

Análisis de la curva de ROC en pacientes con cáncer de páncreas

Hamilton Smith Gómez Osorio
Universidad EAFIT
Medellín, Colombia

Santiago Isaza Cadavid
Universidad EAFIT
Medellín, Colombia

Juan José Tamayo Acevedo
Universidad EAFIT
Medellín, Colombia

23 de mayo de 2019

Abstract

The Roc curve is a statistical tool, which allows us to interpret data, in order to make the most convenient decision; In this article we will generate a view of this tool oriented to one of the most used branches, which is the analysis in cancer patients, in which a study of the behavior of a group of chosen data will be carried out in order to show the efficacy and good functioning of this statistical method.

Resumen

La curva de ROC es una herramienta estadística, que nos permite interpretar datos, en aras de tomar la decisión más conveniente. En este artículo visualizaremos una de las aplicaciones más utilizadas de este método, como es en el análisis de pacientes con cáncer, en la que el estudio del comportamiento del grupo elegido permite mostrar la eficacia y el buen funcionamiento de este método.

1. Introducción

Un problema que se da en muchos ámbitos es el de clasificar individuos con base en una o varias variables predictoras. Cuando el número de grupos es dos, a partir de los modelos de regresión logística, y dada una colección de variables, se pueden obtener pesos para cada variable cuyos valores pueden interpretarse como las probabilidades de pertenencia a uno de los grupos jado como objetivo. En este tipo de problemas, hay dos fuentes de error: el que se comete cuando a un individuo no séptico se le clasica erróneamente (la proporción de individuos no positivos clasificados correctamente se conoce como especificidad), y por otro, el que se comete cuando a un individuo séptico (infectado por un virus) se le clasica como no séptico, siendo la sensibilidad la proporción de individuos positivos clasificados de forma adecuada. Un buen sistema de clasificación será aquel que maximice

la sensibilidad y la especificidad; obviamente, hay que tener en cuenta que los errores cometidos no tienen siempre la misma importancia, siendo labor del experto valorar el efecto de los mismos. Uno de los métodos utilizados habitualmente para determinar la calidad diagnóstica es la conocida curva ROC, que representa sobre un sistema de coordenadas la sensibilidad y la especificidad.

La curva de ROC es una alternativa estadística que se implementa para el análisis de decisión con respecto a algún problema, generalmente relacionado con la detección de señales, medicina, radiología entre otros, situaciones en las que se utiliza un sistema de clasificación binario. De este modo se espera relacionar y comprender este con los soportes teóricos que se han obtenidos en un curso anterior, con lo que se permita una mejor interpretación de los temas y la información que se trabajó. En el presente artículo, se realizó un análisis del funcionamiento de la Curva de ROC y su influencia en el análisis de pacientes con cáncer de páncreas, en el cual se presenta una breve descripción de un caso médico y su relación con la metodología que ofrece para el análisis de decisiones. *La curva ROC es una herramienta estadística utilizada en el análisis de clasificar la capacidad discriminante de una prueba diagnóstica dicotómica. Es decir, una prueba, basada en una variable de decisión, cuyo objetivo es clasificar a los individuos de una población en dos grupos: uno que presente un evento de interés y otro que no.* Así, la finalidad de la curva ROC es aportarnos información suficiente para escoger el mejor valor umbral. Además, nos aporta herramientas para, no sólo minimizar los falsos positivos y los falsos negativos, sino para escoger de qué preferimos tener menos.

Como foco de interés del artículo, nos basaremos en el fundamento teórico que tiene esta técnica y su versatilidad en las diferentes aplicaciones, para aportar así una muestra de resultados de cómo es su funcionamiento y su desarrollo.

2. Formulación conceptual

Se tiene una medida determinada X (recordar que esta medida puede resultar de realizar una regresión logística sobre varias variables de distintas naturalezas) realizada sobre una población de positivos X_p , y otra de negativos X_n , con función de distribución G y F , respectivamente. Suponiendo que $E(X_n) \leq E(X_p)$, para clasificar a los individuos en uno u otro grupo, se debe fijar un criterio, punto de corte, a partir del cual un individuo será considerado positivo. Por tanto, fijado un punto de corte t , la sensibilidad de la prueba vendrá determinada por $1-G(t)$, siendo $F(t)$ su especificidad y quedando por tanto determinada la curva ROC por las coordenadas del vector $(1-F(t), 1-G(t))$, o, equivalentemente, por la función $1 - G(F^{-1}(1 - t))$, $t \in [0, 1]$: [1]

Como siempre, el problema surge cuando se desconocen las distribuciones de la variable en las poblaciones de positivos y negativos y deben estimarse a partir de muestras aleatorias. Una de las posibilidades es suponer que las poblaciones siguen algún modelo paramétrico, el gaussiano usualmente, o bien, aplicar algún método no paramétrico, siendo los más frecuentes sustituir las funciones de distribución desconocidas por sus Funciones de Distribución Empíricas (FDE) o por

las Funciones de Distribución Empírica Suavizadas (FDES).

