



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y
EXACTAS
CAMPUS GUANAJUATO

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE UN ENSAYO
CLÍNICO PARA EVALUAR EL IMPACTO
EN LA SALUD DE UN PREBIÓTICO A
BASE DE AGAVE

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN MATEMÁTICAS

PRESENTA:
DIEGO AARÓN MORENO GALVÁN

ASESORA:
DRA. ELOÍSA DÍAZ-FRANCÉS MURGUÍA

GUANAJUATO, GUANAJUATO

JUNIO 2020

Acta de Examen Profesional



ACTA DE OBTENCIÓN DE TÍTULO

UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO

En la ciudad de Guanajuato, Gto., siendo las 08:00, ocho horas y cero minutos, del día 18 de junio del año 2021, se reunieron en el Auditorio Profesor Efraín Gómez Durán de la División de Ciencias Naturales y Exactas del campus Guanajuato de la Universidad de Guanajuato, el Doctor José Ignacio Barradas Bribiesca, el Doctor Victor Manuel Pérez Abreu Carrión, y el Doctor Miguel Nakamura Savoy, para verificar el examen de titulación de **DIEGO AARÓN MORENO GALVÁN**, concedido por acuerdo de la Rectoría General a efecto de obtener el título de LICENCIADO EN MATEMÁTICAS.

Instalado el jurado bajo la Presidencia del Doctor José Ignacio Barradas Bribiesca y fungiendo como Secretario el Doctor Victor Manuel Pérez Abreu Carrión, dio principio el examen e interrogaron sobre diversas materias y aspectos del trabajo de titulación y, terminado el interrogatorio, se procedió a verificar la votación secreta, habiendo resultado **DIEGO AARÓN MORENO GALVÁN**.

Aprobado por unanimidad

Para constancia se levanta la presente acta por triplicado que firma el jurado.

Presidente

Dr. José Ignacio Barradas Bribiesca

Secretario

Dr. Victor Manuel Pérez Abreu Carrión

Vocal

Dr. Miguel Nakamura Savoy

Declaración de Autenticidad

Yo Diego Aarón Moreno Galván, pasante de la Licenciatura en Matemáticas, en la Universidad de Guanajuato, declaro que:

- La tesis presentada para la obtención del Título de Licenciado en Matemáticas es original, siendo resultado de trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo; así como ilustraciones diversas, sacadas de cualquier trabajo. Caso contrario, menciono citas de su origen o autor de manera clara.
- Soy consciente de que el hecho de no respetar los derechos de autor y hacer plagio, es objeto de sanciones universitarias y/o legales, por ende asumo cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de irregularidades en la tesis.

Contenido

Acta de Examen Profesional	II
Declaración de Autenticidad	IV
Prefacio	VII
1. Antecedentes Biológicos y Médicos	1
1.1. Tolerabilidad y Fibra Dietética	2
1.2. Ensayos Preclínicos	3
1.3. Metabolismo y Prebióticos	3
2. Conceptos Relevantes de Inferencia Estadística	5
2.1. Proceso de Modelar Estadísticamente un Fenómeno Aleatorio de Interés	6
2.2. Criterio de Información de Akaike	7
2.3. Regresión Logística	8
3. Análisis Estadístico del Ensayo Clínico con Agavinas	12
3.1. Análisis Estadístico Exploratorio de los Datos	14
3.1.1. Promedios Ponderados Propuestos	16
3.1.2. Manejo de los Datos Faltantes	19
3.1.3. Características Sanguíneas	20
3.1.4. Síntomas de los Pacientes y Diferencias Finitas para Valorar Cambios	27
3.1.5. Pacientes en Rango de Normalidad	31
3.2. Clasificación de Pacientes	33
3.3. Modelo de Regresión Logística	35
3.3.1. Estructura del Modelo	35

CONTENIDO	VI
3.3.2. Validación	39
3.3.3. Conclusiones del Modelo Estadístico Estimado	50
4. Conclusiones Generales	55
Apéndices	56
A. Tablas	57
A.1. Modelo Final	57
A.2. Datos de las Químicas Sanguíneas de los Pacientes	59
A.2.1. Normopesos con Tratamiento de Agavinas	59
A.2.2. Normopesos con Tratamiento de Placebo	68
A.2.3. Obesos con Tratamiento de Agavinas	75
A.2.4. Obesos con Tratamiento de Placebo	85
A.3. Pacientes Fuera de Rangos de Normalidad	97
B. Figuras	98
B.1. Niveles de las Químicas Sanguíneas de los Pacientes	98
B.1.1. Normopesos con Agavinas	98
B.1.2. Normopesos con Placebo	108
B.1.3. Obesos con Agavinas	115
B.1.4. Obesos con Placebo	125
B.2. Medias, Medianas, Varianzas y Cantidad de Pacientes Fuera de Rango de Normalidad.	137
Bibliografía	149

Prefacio

Se busca evaluar el efecto en la salud de los adultos al tomar diariamente una novedosa fibra dietética proveniente del agave llamada agavina, como suplemento alimenticio. Esto debido a que se ha visto en experimentos con ratones, que quienes toman agavinas, logran controlar mejor sus niveles de glucosa en sangre y otros indicadores de salud. Lo que hace que las agavinas sean efectivas es que son unas sustancias que no se digieren ni absorben en el intestino delgado, sino hasta llegar al colon. Una vez en el colon, sufren una fermentación promoviendo así, la actividad y proliferación de ciertas bacterias intestinales, las cuales, son benéficas para la salud del huésped.

Para ello se efectuó un ensayo clínico en el cual, participaron pacientes adultos, de tallas normopesos y obesos, quienes acudían a un Centro de Estudios Cardiometabólicos privado en CDMX. Estos pacientes, fueron aleatorizados a dos tratamientos distintos con duración de cinco semanas. El tratamiento de prueba consistió en tomar una fibra dietética prebiótica conocida como «Agavinas», extraída del agave. El grupo de control tomó un placebo (maltodextrina), suplemento alimenticio usado en la industria alimentaria que no es definido como fibra dietética ni como prebiótico. Los pacientes acudieron semanalmente a realizarse análisis clínicos y a valorarse con médicos internistas, participantes en el proyecto de investigación «Efecto del Consumo de Agavinas sobre la Microbiota Intestinal Indicadores Metabólicos-Hormonales de Individuos con Obesidad». Este proyecto académico estuvo a cargo de un grupo de investigadores del Laboratorio de Química de Productos Naturales, Departamento de Biotecnología y Bioquímica, CINVESTAV, Unidad Irapuato. El contacto con el grupo fue a través de la M. en C. María Blanca Silva Adame (estudiante del Doctorado en Ciencias en Biotecnología de Plantas del CINVESTAV).

En esta tesis se describe y reporta el proceso de modelación estadística de los datos obtenidos bajo este ensayo clínico. Para plantear un modelo

estadístico adecuado y útil fue necesario y enriquecedor, interactuar con los investigadores de las otras disciplinas, primordialmente del CINVESTAV Irapuato.

Como primera parte del análisis estadístico, se resumió de manera clara y concisa, la gran masa de información multivariada y temporal que se recabó para los grupos de pacientes a lo largo de todo el estudio. Esta labor no fue fácil ni trivial, sin embargo se llevó a cabo de manera creativa, clara y eficiente. Se miden alrededor de 13 variables a cada paciente en varios momentos a lo largo de la duración del estudio.

La segunda parte de la tesis, la más importante, consiste en el planteo adecuado de un modelo de Regresión Logística, identificando y seleccionando del total a las variables medidas aquellas que podrían explicar bien la respuesta de mejoría en salud para cada paciente. Para ello, se probaron una gran cantidad de modelos tentativos, hasta dar con el que explicó mejor el patrón aleatorio en las variables consideradas para los pacientes y su estructura de relación existente.

Para resumir y simplificar la información temporal para cada paciente se calcularon promedios ponderados de las variables tomando en cuenta las dosis del tratamiento durante las cinco semanas que duró el ensayo clínico. Contemplar estos promedios ponderados ayudó a simplificar sustancialmente los modelos estadísticos considerados, sin perder información importante de los pacientes. Se dará más detalle de esto en el Capítulo 3.

La parte final de la tesis, comprende la interpretación del modelo estadístico estimado así como de explicar las conclusiones más importantes en el contexto del problema. El ensayo clínico da evidencia de resultados favorables al tomar agavinas como fibra dietética prebiótica en varios aspectos del nivel general de salud de los pacientes, de acuerdo con las variables consideradas como importantes en el modelo planteado. Es decir, las agavinas parecen tener un efecto favorable y positivo en el perfil metabólico de los pacientes que las consumieron en este estudio piloto. Seguramente estos resultados serán muy informativos y servirán de punto de partida para otros ensayos clínicos futuros, donde se pueda recabar más evidencia contundente sobre el efecto en salud de las agavinas.

Capítulo 1

Antecedentes Biológicos y Médicos

Los riesgos en salud debidos a un exceso de peso corporal en humanos han sido explorados desde hace mucho tiempo. De igual manera se ha estudiado la asociación entre el sobrepeso y variados padecimientos o enfermedades, muchas de ellas serias. Algunos ejemplos son el síndrome metabólico, la hipertensión arterial y la diabetes.

El síndrome metabólico corresponde a contar con al menos tres factores de riesgo en la salud, los cuales son: tener obesidad abdominal, alto nivel de triglicéridos, nivel bajo de colesterol HDL, presión arterial alta y un nivel alto de glucosa en sangre. Los últimos dos factores pueden ser una señal temprana de las enfermedades de hipertensión arterial y diabetes, MedlinePlus (2020).

A la luz de lo anterior, el lograr controlar un peso adecuado en humanos es de vital importancia para prevenir enfermedades serias. Por ello también será relevante cualquier cambio o modificación de la dieta normal que pueda tener una influencia positiva en la salud y que ayude a lograr mantener un peso saludable en las personas.

Una fibra dietética es una sustancia de origen vegetal, que no se digiere ni absorbe en el intestino delgado, sino hasta llegar al colon. De manera similar, un prebiótico es un sustrato, que al llegar al colon, sufre una fermentación promoviendo la actividad y proliferación de ciertas bacterias intestinales benéficas para la salud del huésped.

El efecto de tomar una dieta más rica en fibras dietéticas diversas en el control del sobrepeso de humanos ha sido explorado en varios estudios científicos desde hace varios años. De ellos, se listan algunos artículos so-

bre investigaciones recientes en la Sección 1.1, y se describe brevemente sus resultados principales. En la Sección 1.2, se describen algunos estudios preclínicos con ratones sometidos a una dieta suplementada con las agavinas. Finalmente, en la Sección 1.3 se describe concisamente qué es un prebiótico y la influencia positiva que pueden tener en el metabolismo y salud de un humano. Estos estudios motivaron a explorar de manera más detallada la posible influencia positiva en la salud de humanos de las agavinas a través del ensayo clínico que se describe en mayor detalle en el Capítulo 3 y cuyo análisis estadístico dio lugar al desarrollo de esta tesis.

1.1. Tolerabilidad y Fibra Dietética

Para fines del diseño del ensayo clínico, los expertos consideraron investigaciones previas con respecto al consumo de distintas fibras dietéticas, las cuales, pueden tener efectos relacionados con las agavinas.

De las investigaciones previas, se resalta Klosterbuer et al. (2012), la cual obtiene un resultado favorable para el consumo de fibra de maíz o almidones, los cuales, reducen los niveles de glucosa e insulina significativamente y no se encuentran efectos en el apetito ni consumo de energía. De manera similar, en Pedersen et al. (2013) se prueba el consumo de oligofructosa, una fibra dietética distinta, en personas normopesos y se observa que se logran cambios hormonales provocando una reducción de apetito.

Con base en lo anterior, se espera que las agavinas puedan ejercer cambios benéficos en las personas y esto conlleva a explorar los posibles efectos de las mismas. Sin embargo, no es trivial cómo poder introducir las agavinas a las dietas de las personas. Para ello, el ensayo clínico tomó de referencia a Stewart et al. (2010) para establecer un consumo máximo de agavinas de 12g, pues en la referencia anterior, se muestra que el incremento de fibra diaria por 12g es tolerable en personas sanas, teniendo así, un impacto positivo en la salud del colon. En adición, en Bonnema et al. (2010), se describe que un aumento gradual, en cadenas de 5 a 10 gramos, del consumo de inulina (fibra dietética) es aceptable en pacientes para no provocar malestares gastrointestinales.

Con ello, el ensayo clínico descrito con mayor detalle en el Capítulo 3, sienta su base y se determina que se realizarán consumos de agavinas durante 5 semanas seguidas. En la primera semana se consumirán 2.5g, en la segunda 5g, en la tercera 7g, en la cuarta 10g y en la quinta semana se llega a un máximo de consumo de 12g de agavinas.

1.2. Ensayos Preclínicos

Con las investigaciones previas, el grupo de expertos que diseñaron el ensayo clínico procedió a realizar las primeras pruebas del consumo de agavinas en una población de ratones con obesidad para evaluar los posibles efectos.

En Huazano-García and López (2015) se encuentra que el cambio a una dieta suplementada con agavinas, favorece a los ratones con sobrepeso en materia de pérdida de peso y en la mejora en los desordenes metabólicos asociados a la obesidad. De manera similar, en Huazano-García et al. (2017), se obtiene que el consumo modulado de agavinas, enriquece la microbiota intestinal, comúnmente conocida como flora intestinal, e incrementa ácidos grasos relacionados con la pérdida de peso y señalización de saciedad. Con lo anterior, se puede esperar un resultado favorable en humanos en cuanto a la pérdida de peso y mejora en las microbiotas de los pacientes. Además, en Franco-Robles and López (2016) también se encuentra algo muy interesante al introducir la dieta en los ratones, pues las agavinas tienen un impacto de tal forma que funge como un antioxidante y protege al cerebro del animal. El peso corporal sube de manera despreciable y el consumo de alimento fue menor, es decir, se encuentra un posible efecto en la reducción en el apetito.

Los ensayos preclínicos anteriores muestran efectos positivos en la salud de los animales y es por ello que se decide a proceder con la introducción del suplemento a las dietas de los humanos.

1.3. Metabolismo y Prebióticos

Los prebióticos son sustancias no digeribles que al llegar al colon, sirven de sustrato a los microorganismos, produciendo energía y nutrientes que son de utilidad para la salud. Dichos microorganismos estimulan el crecimiento selectivo de determinadas especies beneficiosas (principalmente, bifidobacterias y lactobacilos) de la microbiota. Consultar Corzo et al. (2015) para obtener más detalles.

Existen estudios en humanos previos que son parecidos al descrito en este trabajo. Uno de ellos es Nicolucci et al. (2017), en el cual se encuentra que el prebiótico Oligofructosa Enriquecida En Inulina, tiene un impacto en la reducción de grasa corporal en niños con obesidad. Además, es un primer indicio para seguir investigando los prebióticos, pues se menciona que éstos provocan una potencial intervención en la microbiota de los niños para la

prevención o el tratamiento del sobrepeso.

Con dichas investigaciones, se refuerza la posibilidad de encontrar efectos benéficos en la salud de personas adultas (en especial de obesos) y da lugar al ensayo clínico que se realiza y del cual, esta tesis tienen lugar para analizar estadísticamente los efectos que tuvieron las agavinas en las personas.

Capítulo 2

Conceptos Relevantes de Inferencia Estadística

A lo largo de la historia, el ser humano siempre ha observado fenómenos naturales aleatorios los cuales son de especial interés aquellos que tienen un ciclo o patrón repetible. Se busca predecir o controlar dichos fenómenos aleatorios y es así como nace la probabilidad y estadística como rama de las matemáticas en la Ciencia. La probabilidad, tiene como fundamento cuantificar la incertidumbre de observar un patrón después de observar los datos del fenómeno de interés, por lo que su carácter es deductivo. La estadística, a complemento de la probabilidad, tiene además un carácter inductivo debido a que propone modelos probabilísticos para describir el fenómeno aleatorio. Los modelos se obtienen con base en algunos datos observados del fenómeno de interés y en seguida se buscan validar observando nuevos datos. Si al validar el modelo contamos con predicciones no razonables para la descripción del fenómeno, entonces se corrige y se mejora el modelo. Es por lo anterior que la estadística posee un carácter inductivo al partir de datos particulares y lograr modelar sensatamente el fenómeno aleatorio.

Un modelo probabilístico permite calcular la probabilidad exacta de una variable aleatoria X dados sus parámetros θ . El modelo probabilístico corresponde a una función de distribución $F(x; \theta)$ o función de densidad $f(x; \theta)$. Por otro lado, un modelo estadístico Γ , es un conjunto de modelos probabilísticos con ciertas características para describir el fenómeno aleatorio. Por ejemplo el modelo $\Gamma = \{f(x; \theta = (\mu, \sigma)) : f \text{ es Normal con media } \mu\}$.

2.1. Proceso de Modelar Estadísticamente un Fenómeno Aleatorio de Interés

El objetivo de modelar estadísticamente es encontrar el modelo más simple que pueda describir al fenómeno de interés de una manera razonable. Lo anterior, corresponde a buscar el subconjunto más pequeño del modelo estadístico Γ (descrito anteriormente) de tal manera que explique el fenómeno. Cabe mencionar, que todo modelo estadístico no puede describir el fenómeno aleatorio cabalmente, pues la realidad es muy compleja. Por lo tanto, para poder modelar estadísticamente un fenómeno y que este proceso sea repetible, se proponen los siguientes pasos en Sprott (2000). Dichos pasos se siguen de manera repetida hasta llegar a converger al mejor modelo.

1. **Obtención de datos del fenómeno aleatorio.** Diseñar experimentos o maneras eficientes de obtener las observaciones del fenómeno.
2. **Modelo estadístico candidato.** Se expone un modelo estadístico con base en las características y observaciones del fenómeno de interés.
3. **Combinación de experimentos similares.** Como el fenómeno de interés es repetible, a menudo se tienen varios juegos de datos u observaciones de él. Éstas deben aprovecharse para dar con el mejor modelo estadístico que los describa y estimar los parámetros desconocidos de la mejor manera con base en todos estos datos. Para ello deberá identificarse los factores en común que tienen los experimentos y sus discrepancias.
4. **Estimación de parámetros del modelo.** Si el modelo $f(x; \theta)$ es adecuado, entonces se procede a estimar los parámetros desconocidos θ del modelo, con los datos observados.
5. **Validación del modelo.** Se pone a prueba el modelo con los datos observados. Si los datos no se describen adecuadamente, se repite el proceso desde el punto (2) modificando el modelo candidato.

Existe otro punto importante que han considerado otros autores para encontrar el mejor modelo estadístico,

6. **Comparación con otros modelos.** Surge debido a que es posible que exista más de un modelo que describa razonablemente a los datos.

Evidentemente, se elegirá al modelo más simple siempre que sea razonable e informativo dentro del contexto del problema, por ejemplo si se siguen criterios como el de Información de Akaike (AIC por sus siglas en inglés) descrito en la siguiente sección.

Usualmente la estimación de parámetros desconocidos de un modelo estadístico conviene realizarla de manera eficiente a través de maximizar la función de verosimilitud asociada, como se describe en detalle en la mayoría de libros de texto de estadística. Para ello, véase los Capítulos 9 y 10 de Kalbfleisch (1985) y el Capítulo 2 de Sprott (2000). Estos métodos se aplicarán para el caso particular de la estimación de parámetros del modelo estadístico de Regresión Logística que se describe en la Sección 2.3.

2.2. Criterio de Información de Akaike

El Criterio de Información de Akaike (AIC) es un método ampliamente utilizado en la inferencia estadística, el cual, lleva el nombre del estadístico japonés Hirotugu Akaike, quien lo formuló en 1970.

En general, el AIC proporciona un medio para la selección de modelos. Si para los datos con los que se trabaja se cuenta con una colección de modelos, el AIC estima la «calidad» que tiene cada modelo, en comparación con cada uno de los otros, eligiendo así, el modelo de mejor «calidad».

Al representar a un evento que ha generado los datos por un modelo estadístico, es evidente que dicho modelo no será exacto y que se perderá una parte de información del evento. El AIC realiza una estimación de la cantidad de información perdida relativa por un modelo. Entre menos se pierda información, mayor será la calidad del modelo. Para estimar la cantidad de información perdida relativa por un modelo, el AIC toma en cuenta tanto la bondad de ajuste del modelo, como la simplicidad del modelo. Es decir, el AIC selecciona un modelo tal que éste compensa el riesgo de sobreajuste con el riesgo de desajuste, favoreciendo así, a modelos que den mayor probabilidad a los datos observados.

