Dragomirescu L., Drane J. W., 2009, Biostatistică pentru începători. Vol I. Biostatistică descriptivă. Editia a 6° revăzută, Editura CREDIS, Bucureşti, 207p. ISBN 978-973-734-461-8.

§ 3.10. → Teste binare

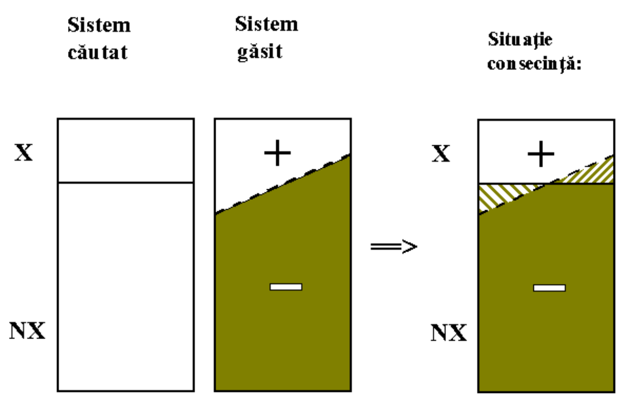
Vom trata sub această denumire un subiect de teoria probabilităților aplicată, prezentat însă fără a se apela explicit la teoria probabilităților. Îl vom aplica aici în cadrul statisticii descriptive univariate, în special unidimensionale. Apoi va fi particularizat într-o problemă majoră a statisticii inductive - testele statistice.

Definiție: Numim **test binar** un procedeu care vizează identificarea unităților dintr-o clasă *X* față de unitățile din clasa complementară *NX* (*NonX*) producând un rezultat pozitiv (+) ori negativ (-), deci un rezultat *binar*.

Exemple de clase căutate şi complementarele lor:

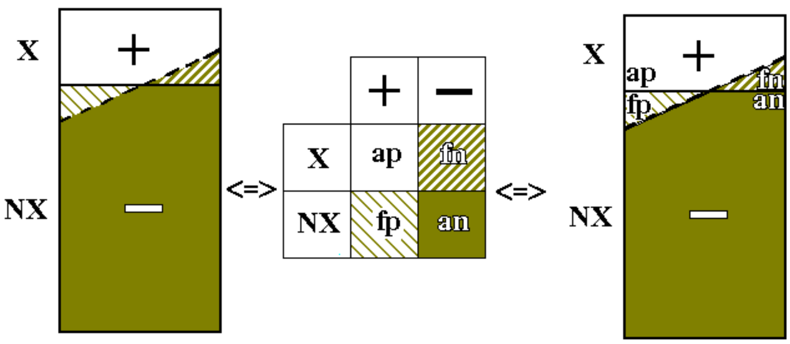
- Bolnav (*B*) / Non-Bolnav (*NB*)
- Sănătos (*S*) / bolnav sau Non-Sănătos (*NS*)
- Bolnav de boala B_1 (B_1) / Non-Bolnav de boala B_1 (NB_1)
- Eutrofizat (*E*) / Ne-Eutrofizat (*NE*)

Prin urmare, în general căutăm sistemul binar (***X*, *NX***). Ceea ce găsim este însă sistemul binar (rezultat pozitiv (**+**), rezultat negativ (**-**)), ceea ce produce consecința din ultimul desen.



Se observă că aplicarea unui test binar produce patru feluri de clase:

ap = **a**devărat **p**ozitivi (1) **fn** = **f**als **n**egativi (2)



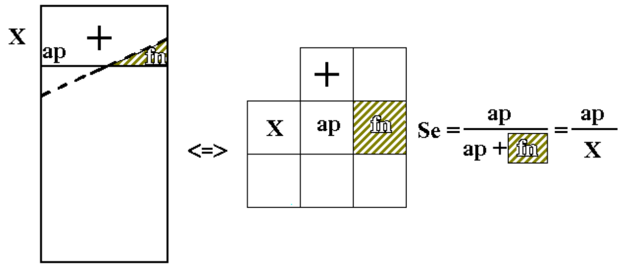
fp = **f**als **p**ozitivi (3) **an** = **a**devărat **n**egativi (4)

3.10.1. Caracteristicile unui test binar

1° Sensibilitatea

(notată ***Se***) =

proporţia de adevărat pozitivi (din cei din clasa căutată *X*).



