

Optimal.cutpoints: Un paquete en R para la selección de puntos de corte óptimos en las pruebas diagnósticas

*Mónica López Ratón
María Xosé Rodríguez Álvarez
Carmen Cadarso Suárez
Francisco Gude Sampedro*

MOTIVACIÓN

Una prueba o test diagnóstico es una prueba médica para ayudar en el diagnóstico o detección de una enfermedad.

En las pruebas diagnósticas continuas es necesario seleccionar un punto de corte c para definir los resultados positivos y negativos del test.

T: marcador /test diagnóstico. En general:

$T \geq c$: test positivo T+ (paciente clasificado como enfermo)

$T < c$: test negativo T- (paciente clasificado como sano)

D: estado de enfermedad (gold estándar)

D=1: paciente enfermo

D=0: paciente sano

p: prevalencia de la enfermedad.

OBJETIVO

Seleccionar el punto de corte “óptimo” del marcador T que mejor discrimine entre los pacientes con y sin la enfermedad.

MEDIDAS DE “ACCURACY” DE UN TEST DIAGNÓSTICO

Sensibilidad: $Se(c) = TPF(c) = p[T+|D=1] = p[T \geq c|D=1]$:
probabilidad de que el test clasifique correctamente a un paciente enfermo.

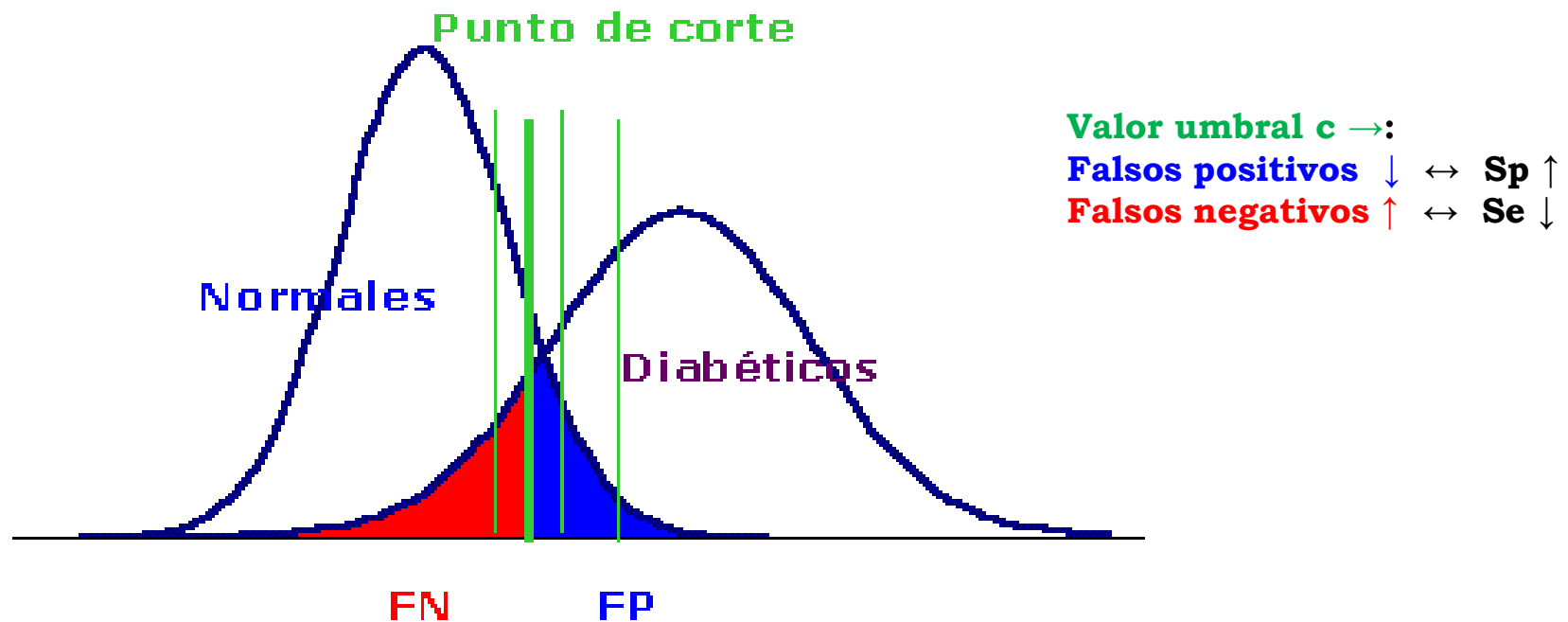
Especificidad: $Sp(c) = TNF(c) = p[T-|D=0] = p[T < c|D=0]$:
probabilidad de que el test clasifique correctamente a un paciente sano.