En el AIC, se toma en cuenta la dimensión del espacio de los parámetros p como una forma de penalización, puesto que entre más parámetros haya, conlleva a un posible sobreajuste. La manera en la que el AIC obtiene su resultado es analizada con más detalle en la Sección 13.5 de Pawitan (2001). Se suele definir al criterio de Akaike para un modelo estadístico estimado

para las observaciones (x_1, \dots, x_n) denotado aquí como $f(x_1, \dots, x_n; \hat{\theta})$ de la manera siguiente:

$$\text{AIC} = -2 \log f(x_1, \dots, x_n; \hat{\theta}) + 2p,$$

donde p es el número de parámetros desconocidos (dimensión de $\hat{\theta}$) en el modelo estadístico considerado. La receta a seguir bajo este criterio es simple: *el mejor modelo estadístico para los datos es el que tenga menor AIC*.

El algoritmo para encontrar el mejor modelo, se describe a continuación. Inicialmente se toma el modelo sobreajustado, es decir, el que contiene todas las p variables explicativas y se calcula su AIC. Éste será penalizado fuertemente pues contiene muchos parámetros. Se quita aleatoriamente una variable y se calcula el AIC del modelo sin ésta. Esto se realiza p veces quitando solamente un parámetro a la vez y volviéndolo a colocar; se selecciona el modelo con $p - 1$ variables que tenga menor AIC. Este proceso se itera hasta llegar a un modelo que al quitar uno de sus parámetros, el AIC no baje.

El Criterio de Información de Akaike será usado como herramienta de selección para los modelos de Regresión Logística, sin embargo, se debe resaltar que no basta con que un modelo tenga un AIC chico para seleccionarlo, aún así, se requiere realizar diagnóstico para validar que el modelo es sensato. En otras palabras, puede pasar que se esté calculando el AIC para un grupo de modelos pésimos, y por ello, un modelo con el AIC chico no necesariamente describe bien a los datos o al fenómeno de interés. En el Capítulo 3 de esta tesis, se presenta el mejor modelo sensato ajustado, es decir, el que minimiza el AIC pero que además, tiene una buena interpretación en el contexto del problema. Cabe mencionar que para encontrar el grupo de modelos sensatos, también se seleccionaron las variables del modelo con base en la correlación que tenían éstas con la variable de decisión Y_i .

2.3. Regresión Logística

La Regresión Logística es un modelo estadístico que busca modelar e identificar las relaciones existentes entre una variable de respuesta binaria y un grupo de variables explicativas, cuando se miden todas ellas en cada individuo de un grupo de interés. A la variable de respuesta se le suele denominar como Y y a las k variables explicativas como X_1, \dots, X_k .

Para los datos de esta tesis, la variable de respuesta binaria es la clasificación de cada paciente dada por los médicos expertos en cuanto a si evolucionó con éxito durante las cinco semanas que duró el ensayo clínico o no. Para el paciente i -ésimo, la variable Y_i toma el valor de uno, si el paciente mejoró su estado de salud y cero en otro caso. Para las variables explicativas, se debe elegir un subconjunto chico de las disponibles que expliquen bien a la variable de respuesta y que además no estén correlacionadas entre sí, o que al menos su correlación sea muy baja. Se busca dar con el conjunto más simple y con menos variables explicativas que describan bien el comportamiento de la variable binaria de respuesta.

El modelo de Regresión Logística es similar al de Regresión lineal múltiple en cuanto a que contempla una distribución condicional para la variable de respuesta con base en las variables explicativas. En este caso se supone que la distribución de la variable de respuesta Y_i para el paciente i -ésimo es una Bernoulli, donde el parámetro θ_i de esta distribución, que resulta ser su valor esperado y es igual a la probabilidad de que mejore dicho paciente, es una función de las variables explicativas. Esta relación se expresa a través de

$$\theta_i = \frac{1}{1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}))}. \quad (2.1)$$

De manera equivalente, se cumple que las siguientes cantidades guardan una relación lineal:

$$\log \frac{\theta_i}{1 - \theta_i} = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}.$$

Así, en realidad se tiene que el modelo estadístico detrás de la respuesta binaria de cada paciente es una distribución Bernoulli distinta la cual es una función de $k + 1$ parámetros desconocidos. Con ello, si hay n pacientes en total, en vez de tener n modelos Bernoulli con n parámetros desconocidos, en realidad se va a tener sólo $k + 1 < n$ parámetros desconocidos. Siempre que k sea bastante menor que n , este modelo propuesto será mucho más simple que los n modelos Bernoulli, para los cuales tal vez sería muy difícil de estimar sus n parámetros sobre todo si sólo se tiene una observación de ellos. En contraste, aquí sólo se deberán estimar $k + 1$ parámetros, pues se está suponiendo que las esperanzas de los n modelos Bernoulli están atadas a través de la relación dada en (2.1), la cual depende sólo de los $k+1$ parámetros dados.

Nótese que se tiene aquí una distribución condicional y que se va a proceder a modelar entonces la esperanza condicional dada en (2.1), estimando estos $k + 1$ parámetros desconocidos.

A la luz de lo anterior, para encontrar las $k + 1$ variables explicativas óptimas que expliquen mejor la respuesta, será de mucha utilidad explorar cambios en las medias de todas las variables dentro de los cuatro grupos considerados en esta tesis: Obesos con Agavinas, Normopesos con Agavinas, Obesos con Placebo y Normopesos con Placebo, así como también la matriz de correlación muestral entre todas las variables con respecto a la variable de respuesta y a las que clasifican en los grupos principales: tratamiento y grupo.

Para los datos del ensayo clínico descrito en el Capítulo 3, se presenta en el Apéndice A: la matriz de correlaciones de las variables involucradas, incluyendo a la variable de respuesta binaria Y será muy informativa para identificar a las mejores variables explicativas que deben participar en un modelo razonable y simple que describa bien a los datos.

Más aún, dados los n datos observados, se puede obtener la función de verosimilitud para los parámetros $(\beta_0, \dots, \beta_k)$ dada por:

$$\begin{aligned} L(\beta_0, \dots, \beta_k) &= \prod_{i=1}^n \theta_i^{Y_i} (1 - \theta_i)^{1-Y_i} \\ &= \prod_{i=1}^n \left(\frac{\theta_i}{1 - \theta_i} \right)^{Y_i} (1 - \theta_i) \end{aligned}$$

y consecuentemente, la log-verosimilitud dada por:

$$\begin{aligned}
\log L(\beta_0, \dots, \beta_k) &= \sum_{i=1}^n Y_i \log \left(\frac{\theta_i}{1 - \theta_i} \right) + \sum_{i=1}^n \log(1 - \theta_i) \\
&= \sum_{i=1}^n \left[Y_i (\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}) \right. \\
&\quad \left. + \log \left(1 - \frac{1}{1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}))} \right) \right] \\
&= \sum_{i=1}^n \left[Y_i (\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}) \right. \\
&\quad \left. + \log \frac{\exp(-(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}))}{1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}))} \right] \\
&= \sum_{i=1}^n \left[(Y_i - 1)(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}) \right. \\
&\quad \left. - \log(1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \dots + \beta_k X_{ki}))) \right].
\end{aligned}$$

Una vez teniendo esto, se procede a estimar los coeficientes de manera numérica con métodos estadísticos. Una referencia muy clara y concisa para leer más al respecto puede ser la Sección 6.2 de Pawitan (2001); otra muy clara es la Sección 7.4 de Dobson (1945).

Capítulo 3

Análisis Estadístico del Ensayo Clínico con Agavinas

Con miras a validar experimentalmente si el tomar una fibra dietética prebiótica extraída del agave tiene un efecto positivo en la salud de humanos, se realizó un ensayo clínico, del cual se analizan sus resultados en este capítulo. El prebiótico considerado para probar en el experimento procede de la planta de agave del cual se extrae el tequila en México, el Agave Tequilana Weber variedad azul. Aquí se le llamará a esta planta Agave azul y al prebiótico asociado, agavinas.

En 2019, se efectuó un ensayo clínico en el cual participaron 38 pacientes adultos. La clasificación de los pacientes se hizo con base en el IMC y se redujeron a dos categorías llamadas «Normopesos» y «Obesos». Estos pacientes, fueron aleatorizados a dos tratamientos distintos con duración de cinco semanas. El tratamiento de prueba consistía en tomar diariamente agavinas provenientes del Agave Tequilana Weber Variedad Azul. El grupo de control tomó de manera similar maltodextrina como placebo. Los pacientes acudieron semanalmente a practicarse análisis clínicos y a valorarse con médicos internistas, participantes en el proyecto de investigación «Efecto del Consumo de Agavinas sobre la Microbiota Intestinal Indicadores Metabólicos-Hormonales de Individuos con Obesidad».

Este proyecto académico estuvo a cargo de un grupo de investigadores del Laboratorio de Química de Productos Naturales, Departamento de Biotecnología y Bioquímica, CINVESTAV, Unidad Irapuato. Por parte del grupo de CIMAT colaboraron el autor de esta tesis y la Dra. Eloísa Díaz Francés, del Área de Probabilidad y Estadística del CIMAT. El contacto con el grupo

de CIMAT fue a través de la M. en C. María Blanca Silva Adame (estudiante del Doctorado en Ciencias en Biotecnología de Plantas del CINVESTAV).

Derivado de los antecedentes biológicos y los buenos resultados que se observaron al comparar las dietas en ratones suplementadas con agavinas y dietas de control, surgió el interés de probar las agavinas ahora en humanos. La prueba en humanos fue una iniciativa del Departamento de Biotecnología de Plantas del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV) y está a cargo de la Doctora Mercedes G. López y la Maestra en Ciencias María Blanca Silva Adame durante su investigación doctoral. Con base en las investigaciones mencionadas en los antecedentes, se diseñó el ensayo clínico adecuado para analizar el impacto que se da en los humanos. Para identificar dicho impacto, María Blanca Silva trabajó conjuntamente con médicos, los cuales se apoyaron en enfermeros para aplicar el tratamiento de las agavinas y medir niveles sanguíneos a los pacientes. Sin embargo, se necesitaba un análisis estadístico de los resultados obtenidos para evaluar a los pacientes. Es aquí donde María Blanca Silva se acerca al Centro de Investigaciones en Matemáticas (CIMAT) para buscar apoyo estadístico y surge la posibilidad de realizar juntos este proyecto cuyo objetivo es analizar el impacto del prebiótico en la salud humana basándose en los datos proporcionados por el ensayo realizado.

El análisis estadístico realizado en esta tesis comenzó por ordenar, filtrar y resumir la información cuantitativa sobre todas las variables medidas en los individuos participantes en el experimento, en ocasiones repetidas a lo largo de cinco semanas. La primera etapa consistió de un análisis estadístico exploratorio separando a los individuos en los cuatro grupos naturales en los que se clasificaban: a) Obesos con tratamiento de agavinas, b) Obesos con tratamiento placebo, c) Normopesos con tratamiento de agavinas y d) Normopesos con tratamiento placebo.

Se procedió a calcular así medias, cuantiles, desviaciones estándares, valores mínimos y máximos de cada variable, para cada grupo, para cada semana de las cinco que duró el ensayo clínico. Además se propuso y calculó un promedio ponderado para cada paciente que resumía sus observaciones de cada variable a lo largo de las cinco semanas en un solo valor, el cual tomaba en cuenta que cada semana se fue incrementando la dosis de fibra dietética que tomaban. El cálculo de este promedio permitió resumir en un solo valor los niveles y cambios de la variable asociada a lo largo del tiempo de duración del ensayo clínico. El promedio propuesto se detalla más adelante. También se realizaron muchos tipos de gráficas para presentar la información de ma-

nera variada e informativa. Las más eficientes y claras se presentan en los apéndices.

Teniendo en sus manos el resumen y gráficas de los datos experimentales observados para los cuatro grupos de pacientes, tanto de manera grupal como individual, como se muestra en el Apéndice A (tablas) y en el Apéndice B (gráficas), los expertos revisaron además el expediente médico individual completo de cada paciente. De manera conjunta, procedieron a asignar una calificación binaria a cada paciente, según si mejoró o no en su situación de salud general durante el periodo de cinco semanas. Así, los expertos asignaron para cada paciente un valor a la variable de respuesta Y de naturaleza binaria. Esta tomaba el valor de uno si el paciente mejoró en su salud a lo largo de cinco semanas y cero en caso de que permaneciera igual (o incluso hubiese empeorado).

Los resultados más importantes del análisis estadístico exploratorio se reportan en la Sección 3.1.

Posteriormente, el análisis estadístico continuó a explorar las correlaciones que las variables observadas tenían entre sí y con la variable de respuesta. Esto ayudó a escoger las variables más importantes observadas que pudieran explicar los valores que tomaba la variable de respuesta. Así se fueron planteando varios modelos de Regresión Logística que fueron contemplados y ajustados, como se detalla en la Sección 3.3.

Finalmente, en la Sección 3.3.3. se resumen las principales conclusiones obtenidas tras todo el análisis estadístico y se propone así un modelo simple y razonable para describir de manera concisa a lo que se observó durante el ensayo clínico.

3.1. Análisis Estadístico Exploratorio de los Datos

El ensayo clínico que se realizó consiste en dar el nuevo prebiótico, llamado agavinas, a pacientes escogidos estratégicamente. Los pacientes se clasificaron en dos grupos respecto a sus características físicas: pacientes cuyo peso está dentro del rango normal y los que se encuentran por encima de lo normal, que aquí se identifican como: *Normopesos* y *Obesos* respectivamente. Dentro de cada grupo, se asignó cada paciente al azar a dos subgrupos, tratamiento y control.

Un grupo de control es aquel al que se le da una substancia inerte llamada placebo, la cual en este caso fue un suplemento alimenticio (maltodextrina). Esta fibra dietética es aceptable por los pacientes y sin efectos en salud adicionales, según Bonnema et al. (2010). En contraste a un grupo de tratamiento se le administró fibra dietética de agave, llamada aquí agavinas. Hubo dos grupos de control: *Normopesos con placebo y Obesos con placebo*. Los dos grupos de tratamiento fueron: *Normopesos con agavinas y Obesos con agavinas*. Para fines del ensayo clínico, los pacientes no fueron informados respecto a lo que ingerían, de esta manera se evitaron sugerencias en ellos (diseño doble ciego).

En total se consideraron 38 pacientes y su clasificación en los cuatro grupos experimentales se muestra en la Tabla 3.1.

Tratamiento	Pacientes		Total
	Normopesos	Obesos	
Agavinas	9	10	19
Placebo	7	12	19
Total	16	22	38

Tabla 3.1: Clasificación de los 38 pacientes.

Las agavinas y el placebo fueron consumidas diariamente por cinco semanas, sin embargo, cada semana se aumentaba la dosis al paciente en 2.5g aproximadamente, llegando a un total de 12g en la semana final con base en Stewart et al. (2010). Semanalmente, se sometieron a pruebas sanguíneas a los pacientes y ellos evaluaron diariamente sus síntomas al consumir las fibras dietéticas.

Así se cuenta con 5 observaciones semanales para cada paciente para cada variable medida vía análisis de sangre (13 mediciones sanguíneas). Se tiene un código específico para cada paciente. El grupo se refiere al tratamiento que se aplica. La dosis, también corresponde a la semana del ensayo, pues durante la primera semana se suministró 2.5g de agavinas, posteriormente sube a 5g de agavinas la segunda semana, la tercera 7g, la cuarta y la quinta semana con 10g y 12g de agavinas respectivamente. En la Tabla 3.2, la dosis 0g corresponde a los niveles sanguíneos de las personas antes del ensayo, es decir, antes de consumir agavinas o placebo.

Código	Grupo	Dosis	Glucosa	Urea	Triglicéridos
Obeso 2	Placebo	7	74	14.55	267
Obeso 1	Agavinas	12	79	61.63	377
Norm 18	Placebo	0	82	33.38	133
Norm 17	Agavinas	5	75	-	74

Tabla 3.2: Algunos ejemplos de datos sanguíneos

Por otra parte se registraron diariamente para cada paciente durante las cinco semanas del estudio siete variables de síntomas sobre cómo se sentían en cuanto a su sistema digestivo. Los pacientes calificaron sus malestares del 1 al 10, donde 1 es que no los percibió y 10 es que los tuvo de manera exagerada. Dichos síntomas corresponden a las variables llamadas: *flatulencias*, *distensión abdominal*, *movimiento intestinal*, *malestar/dolor abdominal*, *diarrea*, *apetito* y *saciedad*. La Tabla 3.3 muestra un subconjunto de los promedios de las calificaciones de los síntomas que los pacientes proporcionaron semanalmente durante el ensayo. En el Apéndice A se encuentran las tablas con todas las calificaciones otorgadas por los pacientes y también un resumen de éstas por promedios semanales.

Paciente	Tratamiento	Distensión Abdominal				
		2.5g	5.0g	7.0g	10.0g	12.0g
Obeso 2	Placebo	5.01	5.00	2.00	3.00	2.71
Obeso 1	Agavinas	5.10	7.29	8.29	7.32	6.14
Norm 18	Placebo	0.63	0.00	0.00	1.29	0.71
Norm 17	Agavinas	3.25	5.43	9.43	9.14	10.00

Tabla 3.3: Ejemplo de observaciones de la variable de síntomas llamada Distensión Abdominal para cuatro pacientes específicos junto con el promedio semanal.

3.1.1. Promedios Ponderados Propuestos

Para resumir esta información a lo largo del tiempo para cada paciente de manera simplificada y lograr así alimentar a los modelos estadísticos contemplados de Regresión Logística que se describen en la Sección 3.3, se consideraron los siguientes promedios ponderados para cada variable y pa-

ciente. El calcular un promedio ponderado de una variable que se midió varias veces en el tiempo para un paciente, reduce a un solo valor y a una dimensión este dato longitudinal. Este resumen y reducción de dimensión ayudará para el planteo de los modelos de Regresión Logística considerados. Sin embargo, para fines exploratorios y para la clasificación de pacientes que realizaron los médicos con base en los datos que calculó el equipo de CIMAT, sí se siguieron considerando todos los valores de las variables a lo largo del tiempo. Esto ayuda a identificar si el paciente mejoraba o no a lo largo del tiempo en gráficas y también facilitó comparar los cuatro grupos de interés.

Para calcular el promedio ponderado propuesto, la importancia (o peso) que se le dio a cada semana fue con base en la dosis de fibra dietética que se les suministró a los pacientes. Es decir, el peso de las observaciones de la primera semana fue igual a la dosis de esta semana, de 2.5g. El peso de la segunda semana fue 5 (al igual que la dosis correspondiente) y así sucesivamente, hasta llegar al peso correspondiente de la quinta semana que fue de 12. Esto hace sentido, pues entre más dosis se aplica, más efectos esperamos notar. Los pesos se aplicaron por igual a los pacientes con tratamiento y con placebo, pues los del grupo con placebo también consumían un tipo de fibra dietética distinta a las agavinas con dosis idénticas. Además de lo anterior, con la ponderación propuesta, se busca dar más peso a las observaciones al final del experimento que las iniciales, pues al inicio, las observaciones contaban con más variación que las del final. Mas aún, los niveles sanguíneos de las últimas semanas, resultan ser los más importantes para determinar si un paciente mejoró con el tratamiento de agavinas.

Los promedios ponderados se calculan de la forma siguiente:

$$M(\{s_0, \dots, s_n; p_0, \dots, p_n\}) = \frac{\sum_{i=0}^n s_i p_i}{\sum_{i=0}^n p_i}$$

donde s_i corresponde al nivel de una característica medida en la semana i , y p_i es el peso (dosis) correspondiente a la semana i . Un ejemplo se muestra en la Tabla 3.4, la cual muestra los niveles sanguíneos de un paciente Normopeso durante el experimento. La Tabla 3.5 muestra los promedios pesados correspondientes. Cabe mencionar que el peso del valor asociado a la primera semana (donde se toman mediciones antes de consumir el producto), se considera como 1 para poder tomar en cuenta todas las mediciones de la semana.

A manera de ejemplo, para obtener el promedio ponderado de Glucosa para este paciente se realizó el siguiente cálculo:

$$\begin{aligned}
 M_{\text{Glucosa}} &= \frac{87 + 87(2.5) + 89(5) + 87(7.5) + 90(10) + 95(12)}{1 + 2.5 + 5 + 7.5 + 10 + 12} \\
 &= \frac{3442}{38} \\
 &= 90.58.
 \end{aligned}$$

El cálculos realizados para los niveles sanguíneos de la Tabla 3.4, se calcularon de manera similar al ejemplo anterior del promedio ponderado de Glucosa.