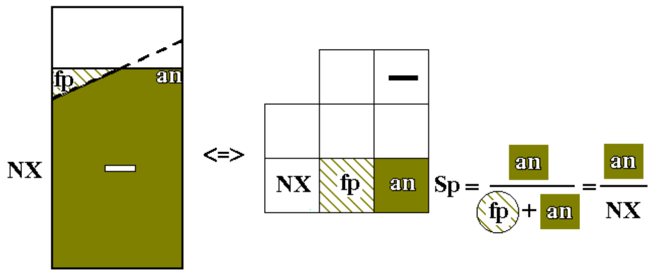
Se = ap / X.

- ✓ *Sensibilitatea* este complementul (faţă de 1) al *proporţiei de fals negativi.*
- ✓ Este bine ca *Se* > 0,5. Astfel proporţia unităţilor din clasa *X*, corect diagnosticate va fi mai mare decât cea de unităţi alocate greşit în clasa *NX*.

2° Specificitatea

(notată ***Sp***) =

proporţia de adevărat negativi (din cei care nu fac parte din clasa căutată, deci fac parte din *NX*).



Sp = an / NX.

- ✓ *Specificitatea* este complementul (faţă de 1) al *proporţiei de fals pozitivi.*
- ✓ Este bine ca *Sp* > 0,5. Astfel proporţia unităţilor din clasa *NX*, corect diagnosticate va fi mai mare decât cea de unităţi alocate greşit în clasa *X*.

Vom reţine schema:

Se dă tabela cuprinsă între liniile mai groase. Pentru calculul *sensibilităţii* şi al *specificităţii* adăugăm coloanele din dreapta:

	+	-		
X	*ap*	*fn*	*ap+fn*	*Se=ap / (ap+fn)*
NX	*fp*	*an*	*fp+an*	*Sp = an / (fp+an)*

Exemplul 3.10.1.

Un test de verificare a unei anumite capacităţi şi a pregătirii exercitării acesteia a produs următoarele rezultate:

	+	-	
X	175	25	Capabili şi pregătiţi
NX	25	775	Incapabili sau nepregătiţi

Pentru calculul sensibilităţii şi al specificităţii procedăm ca mai sus:

	+	-		
X	175	25	200	*Se = ap / X* = 175 / 200 = 0,875
NX	25	775	800	*Sp = an / NX* = 775 / 800 = 0, 96875

Dragomirescu L., Drane J. W., 2009, Biostatistică pentru începători. Vol I. Biostatistică descriptivă. Editia a 6° revăzută, Editura CREDIS, Bucureşti, 207p. ISBN 978-973-734-461-8.

Referindu-ne, de asemenea, la totalurile pe linii se pot calcula *proporțiile de fals negativi* şi *fals pozitivi*:

Proporția de fals:		**Proporția de:**
Negativi	*fn / X* = 25 / 200 = 0,125	capabili şi pregătiți respinşi
Pozitivi	*fp / NX* = 25 / 800 = 0,03125	incapabili sau nepregătiți admişi

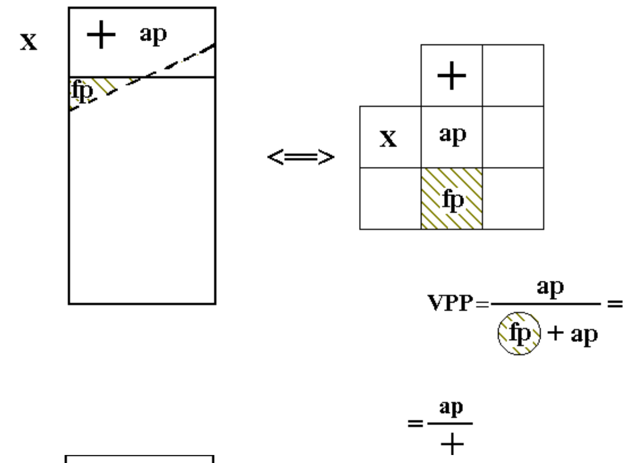
- ✓ *Sensibilitatea, specificitatea, proporția de fals pozitivi* şi cea *de fals negativi* sunt numere pozitive subunitare, fiind interpretabile ca probabilități.
- ✓ Este nevoie de o înaltă *sensibilitate* atunci când se doreşte identificarea a aproape tuturor cazurilor din *X*, de exemplu când este vorba de o boală infecțioasă sau de o boală care trebuie tratată cât mai din timp.
- ✓ Este nevoie de o înaltă *specificitate* atunci când nu este posibilă o altă testare pentru verificarea cazurilor pozitive care ar putea fi false. Dacă de exemplu nu dispunem de un test înalt specific pentru detectarea cancerului, vom produce multe cazuri de fals pozitiv şi deci vom trata prin iradiere oameni sănătoşi care de abia astfel pot deveni bolnavi [25].