Valor Predictivo Positivo: $PPV(c) = p[D=1|T+] = p[D=1|T \geq c] =$
 $[pSe] / [pSe + (1-p)(1-Sp)]$

Valor Predictivo Negativo: $NPV(c) = p[D=0|T-] = p[D=0|T < c] =$
 $[(1-p)Sp] / [(1-p)Sp + p(1-Se)]$

$1 - \text{Sensibilidad}(c) = FNF(c) = p[T-|D=1] = p[T < c | D=1]$: probabilidad de que un paciente enfermo sea clasificado incorrectamente (como sano).

$1 - \text{Especificidad}(c) = FPF(c) = p[T+|D=0] = p[T \geq c | D=0]$: probabilidad de que un paciente sano sea clasificado incorrectamente (como enfermo).



Razón de Verosimilitud Positiva: $DLR+(c) = p[T+|D=1]/p[T+|D=0]$
 $= p[T \geq c|D=1]/p[T \geq c|D=0] = Se/(1-Sp)$

Es el cambio multiplicativo en la odds post-test de estar enfermo después de tener un resultado positivo del test.

Razón de Verosimilitud Negativa: $DLR-(c) = p[T-|D=1]/p[T-|D=0]$
 $= p[T < c|D=1]/p[T < c|D=0] = (1-Se)/Sp$

Es el cambio multiplicativo en la odds post-test de no estar enfermo después de un resultado negativo del test.

Curva ROC: $ROC(.) = \{(1 - Sp(c), Se(c)), c \in (-\infty, \infty)\}$, para todos los posibles valores de corte c .

Medida global de precisión diagnóstica, independiente del punto de corte y de la prevalencia.

Área bajo la curva ROC: $AUC = p[T|D=1 > T|D=0]$

Es el índice resumen cuantitativo de la curva ROC más utilizado, de forma que:

Test perfecto: $AUC=1$

Test no informativo (azar): $AUC = 0.5$.

Curva PROC: $PROC(.) = \{(1 - NPV(c), PPV(c)), c \in (-\infty, \infty)\}$, para todos los posibles valores de corte c .

PAQUETE OPTIMAL.CUTPOINTS

El punto de corte óptimo depende de la situación clínica en la que se vaya a utilizar.

Generalmente, no se puede hablar en términos absolutos de una “mejor elección” del punto de corte c .

Por eso existen numerosos métodos o estrategias para la selección de puntos de corte óptimos dependiendo del objetivo que se persiga con tal elección.

Creación del paquete **Optimal.cutpoints** para la integración de todos esos métodos comúnmente utilizados en la práctica clínica.

En **Optimal.cutpoints** se incluyeron un total de *36 métodos* para la selección del punto de corte óptimo en las pruebas diagnósticas.

Basados en las medidas de “accuracy”: Se/Sp, PPV/NPV , DLR+/DLR- y AUC.

Maximización/Minimización/Fijación valor mínimo.

Algunos criterios tienen en cuenta la prevalencia de la enfermedad y/o incorporan los costes de las diferentes decisiones/clasificaciones del diagnóstico (análisis costes-beneficios).

Función global

```
optimal.cutpoints <- function(methods,  
data, marker, status, tag.healthy = 0,  
categorical.cov = NULL, pop.prev =  
NULL, control = control.cutpoints(),  
ci.fit = FALSE, conf.level = 0.95)
```

➔ ***methods:*** Método de selección del punto de corte óptimo.

➔ ***data:*** Fichero/Base de datos.

➔ ***marker:*** Variable que indica el marcador diagnóstico (T).

➔ ***status:*** Variable que indica el estado de enfermedad (D).

➔ ***tag.healthy:*** Valor de la variable status que indica que el paciente está sano (D=0). **Por defecto, tag.healthy=0.**

➔ ***categorical.cov:*** Variable que indica la variable categórica por la que se quiere estratificar el análisis.
Por defecto, categorical.cov=NULL en cuyo caso no se tiene en cuenta ninguna covariable para el análisis.



pop.prev: Valor de la prevalencia poblacional de la enfermedad. **Por defecto, `pop.prev=NULL` en cuyo caso la prevalencia se estima a partir de la prevalencia muestral (estudio transversal).**



control: Para indicar los valores de los parámetros opcionales de cada método, como por ejemplo, los valores fijados de antemano y/o los costes de las clasificaciones del diagnóstico.