Variable	S_0	S_1	S_2	S_3	S_4	S_5
Glucosa (mg/dL)	87	87	89	87	90	95
Urea (mg/dL)	26.54	26.54	26.54	24.4	24.4	24.82
Creatinina (mg/dL)	0.72	0.72	0.72	0.8	0.8	0.81
Ácido Úrico (mg/dL)	6.8	6.8	6.8	7.1	7.1	6.7
AST (U/L)	43	43	43	43	43	36
ALT (U/L)	62	62	62	53	53	61
Colesterol Total (mg/dL)	227	248	215	240	201	234
Triglicéridos (mg/dL)	178	182	143	157	183	159
HDL (mg/dL)	35.6	38.7	39.3	42.3	34.3	43.7
LDL (mg/dL)	155.8	173.3	147	166.3	129.7	158.5
VLDL (mg/dL)	35.6	36	29	31.4	37	31.8
Índice Aterogénico	6.38	6.38	6.38	5.67	5.67	5.35

Tabla 3.4: Niveles sanguíneos observados para un paciente Normopeso que tomó agavinas a lo largo del tiempo y semanas observadas.

Variable	Promedio ponderado (M)
Glucosa (mg/dL)	90.58
Urea (mg/dL)	25.01
Creatinina (mg/dL)	0.785
Ácido Úrico (mg/dL)	6.91
AST (U/L)	40.79
ALT (U/L)	57.54
Colesterol Total (mg/dL)	224.74
Triglicéridos (mg/dL)	164.83
HDL (mg/dL)	39.83
LDL (mg/dL)	151.85
VLDL (mg/dL)	33.097
Índice Aterogénico	5.73

Tabla 3.5: Promedios ponderados para el paciente de la Tabla 3.4.

Análogamente, para los síntomas medidos se aplican los promedios ponderados a la calificación media por cada semana. En adición a la Tabla 3.3, a continuación se muestran los datos resultantes después de aplicar la ponderación por dosis semanal.

Distensión Abdominal		
Paciente	Tratamiento	Calificación ponderada
Obeso 2	Placebo	3.12
Obeso 1	Agavinas	6.96
Norm 18	Placebo	0.63
Norm 17	Agavinas	8.56

Tabla 3.6: Ejemplo de observaciones de la variable de síntomas llamada Distensión Abdominal para cuatro pacientes específicos junto con el promedio ponderado por dosis semanales que se propone considerar para ellas.

3.1.2. Manejo de los Datos Faltantes

Los datos del ensayo fueron tomados por enfermeras, revisados por médicos y compartidos con el equipo de CIMAT por María Blanca Silva. Los pacientes también pudieron haber faltado a su consulta semanal por razones externas. Esto advierte que en la base de datos se cuenta con datos ausentes

a lo largo de la semana. Cabe resaltar que los datos son faltantes aleatoriamente, puesto que nadie controla cuales ni cuándo los datos no se tomarán. Al ser los datos aleatoriamente ausentes y evocando que se cuenta con características de pacientes medidas a lo largo del tiempo, se puede pensar en una imputación estadística determinada. Imputación estadística se refiere al hecho de llenar los datos faltantes con base en los demás datos. El objetivo primordial de la imputación es contar con una base de datos completa para modelar, la cual fue central para el modelo de Regresión Logística que se implementará más adelante.

El procedimiento que se realizó para llenar los datos faltantes fue el método «carry-forward», el cual consiste en llenar el dato ausente por el último observado para un paciente dado. Dicho método fue seleccionado debido a que es el que mejor rescata características en datos cuya estructura es series de tiempo y es el más usado en cuestiones de datos clínicos. Un ejemplo del uso del método, se puede consultar en Wiens et al. (2018) y en Tang et al. (2019) con los que el autor de esta tesis tuvo la oportunidad de trabajar conjuntamente en un proyecto de investigación durante el verano de 2019 en una estancia en la «University of Michigan».

Para no dejar fuera otros métodos, también se probó a manera de experimentación una imputación por promedio, el cual consiste en llenar entre la media del último observado y el siguiente. Sin embargo, se obtienen datos similares, por lo que se optó por la primera opción.

3.1.3. Características Sanguíneas

Como características sanguíneas, se considerarán aquí las mediciones de sangre que tomaron semanalmente los enfermeros a los pacientes de ambos tratamientos. Se cuenta con las características: **Urea, Creatinina y Ácido Úrico**, los cuales describen funciones renales. Se cuenta también con: **AST, ALT**, y su cociente, pertenecientes al grupo de funciones del hígado. Las características asociadas a lípidos son: **Glucosa, Triglicéridos**; a colesteroles son: **Colesterol total, HDL, LDL, VLDL** y finalmente está el **Índice Aterogénico**. En la Tabla 3.2 se muestra un ejemplo del conjunto de datos sanguíneos de algunos pacientes. Los datos completos con los que se realizó el análisis se encuentran en el Apéndice A. En total para cada paciente se midieron trece variables a través de análisis de sangre, en seis ocasiones. Además cada paciente registró él mismo su percepción de siete variables asociadas a síntomas.

En varias ocasiones, es difícil solamente ver una tabla con valores para discernir elementos significativos en los posibles patrones de los datos. Es por ello que también se elaboraron distintos tipos de gráficas para cada paciente y variable que permitieran ver la evolución en el tiempo de cada variable, así como comparar este comportamiento con otros pacientes. En la Figura 3.1 se muestra un conjunto de gráficas de los niveles sanguíneos de un paciente Normopeso que consumió agavinas durante el ensayo. Se compara en el eje vertical, el nivel medido respecto a cada característica; en el eje horizontal, se visualizan las semanas (desde la semana inicial que es la cero hasta la quinta semana de tratamiento). La elaboración de estas gráficas fue una aportación práctica de esta tesis que facilitó la interpretación de los datos por los expertos.

Se nota que, tanto en Glucosa como en Creatinina, las agavinas parecen ser un factor que ocasiona una elevación en dichos niveles, mientras que en Urea y AST, es un factor contrario. Esto puede dar un indicio para poder distinguir a los pacientes que recibieron el tratamiento.

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 7

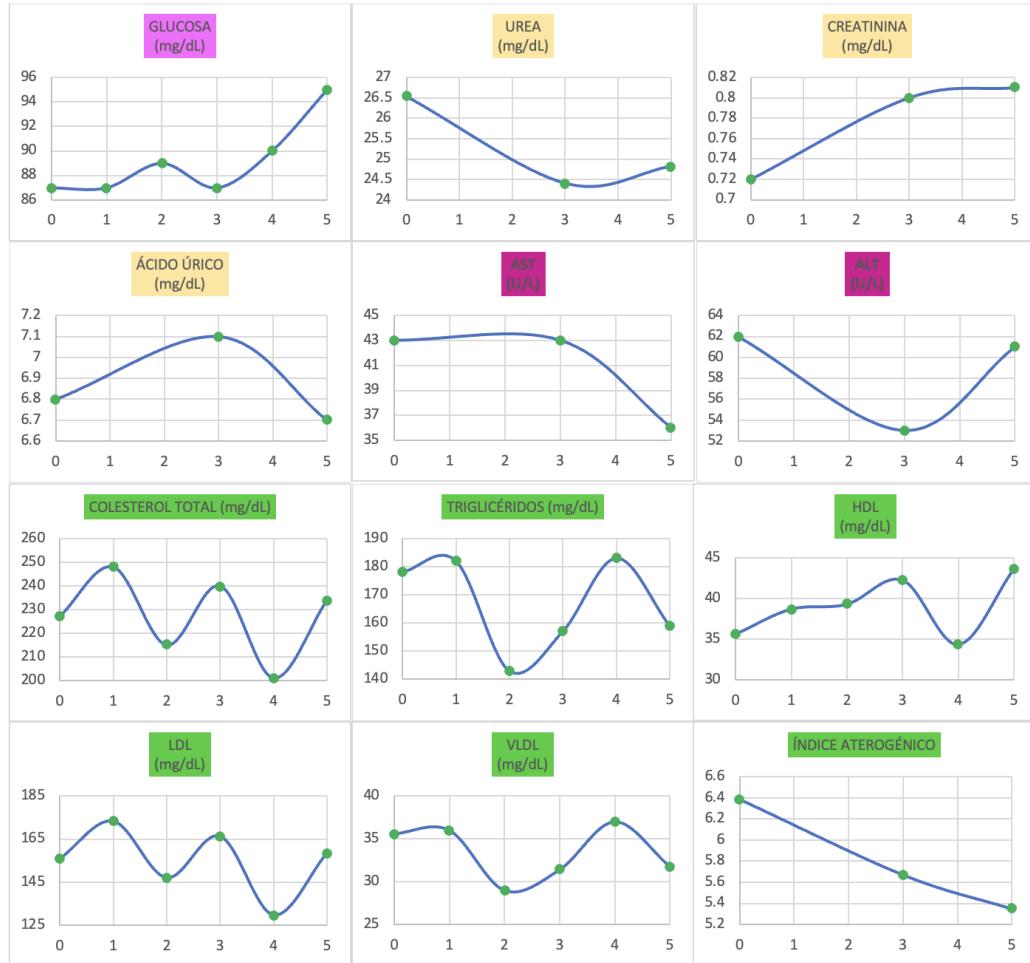


Figura 3.1: Variables de químicas sanguíneas del Paciente 7 Normopeso con agavinas a lo largo de 5 semanas.

En contraste, para los niveles sanguíneos de los colesteroles no se nota algo significativo pues se mantienen oscilando y no se establecen en un rango definido. Este es un gran problema, pues al no seguir un patrón claro y visible a primera instancia, podría existir una tendencia más débil y sutil por confirmar. Cuando no se nota un patrón o tendencia clara y uniforme en las mediciones de una variable a lo largo de las cinco semanas para los pacientes de un grupo, por ejemplo Normopesos agavinas, se debe afinar el

análisis de los datos. La idea es ratificar si efectivamente no hay un patrón o tendencia a lo largo del tiempo o si se trata de una tendencia más débil en cierta dirección. En el último caso, sería deseable poderla cuantificar.

Se observa en los demás pacientes oscilaciones similares de los niveles sanguíneos. Las gráficas correspondientes se pueden consultar en el Apéndice B.1 y los datos de cada paciente en las tablas del Apéndice A.2.

A continuación, se pretende visualizar de otra manera dichos niveles con base en los promedios, medianas y varianzas semanales. La media y la mediana se usan a la par para su comparación pues dan ambas información sobre la forma y ubicación de los datos en cada uno de los grupos a lo largo del tiempo. Así como las medias y las medianas de cada variable por semana para los pacientes de cada uno de los cuatro grupos es informativa sobre el grupo, también lo es de igual manera la varianza de estas observaciones, pues indica la dispersión que guardan con respecto al valor promedio y su tendencia al transcurrir el tiempo.

Solo como recordatorio, si $\{a_1, a_2, \dots, a_n\}$ son los valores observados de una variable para n pacientes en el tiempo t_j , entonces la media muestral de esta variable asociada al tiempo t_j es el promedio aritmético de estos n valores:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n a_i.$$

La mediana de estos n valores sería el cuantil empírico de probabilidad 0.5 de ellos y se calcula con la función de cuantiles que es la función inversa generalizada de la función de distribución empírica, dada por:

$$Q(\alpha) = F_X^{-1}(\alpha) = \inf\{x : F_X(x) \geq \alpha\}, \text{ con } \alpha = 0.5.$$

Finalmente, la varianza de estos n valores es el segundo momento empírico muestral y está dada por la siguiente expresión:

$$S^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (a_i - \bar{x})^2,$$

donde \bar{x} es la media muestral anterior.

Se describen a continuación dos de las características sanguíneas en las que se halla un patrón interesante. Cabe resaltar que estas gráficas son de las más interesantes e importantes, puesto que con ellas, los expertos se apoyaron fuertemente para tomar una decisión respecto a la salud de los pacientes. Las

gráficas del resto de los niveles sanguíneos se encuentran en el Apéndice B.2. Para la notación en las gráficas, se sigue la siguiente convención:

- Los pacientes Obesos se grafican con una línea gruesa, mientras que los pacientes Normopesos son representados por una línea delgada.
- Los pacientes que fueron tratados con agavinas, se representan con una línea de color verde. Cuando no se puede percibir el color, también son representados por la marca «+». Los pacientes que consumieron placebo se grafican con una línea roja y en ausencia de color, con un punto se pueden apreciar.

En la Figura 3.2, se visualizan tres gráficas, la primera corresponde a las medias, la segunda a las medianas y la posterior a la varianza. La curva correspondiente a los Obesos con tratamiento es la que sufre mayor movimiento. Tanto en media como mediana sigue una forma de curva similar. La varianza de Triglicéridos para el grupo de Obesos tomando agavinas crece mucho hasta la tercera semana para después bajar y estabilizarse para la semana quinta. De igual manera, pareciera que en Obesos tomando agavinas tanto medias como medianas de Triglicéridos aumentan al inicio del tratamiento para después regresar al nivel inicial para la cuarta semana de tratamiento. Este patrón habrá que confirmarlo con estudios posteriores.

También se nota que en general los Normopesos con agavinas tuvieron medias y medianas siempre más altas que los Normopesos con placebo. Habrá que estar alertas en estudios futuros para ver si este patrón se repite. Sin embargo, dichos niveles no sufrieron cambios drásticos como en los Obesos. Lo podemos notar al ver que la media y mediana del grupo, son parecidas y se mantienen en su nivel inicial, además se tiene una varianza relativamente baja. Si se presta atención ahora a los que no se sometieron al tratamiento, se aprecia que no sufren un cambio significativo en los Triglicéridos. Con lo descrito anteriormente, es difícil llegar a una conclusión concreta debido a que no experimentan cambios similares en esta característica los que tomaron el tratamiento.

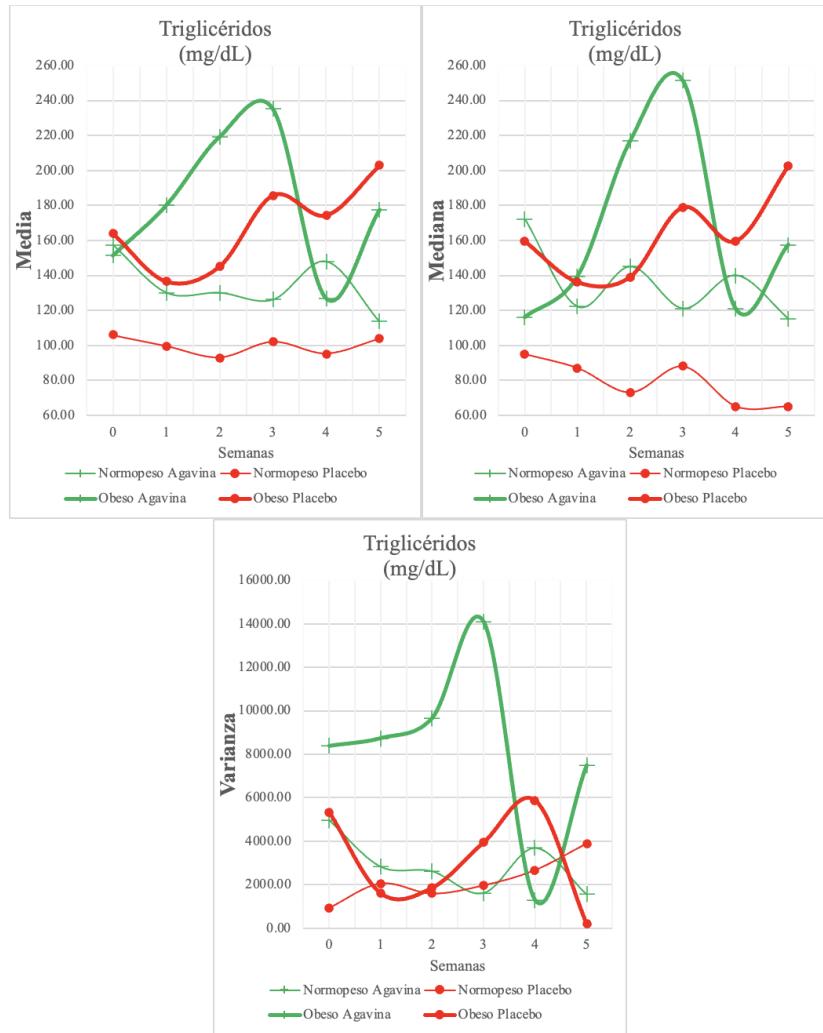


Figura 3.2: Medias, medianas y varianzas de los niveles de Triglicéridos de los cuatro grupos de pacientes.

Otro ejemplo que es de interés, es observar qué pasa con los niveles de LDL en los pacientes. El LDL es un tipo de colesterol de baja densidad cuya fama es debida a que se acumula en los vasos sanguíneos obstruyendo el paso de sangre; comúnmente se le conoce como el colesterol maligno. Para los médicos y biólogos es de gran utilidad saber lo que sucede con dichos niveles. La Figura 3.3 muestra de manera similar, las medidas de los niveles de LDL en sangre. En los pacientes que tomaron tratamiento, se percibe una

ligera disminución de LDL. En los Obesos, la media sugiere una disminución baja, mientras que la mediana disminuye considerablemente. Para el caso de los Normopesos, si se observa la media, no hay un cambio significativo. En cuanto al LDL se nota que los pacientes Normopesos tuvieron siempre niveles más elevados en todas las semanas que los pacientes Obesos. No parece haber mucha diferencia dentro de cada uno de estos grupos entre los pacientes que tomaron agavinas y el placebo.

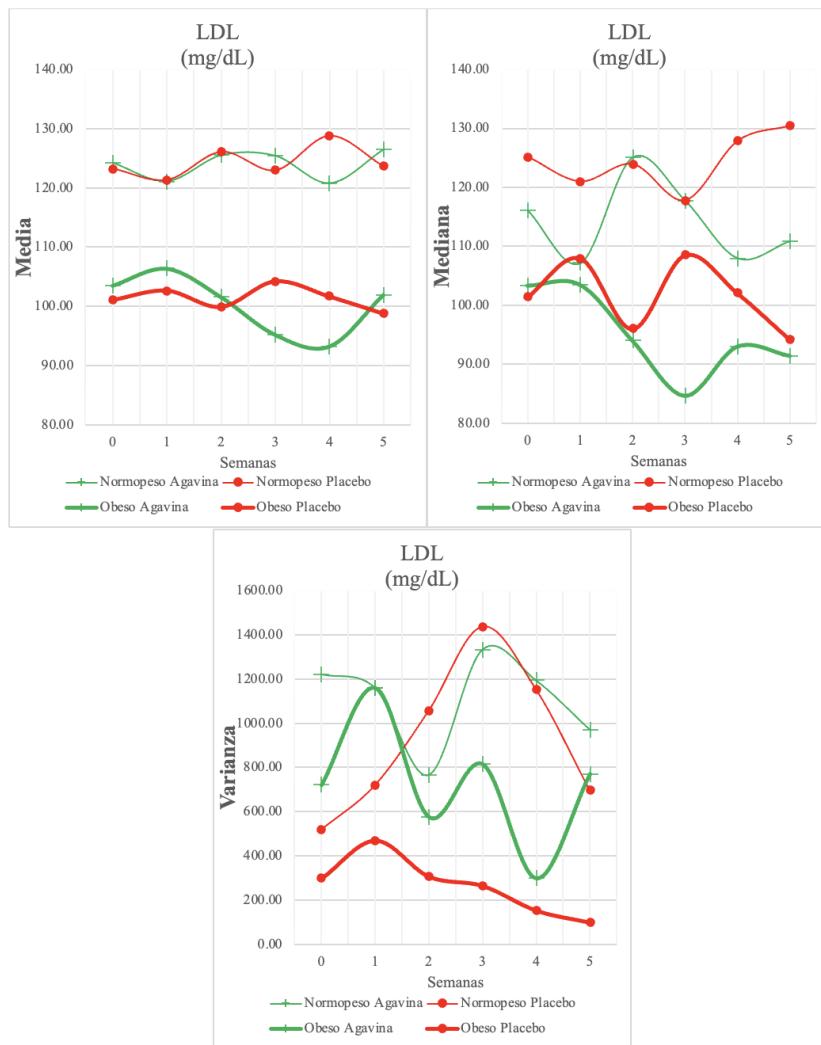


Figura 3.3: Medias, medianas y varianzas de los niveles de LDL de los cuatro grupos de pacientes.