2.1. Modelo binormal

El modelo binormal es introducido inicialmente por Dorfman & Alf (1969) y tratado más recientemente por Hsieh & Turnbull (1996). En él se supone que existe una función monótona H de modo que transforme a las dos poblaciones de origen en normales, esto es, tanto $H(X_n)$ como $H(X_p)$ siguen una a distribución normal con medias μ_1 y μ_2 y varianzas σ_1^2 y σ_2^2 , respectivamente. Así las cosas, si se denota por Φ la función de distribución normal estándar, la curva ROC tiene la expresión. [1]

$$\begin{aligned} ROC(t) &= 1 - G(F^{-1}(1 - t)) \\ &= 1 - GHH^{-1}F^{-1}(1 - t) \\ &= 1 - \Phi\left(\frac{\mu_1 + \sigma_1\Phi^{-1}(1 - t) - \mu_2}{\sigma_2}\right) \end{aligned}$$

3. La curva de ROC

Sea la variable aleatoria D =[estado] que sigue una distribución Bernoulli de parámetro p que llamaremos prevalencia del evento sobre la población. Dicha variable toma los valores: [5]

$$D \sim Be(p) D = \begin{cases} 0 & \text{cuando el individuo no presenta el evento} \\ 1 & \text{cuando el individuo presenta el evento} \end{cases}$$

Por tanto,

$$\begin{aligned} prevalencia &= p \\ &= Pr("estado" = 1) \\ &= Pr(D = 1) \\ &= Pr(presentar el evento) \end{aligned}$$

y puesto que ambos estados forman un espacio de sucesos:

$$\begin{aligned} 1 - p &= Pr("estado" = 0) \\ &= Pr(D = 0) \\ &= Pr(no presentar el evento) \end{aligned}$$

4. Características operativas

Yerushalmy (1947) introduce los términos de sensibilidad y especificidad como indicadores estadísticos que evalúan el grado de eficacia inherente a una prueba diagnóstica (resumen de la precisión diagnóstica).

- Se establece la siguiente relación de nomenclaturas para la compresión del texto

	<i>Estado respecto a la enfermedad según el estándar de referencia</i>	
Resultado de la prueba en estudio	Enfermo	Sano
Positivo	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)
Negativo	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)

Figura 1: La generación de los conceptos de VP, VN, FP y FN. [4]

4.1. Sensibilidad

La *sensibilidad* es un parámetro que se mide en el grupo de sujetos que verdaderamente están enfermos. Es la probabilidad de que dado un individuo enfermo, que la prueba lo clasifique como enfermo. Gracias al axioma de Kolmogorov, es el cociente entre verdaderos positivos y el total de las personas enfermas. Por tanto, es la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando el individuo tiene la enfermedad, o la proporción de verdaderos positivos. Según Pepe (2003) el termino proporción puede causar confusión en epidemiología resultando más apropiado sustituirlo por fracción. Se denota entonces la sensibilidad como T P F (*True Positive Fraction*). La sensibilidad es especialmente importante cuando una enfermedad no debe pasar desapercibida y cuando el pronóstico mejora mucho con el tratamiento precoz.

$$S = Pr(y = 1|D = 1) = \frac{Pr(y = 1 \cap D = 1)}{Pr(D = 1)}$$

4.2. Especificidad

La *especificidad* es un parámetro que se mide en el grupo de sujetos no enfermos. Es la probabilidad de, dado un individuo sano, que la prueba lo clasifique como sano. Debido al axioma de Kolmogorov se puede expresar como el cociente entre verdaderos negativos y el total de no enfermos. Se denota la especificidad como TNF (*True Negative Fraction*). La especificidad es especialmente importante cuando la enfermedad cambia la vida del enfermo o tiene cierto estigma (no se quiere preocupar inútilmente o estigmatizar erróneamente a alguien con un falso positivo) y también cuando las consecuencias de un tratamiento suponen un riesgo para el enfermo (amputación, etc.) [2]

$$E = Pr(y = 0|D = 0) = \frac{Pr(y = 0 \cap D = 0)}{Pr(D = 0)}$$

Sensibilidad	$= VP / (VP + FN) = FVP$ (fracción de verdaderos positivos)
Especificidad	$= VN / (VN + FP) = FVN$ (fracción de verdaderos negativos) $= 1 - FFP$ (fracción de falsos positivos)