Por defecto `control=control.cutpoints()`, en cuyo caso se trabaja con los valores que están definidos por defecto en la función `control.cutpoints()`, incluida en el paquete.



ci.fit: Variable (lógica) para indicar si se desean obtener los intervalos de confianza.
Por defecto, **ci.fit=FALSE** en cuyo caso solamente se obtienen estimaciones puntuales.



conf.level: Nivel de confianza $1 - \alpha$.
Por defecto **conf.level=0.95**.

APLICACIÓN PRÁCTICA

Datos:

Estudio de seguimiento en 2004 para el estudio de la prevalencia de diabetes en Galicia.

Variables:

IMC: Índice de masa corporal del paciente (variable continua).

SEXO_F: Género del paciente (variable categórica):

“Men”: Hombre
“Women”: Mujer

CVD_IDF2: Variable para indicar si el paciente tiene (o no) al menos 2 factores de riesgo cardiovascular definidos por la “International Diabetes Federation” (IDF) (variable categórica):

Valor 0: ≤ 1 factores de riesgo
Valor 1: ≥ 2 factores de riesgo

Método de Youden para la selección del punto de corte óptimo:

Se selecciona el valor $c/\max\{Se(c) + Sp(c) - 1\}$

```
R>auxYouden<-optimal.cutpoints(methods = "Youden", data =  
  endo, marker = "IMC", status = "CVD_IDF2", tag.healthy = 0,  
  pop.prev = NULL, categorical.cov = "SEXO_F", ci.fit = TRUE)
```

Salida numérica: Función summary

```
R>summary(auxYouden)
```

Men

Healthy: 899 individuals

| Min | 1Q | Median | Mean | 3Q | Max | Std. dev |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|
| 17.170 | 23.580 | 25.890 | 26.250 | 28.810 | 43.510 | 3.875 |

Diseased: 421 individuals

| Min | 1Q | Median | Mean | 3Q | Max | Std. dev |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|
| 21.840 | 26.830 | 29.100 | 29.460 | 31.790 | 55.530 | 3.989 |

Women

Healthy: 1254 individuals

| Min | 1Q | Median | Mean | 3Q | Max | Std. dev |
|-------|-------|--------|-------|-------|-------|----------|
| 15.55 | 21.78 | 24.39 | 25.29 | 27.72 | 47.45 | 4.73 |

Diseased: 276 individuals

| Min | 1Q | Median | Mean | 3Q | Max | Std. dev |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|
| 20.230 | 27.400 | 30.410 | 31.180 | 34.550 | 58.080 | 5.902 |

OPTIMAL CUTOFF

Men

Area under the ROC curve (AUC): 0.724 (0.696, 0.752)

CRITERION: Youden

Number of optimal cutoffs: 1

| | Estimate | 95% CI lower limit | 95% CI upper limit |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------|
| cutoff | 26.4235698 | - | - |
| Se | 0.7814727 | 0.7388999 | 0.8200375 |
| Sp | 0.5661846 | 0.5330593 | 0.5988750 |
| PPV | 0.4575800 | 0.4245897 | 0.5180529 |
| NPV | 0.8469218 | 0.8140658 | 0.8635552 |
| DLR.Positive | 1.8013947 | 1.6460911 | 1.9713507 |
| DLR.Negative | 0.3859647 | 0.3193416 | 0.4664872 |
| FP | 390.0000000 | - | - |
| FN | 92.0000000 | - | - |
| Optimal criterion | 0.3476573 | - | - |

Women

Area under the ROC curve (AUC): 0.797 (0.769, 0.824)

