ijk} \log \theta_{ijk} \tag{3.110}$$

y

$$l(\eta) = \sum_{j,k=0}^I n_{jk} \log \eta_{jk}, \tag{3.111}$$

se verifica que la función (3.109) es la suma de las funciones (3.110) y (3.111), y como los parámetros θ y η son distintos y las funciones $l(\theta)$ y $l(\eta)$ son las funciones del logaritmo de la verosimilitud de distribuciones multinomiales, maximizando la función $l_1(\theta)$ respecto de cada θ_{ijk} y la función $l_2(\eta)$ respecto de cada η_{jk} , los estimadores por máxima verosimilitud de los parámetros θ_{ijk} y η_{jk} son

$$\hat{\theta}_{ijk} = \frac{s_{ijk}}{\sum_{h=0}^I s_{hjk}}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I \tag{3.112}$$

y

$$\hat{\eta}_{jk} = \frac{n_{jk}}{n}, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad (j, k) \neq (I, I), \tag{3.113}$$

verificándose que

$$\hat{\theta}_{ijk} = 1 - \sum_{i=0}^{I-1} \hat{\theta}_{ijk} = \frac{s_{ijk}}{\sum_{h=0}^I s_{hjk}}, \quad j, k = 0, 1, \dots, I \tag{3.114}$$

y

$$\hat{\eta}_{II} = 1 - \sum_{\substack{j,k=0 \\ (j,k) \neq (I,I)}}^I \hat{\eta}_{jk} = \frac{n_{II}}{n}, \quad (3.115)$$

por lo que las expresiones (3.112) y (3.113) son válidas para $i, j, k = 0, 1, \dots, I$ y $j, k = 0, 1, \dots, I$ respectivamente. La matriz de información de (θ, η) es

$$I(\theta, \eta) = \text{diag}\{I(\theta), I(\eta)\}, \quad (3.116)$$

siendo $I(\theta)$ y $I(\eta)$ las matrices de información de Fisher de θ y η respectivamente.

Por el Teorema de Birch, las distribuciones de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$ son asintóticamente normales.

Una vez obtenidos los estimadores máximo verosímiles de θ_{ijk} y η_{jk} , los estimadores de las sensibilidades de los dos tests en la i -ésima fase de la enfermedad, π_{1ii} y π_{2ii} , y los de las especificidades, π_{100} y π_{200} , sustituyendo en las expresiones (3.101) a (3.104) θ_{ijk} y η_{jk} por (3.112) y (3.113), son

$$\hat{\pi}_{1ii} = \frac{\sum_{k=0}^I \left(n_{ik} S_{iik} / \sum_{h=0}^I S_{hik} \right)}{\sum_{j,k=0}^I \left(n_{jk} S_{ijk} / \sum_{h=0}^I S_{hjk} \right)}, \quad i = 1, \dots, I, \quad (3.117)$$

$$\hat{\pi}_{2ii} = \frac{\sum_{j=0}^I \left(n_{ji} S_{iji} / \sum_{h=0}^I S_{hji} \right)}{\sum_{j,k=0}^I \left(n_{jk} S_{ijk} / \sum_{h=0}^I S_{hjk} \right)}, \quad i = 1, \dots, I, \quad (3.118)$$

$$\hat{\pi}_{100} = \frac{\sum_{k=0}^I \left(n_{0k} S_{00k} / \sum_{h=0}^I S_{h0k} \right)}{\sum_{j,k=0}^I \left(n_{jk} S_{0jk} / \sum_{h=0}^I S_{hjk} \right)} \quad (3.119)$$

y

$$\hat{\pi}_{200} = \frac{\sum_{j=0}^I \left(n_{j0} S_{0j0} / \sum_{h=0}^I S_{hj0} \right)}{\sum_{j,k=0}^I \left(n_{jk} S_{0jk} / \sum_{h=0}^I S_{hjk} \right)}, \quad (3.120)$$

siendo el estimador de p_i

$$\hat{p}_i = \frac{1}{n} \sum_{j,k=0}^I \left(n_{jk} s_{ijk} / \sum_{h=0}^I s_{hjk} \right), \quad i = 0, 1, \dots, I \quad (3.121)$$

verificándose además que

$$\hat{p}_I = 1 - \sum_{i=0}^{I-1} \hat{p}_i = \frac{1}{n} \sum_{j,k=0}^I \left(n_{jk} s_{Ijk} / \sum_{h=0}^I s_{hjk} \right). \quad (3.122)$$

Al ser los estimadores de la exactitud de cada test diagnóstico funciones de θ y η , la matriz de varianzas y covarianzas de π_{1ii} y π_{2ii} , aplicando el método delta (Agresti, 1990), es

$$\Sigma_i = \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})'}{\partial\theta} I^{-1}(\theta) \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})}{\partial\theta} + \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})'}{\partial\eta} I^{-1}(\eta) \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})}{\partial\eta} \quad (3.123)$$

para $i = 0, 1, \dots, I$. La matriz $I(\theta)$ es la matriz de información de Fisher de $\theta = (\theta_{000}, \theta_{001}, \dots, \theta_{I-1,II})$, de dimensión $(I+1)^2 I \times (I+1)^2 I$, cuyos elementos, definidos como

$$\frac{\partial^2 l(\theta)}{\partial\theta_{ijk} \partial\theta_{i'j'k'}}, \quad (i, j, k) \neq (I, j, k), \quad (i', j', k') \neq (I, j', k'), \quad (3.124)$$

son

$$I(\theta) = \begin{cases} \frac{s_{ijk}}{\theta_{ijk}^2} + \frac{s_{Ijk}}{\theta_{Ijk}^2}, & i = i', j = j', k = k', \quad (i, j, k) \neq (I, j, k) \\ \frac{s_{Ijk}}{\theta_{Ijk}^2}, & i \neq i', j \neq j', k = k' \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (3.125)$$

Si se define $I_{ijk}(\theta)$ como una matriz de dimensión $I \times I$ de la forma

$$I_{ijk}(\theta) = \text{diag} \left\{ \frac{s_{0,jk}}{\theta_{0,jk}^2}, \frac{s_{1,jk}}{\theta_{1,jk}^2}, \dots, \frac{s_{I-1,jk}}{\theta_{I-1,jk}^2} \right\} + \frac{s_{Ijk}}{\theta_{Ijk}^2} (1, \dots, 1)' (1, \dots, 1), \quad \begin{matrix} i = 0, 1, \dots, I-1 \\ j, k = 0, 1, \dots, I \end{matrix} \quad (3.126)$$

siendo $(1, \dots, 1)$ un vector de dimensión $I-1$ cuyos elementos son todos la unidad, se verifica que la matriz $I(\theta)$ es una matriz diagonal cuyos elementos son las matrices I_{ijk} , $i = 0, 1, \dots, I-1$, es decir

$$I(\theta) = \begin{pmatrix} I_{0,jk}(\theta) & & & \\ & I_{1,jk}(\theta) & & \\ & & \ddots & \\ & & & I_{I-1,jk}(\theta) \end{pmatrix}, \quad j, k = 0, 1, \dots, I \quad (3.127)$$

Aplicando el Lema 1 del Capítulo 1 la matriz inversa de I_{ijk} es

$$I_{ijk}(\theta) = \text{diag} \left\{ \frac{\theta_{0,jk}^2}{s_{0,jk}}, \frac{\theta_{1,jk}^2}{s_{1,jk}}, \dots, \frac{\theta_{I-1,jk}^2}{s_{I-1,jk}} \right\} - \frac{1}{\sum_{i,j,k=0}^I \frac{\theta_{ijk}^2}{s_{ijk}}} \left(\frac{\theta_{0,jk}^2}{s_{0,jk}}, \frac{\theta_{1,jk}^2}{s_{1,jk}}, \dots, \frac{\theta_{I-1,jk}^2}{s_{I-1,jk}} \right)' \left(\frac{\theta_{0,jk}^2}{s_{0,jk}}, \frac{\theta_{1,jk}^2}{s_{1,jk}}, \dots, \frac{\theta_{I-1,jk}^2}{s_{I-1,jk}} \right), \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I \quad (3.128)$$

y la matriz inversa de $I(\theta)$ es

$$I^{-1}(\theta) = \begin{pmatrix} I_{10,jk}^{-1}(\theta) & & & \\ & I_{11,jk}^{-1}(\theta) & & \\ & & \ddots & \\ & & & I_{I-1,jk}^{-1}(\theta) \end{pmatrix}, \quad j, k = 0, 1, \dots, I. \quad (3.129)$$

La matriz $I(\eta)$ es la matriz de información de Fisher de $\eta = (\eta_{00}, \eta_{01}, \dots, \eta_{I,I-1})$, de dimensión $(I^2 + 2I) \times (I^2 + 2I)$, cuyos elementos, definidos como

$$\frac{\partial^2 l(\eta)}{\partial \eta_{jk} \partial \eta_{j'k'}}, \quad (j, k) \neq (I, I), \quad (j', k') \neq (I, I), \quad (3.130)$$

son

$$I(\eta) = \text{diag} \left\{ \frac{n_{00}}{\eta_{00}^2}, \frac{n_{01}}{\eta_{01}^2}, \dots, \frac{n_{I,I-1}}{\eta_{I,I-1}^2} \right\} + \frac{n_{II}}{\eta_{II}^2} (1, \dots, 1)' (1, \dots, 1), \quad (3.131)$$

siendo $(1, \dots, 1)$ un vector de dimensión $I^2 + 2I$. La matriz inversa de la matriz (3.131), aplicando el Lema 1, es

$$I^{-1}(\eta) = \text{diag} \left\{ \frac{\eta_{00}^2}{n_{00}}, \frac{\eta_{01}^2}{n_{01}}, \dots, \frac{\eta_{I,I-1}^2}{n_{I,I-1}} \right\} - \frac{1}{\sum_{j,k=0}^I \frac{\eta_{jk}^2}{n_{jk}}} \left(\frac{\eta_{00}^2}{n_{00}}, \frac{\eta_{01}^2}{n_{01}}, \dots, \frac{\eta_{I,I-1}^2}{n_{I,I-1}} \right)' \left(\frac{\eta_{00}^2}{n_{00}}, \frac{\eta_{01}^2}{n_{01}}, \dots, \frac{\eta_{I,I-1}^2}{n_{I,I-1}} \right). \quad (3.132)$$

Una vez obtenidas las matrices inversas de $I(\theta)$ y de $I(\eta)$, la matriz de varianzas y covarianzas (3.123) se puede escribir como

$$\Sigma_i = \Sigma_{\theta_i} + \Sigma_{\eta_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad (3.133)$$

siendo

$$\Sigma_{\theta_i} = \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})'}{\partial\theta} I^{-1}(\theta) \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})}{\partial\theta}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1 \quad (3.134)$$

y

$$\Sigma_{\eta_i} = \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})'}{\partial\eta} I^{-1}(\eta) \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})}{\partial\eta}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1. \quad (3.135)$$

La matriz (3.134), de dimensión 2×2 , se puede expresar como

$$\Sigma_{\theta_i} = \sum_{j,k=0}^I \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})'}{\partial\theta_{ijk}} I_{ijk}^{-1}(\theta) \frac{\partial(\pi_{1ii}, \pi_{2ii})}{\partial\theta_{ijk}} = \sum_{j,k=0}^I \Sigma_{\theta_i}(j,k) \quad (3.136)$$

para $i = 0, 1, \dots, I-1$, siendo $\Sigma_{i\theta}(j,k)$ una matriz 2×2 cuyos elementos son

$$\begin{aligned} \sigma_{\theta_{ijk}}(r,s) &= \sum_{h=0}^{I-1} \left(\frac{\theta_{hjk}^2}{s_{hjk}} \frac{\partial\pi_{rii}}{\partial\theta_{hjk}} \frac{\partial\pi_{sii}}{\partial\theta_{hjk}} \right) - \\ & \frac{1}{\sum_{h,j,k=0}^I \frac{\theta_{hjk}^2}{s_{hjk}}} \left(\sum_{h=0}^{I-1} \frac{\theta_{hjk}^2}{s_{hjk}} \frac{\partial\pi_{rii}}{\partial\theta_{hjk}} \right) \left(\sum_{h=0}^{I-1} \frac{\theta_{hjk}^2}{s_{hjk}} \frac{\partial\pi_{sii}}{\partial\theta_{hjk}} \right), \end{aligned} \quad (3.137)$$

con $r, s = 1, 2$ y $j, k = 0, 1, \dots, I$. Por tanto los elementos de la matriz (3.136) son

$$\sigma_{\theta_i}(r,s) = \sum_{j,k=0}^I \sigma_{\theta_{ijk}}(r,s). \quad (3.138)$$

Asimismo los elementos de la matriz (3.135) son

$$\begin{aligned} \sigma_{\eta_i}(r,s) &= \sum_{(j,k) \neq (I,I)} \left(\frac{\eta_{j,k}^2}{n_{j,k}} \frac{\partial\pi_{rii}}{\partial\eta_{j,k}} \frac{\partial\pi_{sii}}{\partial\eta_{j,k}} \right) - \\ & \frac{1}{\sum_{j,k=0}^I \frac{\eta_{j,k}^2}{n_{j,k}}} \left(\sum_{(j,k) \neq (I,I)} \frac{\eta_{j,k}^2}{n_{j,k}} \frac{\partial\pi_{rii}}{\partial\eta_{j,k}} \right) \left(\sum_{(j,k) \neq (I,I)} \frac{\eta_{j,k}^2}{n_{j,k}} \frac{\partial\pi_{sii}}{\partial\eta_{j,k}} \right). \end{aligned} \quad (3.139)$$

Finalmente, el elemento (r,s) de la matriz de varianzas y covarianzas de π_{1ii} y π_{2ii} es

$$\sigma_i(r,s) = \sigma_{\theta_i}(r,s) + \sigma_{\eta_i}(r,s), \quad r, s = 1, 2, \quad i = 0, 1, \dots, I-1. \quad (3.140)$$

Las derivadas parciales de π_{1ii} respecto de θ y η son:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \pi_{1ii}}{\partial \theta_{ik}} &= \eta_{ik} \frac{1 - \pi_{1ii}}{p_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \pi_{1ii}}{\partial \theta_{ijk}} &= -\eta_{jk} \frac{\pi_{1ii}}{p_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad i \neq j \\ \frac{\partial \pi_{1ii}}{\partial \theta_{hjk}} &= 0, \quad h, i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad h \neq i \\ \frac{\partial \pi_{1ii}}{\partial \eta_{ik}} &= \frac{\theta_{ik} - \pi_{1ii} (\theta_{ik} - \theta_{ill})}{p_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \pi_{1ii}}{\partial \eta_{jk}} &= -(\theta_{ijk} - \theta_{ill}) \frac{\pi_{1ii}}{p_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad i \neq j\end{aligned}\tag{3.141}$$

y las de π_{2ii} :

$$\begin{aligned}\frac{\partial \pi_{2ii}}{\partial \theta_{ji}} &= \eta_{ji} \frac{1 - \pi_{2ii}}{p_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \pi_{2ii}}{\partial \theta_{ijk}} &= -\eta_{jk} \frac{\pi_{2ii}}{p_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad i \neq k \\ \frac{\partial \pi_{2ii}}{\partial \theta_{hjk}} &= 0, \quad h, i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad h \neq i \\ \frac{\partial \pi_{2ii}}{\partial \eta_{ji}} &= \frac{\theta_{ji} - \pi_{2ii} (\theta_{ji} - \theta_{ill})}{p_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \pi_{2ii}}{\partial \eta_{jk}} &= -(\theta_{ijk} - \theta_{ill}) \frac{\pi_{2ii}}{p_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad i \neq k.\end{aligned}\tag{3.142}$$

Una vez obtenida la matriz de varianzas y covarianzas de π_{1ii} y π_{2ii} , la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de los estimadores $\hat{\pi}_{1ii}$ y $\hat{\pi}_{2ii}$ es

$$\hat{\Sigma}_i = \frac{\partial (\hat{\pi}_{1ii}, \hat{\pi}_{2ii})'}{\partial \hat{\theta}} I^{-1} (\hat{\theta}) \frac{\partial (\hat{\pi}_{1ii}, \hat{\pi}_{2ii})}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial (\hat{\pi}_{1ii}, \hat{\pi}_{2ii})'}{\partial \hat{\eta}} I^{-1} (\hat{\eta}) \frac{\partial (\hat{\pi}_{1ii}, \hat{\pi}_{2ii})}{\partial \hat{\eta}}\tag{3.143}$$

para $i = 0, 1, \dots, I-1$. Sustituyendo en (3.137) y en (3.139) los parámetros θ_{ijk} y η_{jk} por sus estimadores máximo verosímiles, dados por las expresiones (3.112) y (3.113), π_{1ii} por $\hat{\pi}_{1ii}$ y π_{2ii} por $\hat{\pi}_{2ii}$, se obtiene que

$$\hat{\sigma}_{\theta_{ijk}}(r, s) = \frac{1}{\left(\sum_{h=0}^I s_{hjk}\right)^2} \sum_{h=0}^{I-1} \left(s_{hjk} \frac{\partial \hat{\pi}_{rii}}{\partial \hat{\theta}_{hjk}} \frac{\partial \hat{\pi}_{sii}}{\partial \hat{\theta}_{hjk}} \right) -$$

$$\frac{1}{\sum_{h,j,k=0}^I \frac{s_{ijk}}{\left(\sum_{h=0}^I s_{hjk}\right)^2}} \left(\sum_{i=0}^{I-1} \frac{s_{ijk}}{\left(\sum_{h=0}^I s_{hjk}\right)^2} \frac{\partial \hat{\pi}_{rii}}{\partial \hat{\theta}_{ijk}} \right) \left(\sum_{i=0}^{I-1} \frac{s_{ijk}}{\left(\sum_{h=0}^I s_{hjk}\right)^2} \frac{\partial \hat{\pi}_{sii}}{\partial \hat{\theta}_{ijk}} \right) \quad (3.144)$$

y

$$\hat{\sigma}_{\eta_i}(r, s) = \frac{1}{n^2} \sum_{(j,k) \neq (I,I)} \left(n_{jk} \frac{\partial \hat{\pi}_{rii}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} \frac{\partial \hat{\pi}_{sii}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} \right) - \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(j,k) \neq (I,I)} n_{jk} \frac{\partial \hat{\pi}_{rii}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} \right) \left(\sum_{(j,k) \neq (I,I)} n_{jk} \frac{\partial \hat{\pi}_{sii}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} \right), \quad (3.145)$$

siendo las derivadas de $\hat{\pi}_{1ii}$ respecto de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$:

$$\frac{\partial \hat{\pi}_{1ii}}{\partial \hat{\theta}_{iik}} = \frac{n_{ik}}{n} \frac{1 - \hat{\pi}_{1ii}}{\hat{p}_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I$$

$$\frac{\partial \hat{\pi}_{1ii}}{\partial \hat{\theta}_{ijk}} = -\frac{n_{jk}}{n} \frac{\hat{\pi}_{1ii}}{\hat{p}_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad i \neq j$$

$$\frac{\partial \hat{\pi}_{1ii}}{\partial \hat{\theta}_{hjk}} = 0, \quad h, i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad h \neq i$$

$$\frac{\partial \hat{\pi}_{1ii}}{\partial \hat{\eta}_{ik}} = \frac{1}{\hat{p}_i} \left[\frac{s_{iik}}{\sum_{h=0}^I s_{hik}} - \hat{\pi}_{1ii} \left(\frac{s_{iik}}{\sum_{h=0}^I s_{hik}} - \frac{s_{iII}}{\sum_{h=0}^I s_{hII}} \right) \right], \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I \quad (3.146)$$

$$\frac{\partial \hat{\pi}_{1ii}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} = -\left(\frac{s_{ijk}}{\sum_{h=0}^I s_{hjk}} - \frac{s_{iII}}{\sum_{h=0}^I s_{hII}} \right) \frac{\hat{\pi}_{1ii}}{\hat{p}_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j, k = 0, 1, \dots, I, \quad i \neq j,$$

y las de $\hat{\pi}_{2ii}$:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \hat{\pi}_{2ii}}{\partial \hat{\theta}_{iji}} &= \frac{n_{ji}}{n} \frac{1 - \hat{\pi}_{2ii}}{\hat{p}_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, j = 0, 1, \dots, I \\
\frac{\partial \hat{\pi}_{1ii}}{\partial \hat{\theta}_{ijk}} &= -\frac{n_{jk}}{n} \frac{\hat{\pi}_{2ii}}{\hat{p}_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, j, k = 0, 1, \dots, I, i \neq k \\
\frac{\partial \hat{\pi}_{1ii}}{\partial \hat{\theta}_{hjk}} &= 0, \quad h, i = 0, 1, \dots, I-1, j, k = 0, 1, \dots, I, h \neq i \\
\frac{\partial \hat{\pi}_{1ii}}{\partial \hat{\eta}_{ji}} &= \frac{1}{\hat{p}_i} \left[\frac{s_{iji}}{\sum_{h=0}^I s_{hjk}} - \hat{\pi}_{2ii} \left(\frac{s_{iji}}{\sum_{h=0}^I s_{hjk}} - \frac{s_{iII}}{\sum_{h=0}^I s_{hII}} \right) \right], \quad i = 0, 1, \dots, I-1, j = 0, 1, \dots, I \\
\frac{\partial \hat{\pi}_{1ii}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} &= -\left(\frac{s_{ijk}}{\sum_{h=0}^I s_{hjk}} - \frac{s_{iII}}{\sum_{h=0}^I s_{hII}} \right) \frac{\hat{\pi}_{2ii}}{\hat{p}_i}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, j, k = 0, 1, \dots, I, i \neq k.
\end{aligned} \tag{3.147}$$