3.10.2. Interpretarea rezultatelor unui test binar

Un rezultat pozitiv nu înseamnă că unitatea respectivă face parte în mod sigur din categoria testată, *X*, decât în cazul ideal în care nu ar exista cazuri de fals pozitiv (adică dacă testul ar avea specificitatea 1). De asemenea, un rezultat negativ nu înseamnă că în mod sigur unitatea respectivă nu face parte din *X*, decât în cazul ideal în care nu ar exista cazuri de fals negativ (adică dacă testul ar avea sensibilitatea 1). Deci aceste apartenențe se produc cu anumite probabilități subunitare.

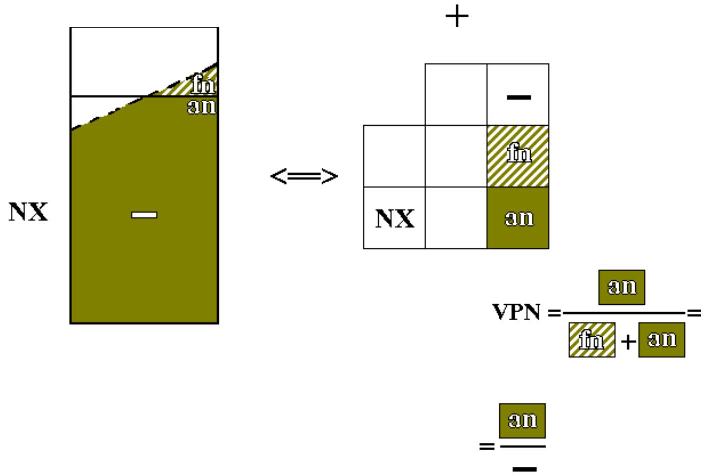
Astfel, prima probabilitate, denumită **valoarea predictivă a rezultatului pozitiv** (şi notată cu ***VPP***), este egală cu proporția de adevărat pozitivi din totalul de pozitivi:

VPP = ap / +.



A doua probabilitate, denumită **valoarea predictivă a rezultatului negativ** (şi notată cu *VPN*), este egală cu proporția de adevărat negativi din totalul de negativi:

VPN = an / -.



Vom reține schema:

Se dă tabela cuprinsă între liniile mai groase. Pentru calculul *valorilor predictive* adăugăm liniile de mai jos:

	+	-
X	*ap*	*Fn*
NX	*fp*	*An*
	ap + fp	*fn + an*
	VPP = ap / (ap + fp)	*VPN = an / (fn + an)*

Exemplul 3.10.2.

Reluăm exemplul 3.10.1.:

	+	-
X	175	25
NX	25	775

Pentru calculul valorilor predictive, procedăm ca mai sus:

	+	-
X	175	25
NX	25	775
	200	800
	VPP = 175 / 200 = 0,875	*VPN* = 775 / 800 = 0,96875

3.10.3. Dependența valorilor predictive de prevalența clasei *X* şi de caracteristicile testului

Prevalența clasei *X* (notată ***Pre***) = numărul de unități din clasa *X* raportat la numărul total de unități (*X + NX*):

$$Pre = X \ / \ (X + NX).$$

Termenul provine din epidemiologie în care **prevalența unei boli** înseamnă numărul total de cazuri (noi sau vechi) la un anumit moment raportat la populația totală la momentul respectiv.

Pentru aplicații sunt foarte importante următoarele proprietăți[1]:

1. Valoarea predictivă a rezultatului pozitiv creşte odată cu creşterea prevalenței.
2. Valoarea predictivă a rezultatului negativ scade odată cu creşterea prevalenței.
   Pentru ilustrarea acestor proprietăți vom construi un exemplu pe care îl vom trata atât numeric cât şi grafic.

Exemplul 3.10.3.

Să considerăm că am aplicat acelaşi test binar cu *Se* = 0,875 şi *Sp* = 0,75 unităților din două populații de acelaşi volum dar cu prevalențe ale clasei *X* diferite. În prima populație prevalența clasei *X* a fost 0,2, iar în cea de-a doua, 0,8.

Următoarele două tabele arată cum se distribuie cele două populații de câte 1000 de unități în cele patru clase.