3.1.4. Síntomas de los Pacientes y Diferencias Finitas para Valorar Cambios

A continuación se muestra en la Figura 3.4 la calificación de las flatulencias en los pacientes Obesos. Se muestran en las primeras dos gráficas, la dosis semanal contra dicha calificación. Las curvas de color verde corresponden a pacientes Obesos que recibieron el tratamiento de agavinas, mientras que las curvas rojas corresponden a los que recibieron solamente placebo.

En cada una de estas figuras, se muestra una curva punteada de color azul, ésta corresponde a la calificación promedio que se tuvo de los pacientes por cada dosis (promedio por semana). A primera impresión, se puede notar que las personas tratadas con agavinas tuvieron calificaciones más altas en promedio que las personas que no consumieron. Sin embargo, se necesita una forma de medir y poder confirmar lo antes mencionado.

En las gráficas debajo correspondientes, se muestra una aproximación a la «derivada» del promedio de las calificaciones. La derivada que es calculada, lleva el nombre de *Diferencia Finita Regresiva* y se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$\Delta_i = \frac{f(d_i) - f(d_{i-1})}{d_i - d_{i-1}},$$

para la semanas $i = 1, \dots, 5$, donde d_i corresponde a la dosis suministrada en la semana i . Con las derivadas aproximadas de los síntomas podemos confirmar que los pacientes Obesos tratados con agavinas tuvieron un gran efecto respecto a las flatulencias. El cambio fue de gran crecimiento y la derivada siempre se mantuvo positiva. Esto indica que al aumentar la dosis en las primeras semanas, las flatulencias también aumentaron y en las semanas finales, la derivada se acerca a 0, por lo que se relaciona con una reducción en los incrementos positivos del síntoma. En contraste, los pacientes que no recibieron el tratamiento, mantuvieron un cambio neutral, el cual es visualizado por su derivada cercana a 0 y en oscilación alrededor del mismo.

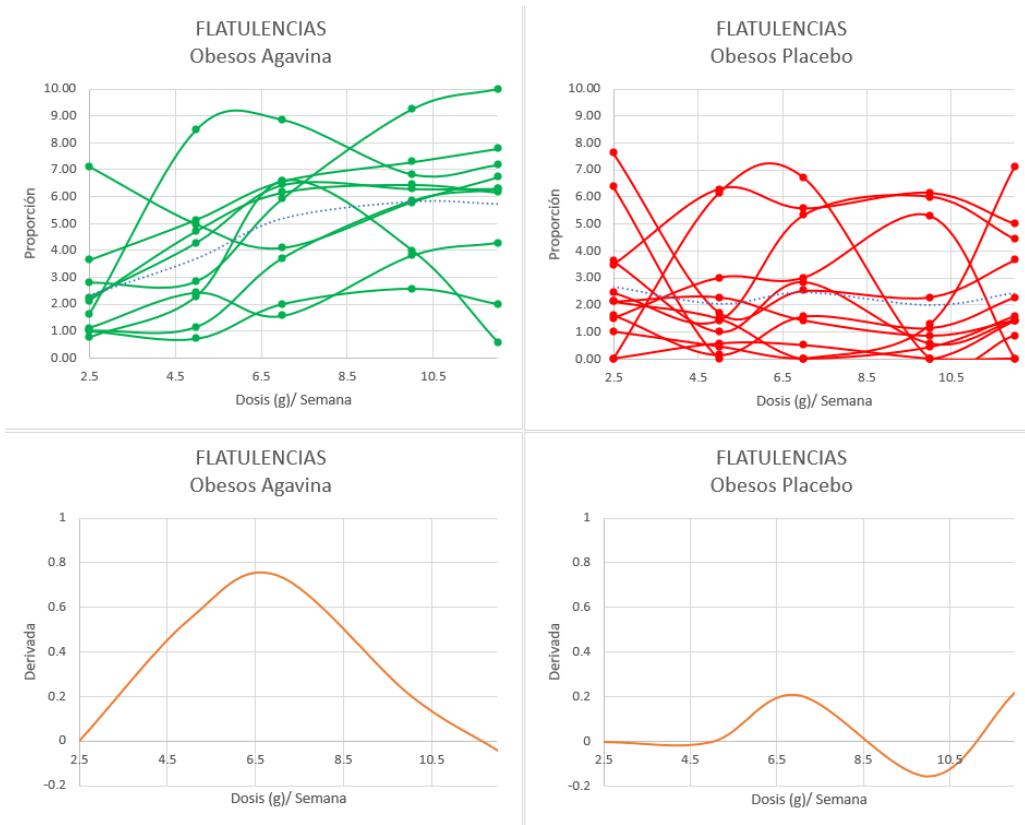


Figura 3.4: Síntoma de flatulencias en pacientes Obesos contra tiempo y aproximación de la derivada de las curvas promedio. Las dosis aumentan para tiempos mayores.

Las flatulencias son un síntoma muy notorio en los Obesos, no obstante, nos queda remanente adentrarnos en los pacientes Normopesos. La Figura 3.5 nos muestra de manera similar, las calificaciones a flatulencias que se obtuvieron de los pacientes Normopesos. Se observa un patrón similar a los Obesos, pues los que consumieron agavinas tuvieron un desorden en las flatulencias diarias, mientras que los que no las consumieron, notablemente, no apreciaron síntoma alguno.

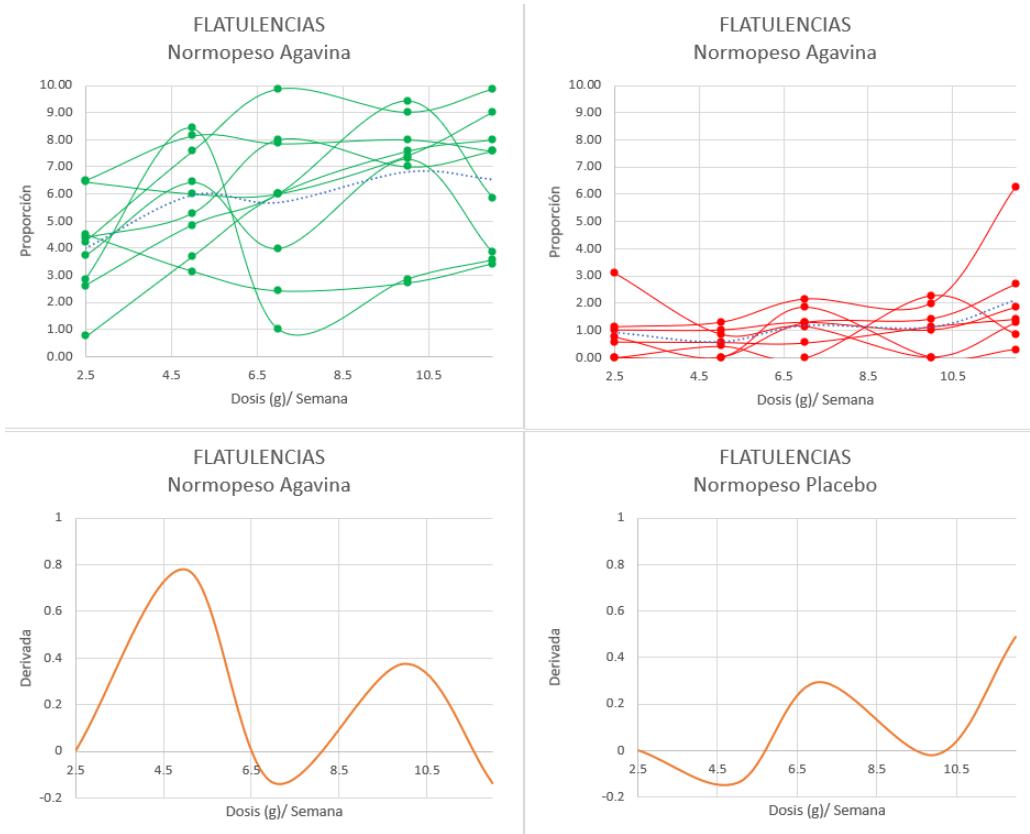


Figura 3.5: Síntoma de flatulencias en pacientes Normopesos contra tiempo y aproximación de la derivada de las curvas promedio. Las dosis aumentan para tiempos mayores.

Con lo obtenido en el análisis de las flatulencias, se sugiere fuertemente que dicho síntoma está estrechamente relacionado con el consumo de agavinas. Por ende, las flatulencias pueden ser un síntoma muy importante para clasificar a los pacientes más adelante. Queda claro que quienes toman agavinas llegan a sentir un aumento de flatulencias marcado alrededor de la segunda semana del tratamiento, pero que las molestias se van reduciendo y se estabilizan para el final de las cinco semanas. Por otro lado, en la Figura 3.6 podemos visualizar a las calificaciones del síntoma saciedad que los Obesos mostraron. Con base en los experimentos preclínicos, se esperaba un comportamiento a favor. Empero, se puede observar que no es notoria la diferencia entre el consumo de agavinas y el del placebo. Recordemos que

el placebo, es también una fibra dietética llamada inulina, la cual, también notamos que está estrechamente relacionada con la saciedad. Ambas fibras dietéticas producen calificaciones de saciedad altas en promedio y con una derivada alrededor de cero, lo cual nos dice que no hay cambio significativo en la saciedad.

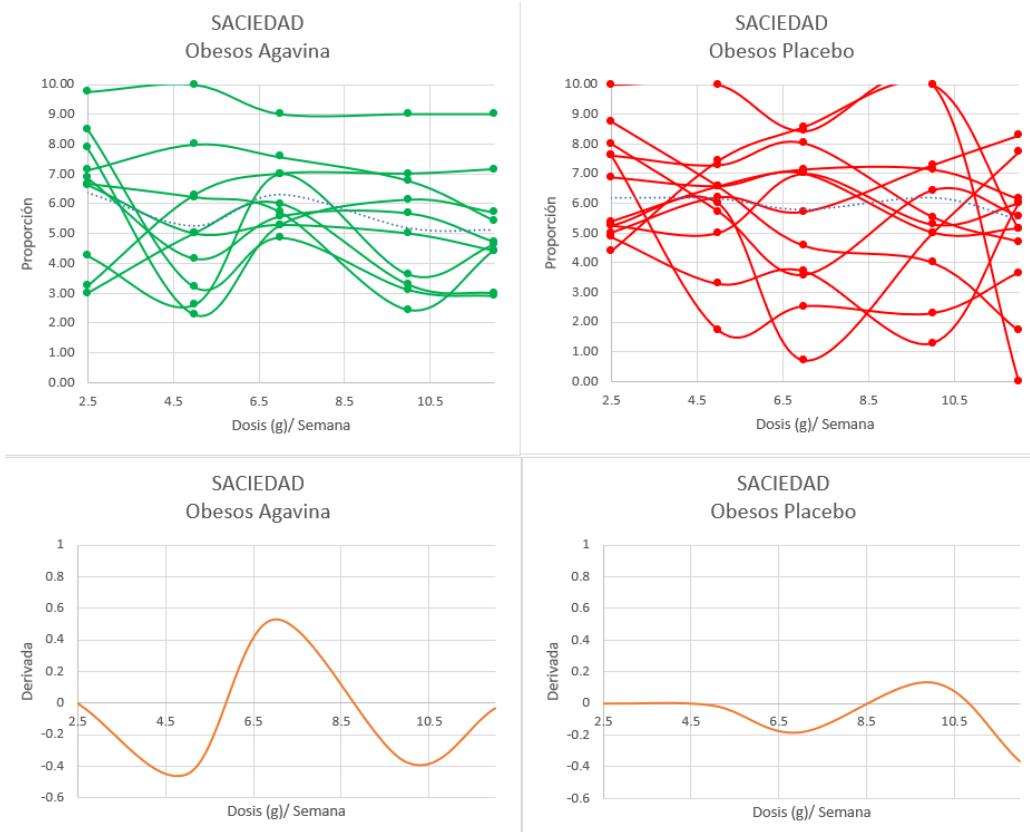


Figura 3.6: Síntoma de saciedad en pacientes Obesos contra tiempo y aproximación de la derivada de las curvas promedio. Las dosis aumentan para tiempos mayores.

Similarmente, se aprecia en la Figura 3.7 que los pacientes Normopesos experimentaron saciedad alta y sin cambio importante en ambos grupos. Por consiguiente, el síntoma saciedad no se espera que marque una diferencia clara para distinguir a los distintos tratamientos.

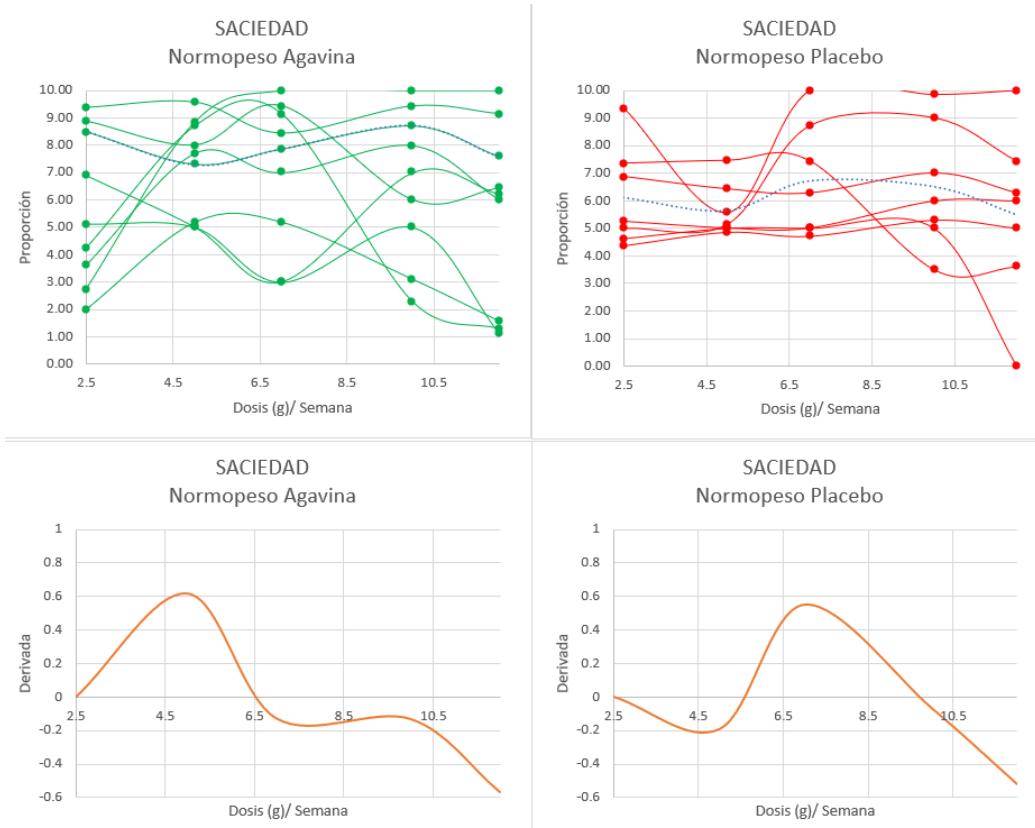


Figura 3.7: Síntoma de saciedad en pacientes Normopesos

3.1.5. Pacientes en Rango de Normalidad

Al tener mediciones semanales de las características sanguíneas resulta útil contar con una forma de percatarse si las personas tienen niveles saludables y con esto tener una prueba a favor o en contra de un tratamiento. Los rangos de normalidad para cada uno de los niveles sanguíneos, se pueden apreciar en la Tabla 3.7. Estos rangos de normalidad se usan para visualizar el número de pacientes que se encuentran en «lo saludable» por cada característica sanguínea y con ello, se espera encontrar semejanzas en los grupos de tratamiento.

Los rangos de normalidad son los siguientes para cada característica sanguínea:

Característica	Rangos	Característica	Rangos
Glucosa (mg/dL)	74-106	Colesterol Total (mg/dL)	140-220
Urea (mg/dL)	17-45	Triglicéridos (mg/dL)	35-170
Creatinina (mg/dL)	0.7-1.2	HDL (mg/dL)	40-60
Ácido Úrico (mg/dL)	2.5-6.2	LDL (mg/dL)	65-130
AST (U/L)	14-36	VLDL (mg/dL)	30-50
ALT (U/L)	0-35	Índice Aterogénico	0-4

Tabla 3.7: Rangos de normalidad en características sanguíneas.

El modo en el que se usan los rangos para describir cada característica es atendiendo al número de pacientes que están **fueras** de dicho rango. En otras palabras, se cuenta la cantidad de personas que no están dentro del rango. En el caso ideal favorable para las agavinas, se espera que la curva de los pacientes con placebo se mantenga constante. Mientras que para los pacientes que tomen agavinas se espera que entren a rangos saludables, haciendo que su curva se reduzca. La Figura 3.8 muestra las características de LDL y Glucosa, en las cuales se grafican el número de pacientes que están fuera de rango durante las semanas del ensayo.

Notar que para el LDL, los Obesos que tomaron agavinas sufrieron más cambios al salirse y meterse en el rango saludable. No obstante, en todos los grupos la cantidad de personas fuera de rango es similar al inicio del ensayo que al final. Por lo que LDL es un ejemplo de una característica no informativa respecto a la cuestión de fuera de rango.

Por otra parte, la Glucosa para los pacientes Obesos que tomaron agavinas fue una característica importante para el experimento al meter en rango a 3 personas cuando el experimento terminó. Observar que los Obesos Placebo también entraron en rango, por lo que así a simple vista, no se puede concluir que haya una gran diferencia entre los tratamientos tomando en cuenta al número de personas dentro del rango establecido.

Las tablas correspondientes a la cantidad de pacientes que estuvieron fuera de rango a lo largo de las 5 semanas se encuentran en el Apéndice A.3 y las gráficas para cada variable están en el Apéndice B.2.

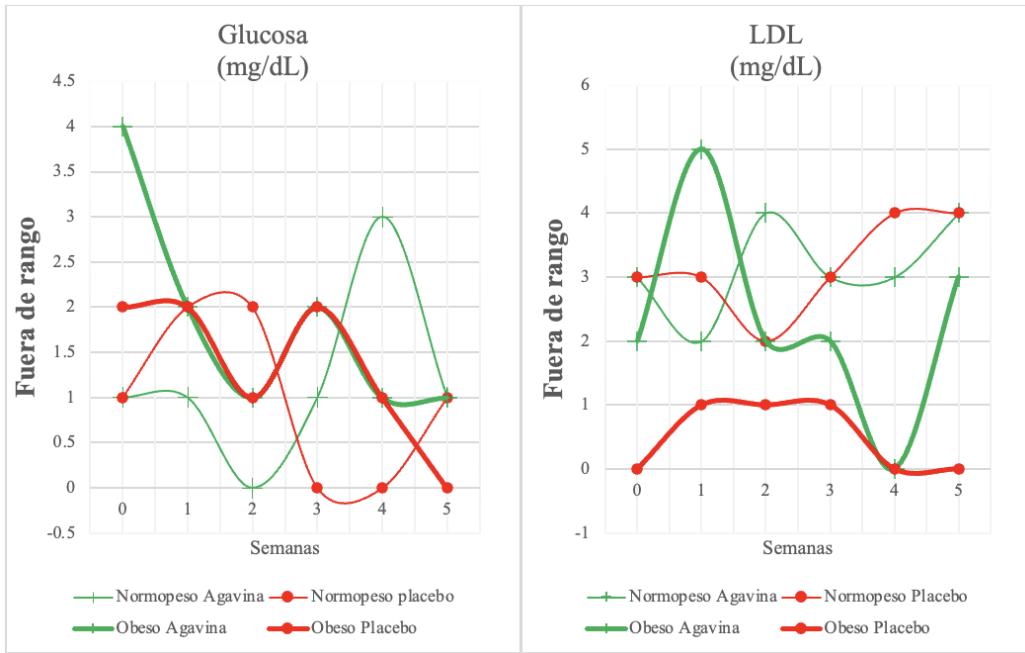


Figura 3.8: Cantidad de pacientes durante el ensayo que tuvieron niveles de LDL y Glucosa fuera de un rango saludable.

3.2. Clasificación de Pacientes

A continuación, en la Tabla 3.8 se muestra la distribución de los pacientes y sus clasificaciones. Se puede notar que las cantidades de personas en cada uno de los cuatro grupos son aproximadamente de diez personas. La mayoría de los pacientes con obesidad son mujeres y los pacientes de peso normal contienen una cantidad de personas aproximadamente equilibrada. A priori, el sexo no debería de ser un factor influyente en el éxito del prebiótico en las personas. El diseño de muestreo no tomó en cuenta esta variable.

A simple vista, se puede notar que se tiene una proporción mayor de éxitos en las filas de los pacientes que recibieron el tratamiento de las agavinas, la segunda y la cuarta fila en la columna de Grupo, en contraste con los que recibieron placebo. Esto nos dice a primera instancia, que el tratamiento parece tener un efecto positivo en las personas que tomaron agavinas en el ensayo clínico.