Por tanto el elemento (r, s) de la matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\pi}_{1ii}$ y $\hat{\pi}_{2ii}$ es

$$\hat{\sigma}_i(r, s) = \sum_{j, k=0}^I \hat{\sigma}_{\theta_{ijk}}(r, s) + \hat{\sigma}_{\eta_i}(r, s), \quad r, s = 1, 2, \quad i = 0, 1, \dots, I-1. \tag{3.148}$$

Finalmente, el estadístico para el contraste

$$\begin{aligned}
H_0 &: \pi_{1ii} = \pi_{2ii}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1 \\
H_1 &: \pi_{1ii} \neq \pi_{2ii}
\end{aligned} \tag{3.149}$$

es

$$Z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\pi}_{1ii} - \hat{\pi}_{2ii}}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{\pi}_{1ii}) + \widehat{\text{Var}}(\hat{\pi}_{2ii}) - 2\widehat{\text{Cov}}(\hat{\pi}_{1ii}, \hat{\pi}_{2ii})}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, 1). \tag{3.150}$$

Para la última fase de la enfermedad la matriz de varianzas y covarianzas de π_{1II} y π_{2II} es

$$\Sigma_I = \frac{\partial(\pi_{1II}, \pi_{2II})'}{\partial \theta} I^{-1}(\theta) \frac{\partial(\pi_{1II}, \pi_{2II})}{\partial \theta} + \frac{\partial(\pi_{1II}, \pi_{2II})'}{\partial \eta} I^{-1}(\eta) \frac{\partial(\pi_{1II}, \pi_{2II})}{\partial \eta}, \tag{3.151}$$

siendo $\pi_{1II} = 1 - \sum_{i=0}^{I-1} \pi_{1ii}$ y $\pi_{2II} = 1 - \sum_{i=0}^{I-1} \pi_{2ii}$. Siguiendo los mismos pasos anteriores, el

elemento (r, s) , $r, s = 1, 2$, de la matriz (3.151) es

$$\sigma_I(r, s) = \sum_{j,k=0}^I \sigma_{\theta Ijk}(r, s) + \sigma_{\eta I}(r, s), \quad (3.152)$$

con

$$\sigma_{\theta Ijk}(r, s) = \sum_{i=0}^{I-1} \left(\frac{\theta_{ijk}^2}{s_{ijk}} \frac{\partial \pi_{rII}}{\partial \theta_{ijk}} \frac{\partial \pi_{sII}}{\partial \theta_{ijk}} \right) - \frac{1}{\sum_{i,j,k=0}^I s_{ijk}} \left(\sum_{i=0}^{I-1} \frac{\theta_{ijk}^2}{s_{ijk}} \frac{\partial \pi_{rII}}{\partial \theta_{ijk}} \right) \left(\sum_{i=0}^{I-1} \frac{\theta_{ijk}^2}{s_{ijk}} \frac{\partial \pi_{sII}}{\partial \theta_{ijk}} \right) \quad (3.153)$$

y

$$\begin{aligned} \sigma_{\eta I}(r, s) &= \sum_{(j,k) \neq (I,I)} \left(\frac{\eta_{jk}^2}{n_{jk}} \frac{\partial \pi_{rII}}{\partial \eta_{jk}} \frac{\partial \pi_{sII}}{\partial \eta_{jk}} \right) - \\ &\frac{1}{\sum_{j,k=0}^I \frac{\eta_{jk}^2}{n_{jk}}} \left(\sum_{(j,k) \neq (I,I)} \frac{\eta_{jk}^2}{n_{jk}} \frac{\partial \pi_{rII}}{\partial \eta_{jk}} \right) \left(\sum_{(j,k) \neq (I,I)} \frac{\eta_{jk}^2}{n_{jk}} \frac{\partial \pi_{sII}}{\partial \eta_{jk}} \right). \end{aligned} \quad (3.154)$$

Las derivadas parciales de π_{1II} respecto de θ y η son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \pi_{1II}}{\partial \theta_{ilk}} &= \eta_{ik} \frac{\pi_{1II} - 1}{p_I}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \pi_{1II}}{\partial \theta_{ijk}} &= \eta_{jk} \frac{\pi_{1II}}{p_I}, \quad i, j = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \pi_{1II}}{\partial \eta_{ik}} &= \left(\sum_{i=0}^{I-1} \theta_{iII} - \sum_{i=0}^{I-1} \theta_{iik} \right) \frac{\pi_{1II}}{p_I}, \quad k = 0, 1, \dots, I-1 \\ \frac{\partial \pi_{1II}}{\partial \eta_{jk}} &= - \left(\sum_{i=0}^{I-1} \theta_{iII} - \sum_{i=0}^{I-1} \theta_{ijk} \right) \frac{\pi_{1II}}{p_I}, \quad j = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I, \end{aligned} \quad (3.155)$$

y las de π_{2II} :

$$\begin{aligned} \frac{\partial \pi_{2II}}{\partial \theta_{ijl}} &= \eta_{jl} \frac{\pi_{2II} - 1}{p_I}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad j = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \pi_{2II}}{\partial \theta_{ijk}} &= \eta_{jk} \frac{\pi_{2II}}{p_I}, \quad i, k = 0, 1, \dots, I-1, \quad j = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \pi_{2II}}{\partial \eta_{jl}} &= \left(\sum_{i=0}^{I-1} \theta_{iII} - \sum_{i=0}^{I-1} \theta_{ijl} \right) \frac{\pi_{2II}}{p_I}, \quad j = 0, 1, \dots, I-1 \\ \frac{\partial \pi_{2II}}{\partial \eta_{jk}} &= - \left(\sum_{i=0}^{I-1} \theta_{iII} - \sum_{i=0}^{I-1} \theta_{ijl} \right) \frac{\pi_{2II}}{p_I}, \quad k = 0, 1, \dots, I-1, \quad j = 0, 1, \dots, I. \end{aligned} \quad (3.156)$$

La matriz de varianzas y covarianzas estimadas de $\hat{\pi}_{1II}$ y $\hat{\pi}_{2II}$ es

$$\hat{\Sigma}_I = \frac{\partial(\hat{\pi}_{1II}, \hat{\pi}_{2II})'}{\partial \hat{\theta}} I^{-1}(\hat{\theta}) \frac{\partial(\hat{\pi}_{1II}, \hat{\pi}_{2II})}{\partial \hat{\theta}} + \frac{\partial(\hat{\pi}_{1II}, \hat{\pi}_{2II})'}{\partial \hat{\eta}} I^{-1}(\hat{\eta}) \frac{\partial(\hat{\pi}_{2II}, \hat{\pi}_{2II})}{\partial \hat{\eta}}, \quad (3.157)$$

siendo su elemento (r, s)

$$\hat{\sigma}_I(r, s) = \sum_{j,k=0}^I \hat{\sigma}_{\theta Ijk}(r, s) + \hat{\sigma}_{\eta I}(r, s) \quad (3.158)$$

con

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{\theta Ijk}(r, s) &= \frac{1}{\left(\sum_{h=0}^I s_{hjk}\right)^2} \sum_{i=0}^{I-1} \left(s_{ijk} \frac{\partial \hat{\pi}_{rII}}{\partial \hat{\theta}_{ijk}} \frac{\partial \hat{\pi}_{sII}}{\partial \hat{\theta}_{ijk}} \right) - \\ & \frac{1}{\sum_{i,j,k=0}^I \frac{s_{ijk}}{\left(\sum_{h=0}^I s_{hjk}\right)^2}} \frac{1}{\left(\sum_{h=0}^I s_{hjk}\right)^4} \left(\sum_{i=0}^{I-1} s_{ijk} \frac{\partial \hat{\pi}_{rII}}{\partial \hat{\theta}_{ijk}} \right) \left(\sum_{i=0}^{I-1} s_{ijk} \frac{\partial \hat{\pi}_{sII}}{\partial \hat{\theta}_{ijk}} \right) \end{aligned} \quad (3.159)$$

y

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}_{\eta I}(r, s) &= \frac{1}{n^2} \sum_{(j,k) \neq (I,I)} \left(n_{jk} \frac{\partial \hat{\pi}_{rII}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} \frac{\partial \hat{\pi}_{sII}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} \right) - \\ & \frac{1}{n^3} \left(\sum_{(j,k) \neq (I,I)} n_{jk} \frac{\partial \hat{\pi}_{rII}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} \right) \left(\sum_{(j,k) \neq (I,I)} n_{jk} \frac{\partial \hat{\pi}_{sII}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} \right). \end{aligned} \quad (3.160)$$

Las derivadas parciales de $\hat{\pi}_{1II}$ respecto de $\hat{\theta}$ y $\hat{\eta}$ son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\pi}_{1II}}{\partial \hat{\theta}_{ilk}} &= \frac{n_{ik}}{n} \frac{\hat{\pi}_{1II} - 1}{\hat{p}_I}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \hat{\pi}_{1II}}{\partial \hat{\theta}_{ijk}} &= \frac{n_{jk}}{n} \frac{\hat{\pi}_{1II}}{\hat{p}_I}, \quad i, j = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \hat{\pi}_{1II}}{\partial \hat{\eta}_{lk}} &= \left(\frac{\sum_{i=0}^{I-1} s_{iIl}}{\sum_{h=0}^I s_{hIl}} - \frac{\sum_{i=0}^{I-1} s_{iIk}}{\sum_{h=0}^I s_{hIk}} \right) \frac{\hat{\pi}_{1II}}{\hat{p}_I}, \quad k = 0, 1, \dots, I-1 \\ \frac{\partial \hat{\pi}_{1II}}{\partial \hat{\eta}_{jk}} &= - \left(\frac{\sum_{i=0}^{I-1} s_{iIl}}{\sum_{h=0}^I s_{hIl}} - \frac{\sum_{i=0}^{I-1} s_{ijk}}{\sum_{h=0}^I s_{hjk}} \right) \frac{\hat{\pi}_{1II}}{\hat{p}_I}, \quad j = 0, 1, \dots, I-1, \quad k = 0, 1, \dots, I, \end{aligned} \quad (3.161)$$

y las de $\hat{\pi}_{2II}$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{\pi}_{2II}}{\partial \theta_{ij}} &= \frac{n_{jl}}{n} \frac{\hat{\pi}_{2II} - 1}{\hat{p}_I}, \quad i = 0, 1, \dots, I-1, j = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \hat{\pi}_{2II}}{\partial \theta_{ijk}} &= \frac{n_{jk}}{n} \frac{\hat{\pi}_{2II}}{\hat{p}_I}, \quad i, k = 0, 1, \dots, I-1, j = 0, 1, \dots, I \\ \frac{\partial \hat{\pi}_{2II}}{\partial \eta_{jl}} &= \left(\frac{\sum_{i=0}^{I-1} s_{iII}}{\sum_{h=0}^I s_{hII}} - \frac{\sum_{i=0}^{I-1} s_{ijl}}{\sum_{h=0}^I s_{hjl}} \right) \frac{\hat{\pi}_{2II}}{\hat{p}_I}, \quad j = 0, 1, \dots, I-1 \\ \frac{\partial \hat{\pi}_{2II}}{\partial \eta_{jk}} &= - \left(\frac{\sum_{i=0}^{I-1} s_{iII}}{\sum_{h=0}^I s_{hII}} - \frac{\sum_{i=0}^{I-1} s_{ijk}}{\sum_{h=0}^I s_{hjk}} \right) \frac{\hat{\pi}_{2II}}{\hat{p}_I}, \quad k = 0, 1, \dots, I-1, j = 0, 1, \dots, I. \end{aligned} \quad (3.162)$$

Finalmente, el estadístico para contrastar

$$\begin{aligned} H_0 : \pi_{1II} &= \pi_{2II} \\ H_1 : \pi_{1II} &\neq \pi_{2II} \end{aligned} \quad (3.163)$$

es

$$z_{\text{exp}} = \frac{\hat{\pi}_{1II} - \hat{\pi}_{2II}}{\sqrt{\widehat{Var}(\hat{\pi}_{1II}) + \widehat{Var}(\hat{\pi}_{2II}) - 2\widehat{Cov}(\hat{\pi}_{1II}, \hat{\pi}_{2II})}} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} N(0, 1). \quad (3.164)$$

3.3. Aportación: Evaluación de un test diagnóstico binario respecto a un test de referencia en presencia de verificación parcial de la enfermedad

En los Capítulos 1 y 2 la evaluación y comparación de la exactitud de dos tests diagnósticos binarios se ha realizado respecto a un gold estándar. En la práctica clínica existen situaciones en las que o no se dispone de un gold estándar para evaluar el estado real de la enfermedad de un paciente o bien aplicar el gold estándar resulta muy costoso o supone un riesgo para el paciente, resultando imposible determinar la sensibilidad y la especificidad de un test diagnóstico por el método clásico. En estas situaciones se utiliza un test de referencia para evaluar la exactitud del test diagnóstico objeto de estudio, para lo cual es necesario suponer la independencia condicional entre los dos tests y el estado de enfermedad. Así, si T_1 representa el test objeto de evaluación, T_2 el test de referencia y D el verdadero estado de enfermedad, la hipótesis anterior establece que

$$P(T_1, T_2 | D) = P(T_1 | D)P(T_2 | D). \quad (3.165)$$

Generalmente la exactitud del test de referencia suele ser conocida. Hui y Walter (1980) han deducido los estimadores de la sensibilidad y de la especificidad de un test diagnóstico y de un test de referencia cuando ambos se aplican a dos poblaciones independientes bajo la hipótesis (3.165) y sin la presencia de verificación parcial. De Bock et al (1994) han desarrollado un algoritmo EM para imputar la sensibilidad y la especificidad de un test diagnóstico con respecto a un test de referencia con exactitud conocida, sin la presencia del sesgo de verificación y bajo la hipótesis de independencia condicional (3.165).

Por otra parte si el test de referencia no se aplica a todos los sujetos surge de nuevo el problema del sesgo de verificación. Para abordar este problema es también necesario suponer la hipótesis de independencia condicional en el proceso de verificación:

$$P(V | T_1, T_2, D) = P(V | T_1) \quad (3.166)$$

El objetivo que se persigue en este apartado es doble: en primer lugar estimar la sensibilidad y la especificidad de un test diagnóstico binario con respecto a un test de referencia con exactitud conocida en presencia de verificación parcial, y en segundo lugar determinar las varianzas de los estimadores obtenidos.

3.3.1. Evaluación de la exactitud de un test diagnóstico respecto a un test de referencia sin la presencia de verificación parcial

DeBock et al (1994) desarrollaron un algoritmo EM para estimar la sensibilidad y la especificidad de un test diagnóstico binario con respecto a un test de referencia con sensibilidad y especificidad conocidas cuando a todos los pacientes se les ha aplicado el test de referencia y suponiendo la hipótesis de independencia condicional (3.165). A continuación se describe brevemente los aspectos más generales del algoritmo EM y el método desarrollado por DeBock et al.