Figura 2: Resultado de una prueba y su estado respecto a la enfermedad. [3]

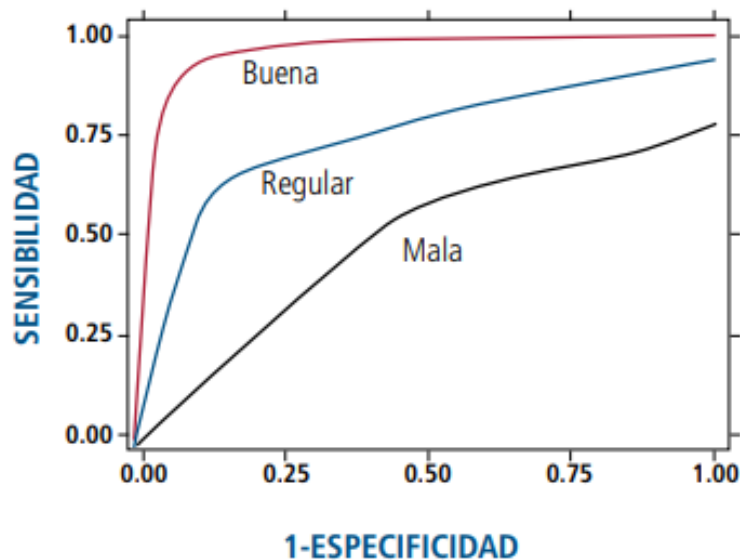


Figura 3: Esquema explicativo de distintas posibilidades de curva de Roc. [4]

Para la figura anterior tenemos que esta curva es mucho mejor entre más arriba se encuentre de la medida estandar que representa la mitad de aciertos para la especificidad y la sensibilidad, esyo se debe a que lo que se busca con las curvas de ROC sea maximixar los valores de estas variables para así tener un resultado más preciso y que este pueda ser utilizado en el análisis de individuos.

4.3. Valor predictivo positivo

El valor predictivo positivo (VPP) de una prueba diagnóstico (PD) se define por la proporción de resultados positivos de la prueba diagnóstica en quienes la enfermedad está presente (confirmada por el estándar de referencia); o, por la probabilidad de que un paciente sea un VP teniendo el resultado de la PD positiva; o, por la probabilidad de tener la enfermedad dado que el resultado de la PD fue positiva.

De esto se desprende que para calcular el VPP de una PD se ha de dividir el número enfermos con

prueba positiva por la sumatoria de los enfermos con prueba positiva y los sujetos “no enfermos” con prueba positiva; es decir $VP / VP + FP$.

4.4. Valor predictivo negativo

Por su parte, el valor predictivo negativo (VPN) de una PD se define por la proporción de personas con resultados negativos de la PD en quienes la enfermedad está ausente; por la probabilidad de que el paciente sea un VN teniendo una PD negativa; y por la probabilidad de que la enfermedad esté ausente dado un resultado negativo de la PD.

De lo anteriormente expuesto, se puede colegir que para calcular el VPN de una PD se ha de dividir el número enfermos con prueba negativa por la sumatoria de los enfermos con prueba negativa y los sujetos “no enfermos” con prueba negativa; es decir $VN / FN + VN$. [4]

La Curva ROC permite describir que tan separadas están las distribuciones de la sensibilidad y la especificidad de un test, por ejemplo; si las funciones de densidad se cruzan la curva ROC resultante será similar a la mostrada en Figura 4, si las distribuciones se solapan casi por completo, entonces la curva ROC está representada por la línea diagonal como se muestra en la Figura 5 indicando que el test no es informativo. Si las funciones de densidad están simétricamente distantes como se muestra en la Figura 6 entonces la curva ROC será las líneas que forman la esquina superior izquierda, indicando un test perfecto. [2]