Grupo	Clasificación del experto	N	Hombres	Mujeres	Proporción de éxitos del total del grupo
Placebo Obesos (N=12)	Total	12	4	8	0.16
	Éxitos	2	1	1	
	Fracasos	10	3	7	
Agavinas Obesos (N=10)	Total	10	2	8	0.7
	Éxitos	7	1	6	
	Fracasos	3	1	2	
Placebo Normopesos (N=7)	Total	7	4	3	0.0
	Éxitos	0	0	0	
	Fracasos	7	4	3	
Agavinas Normopesos (N=9)	Total	9	4	5	0.55
	Éxitos	5	4	1	
	Fracasos	4	0	4	

Tabla 3.8: Distribución de los pacientes y clasificación de éxitos de mejora conforme el experto indicó.

El tener una clasificación para cada paciente en cuanto a si mejoró o no, permite visualizar las correlaciones que tienen las variables explicativas tienen con la clasificación final. Para ello, primero se procede a llenar los valores de los niveles de las químicas sanguíneas de las 5 semanas si se cuentan con valores faltantes. Luego, se reduce a un valor por cada característica por medio del uso del promedio ponderado por la dosis semanal. Se procedió entonces a calcular las correlaciones lineales entre estos valores de resumen para cada variable explicativa y la de respuesta.

Las características con más correlación con la clasificación fueron las de Grupo, Tratamiento, Glucosa, Ácido Úrico, ALT, AST/ALT, Colesterol Total, y VLDL. Sin embargo, para el modelo final de Regresión Logística, se seleccionaron las variables teniendo también en consideración al Criterio de Información de Akaike (AIC), quedando así cinco variables de las ocho anteriores con más correlación, las cuales corresponden a las mostradas en la Tabla 3.9.

Variable Explicativa	Correlación con el éxito
Grupo	-0.09
Tratamiento	0.54
Glucosa	-0.23
AST/ALT	-0.41
VLDL	-0.12

Tabla 3.9: Correlaciones de las variables en el modelo final con la variable binaria de respuesta, la cual, indica si el paciente mejoró o no.

3.3. Modelo de Regresión Logística

En este capítulo se controvierte acerca del modelado de los datos y de los resultados que se obtuvieron a partir de ello. Para la elección del modelo que mejor describe al ensayo clínico, se trabajó arduamente sobre las posibles variables que podrían entrar y propiedades nuevas que describieran mejor a los datos. La parte más importante para el modelo fue la acción realizada con los promedios ponderados por la dosis para obtener una reducción de dimensión sustancial de las variables en el tiempo.

A continuación, se presenta el mejor modelo obtenido con Regresión Logística así como sus elementos y resultados que se obtienen con el mismo.

3.3.1. Estructura del Modelo

Para poder aplicar un modelo de Regresión Logística, se debe de organizar los datos de la manera más eficaz posible. Por convención, para aplicar el algoritmo de regresión, se transforman los datos a una forma matricial. En la matriz, las filas deben corresponder a elementos u observaciones del experimento, en este caso, corresponde a los pacientes. Las columnas de la matriz son características *independientes* medidas para cada observación. Es importante resaltar que dichas características deben ser independientes debido a los supuestos del modelo. A manera de regla empírica, también es muy importante que por cada variable explicativa que se considere para el modelo, haya al menos 5 individuos en la muestra. Por esto si hay 10 variables explicativas, conviene que haya al menos 50 pacientes en la muestra. Siendo que en la muestra del ensayo clínico sólo hubo 38 pacientes, un modelo razonable debería tener a lo más 7 variables explicativas que describan bien la

probabilidad de un éxito de la variable de respuesta Bernoulli, a través de la relación que se expuso en el Capítulo 2.

Hay situaciones donde se puede identificar claramente la dependencia entre varias variables medidas a un paciente. Por ejemplo cuando se considera al Colesterol total, resulta éste ser la suma de los otros colesteroles: HDL, LDL y VLDL, por lo que son claramente dependientes. A la luz de esto, se sugiere elegir solamente una de estas cuatro variables como posible variable explicativa del modelo de Regresión Logística considerado. No obstante, en otros casos, no se sabe a priori si dos características observadas son dependientes, por lo tanto, se recurre a prestar atención en las correlaciones de las variables.

Recordar del Capítulo 2, que se cuenta con las químicas sanguíneas de los pacientes que fueron tomadas semanalmente por 5 semanas consecutivas. En otras palabras, para cada paciente, se cuenta con varias características medidas y cada una de ellas es medida a lo largo del tiempo. A este tipo de datos se les llama *longitudinales*. El problema se encuentra en el no poder proporcionar en su totalidad las mediciones sanguíneas de las 5 semanas, puesto que si se ponen abarcando 5 columnas cada una, éstas serán seguramente dependientes. Para solucionar el problema de los datos longitudinales, se procede a reducir la dimensión de éstos. La manera de resumir lo sucedido a lo largo de la semana fue usar la herramienta de promedios ponderados explicada con anterioridad.

Centralización

Puesto que la Regresión Logística se basa en la estimación de parámetros por máxima verosimilitud, una práctica común para mejorar la estimación de éstos es centralizar los datos. Para este caso, se centraliza cada característica respecto a la media de esa variable para los $n = 38$ pacientes como sigue:

$$C(x_i; \{x_1, \dots, x_n\}) = x_i - \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n x_k = x_i - \bar{x},$$

donde x_i es el valor que se quiere centralizar (en este caso, el nivel sanguíneo de un paciente), n es el número de datos (correspondiente al número de pacientes) y $\{x_1, \dots, x_n\}$ el conjunto de datos (los niveles sanguíneos de los pacientes). Por ejemplo, si para la Glucosa tenemos los valores:

Paciente	Glucosa
1	85
2	77
3	86
4	101

Se obtiene una media de 87.25, por lo que al centrar, los valores de Glucosa para cada paciente son:

Paciente	Glucosa
1	-2.25
2	-10.25
3	-1.25
4	13.75

Variables Dentro del Modelo Final

Tomando en cuenta que las variables explicativas que tuvieron correlaciones más altas con la variable de respuesta fueron: **Grupo, Tratamiento, Glucosa, Ácido Úrico, ALT, AST/ALT, Colesterol Total y VLDL**, se consideraron varios modelos para los datos. Se buscó evitar incluir variables explicativas que estuvieran muy correlacionadas entre si. El modelo más simple que obtuvo un buen valor del Criterio de Información de Akaike (AIC) fue el que incluyó a las siguientes variables centradas con respecto a su media muestral: **Grupo, Tratamiento, Glucosa, AST/ALT y VLDL**. Este modelo tiene 6 parámetros desconocidos, uno más que el número de variables explicativas en el modelo de Regresión Logística.

Los estimadores de máxima verosimilitud de este modelo fueron (en el mismo orden de variables): -2.407, 5.444, -0.159, -10.801, -0.214. El estimador de máxima verosimilitud del parámetro β_0 fue -3.426 y la log-verosimilitud en este estimador fue de -9.16. Finalmente, el AIC asociado al modelo fue -30.31. En la Tabla 3.10 se muestran los coeficientes estimados así como sus intervalos de confianza del 0.95 y 0.8 de probabilidad. En la Figura 3.9, se visualizan los intervalos de confianza anteriores. Podemos notar que la exclusión del cero en los intervalos de 0.95 de probabilidad, solamente se da para las variables **Tratamiento, AST/ALT, VLDL y el intercepto**. Esto indica que dichas variables son relevantes para explicar el éxito. Notar que las variables de Glucosa y Grupo no excluyen al cero, sin embargo, para una confianza de 0.8 de probabilidad, la Glucosa sí lo excluye y Grupo queda en el

borde. Con lo anterior, se concluye que para la estimación de los parámetros, los datos del ensayo clínico quedan cortos y con ello, en las conclusiones generales, se sugiere un experimento con una mayor muestra para aumentar la precisión y la confianza de los parámetros del modelo propuesto.

Clase	Variable Explicativa	Parámetro estimado	I. Confianza 0.95	I. Confianza 0.8
Categóricas	Grupo	-2.41	[-8.0, 1.21]	[-5.72, 0.04]
	Tratamiento	5.44	[1.95, 12.02]	[2.94, 9.27]
Sanguíneas	Glucosa	-0.16	[-0.42, 0.03]	[-0.31, -0.03]
	AST/ALT	-10.8	[-22.84, -3.93]	[-17.91, -5.9]
	VLDL	-0.21	[-0.48, -0.05]	[-0.37, -0.1]
Intercepto ($\hat{\beta}_0$)		-3.43	[-7.13, -1.22]	[-5.6, -1.87]

Tabla 3.10: Variables explicativas, parámetros asociados estimados con el modelo final y sus intervalos de confianza del 0.95 y 0.8 de probabilidad.

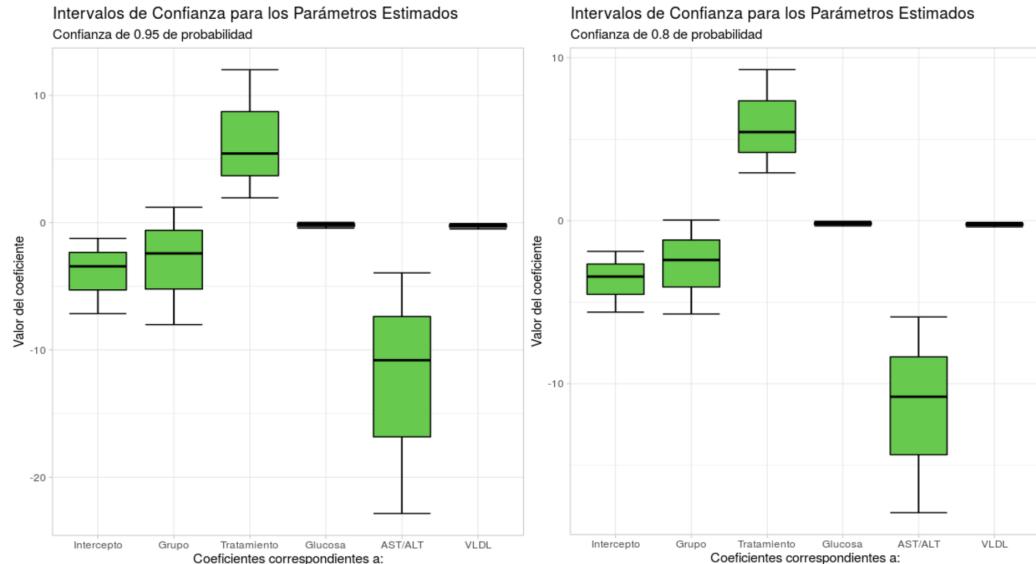


Figura 3.9: Se grafica en el eje vertical los intervalos de confianza con probabilidad 0.95 y 0.8 para los coeficientes estimados correspondientes al eje horizontal.

Para el modelo no se contemplaron a los síntomas debido a que a pesar

que los expertos consideran que éstos están estrechamente ligados al bienestar, estas variables tienen una naturaleza más subjetiva pues depende de la percepción que cada paciente tuvo de los síntomas descritos anteriormente. Por ello se prefirió no incluirlas para el modelo.

Para mayores detalles sobre el modelo de Regresión Logística se pueden consultar las ideas y métodos en Hastie et al. (2009), el cual, me pareció un libro muy claro y adecuado para el análisis de datos que se realiza.

3.3.2. Validación

A manera de validar el ajuste de este modelo, se consideró que si la probabilidad estimada de mejoría con el modelo era mayor a 0.50, entonces era un pronóstico de éxito y que de otra manera el paciente no presentaba signos de mejora. Este es un procedimiento usual para validar modelos de Regresión Logística con respuesta binaria. Así, se obtuvo la Tabla 3.11 de clasificación entre los pacientes clasificados por el modelo con éxito (aquellos con probabilidad de éxito estimada mayor o igual a 0.5) y los que quedaron igual (aquellos pacientes con probabilidad de éxito estimada menor a 0.5), contra la clasificación hecha por los expertos. A este tipo de tablas se les llama también tablas de acuerdo, (véase el Ejemplo 4.2.6 de Sprott (2000)).

Estimación del modelo	Clasificación del experto		Total
	Fracaso (0)	Éxito (1)	
Fracaso (0)	21	3	24
Éxito (1)	3	11	14
Total	24	14	38

Tabla 3.11: Clasificaciones del modelo contra las del experto.

Como se ve en la Tabla 3.11, hay una alta proporción de acuerdo entre el modelo propuesto y la clasificación hecha por el médico para el 85 % de los casos. Hay un 15 % restante (6 pacientes del total de 38) en donde se notan discrepancias.

En el Apéndice A se presenta para cada paciente, ordenados por los cuatro grupos, el valor estimado de su probabilidad de éxito Bernoulli bajo el modelo estimado. Esta probabilidad se calcula tomando en cuenta los parámetros estimados por máxima verosimilitud así como los valores que se observaron para ese paciente de cada una de las variables del modelo. Así,

las $n = 38$ probabilidades estimadas de éxito para los pacientes se obtienen explícitamente a partir de:

$$\hat{p}_i = \frac{1}{1 + \exp(-(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_{1i} + \dots + \hat{\beta}_5 x_{5i}))}, \text{ con } i = 1, \dots, n.$$

De las probabilidades estimadas \hat{p}_i obtenidas del modelo, la Tabla 3.12 muestra un resumen de éstas para cada uno de los cuatro grupos de pacientes. Se puede apreciar que existe una concordancia entre las probabilidades estimadas de éxito y las clasificaciones que proporcionaron los expertos en la Tabla 3.8 de la sección anterior.

Grupo	Probabilidades estimadas de éxito			
	Mínima	Media	Mediana	Máxima
Placebo Obesos (N=12)	4e-5	0.16	0.09	0.63
Agavinas Obesos (N=10)	0.001	0.70	0.90	0.99
Placebo Normopesos (N=7)	3e-5	0.004	2e-4	0.02
Agavinas Normopesos (N=9)	0.01	0.55	0.55	0.98

Tabla 3.12: Estadísticas de las probabilidades estimadas del modelo para los cuatro grupos de pacientes.

La proporción de éxitos indicada en la Tabla 3.8 es de 0.16 para el grupo Obesos Placebo, la cual coincide con la media de la probabilidad estimada del modelo. Además, la probabilidad estimada máxima para este mismo grupo es 0.63, la cual no es muy alta y se encuentra muy cerca de la frontera de decisión para los éxitos (0.5). Cabe señalar que la mediana para este grupo es de 0.09, por tanto, los pacientes que tienen probabilidad estimada mayor que 0.1 son menos de la mitad. De manera similar, para el grupo Obesos Agavinas, la proporción de éxitos dada por los expertos en la Tabla 3.8 es de 0.7. El modelo estima unas probabilidades de mejora que en promedio también coincide. La máxima probabilidad estimada es muy cercana a 1 y la mínima es muy cercana a 0. No obstante, la mediana es 0.9, sugiere que al menos la mitad de los pacientes tiene una probabilidad alta de tener éxito al tomar el prebiótico.

En las Figuras 3.10, 3.11 y 3.12 siguientes, se muestran algunas proyecciones de los puntos observados para cada paciente en el plano de las variables dentro del modelo. En el eje vertical se grafican las cantidades estimadas para

cada paciente $\ln \frac{p_i}{1-p_i}$ llamadas «logits». Si el modelo estimado es razonable, dichos logits deben seguir una tendencia aproximadamente lineal.

Con estas gráficas se puede valorar de manera visual el ajuste del modelo estimado a los datos. Más aún, se puede notar que de los pacientes asociados a puntos en estos planos, para los cuales el modelo estima una mejoría (una probabilidad estimada mayor a 0.5), se tiene que corresponden mayoritariamente a pacientes que tomaron agavinas, los cuales se denotan en verde. En contraste, en rojo se marcan los pacientes que tomaron placebo. Un paciente Obeso se marca con punto en estas gráficas y si fue Normopeso se marca con una « \times ». En la Figura 3.10 se muestran los datos descritos anteriormente para la Glucosa, la Figura 3.11 muestra una gráfica similar para la variable AST/ALT y en la Figura 3.12 de la variable VLDL centrada.

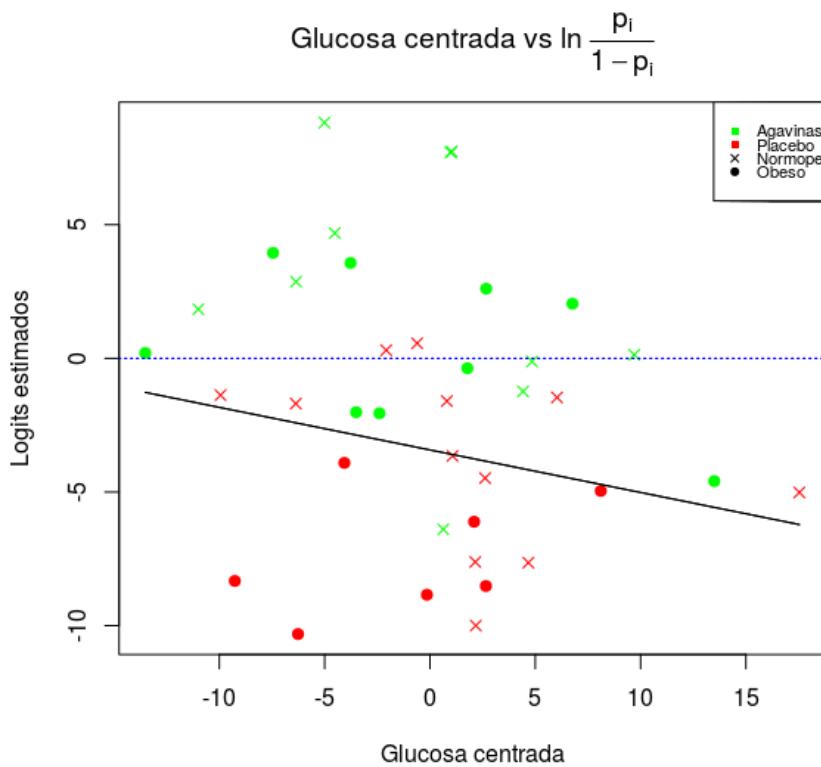


Figura 3.10: Se grafica en el eje vertical los logits de cada paciente contra la variable Glucosa centrada por su media. Se marcó la recta estimada de regresión: $y = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_3 \text{Glucosa_centrada}$

Cuando la probabilidad estimada de mejoría es mayor a 0.5 corresponde a un valor de logit mayor a cero. Alternativamente, si la probabilidad estimada fue menor a 0.5, entonces el logit asociado será negativo. Nótese en estas gráficas que los valores de logit positivos corresponden en su mayoría a pacientes que tomaron agavinas.