3.3.1.1. Algoritmo EM

El algoritmo EM es una técnica que permite determinar los estimadores máximo verosímiles de modelos paramétricos cuando los datos no son completamente observados. El algoritmo EM implica dos pasos: paso E (promedio) y paso M

(maximización). Si se tiene un modelo para los datos completos Y con función de densidad $f(Y|\theta)$, siendo $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_d)$ un vector de parámetros desconocidos, la información completa Y se puede escribir como $Y = (Y_{obs}, Y_f)$, donde Y_{obs} representa la parte observada de Y e Y_f la parte faltante. El algoritmo EM imputa el valor de θ , $\hat{\theta}$, que maximiza $f(Y_{obs}|\theta)$, es decir, el estimador máximo verosímil de θ basado en los datos observados Y_{obs} . El algoritmo parte de un valor inicial $\theta^{(0)}$, si $\theta^{(t)}$ es el estimador de θ en la t -ésima iteración, la iteración $(t+1)$ del algoritmo EM es como sigue:

Paso E. Obtener la esperanza de la función del logaritmo de la verosimilitud de los datos completos si θ es $\theta^{(t)}$:

$$Q(\theta|\theta^{(t)}) = \int \log f(Y|\theta) f(Y_f|Y_{obs}, \theta = \theta^{(t)}) dY_f. \quad (3.167)$$

Paso M. Determinar $\theta^{(t+1)}$ maximizando la esperanza de la función del logaritmo de la verosimilitud:

$$Q(\theta^{(t+1)}|\theta^{(t)}) \geq Q(\theta|\theta^{(t)}) \quad \forall \theta. \quad (3.168)$$

El algoritmo EM define implícitamente una aplicación $\theta \rightarrow M(\theta)$ de tal forma que

$$\theta^{(t+1)} = M(\theta^{(t)}), \quad t = 0, 1, \dots \quad (3.169)$$

Si $\theta^{(t)}$ converge a $\hat{\theta}$ y $M(\theta)$ es continua, entonces $\hat{\theta}$ verifica que

$$\hat{\theta} = M(\hat{\theta}). \quad (3.170)$$

Desarrollando $M(\theta^{(t)})$ en series de Taylor en torno a $\hat{\theta}$ se tiene que

$$\theta^{(t+1)} - \hat{\theta} \approx (\theta^{(t)} - \hat{\theta}) DM, \quad (3.171)$$

siendo

$$DM = \left(\frac{\partial M_j(\theta)}{\partial \theta_i} \right)_{\theta = \hat{\theta}} \quad (3.172)$$

la matriz jacobiana de $M(\theta) = (M_1(\theta), \dots, M_d(\theta))$ evaluada en $\theta = \hat{\theta}$. Esta matriz DM tiene una especial relevancia en la imputación de la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas del estimador máximo verosímil $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_1, \dots, \hat{\theta}_d)$ de $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_d)$.

3.3.1.2. Algoritmo EM de DeBock et al

Sea T_1 el test binario objeto de estudio y T_2 un test de referencia, la aplicación de ambos tests a una muestra de tamaño n da lugar a la tabla de frecuencias 3.6 de dimensiones 2×2 .

	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$	
$T_2 = 1$	o_{11}	o_{10}	f_1
$T_2 = 0$	o_{01}	o_{00}	f_0
	c_1	c_0	n

Tabla 3.6. Tabla 2×2 de frecuencias observadas en el estudio de DeBock et al.

Sean π_i y ν_i la sensibilidad y la especificidad del test T_i y p la prevalencia de la enfermedad. Los datos de la tabla 3.6 son la realización de una distribución multinomial con función de verosimilitud

$$L = \frac{n!}{o_{11}! o_{10}! o_{01}! o_{00}!} p^{o_{11}} p^{o_{10}} p^{o_{01}} p^{o_{00}} \tag{3.173}$$

y con probabilidades, bajo la hipótesis de independencia condicional (3.165), las dadas en la tabla 3.7.

	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$T_2 = 1$	$p\pi_1\pi_2 + (1-p)(1-\nu_1)(1-\nu_2)$	$p\pi_1(1-\pi_2) + (1-p)(1-\nu_1)\nu_2$
$T_2 = 0$	$p(1-\pi_1)\pi_2 + (1-p)\nu_1(1-\nu_2)$	$p(1-\pi_1)(1-\pi_2) + (1-p)\nu_1\nu_2$

Tabla 3.7. Probabilidades de la distribución multinomial en el estudio de DeBock et al.

Si la sensibilidad y la especificidad del test de referencia son conocidas, tanto los estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y de la especificidad del test objeto de evaluación como el de la prevalencia de la enfermedad se pueden imputar mediante el algoritmo EM. En esta situación el estado real de enfermedad de cada paciente es la información faltante, por lo que el algoritmo EM propuesto por DeBock et al consiste en descomponer la tabla 3.6 en dos tablas, una de sujetos enfermos, tabla 3.8, y otra de sujetos sanos, tabla 3.9. Los pasos del algoritmo son:

Paso E. Utilizando los valores de la sensibilidad y de la especificidad del test objeto de evaluación y de la prevalencia de la enfermedad del paso anterior, la tabla 3.6 se puede descomponer en dos tablas, una de sujetos que están enfermos, tabla 3.8, y otra de sujetos que están sanos, tabla 3.9.

$D = 1$	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$T_2 = 1$	a_{11}	a_{01}
$T_2 = 0$	a_{10}	a_{00}
Total	n_1	

Tabla 3.8. Tabla de frecuencias para los sujetos que están enfermos obtenida al aplicar el algoritmo EM de DeBock et al.

$D = 0$	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$T_2 = 1$	b_{11}	b_{01}
$T_2 = 0$	b_{10}	b_{00}
Total	n_0	

Tabla 3.9. Tabla de frecuencias para los sujetos sanos obtenida al aplicar el algoritmo EM de DeBock et al.

Cada frecuencia a_{ij} de la tabla 3.8 representa el número esperado de sujetos enfermos en los que $T_1 = i$ y $T_2 = j$, y cada frecuencia b_{ij} de la tabla 3.9 representa el número esperado de sujetos sanos en los que $T_1 = i$ y $T_2 = j$. Estas frecuencias esperadas se calculan mediante las siguientes expresiones:

$$a_{11} = o_{11}P(D = 1|T_1 = 1, T_2 = 1) = o_{11} \frac{p\pi_1\pi_2}{(1-p)(1-\nu_1)(1-\nu_2) + p\pi_1\pi_2} \quad (3.174)$$

$$a_{10} = o_{10}P(D = 1|T_1 = 1, T_2 = 0) = o_{10} \frac{p\pi_1(1-\pi_2)}{(1-p)(1-\nu_1)\nu_2 + p\pi_1(1-\pi_2)} \quad (3.175)$$

$$a_{01} = o_{01}P(D = 1|T_1 = 0, T_2 = 1) = o_{01} \frac{p(1-\pi_1)\pi_2}{(1-p)\nu_1(1-\nu_2) + p(1-\pi_1)\pi_2} \quad (3.176)$$

$$a_{00} = o_{00}P(D = 1|T_1 = 0, T_2 = 0) = o_{00} \frac{p(1-\pi_1)(1-\pi_2)}{(1-p)\nu_1\nu_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)} \quad (3.177)$$

$$b_{10} = o_{10} - a_{10} \quad (3.178)$$

$$b_{01} = o_{01} - a_{01} \quad (3.179)$$

$$b_{00} = o_{00} - a_{00} \quad (3.180)$$

y

$$b_{11} = o_{11} - a_{11} \quad (3.181)$$

Paso M. Los estimadores de la sensibilidad, especificidad y prevalencia se calculan como

$$\hat{\pi}_1 = \frac{\#(D = 1, T_1 = 1)}{\#(D = 1)} = \frac{a_{11} + a_{10}}{n_1} \quad (3.182)$$

$$\hat{\nu}_1 = \frac{\#(D = 0, T_1 = 0)}{\#(D = 0)} = \frac{b_{01} + b_{00}}{n_0} \quad (3.183)$$

y

$$\hat{p} = \frac{\#(D = 1)}{\#(D = 1) + \#(D = 0)} = \frac{n_1}{n_1 + n_0} \quad (3.184)$$

Con los valores de los estimadores calculados en el paso M se calcula el valor de la función de la verosimilitud (3.173) y se repite el paso E. Este proceso se repite de forma iterativa hasta que la diferencia entre los valores de la función (3.173) de dos iteraciones

consecutivas sea menor que un valor suficientemente pequeño. Como valores iniciales de la sensibilidad, especificidad y prevalencia se pueden tomar cualesquiera valores comprendidos entre cero y uno; cuando los valores iniciales son mayores que 0.5 el algoritmo converge a los estimadores $\hat{\pi}_1$, $\hat{\nu}_1$ y \hat{p} , y cuando son menores que 0.5 el algoritmo converge a $(1-\hat{\nu}_1)$ como sensibilidad, a $(1-\hat{\pi}_1)$ como especificidad y a $(1-\hat{p})$ como prevalencia de la enfermedad.

3.3.2. Evaluación de la exactitud de un test diagnóstico binario con respecto a un test de referencia en presencia de verificación parcial de la enfermedad

Sea T_1 el test diagnóstico binario objeto de evaluación y T_2 el test de referencia de tal forma que $T_i = 1$ si el resultado del test T_i es positivo y $T_i = 0$ si es negativo. Si el verdadero estado de enfermedad de cada sujeto es desconocido y además todos los sujetos no tienen verificado su posible estado de enfermedad mediante la aplicación del test de referencia, el objetivo que se persigue es obtener los estimadores máximo verosímiles de la exactitud del test objeto de evaluación y sus correspondientes errores estándares.

3.3.2.1. Estimación máximo verosímil de la sensibilidad y especificidad utilizando el algoritmo EM

Si el test diagnóstico T_1 se aplica a todos los sujetos de una muestra de tamaño n se obtiene la tala de frecuencias 3.10. Sean π_1 y ν_1 son la sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico T_1 , π_2 y ν_2 la sensibilidad y la especificidad del test de referencia T_2 , p la prevalencia de la enfermedad y λ_{ijk} la probabilidad de seleccionar un sujeto con resultado de $T_1 = i$, $T_2 = j$ y $D = k$, $i, j, k = 0, 1$, para aplicarle el test de referencia; es decir,

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad (3.185)$$

$$\nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad (3.186)$$

$$\pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad (3.187)$$

$$\nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0), \quad (3.188)$$

$$p = P(D = 1) \tag{3.189}$$

y

$$\lambda_{ijk} = P(V = 1 | T_1 = i, T_2 = j, D = k), \quad i, j, k = 0, 1. \tag{3.190}$$

	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$V = 1$		
$T_2 = 1$	s_{11}	s_{01}
$T_2 = 0$	s_{10}	s_{11}
$V = 0$		
	u_1	u_0
Total	n_1	n_0

Tabla 3.10. Frecuencias observadas al comparar un test diagnóstico respecto a un test de referencia en presencia de verificación parcial.

Entonces, bajo la hipótesis de independencia condicional (3.165), los datos de la tabla 3.10 son la realización de una distribución multinomial con probabilidades las dadas en la tabla 3.11, siendo

$$\lambda_{i \cdot k} = \sum_{j=0}^1 \lambda_{ijk}, \quad i, k = 0, 1. \tag{3.191}$$

	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$V = 1$		
$T_2 = 1$	$(1-p)(1-v_1)(1-v_2)\lambda_{1 \cdot 0} + p\pi_1\pi_2\lambda_{1 \cdot 1}$	$(1-p)v_1(1-v_2)\lambda_{0 \cdot 0} + p(1-\pi_1)\pi_2\lambda_{0 \cdot 1}$
$T_2 = 0$	$(1-p)(1-v_1)v_2\lambda_{1 \cdot 0} + p\pi_1(1-\pi_2)\lambda_{1 \cdot 1}$	$(1-p)v_1v_2\lambda_{0 \cdot 0} + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)\lambda_{0 \cdot 1}$
$V = 0$		
	$(1-p)(1-v_1)(1-\lambda_{1 \cdot 0}) + p\pi_1(1-\lambda_{1 \cdot 1})$	$(1-p)v_1(1-\lambda_{0 \cdot 0}) + p(1-\pi_1)(1-\lambda_{0 \cdot 1})$

Tabla 3.11. Probabilidades de la distribución multinomial involucrada en la comparación de un test diagnóstico respecto a un test de referencia.

Si se supone que la probabilidad de seleccionar un sujeto para verificación con el test de referencia depende solamente del test diagnóstico objeto de estudio, hipótesis (3.166), las probabilidades de la distribución multinomial de los datos de la tabla 3.10 aparecen en la tabla 3.12, siendo

$$\lambda_1 = P(V = 1 | T_1 = 1) = \lambda_{1,0} + \lambda_{1,1} \quad (3.192)$$

y

$$\lambda_0 = P(V = 1 | T_1 = 0) = \lambda_{0,0} + \lambda_{0,1}. \quad (3.193)$$

Bajo la hipótesis de independencia condicional (3.166) la función del logaritmo de la verosimilitud de los datos de la tabla 3.10 es

$$\begin{aligned} l \propto & (s_{11} + s_{10}) \log \lambda_1 + (s_{01} + s_{00}) \log \lambda_0 + s_{11} \log [(1-p)(1-v_1)(1-v_2) + p\pi_1\pi_2] + \\ & s_{01} \log [(1-p)v_1(1-v_2) + p(1-\pi_1)\pi_2] + s_{10} \log [(1-p)(1-v_1)v_2 + p\pi_1(1-\pi_2)] + \\ & s_{00} \log [(1-p)v_1v_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)] + u_1 \log [(1-p)(1-v_1) + p\pi_1] + \\ & u_0 \log [(1-p)v_1 + p(1-\pi_1)] + u_1 \log (1-\lambda_1) + u_0 \log (1-\lambda_0). \end{aligned} \quad (3.194)$$

	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$V = 1$		
$T_2 = 1$	$[(1-p)(1-v_1)(1-v_2) + p\pi_1\pi_2] \lambda_1$	$[(1-p)v_1(1-v_2) + p(1-\pi_1)\pi_2] \lambda_1$
$T_2 = 0$	$[(1-p)(1-v_1)v_2 + p\pi_1(1-\pi_2)] \lambda_1$	$[(1-p)v_1v_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)] \lambda_0$
$V = 0$	$[(1-p)(1-v_1) + p\pi_1](1-\lambda_1)$	$[(1-p)v_1 + p(1-\pi_1)](1-\lambda_0)$

Tabla 3.12. Probabilidades de la distribución multinomial involucrada al comparar un test con respecto a un test de referencia bajo las hipótesis de independencia condicional.

Si la sensibilidad y la especificidad del test de referencia son conocidas, los estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y especificidad de T_1 , de la prevalencia de la enfermedad y de las probabilidades λ_1 y λ_0 son las soluciones del siguiente sistema de ecuaciones no lineales:

$$\frac{\partial l}{\partial \pi_1} = s_{11} \frac{p\pi_2}{(1-p)(1-\nu_1)(1-\nu_2) + p\pi_1\pi_2} - s_{01} \frac{p\pi_2}{(1-p)\nu_1(1-\nu_2) + p(1-\pi_1)\pi_2} +$$

$$s_{10} \frac{p(1-\pi_2)}{(1-p)(1-\nu_1)\nu_2 + p\pi_1(1-\pi_2)} - s_{00} \frac{p(1-\pi_2)}{(1-p)\nu_1\nu_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)} + \quad (3.195)$$

$$u_1 \frac{p}{(1-p)(1-\nu_1) + p\pi_1} - u_0 \frac{p}{(1-p)\nu_1 + p(1-\pi_1)} = 0$$

$$\frac{\partial l}{\partial \nu_1} = s_{01} \frac{(1-p)(1-\nu_2)}{(1-p)\nu_1(1-\nu_2) + p(1-\pi_1)\pi_2} + s_{00} \frac{(1-p)\nu_2}{(1-p)\nu_1\nu_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)} -$$

$$s_{11} \frac{(1-p)(1-\nu_2)}{(1-p)(1-\nu_1)(1-\nu_2) + p\pi_1\pi_2} - s_{10} \frac{(1-p)\nu_2}{(1-p)(1-\nu_1)\nu_2 + p\pi_1(1-\pi_2)} - \quad (3.196)$$

$$u_1 \frac{(1-p)}{(1-p)(1-\nu_1) + p\pi_1} + u_0 \frac{(1-p)}{(1-p)\nu_1 + p(1-\pi_1)} = 0$$

$$\frac{\partial l}{\partial p} = s_{11} \frac{\pi_1\pi_2 - (1-\nu_1)(1-\nu_2)}{(1-p)(1-\nu_1)(1-\nu_2) + p\pi_1\pi_2} + s_{01} \frac{(1-\pi_1)\pi_2 - \nu_1(1-\nu_2)}{(1-p)\nu_1(1-\nu_2) + p(1-\pi_1)\pi_2} +$$

$$s_{10} \frac{\pi_1(1-\pi_2) - (1-\nu_1)\nu_2}{(1-p)(1-\nu_1)\nu_2 + p\pi_1(1-\pi_2)} + s_{00} \frac{(1-\pi_1)(1-\pi_2) - \nu_1\nu_2}{(1-p)\nu_1\nu_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)} + \quad (3.197)$$

$$u_1 \frac{\pi_1 + \nu_1 - 1}{(1-p)(1-\nu_1) + p\pi_1} - u_0 \frac{\pi_1 + \nu_1 - 1}{(1-p)\nu_1 + p(1-\pi_1)} = 0$$

$$\frac{\partial l}{\partial \lambda_1} = \frac{s_{11} + s_{10}}{\lambda_1} - \frac{u_1}{1 - \lambda_1} = 0 \quad (3.198)$$

$$\frac{\partial l}{\partial \lambda_0} = \frac{s_{01} + s_{00}}{\lambda_0} - \frac{u_0}{1 - \lambda_0} = 0. \quad (3.199)$$

De las ecuaciones (3.198) y (3.199) se obtienen las expresiones de los estimadores máximo verosímiles de λ_1 y λ_0 respectivamente,

$$\hat{\lambda}_1 = \frac{s_{11} + s_{10}}{n_1} \quad (3.200)$$

y

$$\hat{\lambda}_0 = \frac{s_{01} + s_{00}}{n_0}. \quad (3.201)$$

Las expresiones de los estimadores máximo verosímiles de π_1 , ν_1 y p se obtienen resolviendo el sistema formado por las ecuaciones (3.195), (3.196) y (3.197), que no

depende de los parámetros λ_1 y λ_0 , y que al ser un sistema de ecuaciones no lineales de grado 5 no se pueden obtener las expresiones explícitas de los estimadores $\hat{\pi}_1$, $\hat{\nu}_1$ y \hat{p} . Sin embargo si es posible obtener los valores de los estimadores máximo verosímiles de π_1 , ν_1 y p utilizando el algoritmo EM. En la situación que se está analizando la información no observada, o faltante, es el estado real de enfermedad de cada paciente. Estos datos son reconstruidos en el paso E del algoritmo y en el paso M se imputan los estimadores máximo verosímiles a partir de los datos reconstruidos en el paso anterior. A continuación se describen cada uno de los dos pasos.