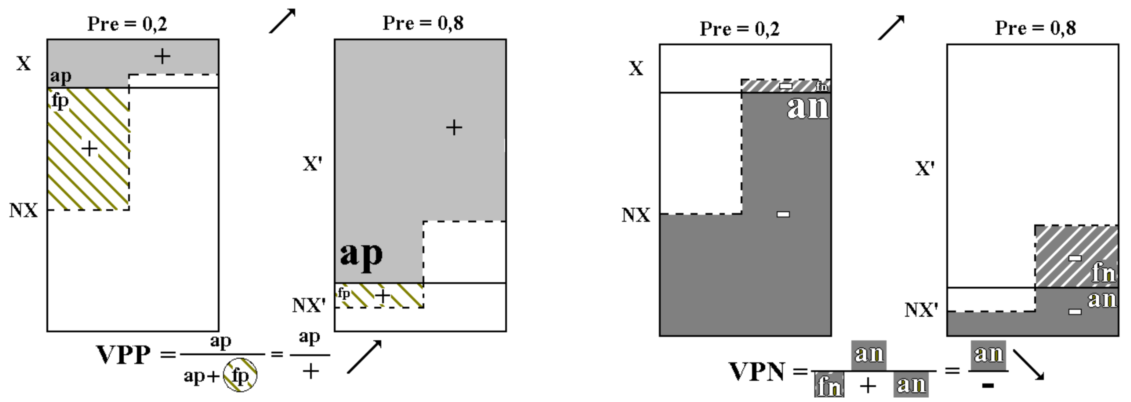
În liniile din dreapta tabelelor se verifică valorile sensibilităților şi ale specificităților, iar în afara tabelelor se calculează prevalențele.

	+	-		
X	175	25	200	*Se = ap / X* = 175 / 200 = *0,875*
NX	200	600	800	*Sp = an / NX* = 600 / 800 = *0,75*
	375	625	1000	Se observă că:
	VPP = ap / + = 175 / 375 ≈ 0,47	*VPN = an / -* = 600 / 625 = 0,96		*Pre = X / (X+NX)* = 200 / 1000 = **0,2.**

[1] care se demonstrează derivând în raport cu *Pre* expresiile *VPP* şi *VPN* şi observând că *VPP'* > 0 iar *VPN'* < 0.

	+	-		
X	700	100	800	*Se = ap / X* = 700 / 800 = *0,875*
NX	50	150	200	*Sp = an / NX* = 150 / 200 = *0,75*
	750	250	1000	
	VPP = ap / + = 700 / 750 ≈ 0,93	*VPN = an / -* = 150 / 250 = 0,6		*Pre = X / (X+NX)* = 800 / 1000 = **0,8**

În căsuţele cu fond gri am calculat valorile predictive. Se constată că atunci când prevalenţa creşte de la 0,2 la 0,8, *VPP* creşte de la 0,47 la 0,93, în timp ce *VPN* scade de la 0,96 la 0,6. Aceste dependenţe se observă şi în desenele următoare.
0



- *Valoarea predictivă a rezultatului pozitiv* este aria gri raportată la aria de deasupra liniei punctate (în cele două desene din figura din stânga). Creşte cu *prevalenţa*, pentru acelaşi test.
- *Valoarea predictivă a rezultatului negativ* este aria neagră raportată la aria de sub linia punctată (în cele două desene din figura din dreapta). Scade o dată cu creşterea *prevalenţei*, pentru acelaşi test.

✓ Cele două dependenţe corespund intuiţiei noastre. De exemplu, dacă este semnalată o epidemie de gripă - adică o creştere a prevalenţei acestei boli – iar pacientul are un simptom al gripei, probabilitatea de a avea gripă - adică *VPP* – este mai mare decât în lipsa epidemiei respective. În schimb, dacă pacientul nu are simptomul respectiv, probabilitatea de a nu avea boala – adică *VPN* – este mai mare în lipsa epidemiei.

Valorile predictive depind nu numai de *prevalenţa* clasei *X* (*Pre*) ci şi de caracteristicile testului (*Se* şi *Sp*). Formulele prin care putem să calculăm valorile predictive - demonstrate la punctul 1° din 10.5.8. - sunt următoarele:

$$\boxed{VPP = \frac{Se \cdot Pre}{Se \cdot Pre + (1-Sp)\cdot(1-Pre)}} \qquad \boxed{VPN = \frac{Sp\cdot(1-Pre)}{Sp\cdot(1-Pre) + (1-Se)\cdot Pre}}$$

Să considerăm pentru sugestivitate limbajul particular referitor la o boală *B*, deşi rezultatele pe care le vom comenta sunt generale. Astfel, prevalenţa şi cele două valori predictive pot fi interpretate în următorul mod:

- *Pre* = probabilitatea ca un individ extras la întâmplare să aibă boala *B*;
- *VPP* = probabilitatea ca individul respectiv să aibă boala *B* dacă rezultatul la test este pozitiv;

- VPN = probabilitatea ca individul respectiv să nu aibă boala B dacă rezultatul la test este negativ.