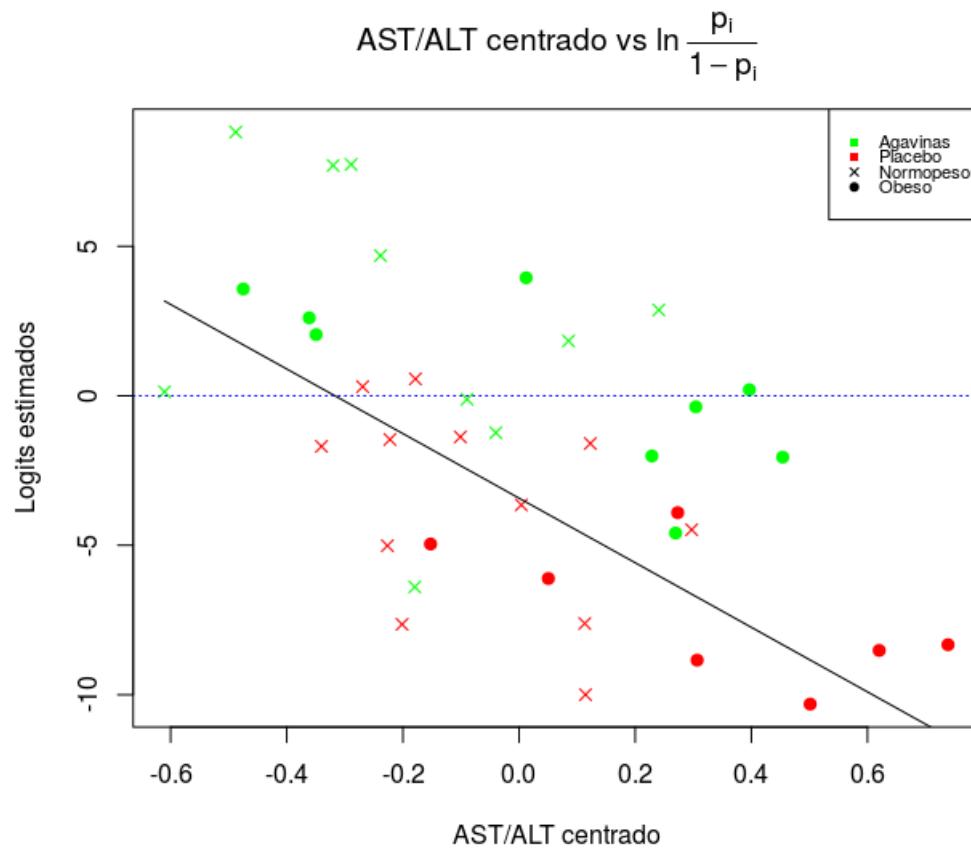


Figura 3.11: Se grafica en el eje vertical los logits de cada paciente contra la variable AST/ALT centrado por su media. Se marcó la recta estimada de regresión: $y = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_4 \text{AST/ALT_centrado}$

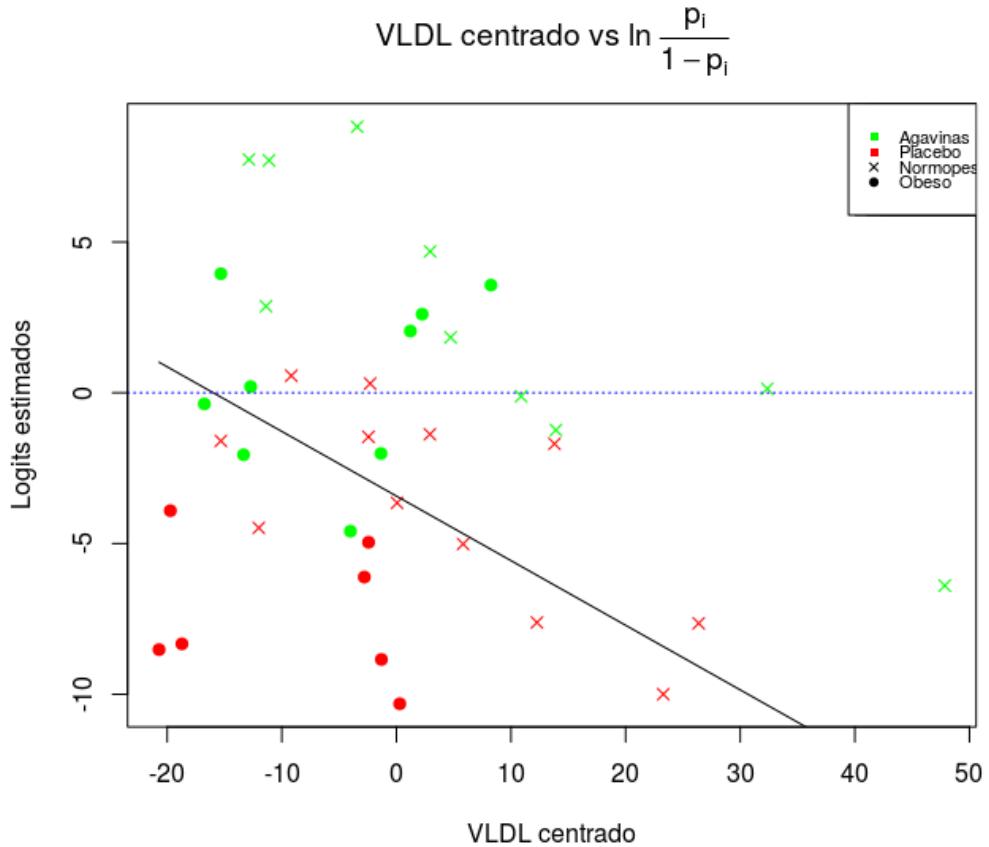


Figura 3.12: Se grafica en el eje vertical los logits de cada paciente contra la variable VLDL centrado por su media. Se marcó la recta estimada de regresión: $y = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_5 \text{ VLDL_centrado}$

Por último, en la Figura 3.13 se contrasta visualmente la clasificación del médico experto contra la probabilidad estimada de mejoría del modelo.

En general, se aprecia que con la clasificación del médico experto y con la de las probabilidades de mejoría estimadas con el modelo propuesto, los pacientes que mostraron las mejorías más marcadas y claras, tomaron agavinas. Por otra parte se corrobora que variables importantes a resaltar estas mejorías fueron las del modelo elegido. También se observó que el buen efecto para mejoría del paciente fue más marcado en pacientes Obesos que en Normopesos.

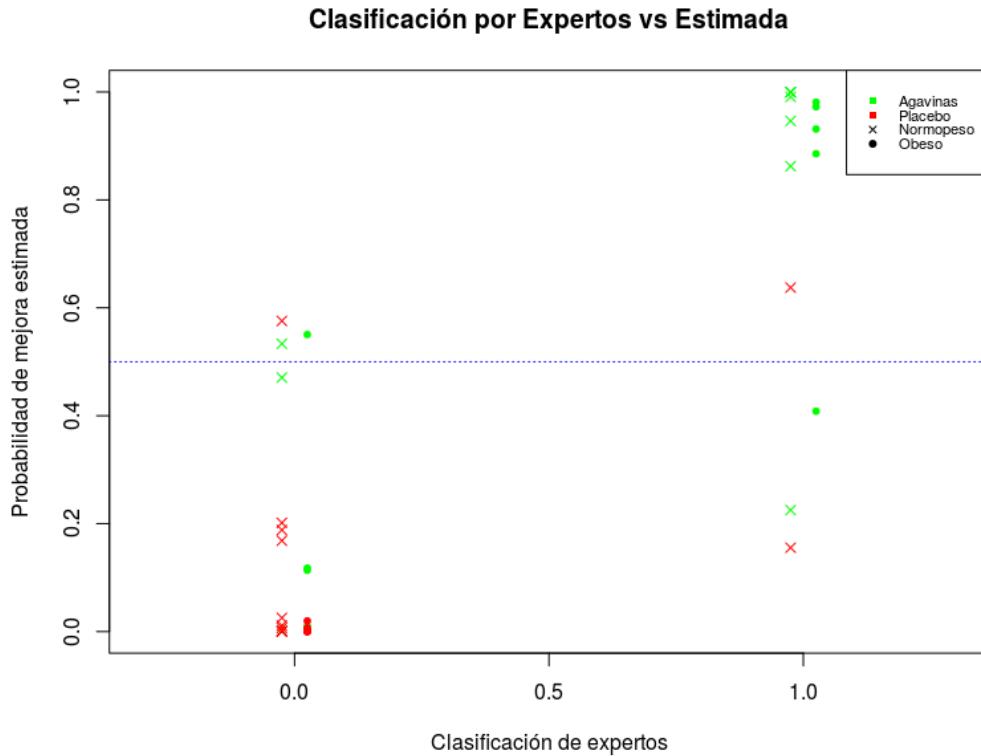


Figura 3.13: Probabilidades estimadas del modelo en contraste con las clasificaciones de los expertos.

Una parte importante para el modelo estimado obtenido es contar con una forma adecuada de validarla. Se cuenta con cuatro grupos de pacientes y en cada uno hay pocos individuos (12, 10, 9 y 7). Es por ello que las formas típicas de validación, como la prueba de bondad de ajuste con la J_i cuadrada, no sirven apropiadamente para este caso. Por ello, es conveniente proceder con una validación a través de tablas de acuerdo, como se sugiere Sprott (2000) en el Ejemplo 4.2.6 p. 55. Como se explica ahí, atrás hay en realidad un modelo multinomial asociado a cuatro tablas de 2×2 , una para cada grupo. Esto debido a que con el modelo estimado se observa que los cuatro grupos muestran diferencias entre ellos con respecto a la probabilidad de mejorar.

Se toma la manera usual de clasificar con una \hat{p}_i estimada del modelo, es decir, si $\hat{p}_i > 0.5$ se considera como si el modelo hubiese predicho $\hat{Y} = 1$. Si

la $\hat{p}_i \leq 0.5$, entonces se considera que el modelo predijo $\hat{Y} = 0$. Con esto se cuenta cuántos acuerdos hubo. Dichos acuerdos corresponden a parejas de la forma (Y, \hat{Y}) que sean $(1, 1)$ o $(0, 0)$. Los casos de desacuerdo corresponden a $(0, 1)$ y $(1, 0)$. De aquí se forma una tabla multinomial de 4 casillas y la cual tiene 4 parámetros: q_1, q_2, q_3 y n . Por ejemplo, para el grupo Obesos Placebo, $n = 12$, q_1 es la probabilidad asociada al acuerdo de ambos éxitos $(1, 1)$, q_2 es la probabilidad asociada al desacuerdo $(0, 1)$, q_3 la probabilidad del desacuerdo $(1, 0)$ y $q_4 = 1 - q_1 - q_2 - q_3$ es la probabilidad del acuerdo en cuanto a fracasos $(0, 0)$.

En la Tabla 3.13 se muestra la tabla de acuerdo para el grupo Obesos Placebo, de la cual, se obtienen los estimadores de máxima verosimilitud (EMV) de las probabilidades multinomiales correspondientes a: $\hat{q}_1 = \hat{q}_2 = \hat{q}_3 = \frac{1}{12}$ y $\hat{q}_4 = \frac{9}{12}$. Por lo tanto, hay un acuerdo notable en que para el grupo Obesos Placebo, el fracaso es altamente probable, lo cual se traduce a que: al no tomar el prebiótico, no se tendrán resultados favorables para la salud.

Estimación del modelo	Clasificación del experto		Total
	Éxito (1)	Fracaso (0)	
Éxito $(\hat{p}_i > 0.5)$	1	1	2
Fracaso $(\hat{p}_i \leq 0.5)$	1	9	10
Total	2	10	12

Tabla 3.13: Tabla de acuerdos entre la clasificación del experto y la obtenida a partir de la probabilidad estimada del modelo para el grupo Obesos Placebo.

En contraste, para el grupo Obesos Agavinas se tiene la Tabla 3.14, en la cual, q_1 es la cantidad más alta y corresponde a la probabilidad de acuerdos en cuanto a éxitos. El EMV es $\hat{q}_1 = \frac{6}{10}$ y por otro lado, el EMV de $\hat{q}_4 = \frac{2}{10}$ (acuerdos en fracasos). Los EMV de las probabilidades de desacuerdos son ambas bajas: $\hat{q}_2 = \hat{q}_3 = \frac{1}{10}$.

Estimación del modelo	Clasificación del experto		Total
	Éxito (1)	Fracaso (0)	
Éxito $(\hat{p}_i > 0.5)$	6	1	7
Fracaso $(\hat{p}_i \leq 0.5)$	1	2	3
Total	7	3	10

Tabla 3.14: Tabla de acuerdos entre la clasificación del experto y la obtenida a partir de la probabilidad estimada del modelo para el grupo Obesos Agavinas.

Para los pacientes Normopesos se obtienen las Tablas 3.15 y 3.16, de las cuales, la distribución multinomial que describe a los acuerdos y desacuerdos también muestra situaciones distintas reafirmando que el acuerdo de éxito es más probable para los pacientes que tomaron el tratamiento y el acuerdo de fracaso es más probable para el grupo que recibió el placebo. Los EMV para el grupo Normopesos Placebo son: $\hat{q}_1 = \hat{q}_2 = \hat{q}_3 = 0$ y $\hat{q}_4 = 1$. Cuando los EMV de una probabilidad multinomial son cero o uno, lo que están indicando es que los datos sustentan que la verdadera probabilidad fue muy pequeña o muy grande, respectivamente. En el caso de este grupo de Normopesos con placebo, los datos sugieren que se espera ver en su gran mayoría fracasos y que el modelo identifica muy bien la clasificación de los expertos. Para el grupo Normopesos Agavinas, los EMV son: $\hat{q}_1 = \frac{4}{9}$, $\hat{q}_2 = \hat{q}_3 = \frac{1}{9}$ y $\hat{q}_4 = \frac{3}{9}$.

Estimación del modelo	Clasificación del experto		Total
	Éxito (1)	Fracaso (0)	
Éxito $(\hat{p}_i > 0.5)$	0	0	0
Fracaso $(\hat{p}_i \leq 0.5)$	0	7	7
Total	0	7	7

Tabla 3.15: Tabla de acuerdos entre la clasificación del experto y la obtenida a partir de la probabilidad estimada del modelo para el grupo Normopeso Placebo.

Estimación del modelo	Clasificación del experto		Total
	Éxito (1)	Fracaso (0)	
Éxito $(\hat{p}_i > 0.5)$	4	1	5
Fracaso $(\hat{p}_i \leq 0.5)$	1	3	4
Total	5	4	9

Tabla 3.16: Tabla de acuerdos entre la clasificación del experto y la obtenida a partir de la probabilidad estimada del modelo para el grupo Normopeso Agavinas.

Con miras de decidir si hay un acuerdo en general para las tablas anteriores, en Sprott (2000) se reparametriza el modelo multinomial para ir de (q_1, q_2, q_3) a los parámetros (α, β, δ) , para el cual α y β son el logaritmo natural de momios y a δ se le llama la log razón de momios o suma de momios, considerando que:

$$\alpha = \log \frac{q_1}{q_3},$$

$$\beta = \log \frac{q_4}{q_2},$$

$$\delta = \log \frac{q_1 q_4}{q_3 q_2} = \alpha + \beta.$$

Cuando el modelo es bueno, y hay un acuerdo alto con el experto en cuanto a clasificar igual éxitos, entonces α es positiva y grande. Si el acuerdo es alto para clasificar igual a los fracasos, entonces β es positiva y grande. En general si δ es positiva y grande, hay un acuerdo bueno entre el modelo y la clasificación del experto.

Los parámetros anteriores se estiman usando los EMV de las probabilidades multinomiales q_i , es decir, si hubo x_1 pacientes que fueron clasificados en la primera casilla de los n , el EMV de q_1 es $\hat{q}_1 = \frac{x_1}{n}$. El de q_3 sería $\hat{q}_3 = \frac{x_3}{n}$. Por lo tanto, el EMV de α corresponde a: $\alpha = \log \frac{x_1}{x_3}$. Análogamente para los parámetros β y δ . Para evitar errores numéricos cuando sale un conteo de cero, se reemplaza por 0.001 para proceder a hacer los cálculos. En la Tabla 3.17 se encuentra un resumen de los EMV para las probabilidades multinomiales q_i y de los EMV para los parámetros α, β y δ . En dicha tabla se aprecia que en general las probabilidades \hat{q}_1 y \hat{q}_4 son más grandes de las desacuerdo \hat{q}_2

y \hat{q}_3 . Además, el parámetro δ es siempre positivo, lo cual indica que hay un acuerdo general entre las clasificaciones que el modelo estima y las dadas por los expertos.

Grupo	\hat{q}_1	\hat{q}_2	\hat{q}_3	\hat{q}_4	α	β	δ
Obesos Placebo	$\frac{1}{12}$	$\frac{1}{12}$	$\frac{1}{12}$	$\frac{9}{12}$	0	2.19	2.19
Obesos Agavinas	$\frac{6}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{2}{10}$	1.79	0.69	2.48
Normopesos Placebo	$1e^{-3}$	$1e^{-3}$	$1e^{-3}$	1	0	6.90	6.90
Normopesos Agavinas	$\frac{4}{9}$	$\frac{1}{9}$	$\frac{1}{9}$	$\frac{3}{9}$	1.38	1.09	2.48

Tabla 3.17: EMV para las probabilidades de multinomiales y para los parámetros de acuerdo.

En realidad, las tablas de acuerdo anteriores son una aproximación, pues lo que el modelo estima, es la probabilidad de éxito. Sin embargo, no necesariamente se tiene que dada una probabilidad estimada por el modelo para un paciente $\hat{p}_i > \frac{1}{2}$, sea siempre que $\hat{Y} = 1$. Es por ello que se procedió a validar el modelo haciendo uso del poderoso cómputo.

Para cada grupo se simularon $M = 1000$ veces valores Bernoulli(\hat{p}_i) para cada paciente del grupo, guardando así, el valor binario simulado. Para cada simulación se tiene entonces una tabla de acuerdo con la cual se calcularon los EMV correspondientes de las probabilidades q_1, q_2, q_3, q_4 y de los parámetros α, β y δ . De esta manera, se consideraron todos ellos, en particular δ para valorar en general si hubo buen acuerdo entre el modelo y el experto para cada uno de los cuatro grupos.

Para la primera simulación de $M = 1000$ grupos de tamaño $n_1 = 12$ de pacientes Obesos Placebo, $n_2 = 10$ de pacientes Obesos Agavinas, $n_3 = 7$ de pacientes Normopesos Placebo y $n_4 = 9$ de pacientes Normopesos Agavinas, se contó la cantidad de veces que existía un acuerdo general (más acuerdos que desacuerdos) entre la estimación del modelo y la del experto, en otras palabras, se contó la cantidad de veces que sucede que $\epsilon < \delta$, para algún $\epsilon > 0$. Al ser $M = 1000$ simulaciones, una cantidad razonable de tener más acuerdos que desacuerdos fue definida como: contar con al menos 600 acuerdos y por ende, 400 desacuerdos. Estas cantidades, al someterlas a la operación para la

obtención de δ , se obtiene que $\epsilon = \log \frac{600}{400} \approx 0.4$. De esta manera, en la Tabla 3.18 se muestran los resultados de una simulación, los cuales corresponden a la cantidad de veces que sucede $\delta > 0.4$. Para comparación, se colocan también los valores de α y β para distinguir en cada grupo si hubo más acuerdos en éxitos (ver α) o más acuerdos en fracasos (ver β).

Grupo	Ocurrencia en $M = 1000$		
	$\alpha > 0$	$\beta > 0$	$\delta > 0.4$
Obesos Placebo ($n_1 = 12$)	101	999	741
Obesos Agavinas ($n_2 = 10$)	1000	750	968
Normopesos Placebo ($n_3 = 7$)	0	1000	1000
Normopesos Agavinas ($n_4 = 9$)	987	847	994

Tabla 3.18: Cantidad de veces que los parámetros muestran evidencia de acuerdos.

Se puede obtener de la Tabla 3.18 anterior que para el grupo Obesos Placebo el número de ocurrencias de $\beta > 0$ es cuantiosamente mayor que las de $\alpha > 0$. Con esto, los acuerdos en fracaso (sin mejora en la salud), son muy probables. Adicionalmente, las ocurrencias de $\delta > 0.4$ son 741. Por lo tanto, se puede decir que el ajuste del modelo para este grupo es bueno y razonable, si bien no extraordinario.

Para los demás grupos, el ajuste del modelo se puede decir que es sobresaliente al tener acuerdos muy cercanos al estado del arte. Con esto mismo, para el grupo Obesos Agavinas y Normopesos Agavinas, las ocurrencias de $\alpha > 0$ son mayores a las $\beta > 0$, esto indica que para los grupos que consumieron agavinas existe una evidencia del beneficio en la salud al ser las ocurrencias de éxito mayores que las de fracaso. Nótese que es más marcada la diferencia de ocurrencias entre α y β para el grupo Obesos Agavinas. En contraste, para los grupos con placebo, es extremadamente mayor la ocurrencia de acuerdos en los fracasos.

Con fines de dar una validación final para el modelo, se repite el proceso de la simulación anterior $K = 1000$ veces para así obtener una tabla de estadísticas y resultados de las ocurrencias de los acuerdos del modelo estimado. La Tabla 3.19 muestra la media de $K = 1000$ ocurrencias en $M = 1000$ simulaciones. Con esta tabla, se puede concluir que el ajuste del modelo en general es bueno, teniendo 76 % de acuerdos entre el modelo estimado y la clasificación del experto en el grupo Obesos Placebo y en el ajuste de los

demás grupos, por arriba del 96 %. Asimismo, en su mayoría, los pacientes que consumieron el prebiótico tienen una probabilidad mayor de mejorar su salud.

Grupo	Promedios de $K = 1000$ repeticiones		
	Ocurrencia en $M = 1000$		
	$\alpha > 0$	$\beta > 0$	$\delta > 0.4$
Obesos Placebo ($n_1 = 12$)	99.12	998.81	760.78
Obesos Agavinas ($n_2 = 10$)	998.94	747.15	960.72
Normopesos Placebo ($n_3 = 7$)	0.00	999.00	999.00
Normopesos Agavinas ($n_4 = 9$)	989.38	867.89	992.00

Tabla 3.19: Cantidad de veces que los parámetros muestran evidencia de acuerdos en promedio.