Paso E. Utilizando los valores de la sensibilidad, especificidad y prevalencia del paso anterior, la tabla 3.10 de frecuencias observadas se puede descomponer en dos tablas, una de sujetos que están enfermos, tabla 3.13, y otra de sujetos que están sanos, tabla 3.14. Así, cada frecuencia a_{ij} de la tabla 3.13 es el número de sujetos enfermos en los que $T_1 = i$ y $T_2 = j$, b_i es el número de sujetos enfermos en los que $T_1 = i$ y no han sido verificados con el test de referencia T_2 . De forma análoga cada frecuencia c_{ij} de la tabla 3.14 es el número de sujetos sanos en los que $T_1 = i$ y $T_2 = j$, y d_i es el número de sujetos sanos en los que $T_1 = i$ y que no han sido verificados por el test de referencia T_2 . De esta forma, el número esperado de sujetos enfermos en cada celda de la tabla 3.13 es

$$a_{11} = s_{11}P(D = 1|T_1 = 1, T_2 = 1, V = 1) = s_{11} \frac{p\pi_1\pi_2}{(1-p)(1-\nu_1)(1-\nu_2) + p\pi_1\pi_2}, \quad (3.202)$$

$$a_{10} = s_{10}P(D = 1|T_1 = 1, T_2 = 0, V = 1) = s_{10} \frac{p\pi_1(1-\pi_2)}{(1-p)(1-\nu_1)\nu_2 + p\pi_1(1-\pi_2)}, \quad (3.203)$$

$$a_{01} = s_{01}P(D = 1|T_1 = 0, T_2 = 1, V = 1) = s_{01} \frac{p(1-\pi_1)\pi_2}{(1-p)\nu_1(1-\nu_2) + p(1-\pi_1)\pi_2}, \quad (3.204)$$

$$a_{00} = s_{00}P(D = 1|T_1 = 0, T_2 = 0, V = 1) = s_{00} \frac{p(1-\pi_1)(1-\pi_2)}{(1-p)\nu_1\nu_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)}, \quad (3.205)$$

$$b_1 = u_1P(D = 1|T_1 = 1, V = 0) = u_1 \frac{p\pi_1}{(1-p)(1-\nu_1) + p\pi_1} \quad (3.206)$$

y

$$b_0 = u_0 P(D = 1 | T_1 = 0, V = 0) = u_0 \frac{p(1 - \pi_1)}{(1 - p)v_1 + p(1 - \pi_1)}, \quad (3.207)$$

y el número esperado de sujetos sanos en cada celda de la tabla 3.14 es

$$c_{11} = s_{11} - a_{11}, \quad (3.208)$$

$$c_{10} = s_{10} - a_{10}, \quad (3.209)$$

$$c_{01} = s_{01} - a_{01}, \quad (3.210)$$

$$c_{00} = s_{00} - a_{00}, \quad (3.211)$$

$$d_1 = u_1 - b_1 \quad (3.212)$$

y

$$d_0 = u_0 - b_0. \quad (3.213)$$

$D = 1$	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$V = 1$		
$T_2 = 1$	a_{11}	a_{01}
$T_2 = 0$	a_{10}	a_{00}
$V = 0$	b_1	b_0
Total	m_{11}	m_{10}

Tabla 3.13. Tabla de frecuencias para los sujetos enfermos.

$D = 0$	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$V = 1$		
$T_2 = 1$	c_{11}	c_{01}
$T_2 = 0$	c_{10}	c_{00}
$V = 0$	d_1	d_0
Total	m_{01}	m_{00}

Tabla 3.14. Tabla de frecuencias para los sujetos sanos.

Paso M. La sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico T_1 se estiman como

$$\hat{\pi}_1 = \frac{\#(D=1, T_1=1)}{\#(D=1)} = \frac{a_{11} + a_{10} + b_1}{m_1} \quad (3.214)$$

y

$$\hat{\nu}_1 = \frac{\#(D=0, T_1=0)}{\#(D=0)} = \frac{c_{01} + c_{00} + d_0}{m_0}, \quad (3.215)$$

y la prevalencia

$$\hat{p} = \frac{\#(D=1)}{\#(D=1) + \#(D=0)} = \frac{m_1}{m_1 + m_0}, \quad (3.216)$$

siendo $m_1 = m_{11} + m_{10}$ y $m_0 = m_{01} + m_{00}$.

Con los valores de los estimadores obtenidos en el paso M se calcula el valor de la función del logaritmo de la verosimilitud (3.194) y a continuación se repite el paso E. Este proceso se repite sucesivamente hasta que la diferencia entre los valores de la función (3.194) de dos iteraciones consecutivas sea menor que un valor δ suficientemente pequeño, por ejemplo 10^{-8} o 10^{-10} . Así los últimos valores obtenidos de la sensibilidad, especificidad y prevalencia son los valores de los estimadores máximo verosímiles de π_1 , ν_1 y p . Para aplicar el algoritmo los valores iniciales de la sensibilidad, especificidad y prevalencia pueden ser cualesquiera valores comprendidos entre 0 y 1, convergiendo el algoritmo siempre a la misma solución.

Una vez obtenidos los valores de los estimadores máximo verosímiles de la sensibilidad y especificidad del test diagnóstico objeto de evaluación y de la prevalencia de la enfermedad es necesario obtener sus correspondientes varianzas y covarianzas.

3.3.2.2. Estimación de la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas

La estimación de la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas de los estimadores $\hat{\pi}_1$, $\hat{\nu}_1$ y \hat{p} se puede obtener de dos formas: mediante el Principio de Información Faltante (Schafer, 2000) o aplicando el algoritmo SEM (Supplemented EM) (Meng y Rubin, 1991). A continuación se describen los aspectos generales de ambos métodos.

3.3.2.2.1. Principio de Información Faltante

El Principio de Información Faltante (Schafer, 2000) establece que la información observada es igual a la información completa menos la información faltante, que en términos de funciones de información de Fisher se expresa como

$$I_0(\theta^* | Y_{obs}) = I_{oc} - I_{of}, \quad (3.217)$$

siendo

$$I_{of} = E \left[- \frac{\partial^2 \log f(Y_f | Y_{obs}, \theta)}{\partial \theta^2} \Big|_{Y_{obs}, \theta} \right]_{\theta=\theta^*} \quad (3.218)$$

donde Y_f es la información faltante, Y_{obs} la información observada, θ el vector de parámetros y θ^* su estimador máximo verosímil. La ecuación (3.217) se puede describir como

$$I_0(\theta^* | Y_{obs}) = (I - I_{of} I_{oc}^{-1}) I_{oc} = (I - DM) I_{oc}. \quad (3.219)$$

Dempster, Laird y Rubin (1977) demostraron que

$$I_{of} I_{oc}^{-1} = DM, \quad (3.220)$$

siendo la matriz dada por la expresión (3.172). Por tanto, la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas, obtenida como la matriz inversa de (3.219), es

$$\Sigma = I_{oc}^{-1} (I - DM)^{-1} = I_{oc}^{-1} + I_{oc}^{-1} DM (I - DM)^{-1}. \quad (3.221)$$

3.3.2.2.2. Aplicación del Principio de Información Faltante para la obtención de la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas

En la situación planteada anteriormente la matriz de información de Fisher de los datos observados, de dimensión 3×3 , será la obtenida a partir de los datos de la tabla 3.10 y cuyos elementos son:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial^2 l}{\partial \pi_1^2} &= s_{11} \frac{p^2 \pi_2^2}{[(1-p)(1-v_1)(1-v_2) + p\pi_1\pi_2]^2} + s_{01} \frac{p^2 \pi_2^2}{[(1-p)v_1(1-v_2) + p(1-\pi_1)\pi_2]^2} + \\ & s_{10} \frac{p^2 (1-\pi_2)^2}{[(1-p)(1-v_1)v_2 + p\pi_1(1-\pi_2)]^2} + s_{00} \frac{p^2 (1-\pi_2)^2}{[(1-p)v_1v_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)]^2} + \\ & u_1 \frac{p^2}{[(1-p)(1-v_1) + p\pi_1]^2} + u_0 \frac{p^2}{[(1-p)v_1 + p(1-\pi_1)]^2} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & -\frac{\partial^2 l}{\partial \pi_1 \partial v_1} = -s_{11} \frac{p(1-p)\pi_2(1-v_2)}{[(1-p)(1-v_1)(1-v_2) + p\pi_1\pi_2]^2} - \\
 & s_{01} \frac{p(1-p)\pi_2(1-v_2)}{[(1-p)v_1(1-v_2) + p(1-\pi_1)\pi_2]^2} - s_{10} \frac{p(1-p)(1-\pi_2)v_2}{[(1-p)(1-v_1)v_2 + p\pi_1(1-\pi_2)]^2} - \\
 & s_{00} \frac{p(1-p)(1-\pi_2)v_2}{[(1-p)v_1v_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)]^2} - u_1 \frac{p(1-p)}{[(1-p)(1-v_1) + p\pi_1]^2} - \\
 & u_0 \frac{p(1-p)}{[(1-p)v_1 + p(1-\pi_1)]^2} \\
 & -\frac{\partial^2 l}{\partial \pi_1 \partial p} = s_{11} \frac{p\pi_2[\pi_1\pi_2 - (1-v_1)(1-v_2)]}{[(1-p)(1-v_1)(1-v_2) + p\pi_1\pi_2]^2} - s_{01} \frac{p\pi_2[(1-\pi_1)\pi_2 - v_1(1-v_2)]}{[(1-p)v_1(1-v_2) + p(1-\pi_1)\pi_2]^2} + \\
 & s_{10} \frac{p(1-\pi_2)[\pi_1(1-\pi_2) - (1-v_1)v_2]}{[(1-p)(1-v_1)v_2 + p\pi_1(1-\pi_2)]^2} - s_{00} \frac{p(1-\pi_2)[(1-\pi_1)(1-\pi_2) - v_1v_2]}{[(1-p)v_1v_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)]^2} + \\
 & u_1 \frac{p[\pi_1 + v_1 - 1]}{[(1-p)(1-v_1) + p\pi_1]^2} + u_0 \frac{p[\pi_1 + v_1 - 1]}{[(1-p)v_1 + p(1-\pi_1)]^2} \\
 & -\frac{\partial^2 l}{\partial v_1^2} = s_{11} \frac{(1-p)^2(1-v_2)^2}{[(1-p)(1-v_1)(1-v_2) + p\pi_1\pi_2]^2} + s_{01} \frac{(1-p)^2(1-v_2)^2}{[(1-p)v_1(1-v_2) + p(1-\pi_1)\pi_2]^2} + \\
 & s_{10} \frac{(1-p)^2v_2^2}{[(1-p)(1-v_1)v_2 + p\pi_1(1-\pi_2)]^2} + s_{00} \frac{(1-p)^2v_2^2}{[(1-p)v_1v_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)]^2} + \\
 & u_1 \frac{(1-p)^2}{[(1-p)(1-v_1) + p\pi_1]^2} + u_0 \frac{(1-p)^2}{[(1-p)v_1 + p(1-\pi_1)]^2}
 \end{aligned} \tag{3.222}$$

$$\begin{aligned}
 -\frac{\partial^2 l}{\partial v_1 \partial p} &= -s_{11} \frac{(1-p)(1-v_2)[\pi_1 \pi_2 - (1-v_1)(1-v_2)]}{[(1-p)(1-v_1)(1-v_2) + p\pi_1 \pi_2]^2} + \\
 & s_{01} \frac{(1-p)(1-v_2)[(1-\pi_1)\pi_2 - v_1(1-v_2)]}{[(1-p)v_1(1-v_2) + p(1-\pi_1)\pi_2]^2} - s_{10} \frac{(1-p)v_2[\pi_1(1-\pi_2) - (1-v_1)v_2]}{[(1-p)(1-v_1)v_2 + p\pi_1(1-\pi_2)]^2} + \\
 & s_{00} \frac{(1-p)v_2[(1-\pi_1)(1-\pi_2) - v_1v_2]}{[(1-p)v_1v_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)]^2} - u_1 \frac{(1-p)(\pi_1 + v_1 - 1)}{[(1-p)(1-v_1) + p\pi_1]^2} - \\
 & u_0 \frac{(1-p)(\pi_1 + v_1 - 1)}{[(1-p)v_1 + p(1-\pi_1)]^2} \\
 -\frac{\partial^2 l}{\partial v_1 \partial p} &= s_{11} \frac{[\pi_1 \pi_2 - (1-v_1)(1-v_2)]^2}{[(1-p)(1-v_1)(1-v_2) + p\pi_1 \pi_2]^2} + s_{01} \frac{[(1-\pi_1)\pi_2 - v_1(1-v_2)]^2}{[(1-p)v_1(1-v_2) + p(1-\pi_1)\pi_2]^2} + \\
 & s_{10} \frac{[\pi_1(1-\pi_2) - (1-v_1)v_2]^2}{[(1-p)(1-v_1)v_2 + p\pi_1(1-\pi_2)]^2} + s_{00} \frac{[(1-\pi_1)(1-\pi_2) - v_1v_2]^2}{[(1-p)v_1v_2 + p(1-\pi_1)(1-\pi_2)]^2} + \\
 & u_1 \frac{[\pi_1 + v_1 - 1]^2}{[(1-p)(1-v_1) + p\pi_1]^2} + u_0 \frac{[\pi_1 + v_1 - 1]^2}{[(1-p)v_1 + p(1-\pi_1)]^2}.
 \end{aligned}$$

Sustituyendo en (3.222) los parámetros π_1 , v_1 y p por sus estimadores máximo verosímiles $\hat{\pi}_1$, \hat{v}_1 y \hat{p} imputados con el algoritmo EM se obtiene la matriz de información de Fisher de los datos observados.

Por otra parte, la matriz de información de Fisher de los datos completos, de dimensión 3×3 , es la matriz de información correspondiente a la función del logaritmo de la verosimilitud de los datos obtenidos en la última iteración del algoritmo EM. Estos datos se muestran en la tabla 3.15, y son la realización de una distribución multinomial con probabilidades, bajo las hipótesis de independencia condicional (3.165) y (3.166), las que se muestran en la tabla 3.16.

	$D = 1$		$D = 0$	
	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$V = 1$				
$T_2 = 1$	a_{11}	a_{01}	c_{11}	c_{01}
$T_2 = 0$	a_{10}	a_{00}	c_{10}	c_{00}
$V = 0$	b_1	b_0	d_1	d_0
Total	m_{11}	m_{10}	m_{01}	m_{00}

Tabla 3.15. Tabla de frecuencias obtenida en la última iteración del algoritmo EM.

La función del logaritmo de la verosimilitud de los datos de la tabla 3.15 es

$$\begin{aligned}
 l = & (a_{11} + a_{10} + c_{11} + c_{10}) \log \lambda_1 + (a_{01} + a_{00} + c_{01} + c_{00}) \log \lambda_0 + \\
 & (b_1 + d_1) \log(1 - \lambda_1) + (b_0 + d_0) \log(1 - \lambda_0) + m_1 \log p + m_0 \log(1 - p) + \\
 & m_{11} \log \pi_1 + m_{01} \log(1 - \pi_1) + (a_{11} + a_{01}) \log \pi_2 + (a_{10} + a_{00}) \log(1 - \pi_2) + \\
 & m_{01} \log(1 - \nu_1) + m_{00} \log \nu_1 + (c_{11} + c_{01}) \log(1 - \nu_2) + (c_{10} + c_{00}) \log \nu_2,
 \end{aligned} \tag{3.223}$$

y los elemento de la correspondiente matriz de información de Fisher son:

$$\begin{aligned}
 -\frac{\partial^2 l}{\partial \pi_1^2} &= \frac{m_{11}}{\pi_1^2} + \frac{m_{10}}{(1 - \pi_1)^2}, & -\frac{\partial^2 l}{\partial \pi_1 \partial \nu_1} &= 0 \\
 -\frac{\partial^2 l}{\partial \pi_1 \partial p} &= 0, & -\frac{\partial^2 l}{\partial \nu_1^2} &= \frac{m_{00}}{\nu_1^2} + \frac{m_{01}}{(1 - \nu_1)^2} \\
 -\frac{\partial^2 l}{\partial \nu_1 \partial p} &= 0, & -\frac{\partial^2 l}{\partial p^2} &= \frac{m_1}{p^2} + \frac{m_0}{(1 - p)^2}.
 \end{aligned} \tag{3.224}$$

Sustituyendo en (3.224) los parámetros π_1 , ν_1 y p por sus estimadores máximo verosímiles $\hat{\pi}_1$, $\hat{\nu}_1$ y \hat{p} calculados aplicando el algoritmo EM se obtiene la matriz de información de Fisher de los datos completos.

	$D = 1$		$D = 0$	
	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$	$T_1 = 1$	$T_1 = 0$
$V = 1$				
$T_2 = 1$	$p\lambda_1\pi_1\pi_2$	$p\lambda_0(1-\pi_1)\pi_2$	$(1-p)\lambda_1(1-\nu_1)(1-\nu_2)$	$c(1-p)\lambda_0\nu_1(1-\nu_2)$
$T_2 = 0$	$p\lambda_1\pi_1(1-\pi_2)$	$p\lambda_0(1-\pi_1)(1-\pi_2)$	$(1-p)\lambda_1(1-\nu_1)\nu_2$	$(1-p)\lambda_0\nu_1\nu_2$
$V = 0$	$p(1-\lambda_1)\pi_1$	$p(1-\lambda_0)(1-\pi_1)$	$(1-p)(1-\lambda_1)(1-\nu_1)$	$(1-p)(1-\lambda_0)\nu_1$

Tabla 3.16. Probabilidades de la distribución multinomial de los datos obtenidos en la última iteración del algoritmo EM.

Una vez evaluadas las matrices de información de los datos observados y de los datos completos en los estimadores máximo verosímiles, aplicando el Principio de Información Faltante la matriz de información de Fisher de los datos faltantes es

$$I_{of} = I_{oc} - I_0(\theta^* | Y_{obs}), \quad (3.225)$$

y la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas se obtiene directamente mediante la ecuación (3.221)

$$\Sigma = I_{oc}^{-1}(I - DM)^{-1} = I_{oc}^{-1} + I_{oc}^{-1}DM(I - DM)^{-1}, \quad (3.226)$$

siendo la matriz $DM = I_{of}I_{oc}^{-1}$.

3.3.2.2.3. Algoritmo SEM

El algoritmo SEM (Meng y Rubin, 1991) es un procedimiento numérico basado en el algoritmo EM para aproximar la matriz de varianzas y covarianzas del estimador $\hat{\theta}$ de un vector de parámetros θ . El principal aspecto del algoritmo SEM consiste en imputar la matriz DM de la expresión (3.221). A continuación se describe este procedimiento.

Sea $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_d)$ un vector de parámetros, $\hat{\theta} = (\hat{\theta}_1, \dots, \hat{\theta}_d)$ su estimador máximo verosímil obtenido aplicando el algoritmo EM u otro procedimiento y r_{ij} el elemento (i, j) de la matriz DM . Sea $\theta^{(i)}$ definido como

$$\theta^{(i)} = (\hat{\theta}_1, \dots, \hat{\theta}_{i-1}, \theta_i^{(i)}, \hat{\theta}_{i+1}, \dots, \hat{\theta}_d), \quad (3.227)$$

es decir, solamente la i -ésima componente de $\theta^{(t)}(i)$ es activa en el sentido de que el resto de componentes son fijadas por sus estimadores máximo verosímiles. Por definición se tiene que

$$r_{ij} = \frac{\partial M_j(\hat{\theta})}{\partial \theta_i} = \lim_{\theta_i \rightarrow \hat{\theta}_i} \frac{M_j(\hat{\theta}_1, \dots, \hat{\theta}_{i-1}, \theta_i, \hat{\theta}_{i+1}, \dots, \hat{\theta}_d) - M_j(\hat{\theta})}{\theta_i - \hat{\theta}_i} =$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{M_j(\theta^{(t)}(i)) - \hat{\theta}_j}{\theta_i^{(t)} - \hat{\theta}_i} = \lim_{t \rightarrow \infty} r_{ij}^{(t)}. \quad (3.228)$$

Como $M(\theta)$ está implícitamente definida por los resultados del algoritmo EM, todos los valores r_{ij} se pueden calcular utilizando el algoritmo EM. Los pasos del algoritmo SEM son los siguientes:

INPUT: $\hat{\theta}$ y $\theta^{(t)}$

Paso 1: Obtener $\theta^{(t+1)}$ ejecutando el algoritmo EM.