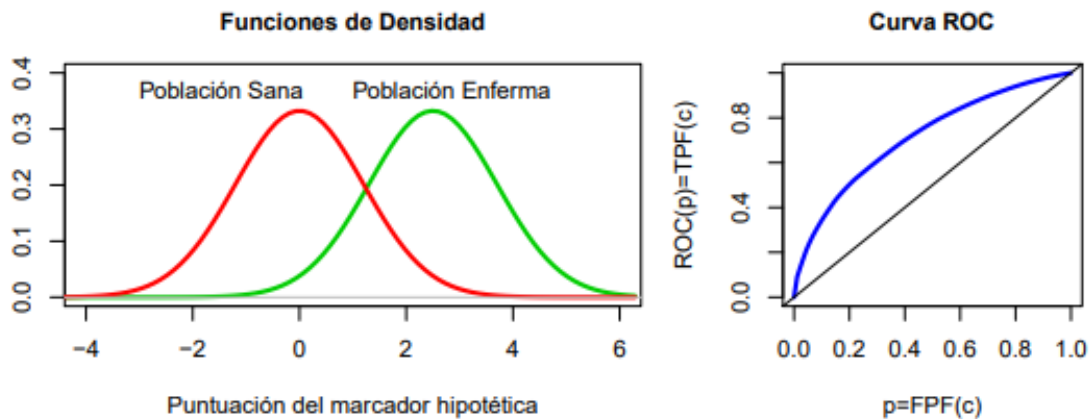


Figura 4: Ejemplo de funciones de densidad de la población sana y enferma que generan una curva ROC. [2]

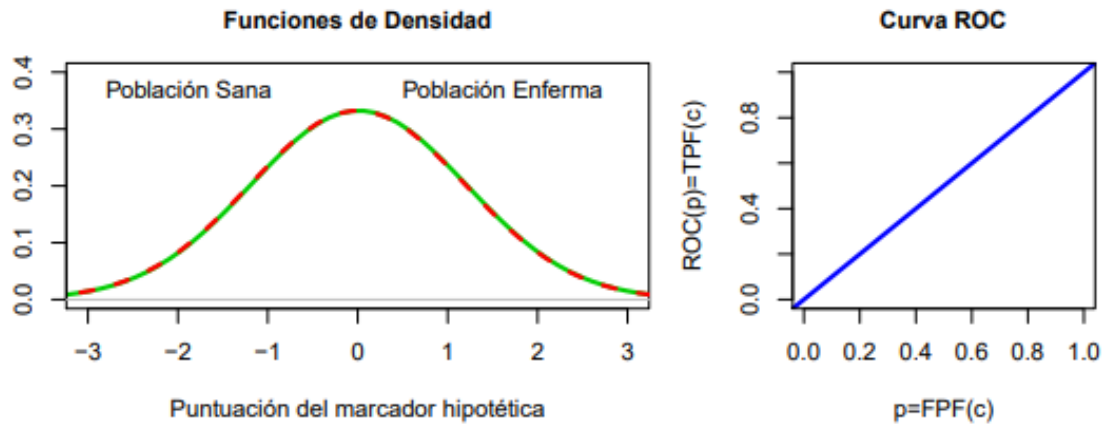


Figura 5: Ejemplo de funciones de densidad de la población sana y enferma que generan una curva ROC para un test no informativo.[2]