Un libro de gran claridad donde se apoyó para la programación en R y consulta de los métodos es Lantz (2013), el cual, se recomienda ampliamente.

3.3.3. Conclusiones del Modelo Estadístico Estimado

La tabla de resumen de los datos, coeficientes del modelo de Regresión Logística y probabilidades de mejorar de cada paciente se encuentra detallada en el Apéndice A, Figura A.1. Se analiza en color naranja (segundo renglón) los coeficientes de las variables explicativas más importantes. Se ponen en oscuro las variables que obtuvieron un coeficiente distinto a cero. La columna de clasificación por expertos se refiere a la variable de respuesta hecha por los médicos y biólogos. La columna de Probabilidad es la probabilidad estimada de mejora en un paciente del modelo. Finalmente, la columna de predicción no es más que la clasificación de la probabilidad anterior, es decir, si dicha probabilidad es mayor a 0.5 se toma como que el paciente mejoró (1); por el contrario, si es menor o igual a 0.5 que 0.5 el paciente no mejora (0). La barrera del 0.5 se redondea hacia cero debido a que si obtenemos probabilidad de 0.5 corresponde a no saber nada al respecto y es mejor tomarse como «sin mejoría evidente».

Retomando la gráfica de la sección anterior, la Figura 3.14 muestra las probabilidades estimadas del modelo en el eje vertical y se contrasta con las clasificaciones del experto. Notar que la mayoría de los pacientes que fueron clasificados como cero (no hubo mejora evidente), tienen una probabilidad

estimada mucho menor a 0.5 a excepción de cuatro pacientes de los cuales, tres consumieron agavinas. Esto puede ser debido a que el modelo tiene un coeficiente alto para ponderar al tratamiento con agavinas. Por ello, aunque el experto haya clasificado a dichos pacientes como cero, el modelo clasifica a los pacientes de manera incorrecta (encima de 0.5 equivale a clasificación de uno).

En contraste, para los pacientes que el experto clasifica como éxito, hay algunos pacientes que el modelo les estima una probabilidad menos a 0.5 de mejora de los cuales, dos de ellos consumieron agavinas. Por ende, no se puede atribuir un error de acuerdo al tratamiento de agavinas de manera general.

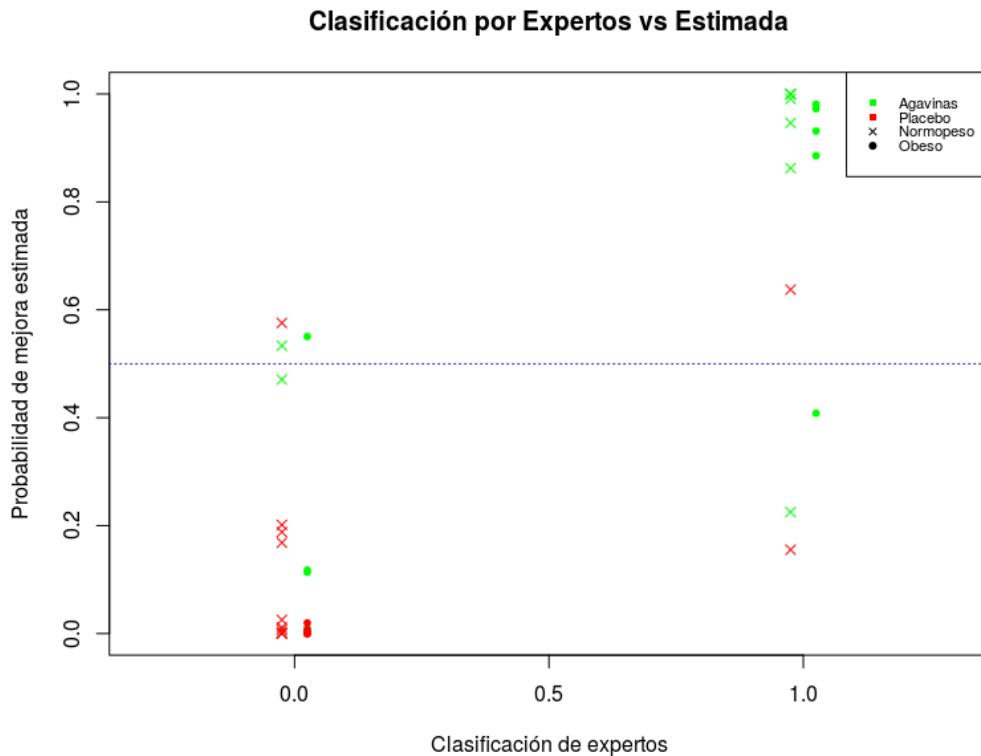


Figura 3.14: Probabilidades estimadas del modelo en contraste con las clasificaciones de los expertos.

Por otro lado, para saber más al respecto de las probabilidades dadas por

el modelo. La Figura 3.15 muestra algo muy peculiar e interesante que se puede aplicar en el pronóstico de un paciente nuevo sometido al tratamiento. Si de un grupo de pacientes (Normopesos u Obesos) se toma el valor promedio de cada una de sus características, se consiguen valores singulares que se pueden asignar a una persona ficticia dentro del grupo y ella contendrá mediciones sanguíneas promedio. Hacemos esto para una persona supuesta dentro del grupo Normopeso y Obeso. Se incorporan los valores al modelo estimado y se obtienen 4 probabilidades correspondientes a los puntos en la gráfica.

Los puntos verdes corresponden a si la persona imaginaria tomó el tratamiento, si dicha persona es del grupo Obesos, hay una clara diferencia en la probabilidad de mejora. Mientras que si es Normopeso, sigue habiendo más probabilidad, sin embargo, es alrededor de 0.5 por lo que no se puede concluir un gran efecto positivo.

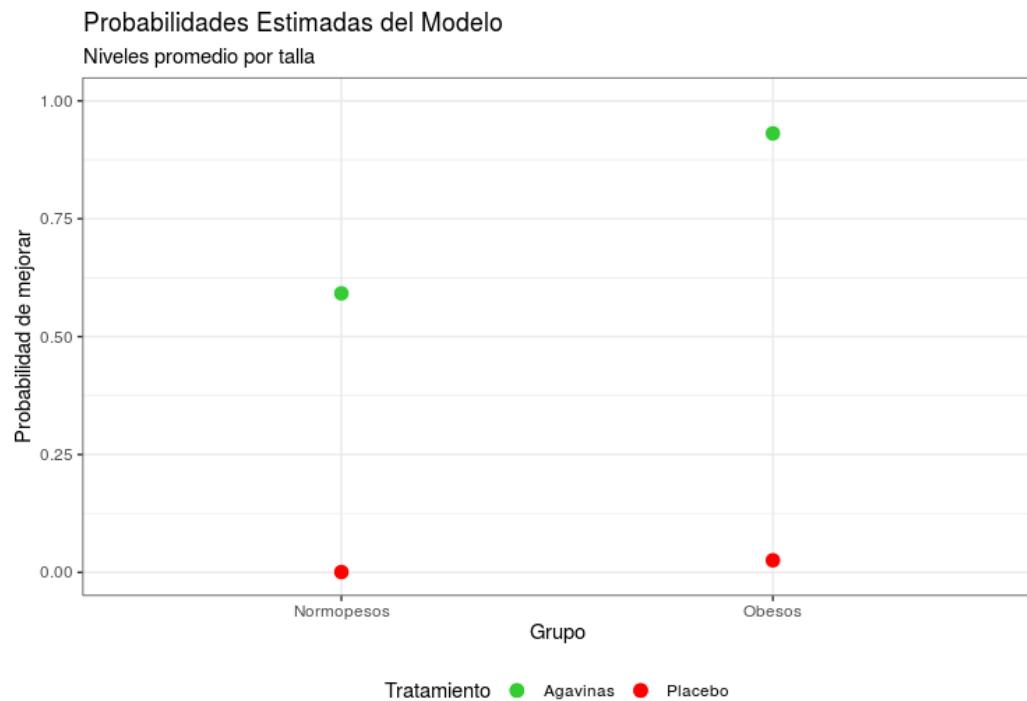


Figura 3.15: Gráfica de una persona imaginaria con niveles de químico-sanguíneos equivalentes al promedio en cada grupo sin importar género.

Debido a que se cuentan con dos grupos y en cada uno de ellos hay hombres y mujeres, los niveles sanguíneos pueden variar por la fisionomía de género. Por lo tanto, en la Figura 3.16, se realiza el mismo experimento empero para cuatro personas ficticias. Una persona hombre y una mujer para cada grupo, y por supuesto, los niveles sanguíneos son promedios de cada subgrupo.

Como resultado, se observa una clara diferencia ahora en las distinciones por género. Tanto para hombre y mujeres, si son Obesos, la probabilidad estimada de mejoría dado que tomaron el tratamiento de agavinas es elevada. En el caso de las personas Normopeso, hay una muy elevada probabilidad de mejora si es hombre, mientras que de mujeres se observa que no se tienen pruebas a favor de la mejora. Con esto, se debe tener claro que el resultado obtenido aquí puede ser sesgado debido a la poca cantidad de personas de cada sexo en el experimento.

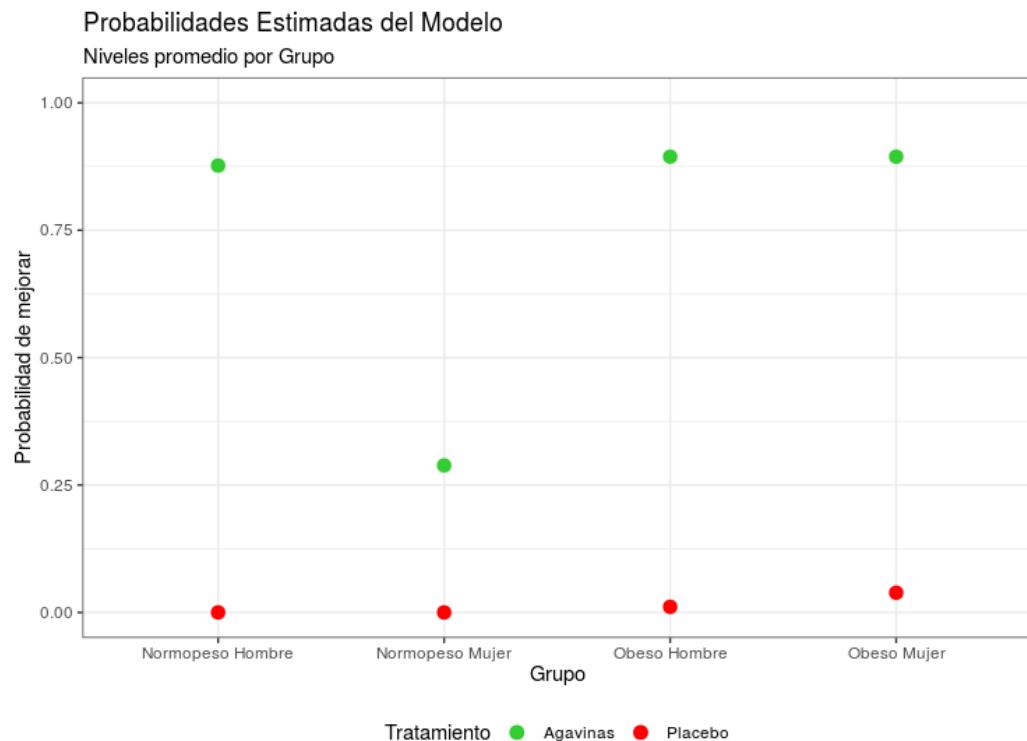


Figura 3.16: Gráfica de una persona imaginaria con niveles de químico-sanguíneos equivalentes al promedio en cada grupo.

Finalmente, la Figura 3.17 muestra el mismo experimento de pseudo-pacientes pero ahora con los valores de las medianas de cada grupo. Se obtienen resultados similares para los Obesos y para los Normopesos, la probabilidad estimada de mejora en las mujeres aumenta significativamente a 0.5 de probabilidad y en los hombres del grupo Obesos, la probabilidad es muy cercana a 1.

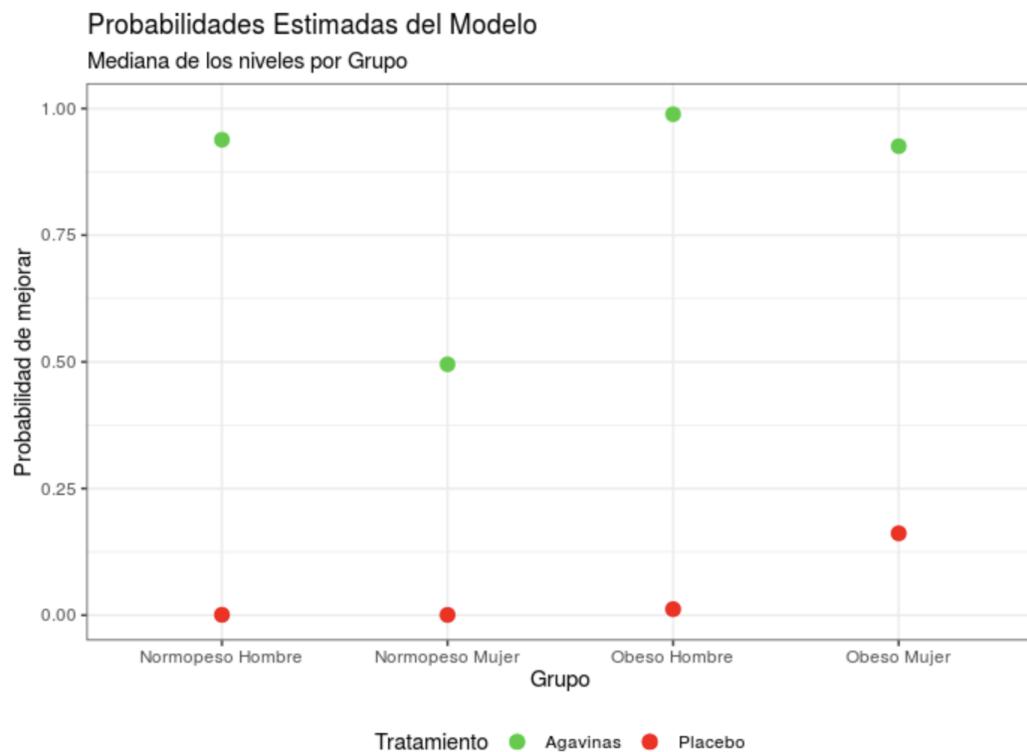


Figura 3.17: Gráfica de una persona imaginaria con niveles de químico-sanguíneos equivalentes a la mediana en cada grupo.

Capítulo 4

Conclusiones Generales

La primera contribución realizada como parte del trabajo de esta tesis fue resumir de manera eficiente la información multivariada recabada durante el ensayo clínico realizado para valorar el efecto en la salud de la ingesta de agavinas. La presentación más clara de los resultados obtenidos con los pacientes, permitió a los médicos y biólogos expertos realizar de manera mucho más simple la clasificación de los pacientes en cuanto a si lograron una mejoría o no tras las cinco semanas que duró el ensayo clínico. El análisis exploratorio estadístico de los datos multivariados realizado para esta tesis permitió mostrar tendencias promedio en el comportamiento de las variables importantes medidas a los pacientes.

Con las clasificaciones de los pacientes realizadas por los expertos, se decidió aplicar el modelo de Regresión Logística para así obtener un modelo del comportamiento de la salud en las personas. Aquí es donde se investigaron y probaron una gran cantidad de modelos con distintas variables en juego que podrían entrar. Se utilizó el lenguaje de programación de R para el manejo de los datos, estimación y para la validación de los modelos propuestos. Con los datos del experimento, se concluye estadísticamente que las agavinas parecen jugar un papel importante en la mejoría del perfil metabólico de los participantes en este estudio piloto.

Como parte del análisis estadístico exploratorio inicial, se notó una gran variabilidad en el comportamiento a lo largo de las cinco semanas para los pacientes dentro de cada grupo de los cuatro considerados. No era fácil distinguir una tendencia clara marcada que fuese similar o compartida por todas las curvas longitudinales a lo largo del tiempo para las variables de los pacientes que pertenecían a un mismo grupo. Para identificar mejor la posible

existencia de tendencias más claras, será muy informativo el poder realizar un ensayo clínico futuro con un mayor número de personas y con una duración mayor, que permita detectar patrones. Sería deseable que el número de hombres y mujeres sea más balanceado que en el ensayo clínico analizado para esta tesis.

Seguramente será también de interés comparar el efecto de tomar agavinas en hombres en contraste a mujeres. Para ello se recomienda fuertemente al aumentar el número de pacientes en los siguientes ensayos clínicos y cuidar que haya un balance en la proporción de hombres y mujeres para poder así realizar comparaciones confiables entre estos grupos.

Una conclusión importante del análisis estadístico realizado con base en el modelo de Regresión Logística propuesto fue que el consumo de agavinas sí parece tener un efecto positivo en la salud de los pacientes, en particular para el grupo de pacientes Obesos. Con los intervalos de confianza estimados para los parámetros del modelo obtenido, no se logra excluir del todo al cero, por lo que es importante y se reitera el aumento de la muestra al realizar el ensayo. Con una muestra más grande se logrará reducir los intervalos de confianza para los parámetros estimados del modelo y por ende, éstos serán precisos y modelarán mejor al fenómeno del impacto en la salud dado por las agavinas.

Se logra identificar con claridad las variables más importantes para darles seguimiento cercano en estudios futuros: Peso, Glucosa, razón de AST/ALT y niveles del colesterol VLDL. Este hallazgo seguramente sentará las bases para estudios más detallados y con mayor número de pacientes involucrados a realizar en un futuro próximo.

Se espera que los resultados y análisis estadístico de este ensayo clínico realizado en esta tesis pueda ser de mucho provecho para la planeación de experimentos futuros.

Apéndice A

Tablas

A.1. Modelo Final

APÉNDICE A. TABLAS

58

Figura A.1: Datos (no centrados), coeficientes y probabilidades estimadas del modelo final. La probabilidad estimada en la fila de los coeficientes equivale a la estimación de probabilidad del modelo sin variables explicativas.

A.2. Datos de las Químicas Sanguíneas de los Pacientes

A.2.1. Normopesos con Tratamiento de Agavinas

GRUPO: Normopesos con Agavinas							
PACIENTE: NORMOPESO 7							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	87	87	89	87	90	95	74 - 106
UREA (mg/dL)	26.54	-	-	24.4	-	24.82	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.72	-	-	0.8	-	0.81	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	6.8	-	-	7.1	-	6.7	2.5 - 6.2
AST (U/L)	43	-	-	43	-	36	14 - 36
ALT (U/L)	62	-	-	53	-	61	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	227	248	215	240	201	234	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	178	182	143	157	183	159	35 - 170
HDL (mg/dL)	35.6	38.7	39.3	42.3	34.3	43.7	40 - 60
LDL (mg/dL)	155.8	173.3	147	166.3	129.7	158.5	65 - 130
VLDL (mg/dL)	35.6	36	29	31.4	37	31.8	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	6.38	-	-	5.67	-	5.35	0 - 4

Figura A.2: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 7 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con agavinas.

GRUPO: Normopesos con Agavinas							
PACIENTE: NORMOPESO 8							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	79	77	80	80	75	86	74 - 106
UREA (mg/dL)	31.03	-	-	23.75	-	34.45	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.68	-	-	0.66	-	0.66	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	4.8	-	-	5.2	-	4.4	2.5 - 6.2
AST (U/L)	23	-	-	28	-	25	14 - 36
ALT (U/L)	17	-	-	21	-	21	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	174	183	175	196	197	201	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	151	127	147	130	224	115	35 - 170
HDL (mg/dL)	41.4	43.7	38.3	43.4	44.4	47	40 - 60
LDL (mg/dL)	102.4	114.3	107.7	126.6	108	131	65 - 130
VLDL (mg/dL)	30.2	25	29	26	45	23	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	4.2	-	-	4.52	-	4.28	0 - 4

Figura A.3: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 8 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con agavinas.

GRUPO: Normopesos con Agavinas							
PACIENTE: NORMOPESO 9							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	68	70	77	68	67	72	74 - 106
UREA (mg/dL)	30.39	-	-	35.95	-	40.66	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.63	-	-	0.72	-	0.75	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	3.6	-	-	4.1	-	4	2.5 - 6.2
AST (U/L)	21	-	-	24	-	22	14 - 36
ALT (U/L)	14	-	-	16	-	16	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	152	154	157	151	153	161	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	82	117	62	81	140	80	35 - 170
HDL (mg/dL)	53.9	40.8	51.9	53	47.2	53.7	40 - 60
LDL (mg/dL)	81.7	90	93	81.8	77.8	91.3	65 - 130
VLDL (mg/dL)	16.4	23	12	16.2	28	16	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	2.82	-	-	2.85	-	3	0 - 4

Figura A.4: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 9 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con agavinas.