Din punct de vedere intuitiv un test "spune ceva" dacă $VPP > Pre$ şi $VPN > (1 - Pre)$. Altfel spus, un test aduce informaţie dacă, în caz de rezultat pozitiv, produce o creştere a "şansei" de a avea boala B, iar în caz de rezultat negativ, creşte şansa de a nu avea boala B. Se demonstrează uşor[2] că o condiţie necesară şi suficientă pentru aceste două proprietăţi ale unui test este ca $Se + Sp > 1$. Condiţia este îndeplinită dacă, de exemplu, Se şi Sp sunt mai mari decât 0,5, aşa cum am recomandat mai sus.

Problema 3.10.3.

Să presupunem că într-o anumită populaţie umană prevalenţa cazurilor de infectare cu HIV este de 1‰. Să calculăm probabilitatea ca un individ să fie infectat cu HIV dacă are rezultat pozitiv la testul ELISA şi probabilitatea să nu fie infectat dacă are rezultat negativ. Se ştie că testul are $Se = 97\%$ şi $Sp = 99{,}8\%$.

Rezolvare:

Aplicăm cele două formule de mai sus:

$$VPP = \frac{0{,}97 \cdot 0{,}001}{0{,}97 \cdot 0{,}001 + (1 - 0{,}001) \cdot (1 - 0{,}998)} = 0{,}3268194 \approx 0{,}33 = 33\,\%.$$

$$VPN = \frac{0{,}998 \cdot (1 - 0{,}001)}{0{,}998 \cdot (1 - 0{,}001) + (1 - 0{,}97) \cdot 0{,}001} = 0{,}9999699 \approx 1 = 100\%.$$

În concluzie, deoarece $VPP = ap\ /\ +$, rezultă că numai aproximativ o treime din cei seropozitivi sunt infectaţi cu HIV. Probabilitatea obţinută este mică ($VPP \approx 33\%$) din cauza rarităţii bolii (Pre = 1‰). Deci în cazul unei boli rare un singur rezultat pozitiv nu este concludent. În schimb, un rezultat negativ este cât se poate de concludent ($VPN \approx 100\%$). În problema 3.10.4 vom vedea ce trebuie făcut în cazul rezultatului pozitiv, neconcludent.

3.10.4. Interpretarea globală a rezultatelor a două sau mai multe teste independente

În medicină nici-un diagnostic nu se pune pe baza unui singur simptom sau a unui singur test. În general, orice decizie se ia pe baza mai multor teste. Pentru simplitate să considerăm doar două teste. Dintre cele patru rezultate posibile, (+,+), (+,-), (-,+) şi (-,-), vom considera doar cele două situaţii extreme. Mai precis, dacă, pentru identificarea clasei X aplicăm testele independente T_1 şi T_2 caracterizate de sensibilităţile Se_1, Se_2 respectiv de specificităţile Sp_1, Sp_2, ne va interesa care este valoarea predictivă a rezultatului "+" la ambele teste precum şi cea a rezultatului "-", de asemenea, la cele două teste considerate.

Pentru aceasta se definesc, după cum urmează, două teste construite teoretic prin compunerea logică a celor două teste independente:

---

[2] $VPP > Pre \Leftrightarrow Se + Sp > 1$: $\dfrac{Se \cdot Pre}{Se \cdot Pre + (1-Sp)\cdot(1-Pre)} > Pre \xLeftrightarrow{\text{simplificând cu } Pre(>0)} \dfrac{Se}{Se\, Pre + (1-Sp)\cdot(1-Pre)} > 1 \Leftrightarrow$

$Se > Se \cdot Pre + (1 - Sp)\cdot(1 - Pre) \Leftrightarrow Se \cdot (1-Pre) > (1-Sp)\cdot(1-Pre) \xLeftrightarrow{\text{simplificând cu } (1-Pre)>0} Se + Sp > 1.$

Echivalenţa $VPN > 1 - Pre$ se demonstrează analog.

- testul denumit **conjuncția testelor** şi notat $T_1 \cdot T_2$ (sau, mai simplu, T_C) care este pozitiv (prin definiție) ⇔ ambele teste sunt pozitive şi
- testul denumit **disjuncția testelor** şi notat $T_1 + T_2$ (sau, mai simplu, T_D) care este negativ (prin definiție) ⇔ ambele teste sunt negative.