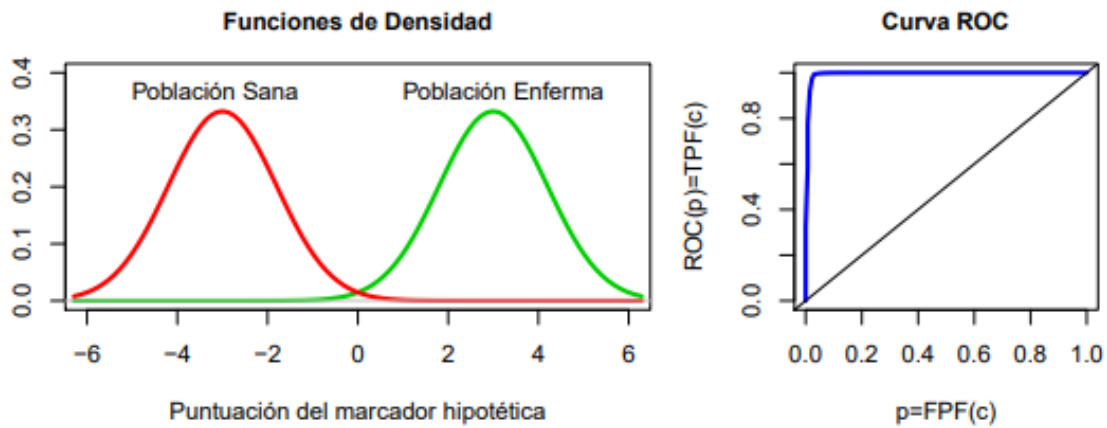


Figura 6: Ejemplo de funciones de densidad de la población sana y enferma que generan una curva ROC para un test casi perfecto.[2]

5. Área bajo la curva ROC

El Área Bajo la Curva ROC (*Area Under the Curve*, *AUC*) estima la capacidad de distinguir o de “discriminar” entre enfermos y no enfermos que tiene una prueba diagnóstica. Se define como:

$$AUC = \int_0^1 ROC(p) dp$$

Si el área bajo la curva valiese 1 (100 %, la curva ROC se dirige hacia la esquina superior izquierda como en la Figura 6) la prueba sería perfecta, ya que clasificaría al 100 % de los enfermos como enfermos y al 100 % de los exentos de enfermedad como sanos. En cambio, si el área bajo la curva valiese 0,5 (50 %, área debajo de la línea diagonal representada en la Figura 4) existiría la misma probabilidad de clasificar a un enfermo como sano que como enfermo. Un área de 0,5 bajo la curva equivale a no discriminar, se interpreta como una prueba “no informativa”. Esta curva ROC sería, de hecho, aquella que tendría valores de sensibilidad iguales a 1-especificidad en todos los posibles puntos de corte. En estas circunstancias se dice que la prueba es “inútil” ya que no reduce nada el grado de incertidumbre previo acerca de si el paciente tiene o no la enfermedad. La diagonal del gráfico que expresa lo que sería una prueba inútil se suele representar junto al área bajo la curva ROC. Al representar la línea diagonal se ve en cuánto supera la prueba que se valora a lo que sería una prueba no informativa. Un área menor de 0,5 requiere invertir los criterios de diagnósticos: es decir, considerar los negativos como positivos y viceversa. Al invertirlos se comprueba que la prueba discrimina más del 50 %. La construcción de curvas ROC permite además la comparación de varias pruebas diagnósticas. El área bajo la curva por ser una mitad global implica pérdida de información, por lo que no debe considerarse aisladamente sin examinar la curva. A veces, curvas ROCs de trazados muy distintos pueden tener áreas semejantes (Borgueño et al. (1995)).

Entonces solo es posible afirmar que un si una curva ROC es uniformemente mejor que otra tendrá mayor área bajo ella y el test correspondiente será la prueba de elección, debido a su superior capacidad de discriminación. El área bajo la curva ROC tiene una interpretación interesante. Según Bamber (1975) y Hanley and McNeil (1982), se define como la probabilidad de clasificar correctamente un par de individuos sano y enfermo, seleccionados al azar de la población, mediante los resultados obtenidos al aplicar la prueba diagnóstica. [2]

6. Criterios para la valoración de una PD

Características de la población: La sensibilidad o especificidad de una prueba dependen de las características de la población estudiada.

Si se altera o cambia la población en estudio, cambiarán también estos índices. Los datos informados de sensibilidad y especificidad, que son evaluados en poblaciones con una tasa significativa de enfermedad, pueden no ser aplicables en otras poblaciones diferentes en las que se utilice la prueba.

Sesgo de selección: Puede producirse cuando los sujetos con los resultados positivos o negativos de una prueba son derivados de forma preferente para verificar el diagnóstico mediante otra prueba considerada el estándar de referencia. Para que este criterio se cumpla, todos los sujetos deberían de haber sido asignados para recibir tanto la prueba diagnóstica en estudio como el estándar de referencia a través de un procedimiento directo o mediante el seguimiento clínico.

Sesgo de medición: Podría introducirse si la PD o el estándar de referencia se realizan sin tomar

precauciones para garantizar la objetividad de su interpretación (similar al enmascaramiento utilizado en los ensayos clínicos para tratamiento). Se puede obviar si la PD en evaluación y el estándar de referencia son interpretadas de forma separada y enmascarada por personas independientes que desconocen los resultados de una y otra.