CRITERION: Youden

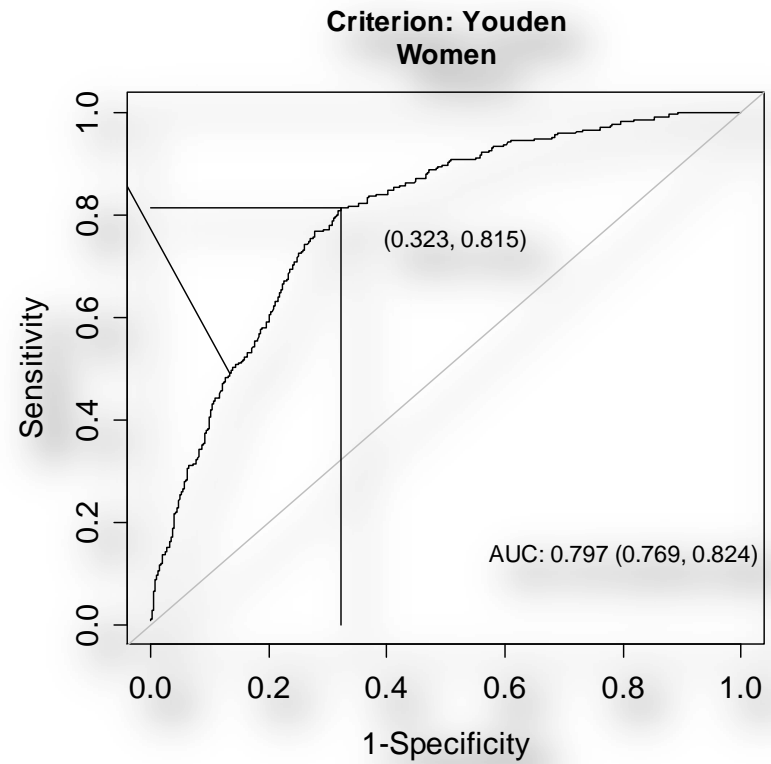
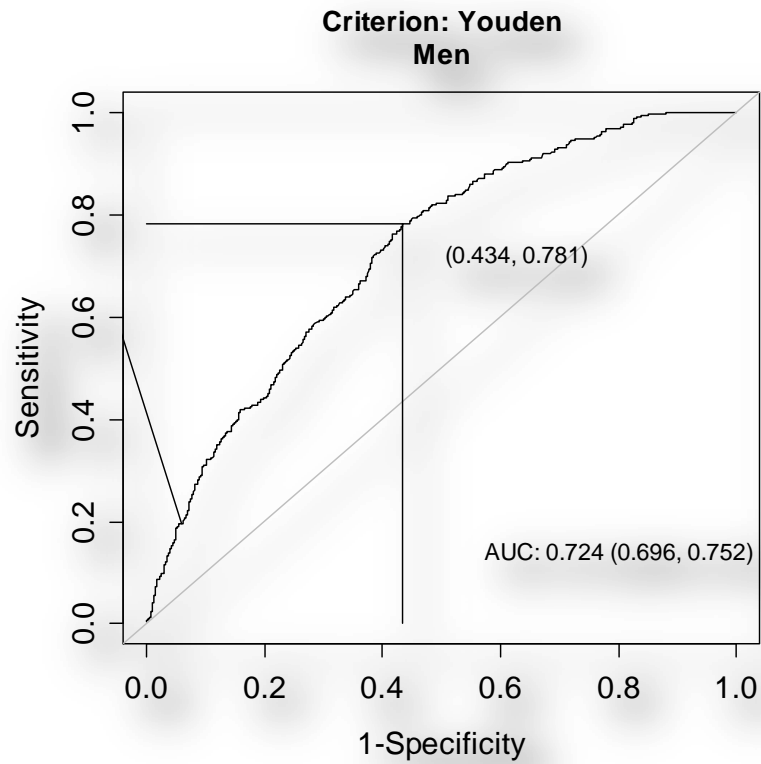
Number of optimal cutoffs: 1

| | Estimate | 95% CI lower limit | 95% CI upper limit |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------|
| cutoff | 26.6204218 | - | - |
| Se | 0.8152174 | 0.7643091 | 0.8592126 |
| Sp | 0.6770335 | 0.6503612 | 0.7028730 |
| PPV | 0.3571429 | 0.3301888 | 0.4345537 |
| NPV | 0.9433333 | 0.9244504 | 0.9494576 |
| DLR.Positive | 2.5241546 | 2.2888429 | 2.7836583 |
| DLR.Negative | 0.2729298 | 0.2124027 | 0.3507048 |
| FP | 405.0000000 | - | - |
| FN | 51.0000000 | - | - |
| Optimal criterion | 0.4922509 | - | - |