Repetir los pasos 2 y 3 para $i = 1, \dots, d$.

Paso 2: Calcular $\theta^{(t)}(i)$ y considerarlo como el estimador de θ , ejecutar una iteración del algoritmo EM para obtener $\tilde{\theta}^{(t+1)}(i)$.

Paso 3: Calcular los ratios

$$r_{ij}^{(t)} = \frac{\theta_j^{(t+1)}(i) - \hat{\theta}_j}{\theta_i^{(t)} - \hat{\theta}_i}, \quad j = 1, \dots, d \quad (3.229)$$

OUTPUT: $\theta^{(t+1)}$ y $r_{ij}^{(t)}$, $i, j = 1, \dots, d$.

Se obtiene el valor de cada r_{ij} cuando la secuencia $r_{ij}^{(t^*)}, r_{ij}^{(t^*+1)}, \dots$ se estabiliza para algún valor de t^* . En este proceso el valor t^* puede ser diferente para cada elemento r_{ij} de la matriz DM . En la práctica el criterio de parada para el cálculo de r_{ij} es que $\left| r_{ij}^{(t^*+1)} - r_{ij}^{(t^*)} \right|$ sea menor que la raíz cuadrada del criterio de parada utilizado en la aplicación del algoritmo EM.

3.3.2.2.4. Aplicación del algoritmo SEM para la imputación de la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas

Una vez obtenidos los estimadores máximo verosímiles $\hat{\pi}_1$, $\hat{\nu}_1$ y \hat{p} de π_1 , ν_2 y p respectivamente mediante el algoritmo EM descrito en el apartado 3.3.2.1, la imputación de los elementos r_{ij} , $i, j = 1, 2, 3$, de la matriz DM se obtiene aplicando de forma iterativa los pasos siguientes del algoritmo SEM:

INPUT: $\hat{\theta} = (\hat{\pi}_1, \hat{\nu}_1, \hat{p})$ y $\theta^{(t)} = (\pi_1^{(t)}, \nu_1^{(t)}, p^{(t)})$

Paso 1: Calcular $\theta^{(t+1)} = (\pi_1^{(t+1)}, \nu_1^{(t+1)}, p^{(t+1)})$ aplicando el algoritmo EM descrito anteriormente.

Paso 2: Obtener $\theta_1^{(t)} = (\pi_1^{(t)}, \hat{\nu}_1, \hat{p})$, $\theta_2^{(t)} = (\hat{\pi}_1, \nu_1^{(t)}, \hat{p})$ y $\theta_3^{(t)} = (\hat{\pi}_1, \hat{\nu}_1, p^{(t)})$. Para cada uno de ellos ejecutar la primera iteración del algoritmo EM considerando a $\theta_i^{(t)}$ como el valor inicial de θ y obtener los valores $\tilde{\theta}_1^{(t+1)}$, $\tilde{\theta}_2^{(t+1)}$ y $\tilde{\theta}_3^{(t+1)}$.

Paso 3: Calcular los ratios

$$r_{ij}^{(t)} = \frac{\tilde{\theta}_j^{(t+1)}(i) - \hat{\theta}_j}{\theta_i^{(t)} - \hat{\theta}_i}, \quad i, j = 1, 2, 3. \quad (3.230)$$

OUTPUT: $\theta^{(t+1)}$ y $r_{ij}^{(t)}$, $i, j = 1, 2, 3$.

Por tanto la aplicación de este algoritmo requiere en primer lugar el conocimiento de los estimadores máximo verosímiles de π , ν y p . Una vez imputados estos mediante el algoritmo EM descrito en 3.3.2.1, se toman los valores iniciales de $\theta^{(0)} = (\pi_1^{(0)}, \nu_1^{(0)}, p^{(0)})$, por ejemplo $\theta^{(0)} = (\pi_1^{(0)}, \nu_1^{(0)}, p^{(0)}) = (0.5, 0.5, 0.5)$, y se ejecuta una iteración del algoritmo EM obteniéndose $\theta^{(1)} = (\pi_1^{(1)}, \nu_1^{(1)}, p^{(1)})$. A continuación se obtienen los valores $\theta^{(0)}(1) = (\pi_1^{(0)}, \hat{\nu}_1, \hat{p})$, $\theta^{(0)}(2) = (\hat{\pi}_1, \nu_1^{(0)}, \hat{p})$ y $\theta^{(0)}(3) = (\hat{\pi}_1, \hat{\nu}_1, p^{(0)})$, y para cada uno de ellos se ejecuta una iteración del algoritmo EM considerando a cada $\theta^{(0)}(i)$ como el valor inicial que se toma al aplicar este algoritmo, obteniéndose los valores $\tilde{\theta}^{(1)}(1) = (\tilde{\pi}_1^{(1)}(1), \tilde{\nu}_1^{(1)}(1), \tilde{p}_1^{(1)}(1))$,

$\tilde{\theta}^{(1)}(2) = (\tilde{\pi}_1^{(1)}(2), \tilde{\nu}_1^{(1)}(2), \tilde{p}^{(1)}(2))$ y $\tilde{\theta}^{(1)}(3) = (\tilde{\pi}_1^{(1)}(3), \tilde{\nu}_1^{(1)}(3), \tilde{p}^{(1)}(3))$. A continuación se calculan los ratios $r_{ij}^{(0)}$ para $i, j = 1, 2, 3$:

$$\begin{aligned} r_{11}^{(0)} &= \frac{\tilde{\pi}_1^{(1)}(1) - \hat{\pi}_1}{\pi_1^{(0)} - \hat{\pi}_1}, & r_{12}^{(0)} &= \frac{\tilde{\nu}_1^{(1)}(1) - \hat{\nu}_1}{\nu_1^{(0)} - \hat{\nu}_1}, & r_{13}^{(0)} &= \frac{\tilde{p}^{(1)}(1) - \hat{p}}{\pi_1^{(0)} - \hat{\pi}_1}, \\ r_{21}^{(0)} &= \frac{\tilde{\pi}_1^{(1)}(2) - \hat{\pi}_1}{\nu_1^{(0)} - \hat{\nu}_1}, & r_{22}^{(0)} &= \frac{\tilde{\nu}_1^{(1)}(2) - \hat{\nu}_1}{\nu_1^{(0)} - \hat{\nu}_1}, & r_{23}^{(0)} &= \frac{\tilde{p}^{(1)}(2) - \hat{p}}{\nu_1^{(0)} - \hat{\nu}_1}, \\ r_{31}^{(0)} &= \frac{\tilde{\pi}_1^{(1)}(3) - \hat{\pi}_1}{p^{(0)} - \hat{p}}, & r_{32}^{(0)} &= \frac{\tilde{\nu}_1^{(1)}(3) - \hat{\nu}_1}{p^{(0)} - \hat{p}}, & r_{33}^{(0)} &= \frac{\tilde{p}^{(1)}(3) - \hat{p}}{p^{(0)} - \hat{p}}, \end{aligned} \quad (3.231)$$

y el proceso se repite hasta que

$$\left| r_{ij}^{(t+1)} - r_{ij}^{(t)} \right| \leq \sqrt{\delta} \quad (3.232)$$

para algún valor de t , siendo δ el valor del criterio de parada del algoritmo EM, y por tanto el número de iteraciones necesarias para imputar cada elemento de la matriz DM puede ser distinto. Una vez imputados los elementos de la matriz DM , se calcula la matriz inversa de la matriz de información de Fisher de los datos completos, I_{oc}^{-1} , como se ha visto en el apartado anterior, y finalmente aplicando la ecuación (3.221) se obtiene la matriz de varianzas y covarianzas asintóticas de los estimadores máximo verosímiles $\hat{\pi}$, $\hat{\nu}$ y \hat{p} .

3.3.3. Estudio de simulación

Para estudiar el comportamiento asintótico de los estimadores obtenidos mediante el algoritmo EM se ha realizado un estudio Monte Carlo que ha consistido en generar 10000 muestras de tamaños 100, 200, 300, 400, 500 y 1000 de distintas distribuciones multinomiales con probabilidades las que aparecen en la tabla 3.12. Como valores de la sensibilidad y especificidad del test objeto de evaluación, T_1 , se han tomado los valores $(\pi_1 = 0.90, \nu_1 = 0.85)$, y $(\pi_2 = 0.95, \nu_2 = 0.90)$ para el test de referencia, T_2 , en ambos casos valores que aparecen con cierta frecuencia en la práctica clínica. Como valores de la prevalencia de la enfermedad se han tomado 0.1 y 0.2, y como valores de las probabilidades de verificación se han tomado $(\lambda_1 = 0.90, \lambda_0 = 0.20)$ y $(\lambda_1 = 0.95, \lambda_0 = 0.25)$, con el objeto de poner de manifiesto las posibles discrepancias

que pudieran existir en el comportamiento asintótico de los estimadores. Por tanto se han generado 10000 muestras aleatorias de distintos tamaños de cuatro distribuciones multinomiales distintas. Para cada una de las muestras generadas de las cuatro distribuciones multinomiales se han aplicado el algoritmo EM para imputar la sensibilidad y especificidad del test T_1 y la prevalencia de la enfermedad, y el Principio de Información Faltante para imputar sus correspondientes errores estándares, obteniéndose también sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para cada 10000 muestras del mismo tamaño y generadas a partir de la misma distribución multinomial se ha calculado el porcentaje de intervalos de confianza que contienen al valor de la sensibilidad de T_1 , π_1 , al de la especificidad de T_1 , ν_1 , y al de la prevalencia de la enfermedad, p , obteniéndose también el intervalo de confianza promedio. Los resultados obtenidos se muestran en las tabla A.1.6.1 y A.1.6.2 del Anexo I. De los resultados obtenidos en el experimento de simulación se obtienen las siguientes conclusiones sobre el comportamiento asintótico de cada uno de los estimadores imputados:

a). Comportamiento asintótico del estimador de la sensibilidad. Con valor de la prevalencia igual a 0.1 y los tamaños muestrales utilizados la cobertura no llega al 95%, por lo que se necesitaría un tamaño muestral superior a 1000 para superar esa proporción y asegurar el nivel de confianza del 95%. Con valor de la prevalencia igual a 0.2, a partir de un tamaño muestral igual a 500 se supera la cobertura del 95%, por tanto es necesario tener al menos un tamaño muestral de 500 para asegurar que el 95% de los intervalos de confianza, al 95% de confianza, que se calculan contienen al verdadero valor de la sensibilidad del test diagnóstico. Puede observarse también que las probabilidades de verificación elegidas no ponen de manifiesto ninguna discrepancia en el comportamiento de los estimadores, siendo esta debida a los valores de la prevalencia y a los tamaños muestrales.

b). Comportamiento asintótico del estimador de la especificidad. Con los valores utilizados de prevalencia y de probabilidades de verificación, a partir de un tamaño muestral igual a 100 se supera el 95% de cobertura. Por tanto, al menos el 95% de los intervalos de confianza, al 95% de confianza, que se han calculado con muestras de tamaño mínimo igual a 100 contienen al verdadero valor de la especificidad del test diagnóstico.

c). Comportamiento asintótico del estimador de la prevalencia. Al igual que ocurre con el estimador de la especificidad, a partir de un tamaño muestral igual a 100 se supera, en todos los casos, el 95% de cobertura. Así, como mínimo el 95% de los intervalos de confianza, al 95% de confianza, que se han calculado con muestras de tamaño igual o superior a 100 contienen al verdadero valor de la prevalencia de la enfermedad.



Anexo I

Resultados de los estudios de simulación

Tabla A.1.1.1. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$VPP_1 = 0.25 \quad VPP_2 = 0.25$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0016	0.0113	0.0271	0.0015	0.0118	0.0341
100	0.0012	0.0118	0.0375	0.0016	0.0198	0.0488
500	0.0048	0.0375	0.0847	0.0069	0.0425	0.0938
1000	0.0086	0.0463	0.0953	0.0082	0.0457	0.0929
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.4286 \quad VPP_2 = 0.4286$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0043	0.0248	0.0564	0.0047	0.0309	0.0669
100	0.0065	0.0350	0.0772	0.0068	0.0427	0.0876
500	0.0096	0.0456	0.0921	0.0101	0.0467	0.0958
1000	0.0099	0.0487	0.0977	0.0105	0.0497	0.1000

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.1.2. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$VPP_1 = 0.25 \quad VPP_2 = 0.3571$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0052	0.0329	0.0702	0.0098	0.0470	0.0973
100	0.0149	0.0758	0.1473	0.0279	0.1162	0.2110
500	0.2251	0.4727	0.6069	0.3570	0.6153	0.7331
1000	0.5488	0.7794	0.8656	0.7372	0.8998	0.9458
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.4286 \quad VPP_2 = 0.5556$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0153	0.0658	0.1215	0.0272	0.0938	0.1637
100	0.0479	0.1434	0.2280	0.0621	0.1830	0.2808
500	0.3261	0.5659	0.6851	0.4790	0.7158	0.8110
1000	0.6575	0.8490	0.9111	0.8372	0.9433	0.9696

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.1.3. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$VPP_1 = 0.25 \quad VPP_2 = 0.2742$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0009	0.0087	0.0236	0.0012	0.0097	0.0326
100	0.0012	0.0110	0.0316	0.0011	0.0205	0.0534
500	0.0093	0.0608	0.1265	0.0189	0.0795	0.1527
1000	0.0270	0.1134	0.1983	0.0446	0.1488	0.2405
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.4286 \quad VPP_2 = 0.4595$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0044	0.0254	0.0549	0.0066	0.0323	0.0702
100	0.0070	0.0384	0.0808	0.0094	0.0477	0.0979
500	0.0227	0.0894	0.1576	0.0291	0.1090	0.1855
1000	0.0421	0.1366	0.2193	0.0589	0.1774	0.2795

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.1.4. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$VPP_1 = 0.25 \quad VPP_2 = 0.3864$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0067	0.0402	0.0837	0.0145	0.0675	0.1329
100	0.0242	0.1093	0.1987	0.0443	0.1763	0.2943
500	0.4666	0.7388	0.8374	0.6661	0.8618	0.9236
1000	0.8615	0.9623	0.9837	0.9642	0.9937	0.9978
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.4286 \quad VPP_2 = 0.5862$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0211	0.0826	0.1473	0.0405	0.1348	0.2209
100	0.0725	0.1978	0.3068	0.1088	0.2663	0.3888
500	0.5808	0.7937	0.8732	0.7580	0.9107	0.9526
1000	0.9198	0.9779	0.9912	0.9813	0.9963	0.9987

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.1.5. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$VPP_1 = 0.3571 \quad VPP_2 = 0.3571$						
$p = 0.1$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0017	0.0155	0.0357	0.0038	0.0208	0.0474
100	0.0039	0.0200	0.0450	0.0041	0.0254	0.0661
500	0.0077	0.0451	0.0929	0.0080	0.0434	0.0935
1000	0.0083	0.0478	0.0949	0.0092	0.0487	0.0994
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.5556 \quad VPP_2 = 0.5556$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0057	0.0325	0.0631	0.0084	0.0361	0.0792
100	0.0095	0.0411	0.0848	0.0108	0.0471	0.0963
500	0.0125	0.0512	0.0995	0.0121	0.0539	0.1025
1000	0.0113	0.0502	0.0982	0.0079	0.0476	0.0978

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.1.6. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$VPP_1 = 0.3571 \quad VPP_2 = 0.3864$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0016	0.0129	0.0301	0.0040	0.0204	0.0448
100	0.0037	0.0222	0.0523	0.0037	0.0275	0.0672
500	0.0115	0.0580	0.1162	0.0163	0.0705	0.1411
1000	0.0222	0.0886	0.1594	0.0315	0.1106	0.1913
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.5556 \quad VPP_2 = 0.5862$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0051	0.0288	0.0592	0.0082	0.0382	0.0806
100	0.0089	0.0424	0.0863	0.0100	0.0486	0.0947
500	0.0180	0.0787	0.1381	0.0230	0.0841	0.1505
1000	0.0306	0.1068	0.1790	0.0407	0.1235	0.2004

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.1.7. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.85 \quad v_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad v_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$VPP_1 = 0.2742 \quad VPP_2 = 0.2742$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0009	0.0084	0.0201	0.0010	0.0093	0.0272
100	0.0006	0.0089	0.0268	0.0019	0.0151	0.0418
500	0.0036	0.0341	0.0796	0.0047	0.0382	0.0820
1000	0.0071	0.0403	0.0852	0.0086	0.0437	0.0947
$\pi_1 = 0.85 \quad v_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad v_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.4595 \quad VPP_2 = 0.4595$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0029	0.0202	0.0503	0.0056	0.0295	0.0665
100	0.0052	0.0264	0.0672	0.0060	0.0360	0.0759
500	0.0075	0.0424	0.0923	0.0083	0.0461	0.0956
1000	0.0073	0.0447	0.0915	0.0079	0.0478	0.0971

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad v_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad v_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.1.8. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$VPP_1 = 0.2742 \quad VPP_2 = 0.3864$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0061	0.0274	0.0679	0.0100	0.0513	0.1053
100	0.0186	0.0845	0.1684	0.0301	0.1343	0.2477
500	0.3492	0.6168	0.7363	0.5193	0.7578	0.8484
1000	0.7443	0.9007	0.9463	0.8832	0.9642	0.9817
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.4595 \quad VPP_2 = 0.5862$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0157	0.0660	0.1225	0.0275	0.0961	0.1676
100	0.0502	0.1533	0.2461	0.0705	0.2084	0.3196
500	0.4240	0.6739	0.7775	0.5844	0.7984	0.8758
1000	0.8050	0.9322	0.9639	0.9167	0.9801	0.9911

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.1.9. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$VPP_1 = 0.3864 \quad VPP_2 = 0.3864$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0009	0.0114	0.0295	0.0024	0.0159	0.0393
100	0.0019	0.0165	0.0402	0.0034	0.0221	0.0554
500	0.0045	0.0383	0.0872	0.0067	0.0411	0.0855
1000	0.0084	0.0435	0.0884	0.0086	0.0470	0.0928
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.5862 \quad VPP_2 = 0.5862$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0036	0.0247	0.0534	0.0071	0.0325	0.0700
100	0.0083	0.0381	0.0758	0.0090	0.0438	0.0898
500	0.0087	0.0489	0.1000	0.0087	0.0485	0.0951
1000	0.0091	0.0471	0.0947	0.0105	0.0454	0.0945