Precisión de los resultados: La precisión de la sensibilidad y la especificidad depende del número de pacientes evaluados. Igual que otras medidas, el resultado estimado debe tener los intervalos de confianza o el error estándar reportados independientemente de la magnitud encontrada.

Presentación de resultados indeterminados: No todos las PD dan lugar a un sí o un no como respuesta, a veces dan lugar a resultados equívocos o indeterminados. La frecuencia de resultados indeterminados limitará la aplicabilidad de la prueba o la hará más cara si da lugar a otros procedimientos diagnósticos posteriores. La frecuencia de resultados indefinidos y el modo en el que se usan en el cálculo de la precisión de la prueba constituyen una información de importancia crítica para conocer la eficacia de la misma. Para que este criterio se cumpla el trabajo debe reflejar de forma apropiada todos los resultados positivos, negativos o indeterminados generados durante el estudio, así como si los resultados indeterminados se incluyeron o excluyeron al calcular los indicadores de precisión de la prueba. [4]

7. Aportes

Se analizaron los datos de dos pruebas médicas en 141 pacientes, la variable $y1$ se refiere a los resultados de exámenes de sangre y determina qué tan avanzada está la enfermedad. La variable $y2$ son los resultados de otro examen pero es poco confiable ya que los niveles elevados de éste examen pueden indicar un cáncer cuando puede ser ocasionado por otra cosa. La variable d toma valor de 0 o 1, donde el cero indica que el paciente es sano y el valor de uno que está enfermo.

En la salida obtenemos una tabla de cuatro columnas, la primera corresponde al recorrido de valores de sensibilidad o especificidad yendo desde 0 hasta 1 sumando 0,1, la segunda y la cuarta corresponden a los extremos de los intervalos y la tercera una media de los mismos.

```

> ci.se(ROCy1)
95% CI (2000 stratified bootstrap replicates):
  sp se.low se.median se.high
0.0 1.0000 1.0000 1.0000
0.1 0.9111 0.9667 1.0000
0.2 0.8889 0.9444 0.9889
0.3 0.8556 0.9287 0.9778
0.4 0.8333 0.9089 0.9667
0.5 0.8083 0.8889 0.9556
0.6 0.7667 0.8556 0.9333
0.7 0.7222 0.8222 0.9111
0.8 0.6889 0.7778 0.8667
0.9 0.6222 0.7444 0.8444
1.0 0.5111 0.6111 0.7444

> ci.sp(ROCy1)
95% CI (2000 stratified bootstrap replicates):
  se sp.low sp.median sp.high
0.0 1.0000 1.0000 1.0000
0.1 1.0000 1.0000 1.0000
0.2 1.0000 1.0000 1.0000
0.3 1.0000 1.0000 1.0000
0.4 1.0000 1.0000 1.0000
0.5 1.0000 1.0000 1.0000
0.6 0.9020 1.0000 1.0000
0.7 0.7451 0.9412 1.0000
0.8 0.5294 0.7647 0.9608
0.9 0.1765 0.4706 0.7255
1.0 0.0000 0.0000 0.1373

```

Figura 7: Intervalos de confianza para la especificidad y sensibilidad de la variable $y1$

```

> ci.sp(ROCy2)
95% CI (2000 stratified bootstrap replicates):
  se sp.low sp.median sp.high
0.0 1.0000 1.0000 1.0000
0.1 0.8824 0.9608 1.0000
0.2 0.8235 0.9216 0.9804
0.3 0.7451 0.8627 0.9608
0.4 0.7059 0.8235 0.9216
0.5 0.6667 0.7843 0.9020
0.6 0.5686 0.7255 0.8627
0.7 0.4706 0.6471 0.8039
0.8 0.3134 0.5294 0.7255
0.9 0.1176 0.2941 0.5294
1.0 0.0000 0.0000 0.1765

> ci.se(ROCy2)
95% CI (2000 stratified bootstrap replicates):
  sp se.low se.median se.high
0.0 1.00000 1.00000 1.0000
0.1 0.91110 0.96670 1.0000
0.2 0.84440 0.93330 0.9889
0.3 0.80000 0.88890 0.9667
0.4 0.75550 0.85560 0.9333
0.5 0.68890 0.81110 0.9000
0.6 0.57780 0.75560 0.8556
0.7 0.43330 0.64440 0.8111
0.8 0.22220 0.48890 0.7022
0.9 0.06667 0.24440 0.5234
1.0 0.01111 0.05556 0.2000

```

Figura 8: Intervalos de confianza para la especificidad y la sensibilidad de la variable $y2$

En las siguientes figuras se muestran las respectivas curvas de ROC tanto no paramétricas como paramétricas (suavizada), las cuales tienen diferentes valores de AUC un área. Vale la pena aclarar que el área es menor que la curva original (no parametrizada) ya que cuando se suaviza se eliminan

detalles innecesarios y bucles, esto hace que el área que comprende la curva sea menor.