Salida gráfica

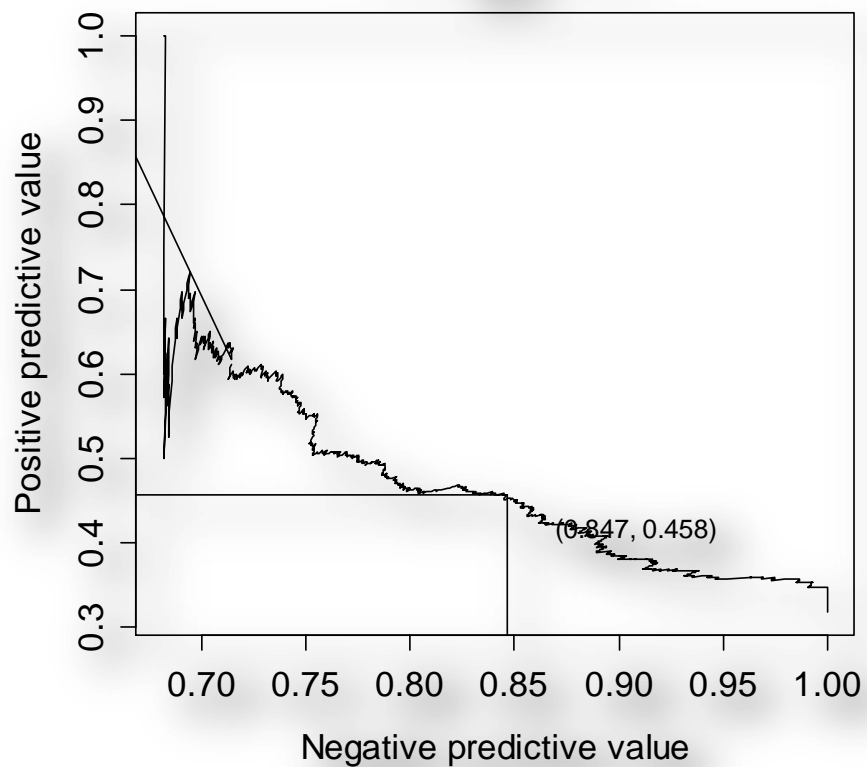
```
R> plot(auxYouden)
```

Curva ROC

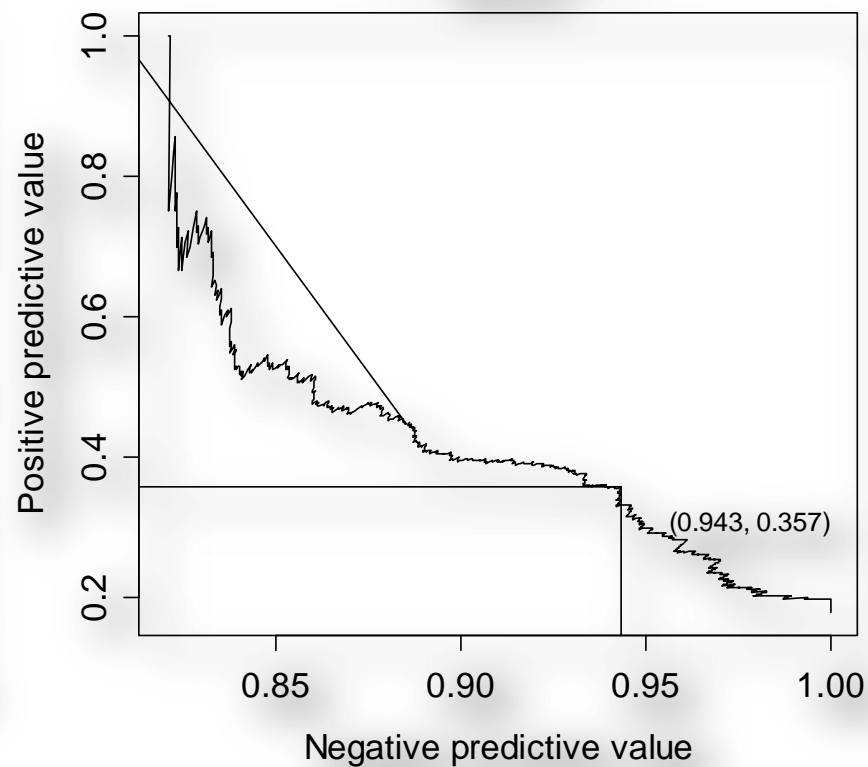


Curva PROC

Criterion: Youden
Men

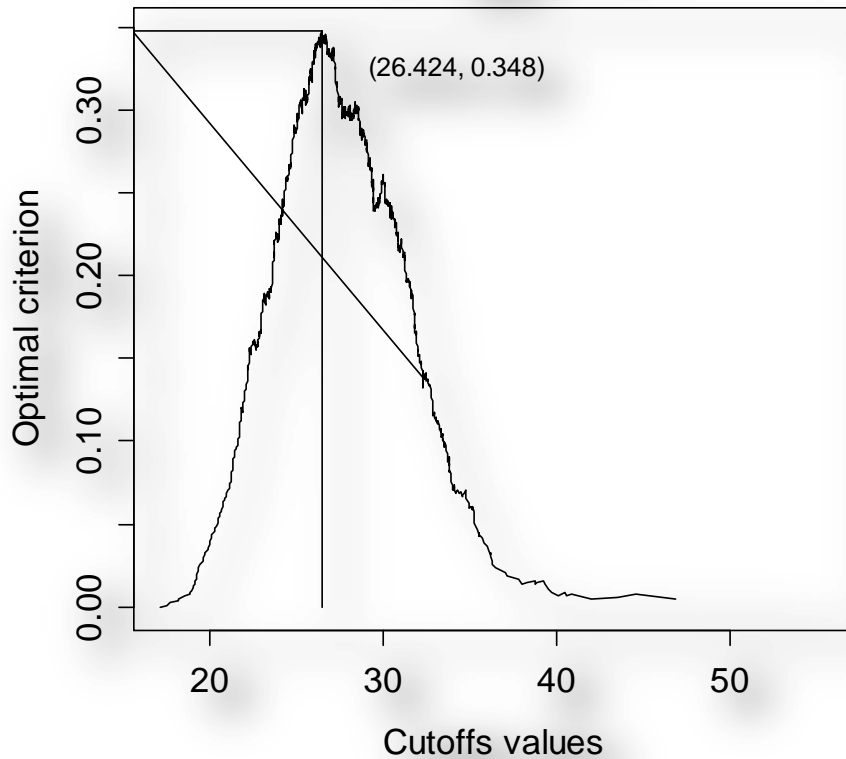


Criterion: Youden
Women