Noile teste vor avea următoarele caracteristici:

Pentru *conjuncția testelor*:

$Se_C = Se_1 \cdot Se_2$	$Sp_C = Sp_1 + Sp_2 - Sp_1 \cdot Sp_2$

Pentru *disjuncția testelor*:

$Se_D = Se_1 + Se_2 - Se_1 \cdot Se_2$	$Sp_D = Sp_1 \cdot Sp_2$

Cunoscând caracteristicile acestor teste teoretice şi prevalența clasei X putem calcula valorile predictive corespunzătoare, VPP_C şi VPN_D, adică valoarea predictivă a rezultatului pozitiv pentru testul conjuncție („dublu pozitiv", (+,+), la ambele teste inițiale), respectiv, valoarea predictivă a rezultatului negativ la testul disjuncție („dublu negativ", (-,-), la ambele teste inițiale).

Se demonstrează uşor[3] că valoarea predictivă a rezultatului „dublu pozitiv" este mai mare decât valoarea predictiva a rezultatului pozitiv al unui singur test ($VPP_C > VPP_1$ şi VPP_2). Analog se demonstrează şi că valoarea predictivă a rezultatului „dublu negativ" este mai mare decât valoarea predictiva a rezultatului negativ al unui singur test ($VPN_D > VPN_1$ şi VPN_2).

Rezultatul „triplu pozitiv" se poate trata ca o conjuncție între un rezultat „dublu pozitiv" şi un rezultat pozitiv suplimentar. Analog, rezultatul „triplu negativ" şi aşa mai departe. Astfel, valorile predictive corespunzătoare vor fi din ce în ce mai mari. În general:

- rezultatul pozitiv obținut la mai multe teste creşte probabilitatea de a fi din clasa X, (față de rezultatul pozitiv la un singur test), altfel spus, îmbunătățeşte VPP şi
- rezultatul negativ obținut la mai multe teste creşte probabilitatea de a nu fi din clasa X, (față de rezultatul negativ la un singur test), adică îmbunătățeşte VPN.

Exemplul 3.10.4.

Să presupunem că testele din exemplele 3.10.1 şi 3.10.3. se aplică pentru identificarea aceleiaşi clase X şi sunt independente. Caracteristicile acestora sunt:

$Se_1 = 0{,}875$ $\quad Sp_1 = 0{,}96875$
$Se_2 = 0{,}875$ $\quad Sp_2 = 0{,}75$.

Să calculăm caracteristicile *testului conjuncție* şi ale *testului disjuncție*.

$Se_C = Se_1 \cdot Se_2 = 0{,}875 \cdot 0{,}875 = 0{,}765625$;
$Sp_C = Sp_1 + Sp_2 - Sp_1 \cdot Sp_2 = 0{,}96875 + 0{,}75 - 0{,}7265625 = 1{,}71875 - 0{,}7265625 = 0{,}9921875$.
$Se_D = Se_1 + Se_2 - Se_1 \cdot Se_2 = 0{,}875 + 0{,}875 - 0{,}765625 = 1{,}75 - 0{,}765625 = 0{,}984375$.
$Sp_D = Sp_1 \cdot Sp_2 = 0{,}96875 \cdot 0{,}75 = 0{,}7265625$.

---

[3] $Se_2, Sp_2 > 0{,}5 \Rightarrow \frac{(1-Sp_2)}{Se_2} < 1$. Amplificând ambii membri cu factorul pozitiv $\frac{(1-Sp_1)\cdot(1-\Pr e)}{Se_1 \cdot \Pr e}$ obținem $\frac{(1-Sp_1-Sp_2+Sp_1\cdot Sp_2)\cdot(1-\Pr e)}{Se_2\cdot Se_1\cdot \Pr e} < \frac{(1-Sp_1)(1-\Pr e)}{Se_1\cdot \Pr e}$. Sumând 1 în ambii membri obținem $\frac{1}{VPP_C} < \frac{1}{VPP_1}$. Deci $VPP_C > VPP_1$. Analog se demonstrează că $VPP_C > VPP_2$ şi că $VPN_D > VPN_1$, respectiv, $VPP_D > VPN_2$.

Problema 3.10.4.

Să presupunem că un individ este seropozitiv la testul ELISA. Conform problemei 3.10.3. $VPP \approx 33\%$ şi, deci, rezultatul este neconcludent. Să calculăm însă care va fi VPP dacă individul respectiv va fi seropozitiv la o nouă testare, independentă de primă, de exemplu repetând testul ELISA pe alt eşantion de sânge.