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.1.10. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los valores predictivos positivos de dos test binarios.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$VPP_1 = 0.3571 \quad VPP_2 = 0.2742$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0037	0.0244	0.0540	0.0062	0.0373	0.0838
100	0.0090	0.0535	0.1149	0.0157	0.0838	0.1626
500	0.1394	0.3449	0.4791	0.2254	0.4538	0.5853
1000	0.3706	0.6223	0.7354	0.4134	0.6580	0.7670
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$VPP_1 = 0.5556 \quad VPP_2 = 0.4595$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0101	0.0487	0.1007	0.0185	0.0735	0.1331
100	0.0313	0.1066	0.1813	0.0398	0.1313	0.2137
500	0.1885	0.3981	0.5314	0.2731	0.5113	0.6340
1000	0.4312	0.6710	0.7781	0.4740	0.7076	0.8051

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad VPP_1 = P(D = 1 | T_1 = 1), \quad VPP_2 = P(D = 1 | T_2 = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.1. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 3 \quad \mathcal{G}_2 = 3$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0.0001	0	0	0.0007
100	0	0	0.0004	0	0.0017	0.0163
500	0.0013	0.0197	0.0617	0.0064	0.0434	0.0939
1000	0.0035	0.0395	0.0876	0.0078	0.0449	0.0927
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 3 \quad \mathcal{G}_2 = 3$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0.0001	0.0001	0	0	0.0024
100	0	0.0002	0.0027	0	0.0031	0.0287
500	0.0024	0.0303	0.0703	0.0049	0.0380	0.0887
1000	0.0061	0.0408	0.0880	0.0084	0.0493	0.0982

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1 / (1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2 / (1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.2. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 3 \quad \mathcal{G}_2 = 5$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0006
100	0	0	0.0006	0	0.0015	0.0352
500	0.0243	0.2498	0.4657	0.2299	0.5539	0.7023
1000	0.3605	0.7126	0.8353	0.6786	0.8879	0.9409
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 3 \quad \mathcal{G}_2 = 5$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0.0001	0	0	0.0011
100	0	0	0.0028	0	0.0052	0.0643
500	0.0700	0.3974	0.5910	0.3019	0.6384	0.7733
1000	0.5213	0.8115	0.8990	0.7856	0.9389	0.9713

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1 / (1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2 / (1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.3. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 3 \quad \mathcal{G}_2 = 3.4$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.001
100	0	0.0001	0.0012	0	0.0023	0.0188
500	0.0031	0.0425	0.0999	0.0156	0.0836	0.1535
1000	0.0225	0.1002	0.1781	0.0474	0.1486	0.2363
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 3 \quad \mathcal{G}_2 = 3.4$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0029
100	0	0.0001	0.0039	0	0.0065	0.0370
500	0.0057	0.0577	0.1292	0.0199	0.0976	0.1750
1000	0.0317	0.1223	0.2116	0.0559	0.1709	0.2692

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1 / (1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2 / (1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.4. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 3 \quad \mathcal{G}_2 = 5.67$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0003
100	0	0	0.0007	0	0.0058	0.0684
500	0.0976	0.5173	0.7326	0.5401	0.8293	0.9142
1000	0.7434	0.9396	0.9761	0.9518	0.9921	0.9973
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 3 \quad \mathcal{G}_2 = 5.67$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0012
100	0	0	0.0057	0	0.0150	0.1238
500	0.2562	0.6868	0.8341	0.6440	0.8810	0.9391
1000	0.8593	0.9705	0.9875	0.9754	0.9956	0.9982

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1 / (1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2 / (1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.5. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 5 \quad \mathcal{G}_2 = 5$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0.0004	0.0050
500	0.0004	0.0114	0.0462	0.0045	0.0324	0.0808
1000	0.0029	0.0312	0.0823	0.0068	0.0450	0.0910
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 5 \quad \mathcal{G}_2 = 5$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0001	0	0.0002	0.0050
500	0.0005	0.0203	0.0678	0.0025	0.0318	0.0775
1000	0.0038	0.0363	0.0840	0.0056	0.0402	0.0868

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1 / (1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2 / (1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.6. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 5 \quad \mathcal{G}_2 = 5.67$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0.0001	0.0037
500	0.0007	0.0243	0.0744	0.0104	0.0639	0.1317
1000	0.0108	0.0743	0.1532	0.0278	0.1161	0.2008
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 5 \quad \mathcal{G}_2 = 5.67$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0002	0	0.0006	0.0069
500	0.0014	0.0380	0.0999	0.0088	0.0687	0.1317
1000	0.0143	0.0828	0.1583	0.0262	0.1146	0.1994

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1 / (1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2 / (1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.7. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 3.4 \quad \mathcal{G}_2 = 3.4$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0.0003
100	0	0	0.0005	0	0.0005	0.0110
500	0	0.0147	0.0537	0.0049	0.0397	0.0855
1000	0.0052	0.0353	0.0802	0.0063	0.0417	0.0912
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 3.4 \quad \mathcal{G}_2 = 3.4$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0.0011
100	0	0.0001	0.0023	0	0.0026	0.0238
500	0.0019	0.0299	0.0741	0.0050	0.0361	0.0887
1000	0.0056	0.0394	0.0883	0.0088	0.0493	0.0999

$$\pi_1 = P(T_1 = 1|D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0|D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1|D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0|D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1/(1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2/(1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.8. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 3.4 \quad \mathcal{G}_2 = 5.67$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0.0001	0.0007	0	0.0017	0.0382
500	0.0525	0.3899	0.6315	0.3656	0.6952	0.8175
1000	0.5902	0.8681	0.9364	0.8542	0.9630	0.9840
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 3.4 \quad \mathcal{G}_2 = 5.67$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0010
100	0	0	0.0024	0	0.0033	0.0716
500	0.1525	0.5452	0.7211	0.4294	0.7430	0.8523
1000	0.7088	0.9131	0.9603	0.8823	0.9699	0.9867

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1 / (1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2 / (1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.9. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 5.67 \quad \mathcal{G}_2 = 5.67$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0	0.0024
500	0	0.0103	0.0467	0.0030	0.0325	0.0802
1000	0.0022	0.0317	0.0768	0.0055	0.0399	0.0901
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 5.67 \quad \mathcal{G}_2 = 5.67$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0.0002	0.0058
500	0.0003	0.0173	0.0603	0.0024	0.0337	0.0810
1000	0.0037	0.0358	0.0831	0.0046	0.0416	0.0894

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1 / (1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2 / (1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.2.10. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las razones de verosimilitudes cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\mathcal{G}_1 = 5 \quad \mathcal{G}_2 = 3.4$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0001
100	0	0	0.0001	0	0.0005	0.0208
500	0.0123	0.1633	0.3475	0.1193	0.3790	0.5351
1000	0.2057	0.5336	0.6917	0.4320	0.7218	0.8219
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\mathcal{G}_1 = 5 \quad \mathcal{G}_2 = 3.4$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0004
100	0	0	0.0006	0	0.0018	0.0358
500	0.0305	0.2484	0.4265	0.1447	0.4260	0.5909
1000	0.2969	0.6144	0.7539	0.5165	0.7769	0.8660

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \mathcal{G}_1 = \pi_1 / (1 - \nu_1), \quad \mathcal{G}_2 = \pi_2 / (1 - \nu_2), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.3.1. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.33 \quad \nu_2 = 0.33$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0.0001	0	0	0.0001
100	0	0	0.0013	0	0.0005	0.0083
500	0.0012	0.0247	0.0702	0.0034	0.0294	0.0757
1000	0.0036	0.0346	0.0829	0.0063	0.0404	0.0916
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\tau_1 = 0.75 \quad \tau_2 = 0.75$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0.0001	0	0	0.0006
100	0	0	0.0060	0	0.0011	0.0192
500	0.0015	0.0270	0.0763	0.0030	0.0358	0.0853
1000	0.0044	0.0394	0.0826	0.0056	0.0411	0.0882

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \nu_1 = p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), \quad \nu_2 = p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.3.2. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.33 \quad \nu_2 = 0.56$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0002
100	0	0	0.0023	0	0.0003	0.0206
500	0.0467	0.3391	0.5272	0.1662	0.5186	0.6852
1000	0.4073	0.7328	0.8438	0.6438	0.8758	0.9342
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\nu_1 = 0.75 \quad \nu_2 = 1.25$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0003
100	0	0	0.0078	0	0.0007	0.0412
500	0.0894	0.4348	0.6181	0.2411	0.6135	0.7640
1000	0.5216	0.8159	0.9008	0.7685	0.9338	0.9700

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \nu_1 = p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), \quad \nu_2 = p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.3.3. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.33 \quad \nu_2 = 0.38$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0002
100	0	0	0.0012	0	0.0001	0.0103
500	0.0019	0.0383	0.1042	0.0084	0.0690	0.1408
1000	0.0173	0.0957	0.1738	0.0338	0.1340	0.2266
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\nu_1 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0005
100	0	0.0001	0.0076	0	0.0012	0.0205
500	0.0051	0.0578	0.1236	0.0145	0.0885	0.1686
1000	0.0227	0.1141	0.2009	0.0432	0.1585	0.2604

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \nu_1 = p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), \quad \nu_2 = p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.3.4. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.33 \quad \nu_2 = 0.63$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0001
100	0	0	0.0050	0	0.0004	0.0422
500	0.1601	0.6197	0.7834	0.4399	0.8103	0.9046
1000	0.7697	0.9467	0.9771	0.9380	0.9891	0.9955
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\nu_1 = 0.75 \quad \nu_2 = 1.42$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0.0003
100	0	0	0.0149	0	0.0021	0.0847
500	0.2499	0.7020	0.8425	0.5603	0.8706	0.9403
1000	0.8577	0.9715	0.9897	0.9708	0.9963	0.9983

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \nu_1 = p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), \quad \nu_2 = p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.3.5. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.56 \quad \nu_2 = 0.56$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0	0.0013
500	0.0003	0.0155	0.0559	0.0006	0.0225	0.0656
1000	0.0027	0.0325	0.0813	0.0034	0.0359	0.0849
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\nu_1 = 1.25 \quad \nu_2 = 1.25$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0004	0	0	0.0033
500	0.0004	0.0198	0.0629	0.0010	0.0268	0.0780
1000	0.0033	0.0321	0.0797	0.0047	0.0393	0.0908

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \nu_1 = p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), \quad \nu_2 = p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.3.6. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.56 \quad \nu_2 = 0.63$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0	0.0009
500	0.0005	0.0257	0.0805	0.0029	0.0479	0.1119
1000	0.0081	0.0738	0.1467	0.0173	0.0978	0.1767
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\nu_1 = 1.25 \quad \nu_2 = 1.42$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0007	0	0	0.0032
500	0.0007	0.0291	0.0853	0.0035	0.0509	0.1178
1000	0.0111	0.0759	0.1520	0.0204	0.1052	0.1883

$$\begin{aligned} \pi_1 &= P(T_1 = 1 | D = 1), & \nu_1 &= P(T_1 = 0 | D = 0), & \pi_2 &= P(T_2 = 1 | D = 1), & \nu_2 &= P(T_2 = 0 | D = 0), \\ p &= P(D = 1), & \nu_1 &= p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), & \nu_2 &= p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)), \\ \lambda_{11} &= P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), & \lambda_{10} &= P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), & \lambda_{01} &= P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \\ \lambda_{00} &= P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0). \end{aligned}$$

Tabla A.1.3.7. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.38 \quad \nu_2 = 0.38$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0008	0	0.0001	0.0055
500	0.0001	0.0197	0.0602	0.0020	0.0287	0.0742
1000	0.0029	0.0336	0.0816	0.0060	0.0378	0.0853
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\nu_1 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0.0002
100	0	0	0.0050	0	0.0006	0.0133
500	0.0015	0.0255	0.0708	0.0032	0.0331	0.0779
1000	0.0043	0.0383	0.0864	0.0049	0.0426	0.0917

$$\begin{aligned} \pi_1 &= P(T_1 = 1 | D = 1), & \nu_1 &= P(T_1 = 0 | D = 0), & \pi_2 &= P(T_2 = 1 | D = 1), & \nu_2 &= P(T_2 = 0 | D = 0), \\ p &= P(D = 1), & \nu_1 &= p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), & \nu_2 &= p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)), \\ \lambda_{11} &= P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), & \lambda_{10} &= P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), & \lambda_{01} &= P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \\ \lambda_{00} &= P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0). \end{aligned}$$

Tabla A.1.3.8. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.38 \quad \nu_2 = 0.63$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0029	0	0	0.0224
500	0.1182	0.5059	0.6857	0.2874	0.6825	0.8172
1000	0.6386	0.8799	0.9403	0.8326	0.9606	0.9839
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\nu_1 = 0.85 \quad \nu_2 = 1.42$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0076	0	0.0012	0.0459
500	0.1658	0.5656	0.7274	0.3557	0.7207	0.8405
1000	0.7130	0.9114	0.9556	0.8710	0.9697	0.9874

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \nu_1 = p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), \quad \nu_2 = p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.3.9. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.63 \quad \nu_2 = 0.63$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0	0.0008
500	0.0001	0.0148	0.0566	0.0007	0.0219	0.0667
1000	0.0025	0.0304	0.0734	0.0040	0.0384	0.0863
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\nu_1 = 1.42 \quad \nu_2 = 1.42$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0002	0	0.0001	0.0013
500	0.0004	0.0169	0.0580	0.0012	0.0238	0.0694
1000	0.0022	0.0323	0.0778	0.0049	0.0363	0.0873

$$\begin{aligned} \pi_1 &= P(T_1 = 1 | D = 1), & \nu_1 &= P(T_1 = 0 | D = 0), & \pi_2 &= P(T_2 = 1 | D = 1), & \nu_2 &= P(T_2 = 0 | D = 0), \\ p &= P(D = 1), & \nu_1 &= p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), & \nu_2 &= p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)), \\ \lambda_{11} &= P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), & \lambda_{10} &= P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), & \lambda_{01} &= P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \\ \lambda_{00} &= P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0). \end{aligned}$$

Tabla A.1.3.10. Resultados del estudio de simulación de la comparación de las odds a posteriori cuando los dos tests diagnósticos presentan resultados positivos.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\nu_1 = 0.56 \quad \nu_2 = 0.38$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0012	0	0	0.0105
500	0.0305	0.2416	0.4126	0.0851	0.3615	0.5236
1000	0.2561	0.5648	0.7084	0.4083	0.7091	0.8193
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\nu_1 = 1.25 \quad \nu_2 = 0.85$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0.0047	0	0.0002	0.0218
500	0.0449	0.2867	0.4557	0.1085	0.4166	0.5853
1000	0.3174	0.6305	0.7642	0.4917	0.7770	0.8713

$$\begin{aligned} \pi_1 &= P(T_1 = 1 | D = 1), & \nu_1 &= P(T_1 = 0 | D = 0), & \pi_2 &= P(T_2 = 1 | D = 1), & \nu_2 &= P(T_2 = 0 | D = 0), \\ p &= P(D = 1), & \nu_1 &= p\pi_1 / ((1-p)(1-\nu_1)), & \nu_2 &= p\pi_2 / ((1-p)(1-\nu_2)), \\ \lambda_{11} &= P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), & \lambda_{10} &= P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), & \lambda_{01} &= P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \\ \lambda_{00} &= P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0). \end{aligned}$$

Tabla A.1.4.1. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.25 \quad R_2 = 0.25$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0034	0.0247	0.0545	0.0060	0.0320	0.0686
100	0.0049	0.0321	0.0728	0.0058	0.0429	0.0888
500	0.0096	0.0453	0.0902	0.0107	0.0512	0.1000
1000	0.0117	0.0485	0.1035	0.0100	0.0462	0.0955
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.25 \quad R_2 = 0.25$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0073	0.0319	0.0668	0.0073	0.0399	0.0841
100	0.0105	0.0449	0.0878	0.0113	0.0484	0.0934
500	0.0100	0.0488	0.1010	0.0103	0.0496	0.0950
1000	0.0094	0.0494	0.0974	0.0098	0.0512	0.1029

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.4.2. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.25 \quad R_2 = 0.16$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0198	0.0814	0.1456	0.0330	0.1148	0.1979
100	0.0664	0.1941	0.2884	0.1000	0.2548	0.3672
500	0.5737	0.7863	0.8681	0.6970	0.8734	0.9282
1000	0.8999	0.9716	0.9871	0.9651	0.9921	0.9967
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.25 \quad R_2 = 0.17$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0179	0.0764	0.1323	0.0313	0.1015	0.1767
100	0.0527	0.1492	0.2332	0.0755	0.1936	0.2920
500	0.3413	0.5782	0.6966	0.4817	0.7199	0.8135
1000	0.6745	0.8587	0.9160	0.8533	0.9533	0.9774

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.4.3. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.25 \quad R_2 = 0.24$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0043	0.0248	0.0533	0.0060	0.0328	0.0699
100	0.0053	0.0315	0.0685	0.0064	0.0374	0.0838
500	0.0105	0.0515	0.1000	0.0131	0.0600	0.1148
1000	0.0137	0.0638	0.1223	0.0177	0.0704	0.1322
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.25 \quad R_2 = 0.23$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0064	0.0306	0.0664	0.0089	0.0389	0.0815
100	0.0101	0.0433	0.0834	0.0098	0.0511	0.1036
500	0.0217	0.0825	0.1444	0.0260	0.0946	0.1649
1000	0.0350	0.1186	0.1984	0.0469	0.1448	0.2317

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.4.4. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.25 \quad R_2 = 0.15$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0219	0.0884	0.162	0.0456	0.1433	0.2350
100	0.0812	0.2279	0.3455	0.1248	0.3065	0.4290
500	0.7148	0.8846	0.9361	0.8284	0.9413	0.9703
1000	0.9734	0.9949	0.9978	0.9920	0.9991	0.9998
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.25 \quad R_2 = 0.15$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0264	0.0941	0.1610	0.0499	0.1469	0.2343
100	0.0842	0.2150	0.3193	0.1200	0.2844	0.4059
500	0.5929	0.8003	0.8720	0.7668	0.9104	0.9523
1000	0.9208	0.9782	0.9893	0.9816	0.9974	0.9991

$$\pi_1 = P(T_1 = 1|D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0|D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1|D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0|D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.4.5. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.16 \quad R_2 = 0.16$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0032	0.0207	0.0492	0.0036	0.0256	0.0617
100	0.0065	0.0299	0.0644	0.0074	0.0408	0.0820
500	0.0082	0.0448	0.0934	0.0103	0.0472	0.0973
1000	0.0098	0.0489	0.0985	0.0115	0.0503	0.0998
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.17 \quad R_2 = 0.17$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0043	0.0274	0.058	0.0070	0.0362	0.0770
100	0.0108	0.0412	0.0821	0.0121	0.0463	0.0923
500	0.0126	0.0511	0.1041	0.0106	0.0502	0.1013
1000	0.0097	0.0522	0.1023	0.0108	0.0494	0.0966