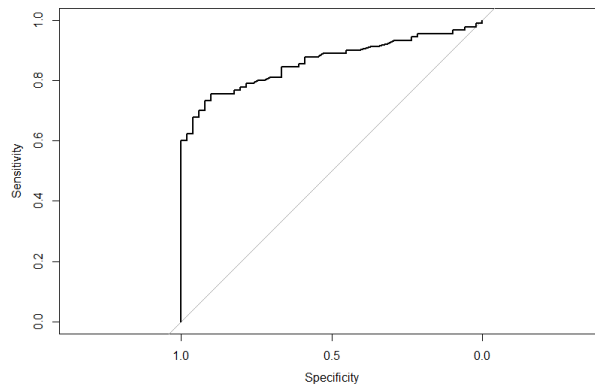


Figura 9: Curva de ROC de la variable $y1$

- Área bajo la curva: 0.8614

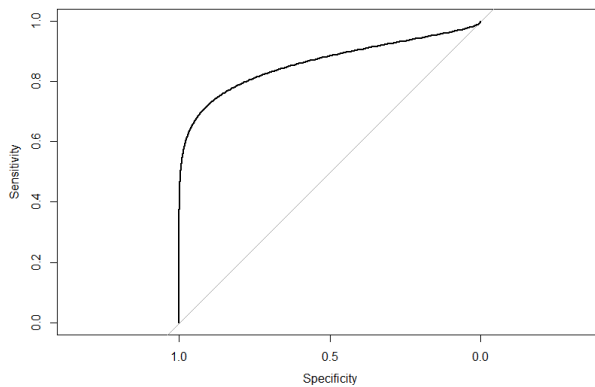


Figura 10: Curva de ROC de la variable $y1$ suavizada

- Área bajo la curva: 0.8613

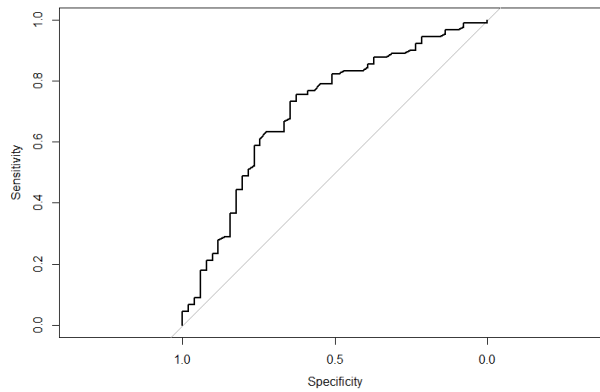


Figura 11: Curva de ROC de la variable y_2

- Área bajo la curva: 0.7056

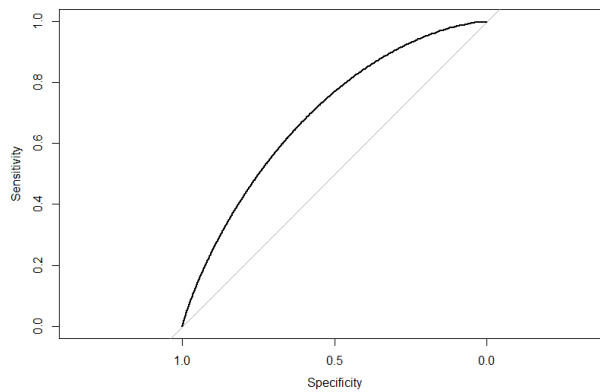


Figura 12: Curva de ROC de la variable y_2 suavizada

- Área bajo la curva: 0.6904

Resultados: Con los datos obtenidos y el análisis del área bajo la curva se puede concluir que el diagnóstico es regular, dependiendo de la prueba que se tenga en consideración para la toma de decisión. Si la decisión se basa en la observación de la prueba médica y_1 , al tener una AUC de 0.8613 (parametrizada), y ser un valor cercano no es muy alta la probabilidad de que el paciente esté en la categoría de falso negativo o falso positivo, tratándose de un paciente verdadero. Y si se tiene en cuenta la variable y_2 , con una AUC menor, de 0.6904 (parametrizada), se aumenta la posibilidad de que un mayor número de pacientes incurran en categorías en las que no corresponden, afectando así el buen desarrollo de la práctica médica y los tratamientos que pueda llegar a recibir.