Rezolvare:

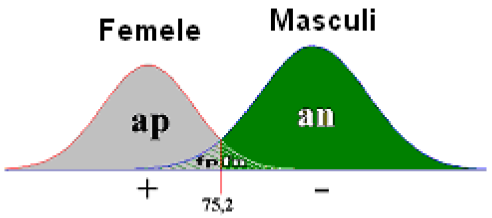
Având două rezultate pozitive, cele două teste biomedicale formează un test logic denumit conjuncţia testelor şi notat T_C, care are $Se_C = Se^2 = 0{,}97^2 = 0{,}9409$ şi $Sp_C = 2 \cdot Sp - Sp^2 = 2 \cdot 0{,}998 - 0{,}998^2 = 1{,}996 - 0{,}996004 = 0{,}999996$. De aici rezultă $VPP = \dfrac{0{,}9409 \cdot 0{,}001}{0{,}9409 \cdot 0{,}001 + 0{,}999 \cdot 0{,}000004} = 0{,}9996812 \approx 1 = 100\%$.

✓ "**Concluzie:** În cazul unei afecţiuni rare (prevalenţă sub 1%) testul este concludent pentru rezultatul negativ, dar trebuie **întotdeauna repetat** pentru un rezultat pozitiv." [17].

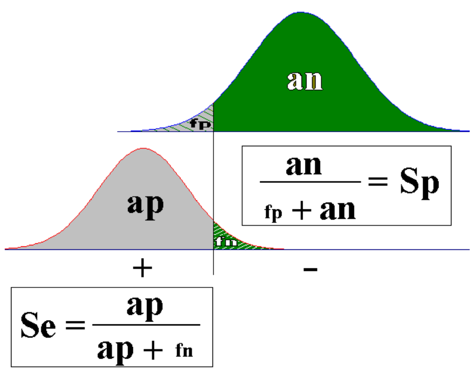
3.10.5. Construcţia testelor binare unidimensionale

Cele mai simple teste binare sunt construite pe baza unei singure variabile. Când variabila este o dimensiune, în cele mai multe cazuri clasa căutată şi cea complementară formează distribuţii de frecvenţe parţial suprapuse. Vom denumi aceste **teste, teste binare unidimensionale**.

De exemplu, să revenim la aplicaţia cu cranii de jderi (vezi 3.1.2. punctul 3°) şi să reţinem doar cele două distribuţii normale – construite în 3.7. - care se "strevăd în spatele" celor două distribuţii empirice. Dacă vom lua drept limită de identificare abscisa intersecţiei celor două curbe (75,2) şi vom considera drept rezultat pozitiv obţinerea unei valori inferioare limitei, vom obţine un test binar destinat identificării femelelor mature de jder.



Deoarece fiecare coadă haşurată este suprapusă peste cealaltă distribuţie vom reface desenul împingând în sus distribuţia din dreapta.



Astfel dispare suprapunerea şi se observă mai bine cine sunt *sensibilitatea Se*, respectiv s*pecificitatea Sp,* unui test binar unidimensional.

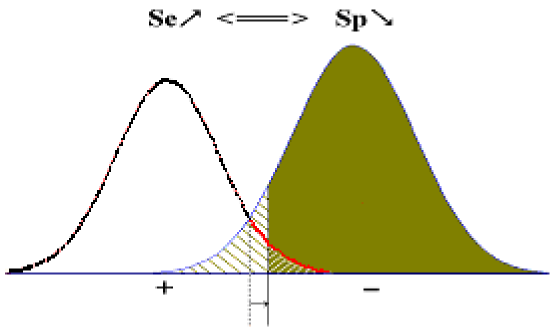
Se observă că:

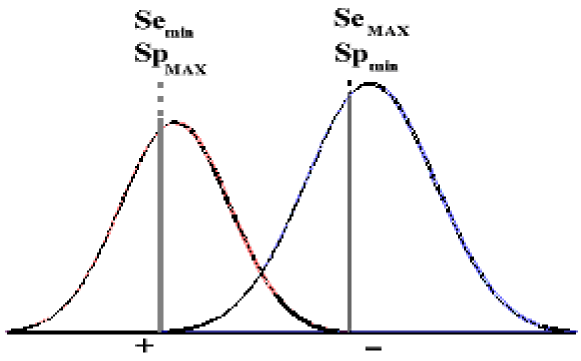
- *sensibilitatea* este dată de proporţia reprezentată de aria gri deschis (*ap*) din întreaga arie de sub clopotul din stânga (*ap + fn*);
- *specificitatea* este dată de proporţia reprezentată de aria gri închis (*an*) din întreaga arie de sub clopotul din dreapta (*fp + an*).

În cazul acestui mod de construcţie al testelor, rezultă că

"*sensibilitatea* şi *specificitatea* sunt dependente şi anume în mod invers".

De exemplu, dacă mărim *sensibilitatea*, *specificitatea* va scădea şi reciproc, după cum reiese din figura următoare din stânga.