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.4.6. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.16 \quad R_2 = 0.15$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0015	0.0191	0.0434	0.0040	0.0271	0.0627
100	0.0046	0.0292	0.0631	0.0059	0.0357	0.0823
500	0.0115	0.0514	0.1064	0.0138	0.0590	0.1135
1000	0.0173	0.0734	0.1346	0.0209	0.0818	0.1462
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.17 \quad R_2 = 0.15$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0055	0.0286	0.0607	0.0070	0.0379	0.0774
100	0.0093	0.0449	0.0905	0.0130	0.0536	0.1068
500	0.0229	0.0896	0.1556	0.0308	0.0982	0.1713
1000	0.0385	0.1351	0.2166	0.0551	0.1635	0.2518

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.4.7. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.24 \quad R_2 = 0.24$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0035	0.0205	0.0464	0.0053	0.0290	0.0642
100	0.0030	0.0253	0.0631	0.0067	0.0377	0.0807
500	0.0078	0.0469	0.0974	0.0094	0.0463	0.0929
1000	0.0110	0.0487	0.0966	0.0097	0.0456	0.0911
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.23 \quad R_2 = 0.23$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0053	0.0258	0.0557	0.0070	0.0363	0.0757
100	0.0060	0.0338	0.0743	0.0068	0.0406	0.0829
500	0.0094	0.0486	0.0946	0.0100	0.0475	0.0969
1000	0.0093	0.0533	0.1000	0.0102	0.0507	0.1000

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.4.8. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.24 \quad R_2 = 0.15$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0159	0.0743	0.1434	0.0300	0.1197	0.2027
100	0.0685	0.1968	0.3051	0.0961	0.2570	0.3784
500	0.6407	0.8333	0.9004	0.7445	0.9000	0.9444
1000	0.9455	0.9867	0.9945	0.9803	0.9961	0.9989
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.23 \quad R_2 = 0.15$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0169	0.0734	0.1297	0.0323	0.1069	0.1806
100	0.0516	0.1630	0.2556	0.0746	0.1996	0.3040
500	0.4221	0.6558	0.7670	0.5531	0.7757	0.8591
1000	0.7850	0.9156	0.9536	0.9075	0.9747	0.9885

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.4.9. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.15 \quad R_2 = 0.15$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0015	0.0152	0.0386	0.0043	0.0272	0.0613
100	0.0051	0.0254	0.0548	0.0050	0.0332	0.0744
500	0.0074	0.0412	0.0878	0.0065	0.0459	0.0900
1000	0.0096	0.0490	0.0976	0.0089	0.0508	0.1012
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.15 \quad R_2 = 0.15$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0038	0.0216	0.0503	0.0053	0.0291	0.0674
100	0.0070	0.0325	0.0742	0.0081	0.0386	0.0861
500	0.0103	0.0489	0.0938	0.0106	0.0500	0.0968
1000	0.0098	0.0521	0.1037	0.0096	0.0477	0.0958

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.4.10. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $L = L' = 1$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$R_1 = 0.16 \quad R_2 = 0.24$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0131	0.0662	0.1295	0.0247	0.1000	0.1764
100	0.0489	0.1583	0.2546	0.0813	0.2163	0.3264
500	0.4682	0.7013	0.8007	0.5879	0.8004	0.8753
1000	0.8335	0.9400	0.9709	0.9192	0.9770	0.9906
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$R_1 = 0.17 \quad R_2 = 0.23$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0110	0.0550	0.1055	0.0194	0.0735	0.1335
100	0.0325	0.1114	0.1791	0.0424	0.1337	0.2153
500	0.1901	0.3898	0.5133	0.2758	0.5058	0.6252
1000	0.4194	0.6543	0.7608	0.5850	0.7888	0.8691

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad R_1 = Lp(1 - \pi_1) + L'(1 - p)(1 - \nu_1), \quad R_2 = Lp(1 - \pi_2) + L'(1 - p)(1 - \nu_2),$$

$$\lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0), \quad \lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1),$$

$$\lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.1. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.26 \quad \kappa_2(0.5) = 0.26$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0013	0.0121	0.0270	0.0014	0.0124	0.0340
100	0.0018	0.0138	0.0387	0.0025	0.0209	0.0550
500	0.0079	0.0417	0.0853	0.0070	0.0423	0.0891
1000	0.0085	0.0481	0.0984	0.0103	0.0532	0.0999
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.39 \quad \kappa_2(0.5) = 0.39$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0056	0.0269	0.0577	0.0058	0.0320	0.0682
100	0.0068	0.0376	0.0802	0.0076	0.0407	0.0836
500	0.0097	0.0492	0.1000	0.0118	0.0485	0.0980
1000	0.0110	0.0479	0.0963	0.0092	0.0530	0.0994

$$\pi_1 = P(T_1 = 1|D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0|D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1|D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0|D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1-\nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1))}{(p-0.5)(\nu_1 - p(\pi_1 + \nu_1 - 1)) + 0.5(1-p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1-\nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1))}{(p-0.5)(\nu_2 - p(\pi_2 + \nu_2 - 1)) + 0.5(1-p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.2. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.26 \quad \kappa_2(0.5) = 0.40$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0040	0.0258	0.0594	0.0077	0.0397	0.0878
100	0.0117	0.0631	0.1278	0.0213	0.0967	0.1777
500	0.1407	0.3346	0.4564	0.2388	0.4646	0.5941
1000	0.3482	0.5934	0.7083	0.5352	0.7667	0.8491
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.39 \quad \kappa_2(0.5) = 0.53$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0111	0.0509	0.0999	0.0179	0.0727	0.1281
100	0.0317	0.1009	0.1688	0.0425	0.1269	0.2092
500	0.1570	0.3448	0.4674	0.2532	0.4740	0.6017
1000	0.3645	0.5942	0.7084	0.5498	0.7719	0.8568

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1 - \nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_1 - p(\pi_1 + \nu_1 - 1)) + 0.5(1 - p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1 - \nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_2 - p(\pi_2 + \nu_2 - 1)) + 0.5(1 - p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.3. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.26 \quad \kappa_2(0.5) = 0.31$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0017	0.0112	0.0284	0.0022	0.0132	0.0334
100	0.0019	0.0126	0.0358	0.0029	0.0219	0.0562
500	0.0157	0.0801	0.1496	0.0279	0.1004	0.1759
1000	0.0369	0.1297	0.2135	0.0582	0.1762	0.2755
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.39 \quad \kappa_2(0.5) = 0.45$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0043	0.0253	0.0559	0.0062	0.0357	0.0762
100	0.0067	0.0379	0.0832	0.0122	0.0564	0.1076
500	0.0352	0.1171	0.1959	0.0517	0.1578	0.2453
1000	0.0751	0.2022	0.3092	0.1114	0.2698	0.3852

$$\pi_1 = P(T_1 = 1|D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0|D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1|D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0|D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1 - \nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_1 - p(\pi_1 + \nu_1 - 1)) + 0.5(1 - p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1 - \nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_2 - p(\pi_2 + \nu_2 - 1)) + 0.5(1 - p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.4. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.75 \quad v_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad v_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.26 \quad \kappa_2(0.5) = 0.46$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0052	0.0353	0.0721	0.0096	0.0586	0.1165
100	0.0204	0.0963	0.1784	0.0412	0.1636	0.2657
500	0.3588	0.6213	0.7398	0.5656	0.7921	0.8739
1000	0.7465	0.9056	0.948	0.9168	0.9798	0.9903
$\pi_1 = 0.75 \quad v_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad v_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.39 \quad \kappa_2(0.5) = 0.60$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0171	0.0670	0.1256	0.0318	0.1095	0.1911
100	0.0606	0.1662	0.2575	0.0941	0.2399	0.3534
500	0.4635	0.6963	0.7940	0.6667	0.8506	0.9131
1000	0.8284	0.9405	0.9675	0.9555	0.9888	0.9957

$$\pi_1 = P(T_1 = 1|D = 1), \quad v_1 = P(T_1 = 0|D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1|D = 1), \quad v_2 = P(T_2 = 0|D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1-v_1 + p(\pi_1 + v_1 - 1))}{(p-0.5)(v_1 - p(\pi_1 + v_1 - 1)) + 0.5(1-p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1-v_2 + p(\pi_2 + v_2 - 1))}{(p-0.5)(v_2 - p(\pi_2 + v_2 - 1)) + 0.5(1-p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.5. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.40 \quad \kappa_2(0.5) = 0.40$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0018	0.0122	0.0293	0.0023	0.0145	0.0375
100	0.0020	0.0154	0.0453	0.0036	0.0271	0.0610
500	0.0074	0.0453	0.0958	0.0094	0.0445	0.0918
1000	0.0112	0.0495	0.1005	0.0091	0.0461	0.0918
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.75 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.53 \quad \kappa_2(0.5) = 0.53$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0035	0.0212	0.0497	0.0062	0.0335	0.0740
100	0.0083	0.0410	0.0819	0.0085	0.0443	0.0887
500	0.0117	0.0501	0.1015	0.0117	0.0529	0.1001
1000	0.0101	0.0491	0.0971	0.0105	0.0505	0.0967

$$\pi_1 = P(T_1 = 1|D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0|D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1|D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0|D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1-\nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1))}{(p-0.5)(\nu_1 - p(\pi_1 + \nu_1 - 1)) + 0.5(1-p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1-\nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1))}{(p-0.5)(\nu_2 - p(\pi_2 + \nu_2 - 1)) + 0.5(1-p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.6. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.40 \quad \kappa_2(0.5) = 0.46$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0007	0.0089	0.0235	0.0022	0.0164	0.0398
100	0.0018	0.0167	0.0414	0.0048	0.0305	0.0708
500	0.0172	0.0795	0.1469	0.0271	0.1008	0.1709
1000	0.0344	0.1217	0.2008	0.0557	0.1676	0.2619
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.53 \quad \kappa_2(0.5) = 0.60$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0031	0.0161	0.0467	0.0060	0.0363	0.0735
100	0.0081	0.0433	0.0885	0.0153	0.0594	0.1115
500	0.0393	0.1233	0.2001	0.0523	0.1568	0.2455
1000	0.0701	0.1976	0.2961	0.1132	0.2712	0.3828

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1 - \nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_1 - p(\pi_1 + \nu_1 - 1)) + 0.5(1 - p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1 - \nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_2 - p(\pi_2 + \nu_2 - 1)) + 0.5(1 - p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.7. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.31 \quad \kappa_2(0.5) = 0.31$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0008	0.0071	0.0209	0.0005	0.0080	0.0247
100	0.0012	0.0090	0.0263	0.0011	0.0158	0.0445
500	0.0049	0.0364	0.0835	0.0068	0.0411	0.0912
1000	0.0098	0.0472	0.0974	0.0092	0.0477	0.0944
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.45 \quad \kappa_2(0.5) = 0.45$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0025	0.0198	0.0473	0.0041	0.0243	0.0612
100	0.0036	0.0272	0.0641	0.0061	0.0378	0.0792
500	0.0095	0.0476	0.0940	0.0091	0.0508	0.1020
1000	0.0088	0.0475	0.0975	0.0088	0.0484	0.1007

$$\pi_1 = P(T_1 = 1|D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0|D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1|D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0|D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1-\nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1))}{(p-0.5)(\nu_1 - p(\pi_1 + \nu_1 - 1)) + 0.5(1-p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1-\nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1))}{(p-0.5)(\nu_2 - p(\pi_2 + \nu_2 - 1)) + 0.5(1-p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.8. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.31 \quad \kappa_2(0.5) = 0.46$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0033	0.0242	0.0543	0.0078	0.0388	0.0898
100	0.0119	0.0631	0.1286	0.0239	0.1069	0.2010
500	0.2235	0.4510	0.5822	0.3685	0.6067	0.7215
1000	0.5382	0.7633	0.8519	0.7391	0.8969	0.9432
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.75 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.45 \quad \kappa_2(0.5) = 0.60$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0099	0.0468	0.0934	0.0158	0.0692	0.1283
100	0.0303	0.1041	0.1767	0.0490	0.1493	0.2395
500	0.2375	0.4548	0.5808	0.3602	0.5959	0.7085
1000	0.5187	0.7396	0.8309	0.7214	0.8798	0.9299

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1 - \nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_1 - p(\pi_1 + \nu_1 - 1)) + 0.5(1 - p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1 - \nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_2 - p(\pi_2 + \nu_2 - 1)) + 0.5(1 - p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.9. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.46 \quad \kappa_2(0.5) = 0.46$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0006	0.0075	0.0210	0.0006	0.0122	0.0313
100	0.0008	0.0144	0.0327	0.0026	0.0206	0.0514
500	0.0054	0.0381	0.0776	0.0080	0.0449	0.0897
1000	0.0085	0.0440	0.0949	0.0101	0.0510	0.0954
$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.60 \quad \kappa_2(0.5) = 0.60$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I	Error tipo I
50	0.0024	0.0172	0.0432	0.0039	0.0270	0.0581
100	0.0054	0.0312	0.0710	0.0066	0.0408	0.0842
500	0.0103	0.0460	0.0888	0.0104	0.0492	0.0990
1000	0.0094	0.0497	0.0966	0.0100	0.0489	0.0949

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1 - \nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_1 - p(\pi_1 + \nu_1 - 1)) + 0.5(1 - p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1 - \nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_2 - p(\pi_2 + \nu_2 - 1)) + 0.5(1 - p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.5.10. Resultados del estudio de simulación de la comparación de los estadísticos kappa de los riesgos de error de dos tests diagnósticos con $r = 0.5$.

$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.1$						
$\kappa_1(0.5) = 0.40 \quad \kappa_2(0.5) = 0.31$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0022	0.0178	0.0429	0.0041	0.0241	0.0584
100	0.0074	0.0408	0.0913	0.0124	0.0627	0.1224
500	0.0692	0.1903	0.2900	0.1169	0.2817	0.3886
1000	0.1614	0.3557	0.4764	0.2585	0.4796	0.6074
$\pi_1 = 0.75 \quad \nu_1 = 0.85 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.75$						
$p = 0.2$						
$\kappa_1(0.5) = 0.53 \quad \kappa_2(0.5) = 0.45$						
	$\lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$			$\lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$		
	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$	$\alpha = 1\%$	$\alpha = 5\%$	$\alpha = 10\%$
n	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia	Potencia
50	0.0057	0.0337	0.0711	0.0096	0.0437	0.0884
100	0.0161	0.0635	0.1166	0.0188	0.0723	0.1285
500	0.0491	0.1443	0.2298	0.0742	0.1913	0.2840
1000	0.0963	0.2492	0.3546	0.1509	0.3365	0.4564

$$\pi_1 = P(T_1 = 1|D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0|D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1|D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0|D = 0),$$

$$\kappa_1(0.5) = \frac{p\pi_1 - p(1 - \nu_1 + p(\pi_1 + \nu_1 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_1 - p(\pi_1 + \nu_1 - 1)) + 0.5(1 - p)}, \quad \kappa_2(0.5) = \frac{p\pi_2 - p(1 - \nu_2 + p(\pi_2 + \nu_2 - 1))}{(p - 0.5)(\nu_2 - p(\pi_2 + \nu_2 - 1)) + 0.5(1 - p)},$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_{11} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 1), \quad \lambda_{10} = P(V = 1|T_1 = 1, T_2 = 0),$$

$$\lambda_{01} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 1), \quad \lambda_{00} = P(V = 1|T_1 = 0, T_2 = 0).$$

Tabla A.1.6.1. Resultados del estudio de simulación al aplicar los algoritmos EM y SEM para imputar la exactitud de un test diagnóstico con respecto a un test de referencia.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.80 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$				
$p = 0.1$				
Sensibilidad de T_1				
	$\lambda_1 = 0.90 \quad \lambda_0 = 0.20$		$\lambda_1 = 0.95 \quad \lambda_0 = 0.25$	
n	Cobertura	Intervalo medio	Cobertura	Intervalo medio
100	86.65%	(-0.22 , 1.72)	87.72%	(-0.13 , 1.66)
200	89.41%	(0.05 , 1.54)	90.02%	(0.13 , 1.49)
300	90.72%	(0.19 , 1.45)	91.43%	(0.25 , 1.40)
400	91.10%	(0.27 , 1.39)	92.12%	(0.33 , 1.35)
500	91.46%	(0.33 , 1.35)	92.78%	(0.38 , 1.32)
1000	93.65%	(0.49 , 1.25)	94.24%	(0.53 , 1.21)
Especificidad de T_1				
	$\lambda_1 = 0.90 \quad \lambda_0 = 0.20$		$\lambda_1 = 0.95 \quad \lambda_0 = 0.25$	
n	Cobertura	Intervalo medio	Cobertura	Intervalo medio
100	95.59%	(0.75 , 0.93)	95.55%	(0.75 , 0.92)
200	95.63%	(0.78 , 0.90)	96.00%	(0.78 , 0.90)
300	95.70%	(0.80 , 0.90)	95.38%	(0.80 , 0.89)
400	95.10%	(0.80 , 0.89)	95.34%	0.80 , 0.89)
500	95.51%	(0.81 , 0.89)	95.09%	0.81 , 0.88)
1000	95.44%	(0.82 , 0.88)	95.16%	0.82 , 0.87)
Prevalencia de la enfermedad				
	$\lambda_1 = 0.90 \quad \lambda_0 = 0.20$		$\lambda_1 = 0.95 \quad \lambda_0 = 0.25$	
n	Cobertura	Intervalo medio	Cobertura	Intervalo medio
100	98.23%	(-0.02 , 0.30)	98.05%	(-0.01 , 0.28)
200	98.18%	(0.01 , 0.23)	98.06%	(0.02 , 0.22)
300	98.08%	(0.03 , 0.21)	98.17%	(0.03 , 0.20)
400	98.26%	(0.04 , 0.19)	97.92%	(0.04 , 0.18)
500	98.00%	(0.04 , 0.18)	98.02%	(0.05 , 0.17)
1000	97.86%	(0.06 , 0.16)	98.00%	(0.06 , 0.15)

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

$$p = P(D = 1), \quad \lambda_1 = P(V = 1 | T_1 = 1), \quad \lambda_0 = P(V = 1 | T_1 = 0).$$

Tabla A.1.6.2. Resultados del estudio de simulación al aplicar los algoritmos EM y SEM para imputar la exactitud de un test diagnóstico con respecto a un test de referencia.