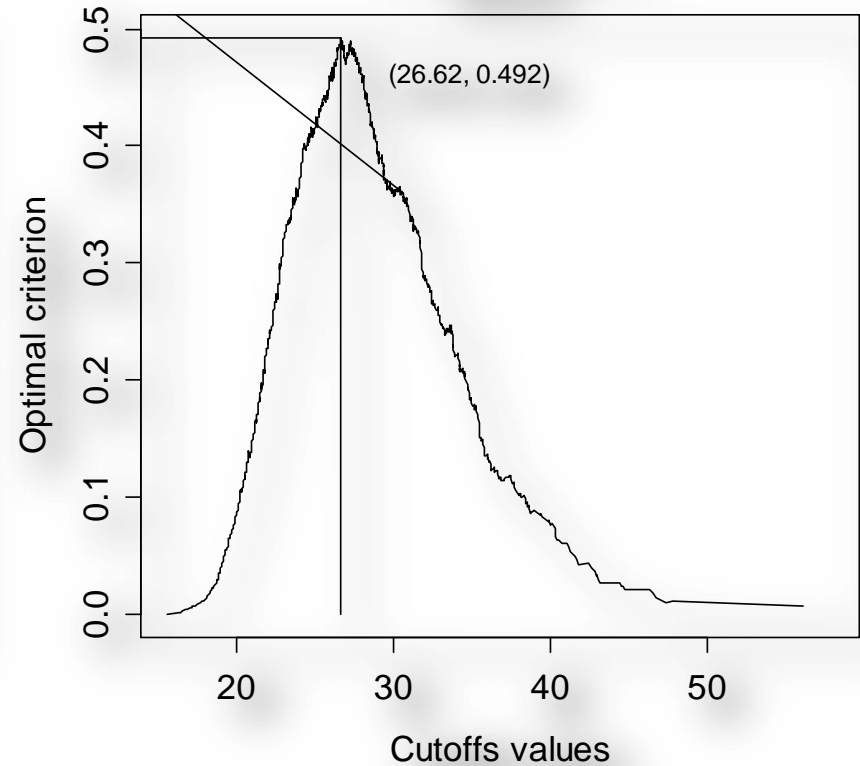


Criterion: Índice de Youden

**Criterion: Youden
Men**



**Criterion: Youden
Women**



Para cualquier sugerencia o comentario:

monica.lopez.raton@usc.es

maria.jose.rodriguez.alvarez2@sergas.es

**MUCHAS GRACIAS
POR VUESTRA ATENCIÓN!**