Utilizamos la función `coords()` de R en `ROCy1` que nos devuelve los valores de sensibilidad y especificidad para un valor umbral, sus argumentos son el elemento `ROC` y dicho valor umbral. Si mantenemos el punto de corte en 26 obtendríamos una sensibilidad de más del 70 % y una especificidad de más del 80 %. Si quisieramos una sensibilidad mayor sería a costa de bajar la especificidad a casi el 50 % y el punto de corte bajaría a la mitad, 13.

Luego, con la función `coords()` en `ROC y2` vemos que si queremos una sensibilidad de más del 80 % será a costa de tener una especificidad del 45 %, esto se da con un valor umbral de 11. Si por el contrario queremos una especificidad del 80 % será bajo una sensibilidad del 46 % y un valor umbral de 26.

Finalmente, con la función `roc.test()` vimos si ambas variables conducen a curvas ROC significativamente distintas. La función realiza un contraste de hipótesis donde $H_0 = AUC_{y1} = AUC_{y2}$. El p-valor es muy próximo a 0, luego aceptamos que las curvas son diferentes entre sí.

8. Conclusiones

Para buscar soluciones ante problemáticas es fundamental y necesario tener la organización clara de la factibilidad de la solución que se tiene en mente. En este orden de ideas, dado el caso presentado en el trabajo, se evidencia un claro desempeño positivo de este modelo estadístico, pues permite la comparación de factores (como vimos, denotando por unos y ceros si se satisface o no una condición) y en este caso con un modelo clínico de pacientes enfermos. Y dado la facilidad y ventaja que posee la curva ROC debido a su rápida manipulación y estudio en la literatura, se están encontrando nuevas y mejoradas aplicaciones en diversas áreas como las ciencias de la computación con Machine Learning, meteorología, con la dicotomización de la probabilidad de precipitaciones, en teoría de la detección, con la búsqueda y estudio de señales.

Finalmente, las curvas ROC son consideradas como herramientas eficientes para elegir el umbral que mejor se ajuste a la hora de detectar un evento. Es decir, puede una prueba más sensible que específica (preventiva), una más específica que sensible (tamizaje) o una que minimice el o los resultados erróneos positivos y negativos.

Referencias

- [1] Title = Comparación de pruebas diagnósticas desde la curva ROC, Author = Pablo Martínez-Cambor, Year= 2010, Note= <http://www.kurims.kyoto-u.ac.jp/EMIS/journals/RCE/V30/v30-2body/v30n2a01Martinez.pdf>
- [2] Title = Curvas ROC para Datos de Supervivencia. Aplicación a Datos Biomédicos , Author = "Anaderli Torres Ortiz", Year= 2010, Note= http://eio.usc.es/pub/mte/descargas/ProyectosFinMaster/Proyecto_407.pdf
- [3] Title = Curvas ROC , Author = Anaderli Torres Ortiz, Year= 2010, Note= https://www.fisterra.com/mbe/investiga/curvas_roc/curvas_roc2.pdf

- [4] Title = Como interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas, author = DR. CARLOS MANTEROLA D., year= 2009, Note= http://paginas.facmed.unam.mx/deptos/sp/wp-content/uploads/2015/11/U10_compl_manterolac_epiclin.pdf
- [5] Title = Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic)., Author = Ana Rocío del Valle Benavides, Year= S.F, Note= <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/63201/Valle%20Benavides%20Ana%20Roc%C3%ADo%20del%20TFG.pdf?sequence=1>
- [6] Title= Pruebas diagnósticas: Curvas ROC Author= Diana Armesto Year= 2011 Note= <https://www.biomed.uninet.edu/2011/n1/armesto.pdf>
- [7] Title= Análisis y Tratamiento de datos: Aplicaciones con R Author= Angelo Santana Year= 2016 Note= <http://www.dma.ulpgc.es/profesores/personal/asp/Docencia/doctoMed/RdoctoMed.pdf>