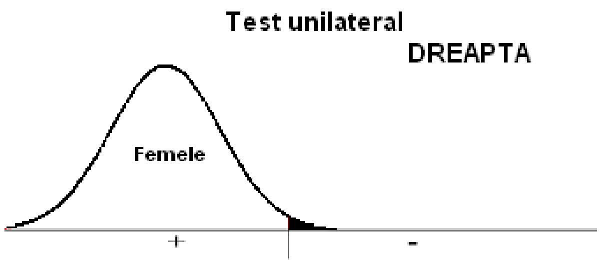




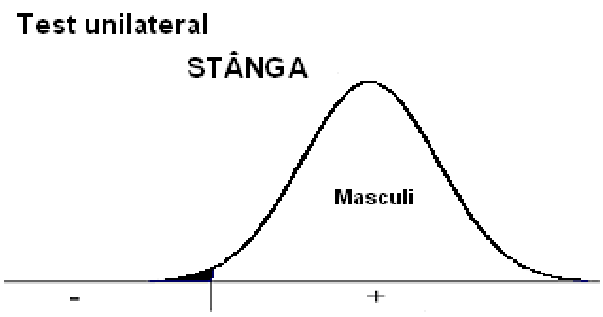
În consecință, putem alege limita de identificare oriunde între cele două margini desenate în figura de mai sus, din dreapta, în funcție de preferința pentru o mai bună *sensibilitate* ori o mai bună *specificitate*.

3.10.6. Trei tipuri de teste binare unidimensionale

1. Dacă am considera, ca şi până acum, drept rezultat pozitiv o valoare mai mică decât limita de identificare, înseamnă că unitățile respinse se află exclusiv la dreapta limitei de identificare. Deoarece zona de respingere este într-o singură latură a distribuției, testul se va numi **unilateral**, iar pentru că această latură este la dreapta distribuției clasei *X*, testul se va numi **test unilateral dreapta**.



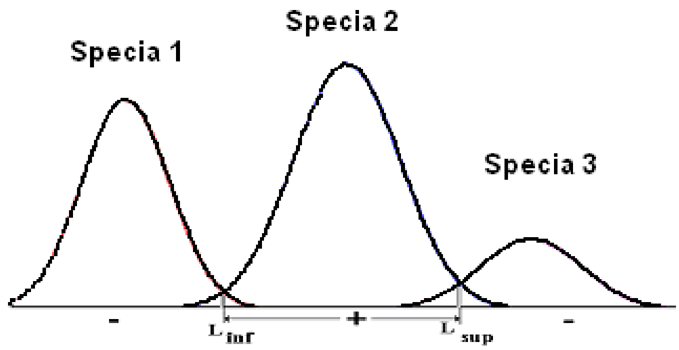
2. Dacă, dimpotrivă, vom considera drept rezultat pozitiv, o valoare mai mare decât limita de identificare, înseamnă că unitățile respinse se află exclusiv la stânga limitei de identificare. (În exemplul nostru înseamnă că vom căuta indivizii de sex masculin, nu de sex feminin, ca până acum.) În acest caz testul de numeşte **test unilateral stânga**.



O a treia modalitate de construcție a unui astfel de test poate fi ilustrată de următorul exemplu.

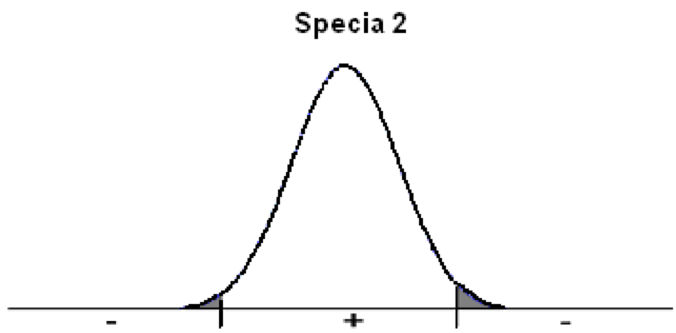
Exemplul 3.10.6.

Să presupunem că dispunem de înălțimile multor exemplare din trei specii diferite şi că acestea formează cele trei distribuții suprapuse din desenul alăturat.



---

3. Dacă dorim să construim un test de identificare (determinare) a Speciei 2, putem să stabilim de data aceasta două limite (una inferioară şi alta superioară) între care să considerăm rezultatul pozitiv. În acest caz, zona de respingere (de minus) se distribuie în ambele sensuri ale axei. Testul astfel construit se poate reprezenta astfel.



Deoarece <u>zona de respingere se plasează în ambele laturi ale distribuției</u>, testul se va numi **test bilateral**.