$\pi_1 = 0.85 \quad \nu_1 = 0.80 \quad \pi_2 = 0.85 \quad \nu_2 = 0.85$				
$p = 0.2$				
Sensibilidad de T_1				
	$\lambda_1 = 0.90 \quad \lambda_0 = 0.20$		$\lambda_1 = 0.95 \quad \lambda_0 = 0.25$	
n	Cobertura	Intervalo medio	Cobertura	Intervalo medio
100	91.73%	(0.24 , 1.39)	93.22%	(0.30 , 1.36)
200	93.69%	(0.42 , 1.28)	94.44%	(0.47 , 1.24)
300	94.23%	(0.51 , 1.22)	95.20%	(0.55 , 1.19)
400	94.82%	(0.56 , 1.18)	94.95%	(0.60 , 1.15)
500	95.08%	(0.60 , 1.15)	95.28%	(0.63 , 1.13)
1000	95.65%	(0.69 , 1.09)	96.04%	(0.71 , 1.07)
Especificidad de T_1				
	$\lambda_1 = 0.90 \quad \lambda_0 = 0.20$		$\lambda_1 = 0.95 \quad \lambda_0 = 0.25$	
n	Cobertura	Intervalo medio	Cobertura	Intervalo medio
100	95.45%	(0.75 , 0.94)	95.10%	(0.75 , 0.93)
200	95.42%	(0.78 , 0.91)	95.46%	(0.78 , 0.91)
300	95.53%	(0.79 , 0.90)	95.32%	(0.79 , 0.90)
400	95.33%	(0.80 , 0.89)	95.59%	(0.80 , 0.89)
500	95.75%	(0.81 , 0.89)	95.26%	(0.81 , 0.89)
1000	95.44%	(0.82 , 0.88)	95.35%	(0.82 , 0.88)
Prevalencia de la enfermedad				
	$\lambda_1 = 0.90 \quad \lambda_0 = 0.20$		$\lambda_1 = 0.95 \quad \lambda_0 = 0.25$	
n	Cobertura	Intervalo medio	Cobertura	Intervalo medio
100	98.03%	(0.06 , 0.40)	98.10%	(0.07 , 0.38)
200	97.95%	(0.10 , 0.34)	97.94%	(0.11 , 0.32)
300	97.96%	(0.12 , 0.31)	97.72%	(0.12 , 0.30)
400	97.83%	(0.13 , 0.29)	97.60%	(0.13 , 0.29)
500	97.68%	(0.13 , 0.28)	97.43%	(0.14 , 0.27)
1000	97.02%	(0.15 , 0.26)	97.29%	(0.16 , 0.25)

$$\pi_1 = P(T_1 = 1 | D = 1), \quad \nu_1 = P(T_1 = 0 | D = 0), \quad \pi_2 = P(T_2 = 1 | D = 1), \quad \nu_2 = P(T_2 = 0 | D = 0),$$

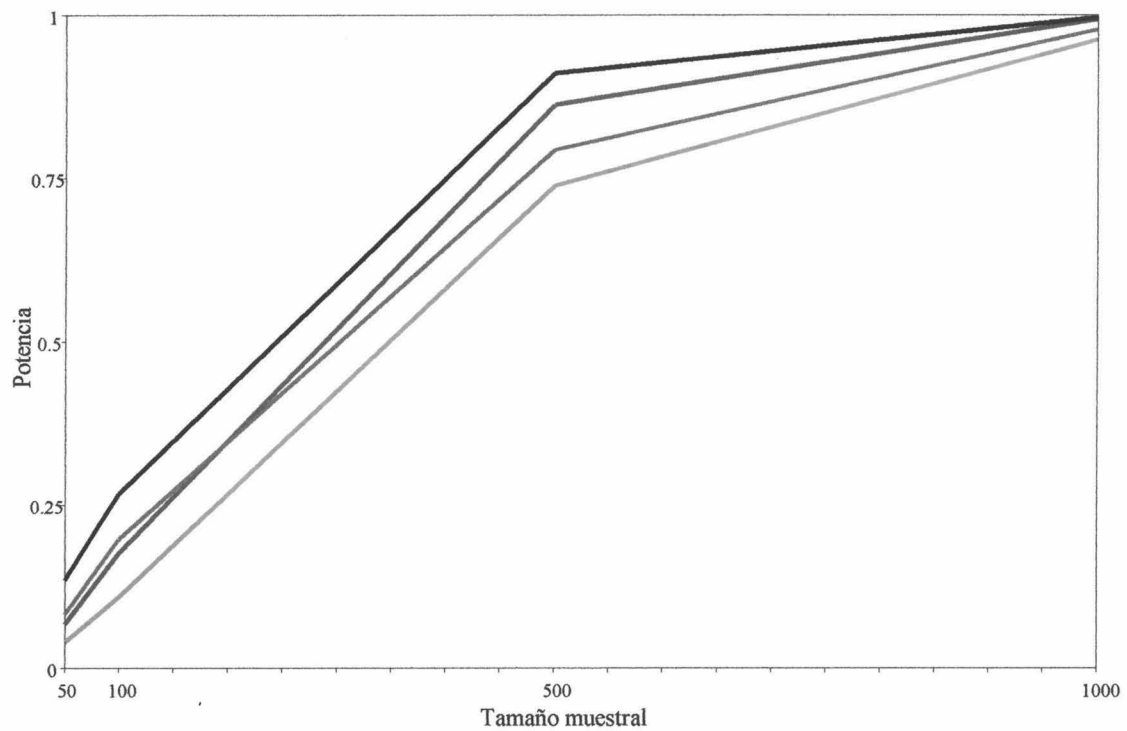
$$p = P(D = 1), \quad \lambda_1 = P(V = 1 | T_1 = 1), \quad \lambda_0 = P(V = 1 | T_1 = 0).$$



Anexo II

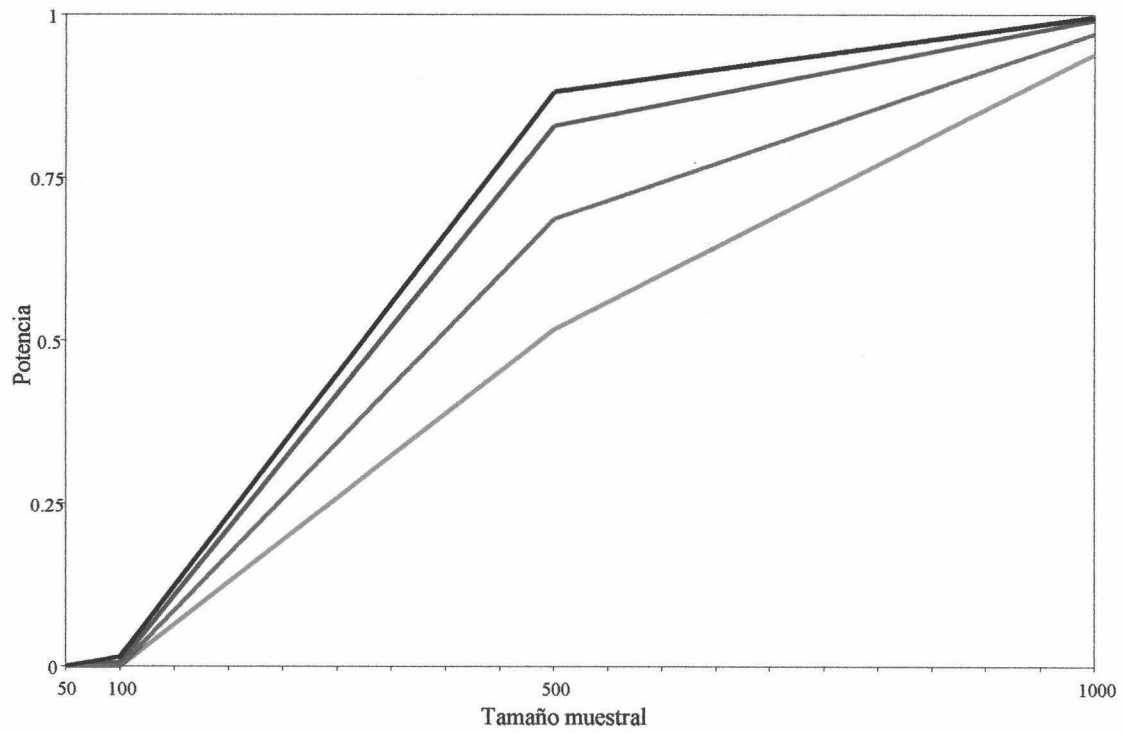
Gráficos de la potencia de los contrastes de hipótesis

Figura A.2.1. Curvas de potencia del contraste de hipótesis para los valores predictivos positivos.



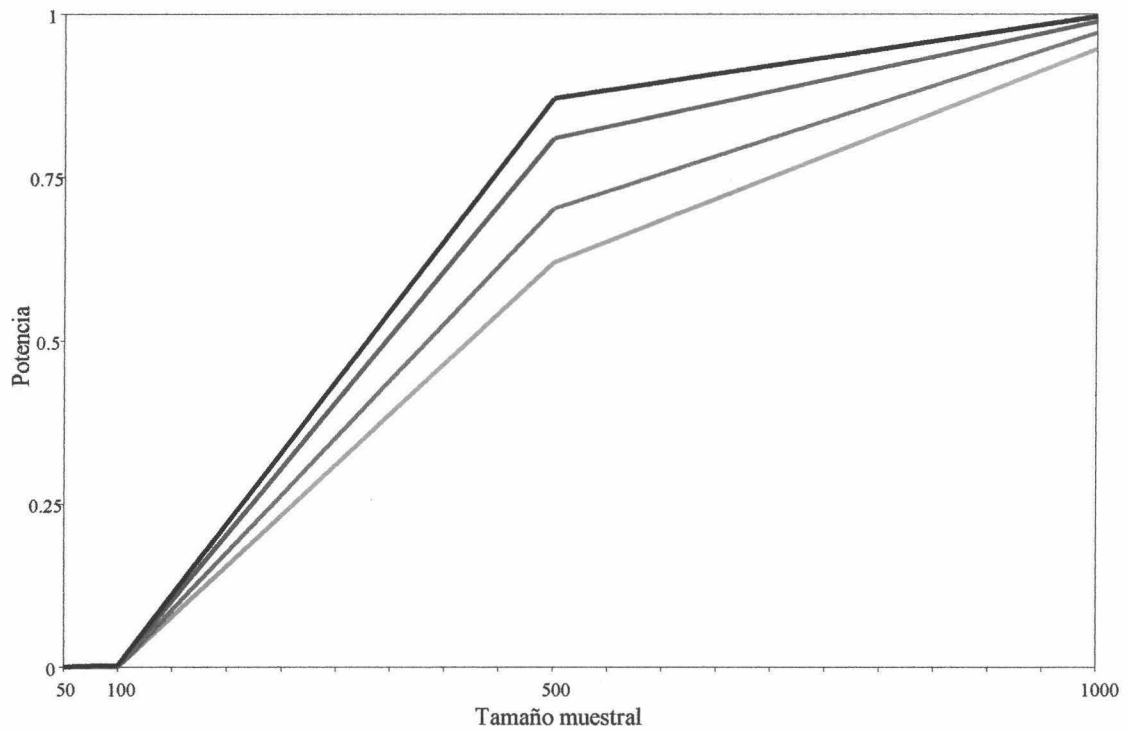
- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$

Figura A.2.2. Curvas de potencia del contraste de hipótesis para las razones de verosimilitudes cuando ambos tests presentan resultados positivos.



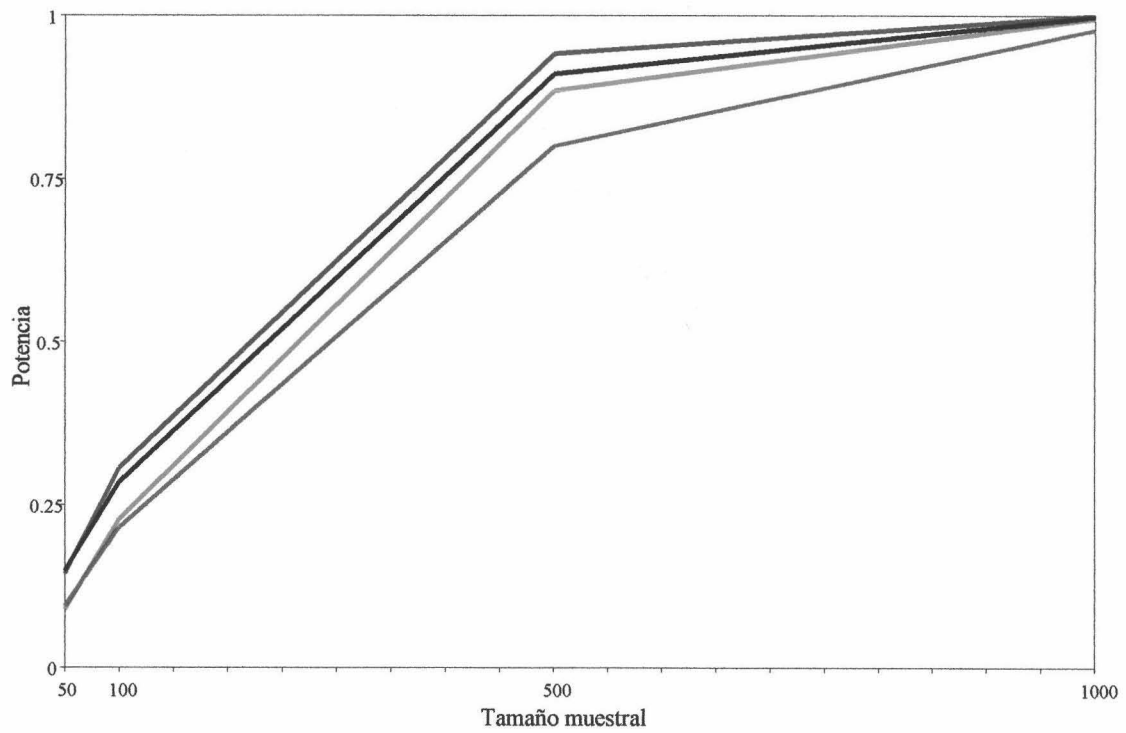
- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$

Figura A.2.3. Curvas de potencia del contraste de hipótesis para las odds a posteriori cuando ambos tests presentan resultados positivos.



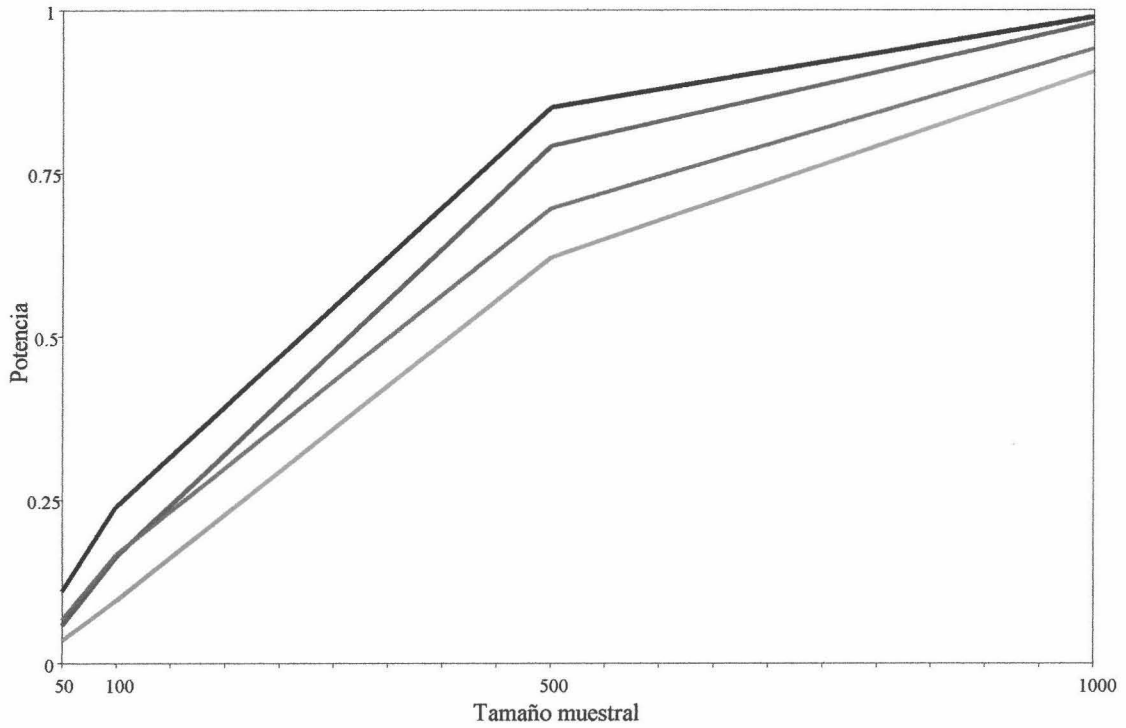
- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$

Figura A.2.4. Curvas de potencia del contraste de hipótesis para los riesgos de error.



- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$

Figura A.2.5. Curvas de potencia del contraste de hipótesis para los estadísticos kappa de los riesgos de error.



- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.1 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.85 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.40 \quad \lambda_{00} = 0.05$
- $p = 0.2 \quad \lambda_{11} = 0.95 \quad \lambda_{10} = \lambda_{01} = 0.60 \quad \lambda_{00} = 0.15$

Bibliografía

Bibliografia

Agresti A (1990). Categorical data analysis. New York: John Wiley.

De Bock GH, Houwing-Duistermaat JJ, Springer MP, Kievit J and Van Houwelingen JC (1994). Sensitivity and specificity of diagnostic tests in acute maxillary sinusitis determined by maximum likelihood in the absence of an external standard. *Journal Clinical Epidemiology*; 47, 1343-1352.

Begg CB and Greenes RA (1983). Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics*; 39, 207-215.

Bennett BM (1972). On comparison of sensitivity, specificity and predictive value of a number of diagnostic procedures. *Biometrics*; 28, 793-800.

Birch MW (1964). A new proof of the Pearson-Fisher theorem. *Annals Mathematical Statistical*; 35, 718-824.

Bishop YMM, Fiemborg SE and Holland PW (1975). *Discrete multivariate analysis: theory and practice*. The MIT Press.

Bloch DA (1997). Comparing two diagnostic tests against the same "gold standard" in the same sample. *Biometrics*; 53, 73-85.

Drum DE and Christacopoulos JS (1972). Hepatic scintigraphy in clinical decision making. *Journal of Nuclear Medicine*; 13, 908-915.

Hui SL and Walter SD (1980). Estimating the error rates of diagnostic tests. *Biometrics*; 36, 167-171.

Dempster AP, Laird NM and Rubin DB (1977). Maximum likelihood estimation from incomplete data via the EM algorithm (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Ser. B*; 39, 1-38.

Meng XL and Rubin DB (1991). Using EM to obtain asymptotic variance-covariance matrices: the SEM algorithm. *Journal of the American Statistical Association*; 86, 899-909.

Newcombe RG (1998). Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statistics in Medicine*; 17: 873-890.

Schafer JL (2000). *Analysis of incomplete multivariate data*. Chapman and Hall/CRC.

Zhou XH (1993). Maximum likelihood estimators of sensitivity and specificity corrected for verification bias. *Communication in Statistics – Theory and Methods*; 22: 3177-3198.

Zhou XH (1994). Effect of verification bias on positive and negative predictive values. *Statistics in Medicine*; 13: 1737-1745.

Zhou XH (1998). Comparing accuracies of two screening tests in the presence of verification bias. *Journal of Royal Statistical Society, Series C, Applied Statistics*; 47, 135-147.