GRUPO: Normopesos con Agavinas							
PACIENTE: NORMOPESO 11							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				0
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	82	86	81	79	78	85	74 - 106
UREA (mg/dL)	33.17	-	-	39.8	-	40.02	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.75	-	-	0.71	-	0.68	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	4.2	-	-	3.7	-	4	2.5 - 6.2
AST (U/L)	29	-	-	30	-	30	14 - 36
ALT (U/L)	18	-	-	19	-	22	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	193	183	188	181	177	199	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	236	83	80	112	92	79	35 - 170
HDL (mg/dL)	65.9	71.9	76.7	70.1	68.4	75.7	40 - 60
LDL (mg/dL)	79.9	94	96	88.5	90	107.5	65 - 130
VLDL (mg/dL)	47.2	17	16	22.4	18	15.8	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	2.93	-	-	2.58	-	2.63	0 - 4

Figura A.5: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 11 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con agavinas.

GRUPO: Normopesos con Agavinas							
PACIENTE: NORMOPESO 13							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				0
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	94	86	93	103	104	93	74 - 106
UREA (mg/dL)	33.38	-	-	30.6	-	24.61	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.7	-	-	0.79	-	0.73	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	4.6	-	-	5.1	-	4.8	2.5 - 6.2
AST (U/L)	32	-	-	31	-	27	14 - 36
ALT (U/L)	23	-	-	24	-	20	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	277	274	247	283	259	259	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	172	141	148	153	103	153	35 - 170
HDL (mg/dL)	65.6	64	59.1	66.5	61.9	62	40 - 60
LDL (mg/dL)	177	182	157.9	185.9	178	166.4	65 - 130
VLDL (mg/dL)	34.4	28	30	30.6	21	30.6	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	4.22	-	-	4.26	-	4.18	0 - 4

Figura A.6: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 13 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con agavinas.

GRUPO: Normopesos con Agavinas							
PACIENTE: NORMOPESO 1							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	90	-	89	-	83	86	74 - 106
UREA (mg/dL)	30.82	-	-	-	-	31.24	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.83	-	-	-	-	0.8	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.7	-	-	-	-	6.2	2.5 - 6.2
AST (U/L)	27	-	-	-	-	24	14 - 36
ALT (U/L)	42	-	-	-	-	29	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	268	-	238	-	253	264	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	258	-	163	-	142	176	35 - 170
HDL (mg/dL)	45.1	-	43	-	46.9	51.6	40 - 60
LDL (mg/dL)	175	-	162	-	178	177.2	65 - 130
VLDL (mg/dL)	52	-	33	-	28	35.2	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	5.94	-	-	-	-	5.12	0 - 4

Figura A.7: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 1 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con agavinas.

GRUPO: Normopesos con Agavinas							
PACIENTE: NORMOPESO 2							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			1	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	85	83	-	84	67	75	74 - 106
UREA (mg/dL)	36.59	-	-	-	-	44.51	17 - 45
CREENININA (mg/dL)	0.6	-	-	-	-	0.57	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	3.9	-	-	-	-	4.3	2.5 - 6.2
AST (U/L)	20	-	-	-	-	27	14 - 36
ALT (U/L)	18	-	-	-	-	27	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	165	153	-	168	150	166	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	52	83	-	96	95	67	35 - 170
HDL (mg/dL)	38.5	40.5	-	39.9	35.7	41.7	40 - 60
LDL (mg/dL)	116.1	95.4	-	109	95.3	110.9	65 - 130
VLDL (mg/dL)	10.4	17	-	19	19	13.4	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	4.29	-	-	-	-	3.98	0 - 4

Figura A.8: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 2 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con agavinas.

GRUPO: Normopesos con Agavinas							
PACIENTE: NORMOPESO 5							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	82	77	79	80	73	87	74 - 106
UREA (mg/dL)	27.18	-	-	31.24	-	28.25	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.98	-	-	0.97	-	1	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	8.3	-	-	8	-	8.6	2.5 - 6.2
AST (U/L)	38	-	-	47	-	61	14 - 36
ALT (U/L)	60	-	-	89	-	95	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	211	207	227	232	222	169	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	215	238	224	202	267	127	35 - 170
HDL (mg/dL)	44.1	39.2	39.4	39.1	38.3	39.8	40 - 60
LDL (mg/dL)	123.9	119.8	142.6	152.5	130	103.8	65 - 130
VLDL (mg/dL)	43	48	45	40.4	53	25.4	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	4.78	-	-	5.93	-	4.25	0 - 4

Figura A.9: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 5 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con agavinas.

GRUPO: Normopesos con Agavinas							
PACIENTE: NORMOPESO 17							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	88	91	75	93	91	80	74 - 106
UREA (mg/dL)	48.58	-	-	46.44	-	32.53	17 - 45
CREENININA (mg/dL)	0.91	-	-	0.95	-	1.04	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.2	-	-	6.2	-	5.6	2.5 - 6.2
AST (U/L)	20	-	-	24	-	25	14 - 36
ALT (U/L)	16	-	-	17	-	18	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	186	178	180	185	188	169	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	70	70	74	78	85	69	35 - 170
HDL (mg/dL)	65.8	64.5	67.2	76.6	71	63.1	40 - 60
LDL (mg/dL)	106.2	100	98	92.8	100	92.1	65 - 130
VLDL (mg/dL)	14	14	14.8	15.6	17	13.8	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	2.83	-	-	2.42	-	2.68	0 - 4

Figura A.10: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 17 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con agavinas.

A.2.2. Normopesos con Tratamiento de Placebo

GRUPO: Normopesos con Placebo							
PACIENTE: NORMOPESO 3							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			-1	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	91	83	88	79	90	86	74 - 106
UREA (mg/dL)	37.88	-	-	-	-	24.82	17 - 45
CREENININA (mg/dL)	0.79	-	-	-	-	0.81	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.4	-	-	-	-	6.7	2.5 - 6.2
AST (U/L)	22	-	-	-	-	36	14 - 36
ALT (U/L)	20	-	-	-	-	61	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	205	184	199	187	203	234	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	102	98	79	88	137	159	35 - 170
HDL (mg/dL)	49.3	54.8	61.2	56.7	56.2	43.7	40 - 60
LDL (mg/dL)	135.3	109	121.8	112.3	119.8	158.5	65 - 130
VLDL (mg/dL)	20.4	20	16	18	27	31.8	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	4.16	-	-	-	-	5.35	0 - 4

Figura A.11: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 3 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con placebo.

GRUPO: Normopesos con Placebo							
PACIENTE: NORMOPESO 12							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				0
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	92	89	71	-	83	83	74 - 106
UREA (mg/dL)	26.96	-	-	-	-	25.68	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	1.03	-	-	-	-	0.98	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	7	-	-	-	-	6.5	2.5 - 6.2
AST (U/L)	31	-	-	-	-	46	14 - 36
ALT (U/L)	26	-	-	-	-	28	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	183	181	185	-	173	190	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	80	84	53	-	57	65	35 - 170
HDL (mg/dL)	42.3	43.4	47.9	-	42.1	46.5	40 - 60
LDL (mg/dL)	124.7	121	126.1	-	120	130.5	65 - 130
VLDL (mg/dL)	16	17	11	-	11	13	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	4.33	-	-	-	-	4.09	0 - 4

Figura A.12: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 12 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con placebo.

APÉNDICE A. TABLAS

70

GRUPO: Normopesos con Placebo							
PACIENTE: NORMOPESO 10							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	87	94	92	89	88	97	74 - 106
UREA (mg/dL)	36.81	-	-	31.89	-	38.52	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.83	-	-	0.72	-	0.82	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	8.7	-	-	8.9	-	8.7	2.5 - 6.2
AST (U/L)	48	-	-	37	-	54	14 - 36
ALT (U/L)	54	-	-	48	-	48	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	234	230	241	234	235	220	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	167	136	164	162	126	151	35 - 170
HDL (mg/dL)	46.2	47	47.3	43.3	46	47.2	40 - 60
LDL (mg/dL)	154.4	156	161	158.3	164	142.6	65 - 130
VLDL (mg/dL)	33.4	27	33	32.4	25	30.2	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	5.06	-	-	5.4	-	4.66	0 - 4

Figura A.13: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 10 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con placebo.

GRUPO: Normopesos con Placebo							
PACIENTE: NORMOPESO 19							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			-1	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	74	73	74	76	91	98	74 - 106
UREA (mg/dL)	50.93	-	-	38.31	-	46.22	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.8	-	-	0.73	-	0.93	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	4.2	-	-	3.7	-	3.6	2.5 - 6.2
AST (U/L)	23	-	-	26	-	161	14 - 36
ALT (U/L)	15	-	-	20	-	69	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	147	134	119	117	115	134	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	95	87	67	61	47	49	35 - 170
HDL (mg/dL)	46.8	41.3	39.6	44.4	45.9	46.2	40 - 60
LDL (mg/dL)	81.2	75	66	60.4	60.1	78	65 - 130
VLDL (mg/dL)	19	17	13	12.2	9	9.8	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	3.14	-	-	2.64	-	2.9	0 - 4

Figura A.14: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 19 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con placebo.

APÉNDICE A. TABLAS

72

GRUPO: Normopesos con Placebo							
PACIENTE: NORMOPESO 15							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				-1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	79	89	82	86	89	78	74 - 106
UREA (mg/dL)	21.4	-	-	23.54	-	29.1	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.88	-	-	0.91	-	0.8	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	6.7	-	-	5.8	-	6.3	2.5 - 6.2
AST (U/L)	34	-	-	29	-	29	14 - 36
ALT (U/L)	30	-	-	22	-	18	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	191	221	196	211	222	226	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	89	189	129	162	189	124	35 - 170
HDL (mg/dL)	48	51.2	52	55.3	46	49.7	40 - 60
LDL (mg/dL)	125.2	132	118	123.3	138	151.5	65 - 130
VLDL (mg/dL)	17.8	38	26	32.4	38	24.8	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	3.98	-	-	3.82	-	4.55	0 - 4

Figura A.15: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 15 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con placebo.

GRUPO: Normopesos con Placebo							
PACIENTE: NORMOPESO 16							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	69	83	-	90	84	53	74 - 106
UREA (mg/dL)	19.05	-	-	28.46	-	18.62	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.59	-	-	0.58	-	0.62	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	3.8	-	-	4.1	-	3.8	2.5 - 6.2
AST (U/L)	22	-	-	20	-	29	14 - 36
ALT (U/L)	13	-	-	12	-	14	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	174	183	-	178	195	167	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	75	49	-	88	65	63	35 - 170
HDL (mg/dL)	57.1	70.7	-	54.9	54.1	55.8	40 - 60
LDL (mg/dL)	101.9	102.5	-	105.5	127.9	98.6	65 - 130
VLDL (mg/dL)	15	10	-	17.6	13	12.6	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	3.05	-	-	3.24	-	2.99	0 - 4

Figura A.16: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 16 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con placebo.

GRUPO: Normopesos con Placebo							
PACIENTE: NORMOPESO 18							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	82	72	71	85	81	74	74 - 106
UREA (mg/dL)	33.38	-	-	34.45	-	33.81	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.82	-	-	0.81	-	0.95	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.3	-	-	5	-	5.6	2.5 - 6.2
AST (U/L)	29	-	-	31	-	25	14 - 36
ALT (U/L)	20	-	-	20	-	15	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	240	238	247	275	264	228	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	133	54	66	52	46	48	35 - 170
HDL (mg/dL)	73.2	73.5	70	86.5	83	65.8	40 - 60
LDL (mg/dL)	140.2	154	163.8	178.1	172	152.6	65 - 130
VLDL (mg/dL)	26.6	11	13	10.4	90	9.6	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	3.28	-	-	3.18	-	3.47	0 - 4

Figura A.17: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 18 que se encuentra dentro del grupo Normopesos con placebo.

A.2.3. Obesos con Tratamiento de Agavinas

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 1							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	88	97	89	85	-	79	74 - 106
UREA (mg/dL)	48.4	-	-	-	-	61.63	17 - 45
CREENININA (mg/dL)	1.61	-	-	-	-	1.7	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	8.2	-	-	-	-	7.2	2.5 - 6.2
AST (U/L)	24	-	-	-	-	20	14 - 36
ALT (U/L)	26	-	-	-	-	25	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	230	242	251	247	-	245	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	378	345	373	430	-	377	35 - 170
HDL (mg/dL)	28.2	32	32	27	-	32.3	40 - 60
LDL (mg/dL)	126.2	141	144	134	-	137.3	65 - 130
VLDL (mg/dL)	76	69	75	86	-	75.4	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	8.15	-	-	-	-	7.59	0 - 4

Figura A.18: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 1 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 6							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	94	87	-	89	83	82	74 - 106
UREA (mg/dL)	17.98	-	-	-	-	23.75	17 - 45
CREENINA (mg/dL)	0.45	-	-	-	-	0.42	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	3.8	-	-	-	-	4	2.5 - 6.2
AST (U/L)	22	-	-	-	-	18	14 - 36
ALT (U/L)	26	-	-	-	-	29	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	158	170	-	162	164	151	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	78	89	-	83	121	85	35 - 170
HDL (mg/dL)	41.6	48	-	47	46.7	47.3	40 - 60
LDL (mg/dL)	100.8	104	-	98	93	86.7	65 - 130
VLDL (mg/dL)	15.6	18	-	17	24	17	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	3.8	-	-	-	-	3.19	0 - 4

Figura A.19: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 6 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 7							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	98	73	75	82	81	78	74 - 106
UREA (mg/dL)	24.4	-	-	28.25	-	20.97	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.73	-	-	0.8	-	0.75	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	7.1	-	-	8.5	-	7	2.5 - 6.2
AST (U/L)	34	-	-	38	-	30	14 - 36
ALT (U/L)	49	-	-	43	-	36	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	203	215	177	181	175	178	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	173	114	229	327	128	111	35 - 170
HDL (mg/dL)	46.4	55	43.7	42.4	40.3	47.4	40 - 60
LDL (mg/dL)	122	137	87.3	73.2	109	108.4	65 - 130
VLDL (mg/dL)	34.6	23	46	65.4	26	22.2	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	4.38	-	-	4.27	-	3.76	0 - 4

Figura A.20: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 7 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 8							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	77	89	89	86	-	92	74 - 106
UREA (mg/dL)	17.33	-	-	14.12	-	27.61	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.56	-	-	0.52	-	0.75	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.2	-	-	4.4	-	5.6	2.5 - 6.2
AST (U/L)	22	-	-	17	-	19	14 - 36
ALT (U/L)	21	-	-	18	-	17	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	242	249	195	191	-	220	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	152	229	217	271	-	181	35 - 170
HDL (mg/dL)	62.7	39.5	55.4	46.1	-	55.6	40 - 60
LDL (mg/dL)	148.9	163.5	96.2	90.7	-	128.2	65 - 130
VLDL (mg/dL)	30.4	46	43.4	54.2	-	36.2	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	3.86	-	-	4.14	-	3.96	0 - 4

Figura A.21: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 8 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 10							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				-1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	85	75	109	87	-	101	74 - 106
UREA (mg/dL)	26.96	-	-	24.18	-	33.17	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.8	-	-	0.88	-	1.01	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	9.3	-	-	9.6	-	9.6	2.5 - 6.2
AST (U/L)	63	-	-	60	-	61	14 - 36
ALT (U/L)	137	-	-	132	-	137	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	214	206	242	260	-	239	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	249	140	383	364	-	278	35 - 170
HDL (mg/dL)	32.2	46.4	31	29.4	-	30.7	40 - 60
LDL (mg/dL)	132	131.6	134	157.8	-	152.7	65 - 130
VLDL (mg/dL)	49.8	28	77	72.8	-	55.6	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	6.65	-	-	8.84	-	7.79	0 - 4

Figura A.22: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 10 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 14							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			1	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	65	81	82	81	66	69	74 - 106
UREA (mg/dL)	14.77	-	-	29.1	-	23.97	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.58	-	-	0.95	-	0.72	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.8	-	-	6.4	-	6.4	2.5 - 6.2
AST (U/L)	22	-	-	24	-	23	14 - 36
ALT (U/L)	19	-	-	21	-	20	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	166	203	192	194	193	179	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	107	322	152	232	116	203	35 - 170
HDL (mg/dL)	38.8	36.1	39.9	41	45.6	42.2	40 - 60
LDL (mg/dL)	105.8	102.9	122.1	106.6	124.4	96.2	65 - 130
VLDL (mg/dL)	21.4	64	30	46.4	23	40.6	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	4.28	-	-	4.73	-	4.24	0 - 4

Figura A.23: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 14 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 16							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			-1	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	73	97	94	69	99	89	74 - 106
UREA (mg/dL)	31.03	-	-	29.53	-	28.03	17 - 45
CREENINA (mg/dL)	0.75	-	-	0.61	-	0.61	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	4.8	-	-	6.4	-	6.1	2.5 - 6.2
AST (U/L)	25	-	-	19	-	16	14 - 36
ALT (U/L)	18	-	-	23	-	18	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	133	148	172	169	167	158	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	72	246	202	306	195	187	35 - 170
HDL (mg/dL)	49.8	33.5	37.6	36.2	35.1	38	40 - 60
LDL (mg/dL)	68.8	65	94	71.6	93	82.6	65 - 130
VLDL (mg/dL)	14.4	49	40	61.2	39	37.4	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	2.67	-	-	4.67	-	4.16	0 - 4

Figura A.24: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 16 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 17							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			1	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	70	73	96	72	77	75	74 - 106
UREA (mg/dL)	27.82	-	-	28.68	-	23.97	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.75	-	-	0.77	-	0.76	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.6	-	-	5.3	-	4.8	2.5 - 6.2
AST (U/L)	27	-	-	25	-	24	14 - 36
ALT (U/L)	17	-	-	21	-	19	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	135	125	159	153	135	128	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	72	73	221	84	69	100	35 - 170
HDL (mg/dL)	52.2	47.5	35	57.5	54.1	49.8	40 - 60
LDL (mg/dL)	68.4	63	80	78.7	68	58.2	65 - 130
VLDL (mg/dL)	14.4	15	44	16.8	14	20	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	2.59	-	-	2.66	-	2.57	0 - 4

Figura A.25: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 17 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 27							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	71	83	84	85	82	89	74 - 106
UREA (mg/dL)	40.87	-	-	36.17	-	51.79	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.69	-	-	0.72	-	0.61	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.3	-	-	4.8	-	6	2.5 - 6.2
AST (U/L)	27	-	-	25	-	25	14 - 36
ALT (U/L)	48	-	-	31	-	32	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	134	148	132	135	143	151	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	122	103	64	94	108	119	35 - 170
HDL (mg/dL)	31.7	36	34.3	40.6	36.5	41.2	40 - 60
LDL (mg/dL)	77.9	91	84.7	75.6	84.5	86	65 - 130
VLDL (mg/dL)	24.4	21	13	18.8	22	23.8	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	4.23	-	-	3.33	-	3.67	0 - 4

Figura A.26: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 27 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obesos con Agavinas							
PACIENTE: OBESO 29							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	92	84	79	80	80	75	74 - 106
UREA (mg/dL)	26.75	-	-	34.24	-	25.25	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.89	-	-	0.79	-	0.95	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	7.2	-	-	7.3	-	7.2	2.5 - 6.2
AST (U/L)	45	-	-	36	-	35	14 - 36
ALT (U/L)	82	-	-	67	-	54	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	145	122	127	132	148	144	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	110	139	132	160	150	134	35 - 170
HDL (mg/dL)	38.7	29.2	29	34.3	37.5	33.9	40 - 60
LDL (mg/dL)	84.3	65	72	65.7	80.5	83.3	65 - 130
VLDL (mg/dL)	22	28	26	32	30	26.8	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	3.75	-	-	3.85	-	4.25	0 - 4

Figura A.27: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 29 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

A.2.4. Obesos con Tratamiento de Placebo

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 2							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			-1	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	107	94	90	74	81	100	74 - 106
UREA (mg/dL)	23.33	-	-	14.55	-	21.61	17 - 45
CREENINA (mg/dL)	0.52	-	-	0.48	-	0.58	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	6.9	-	-	6.3	-	6.4	2.5 - 6.2
AST (U/L)	31	-	-	29	-	23	14 - 36
ALT (U/L)	50	-	-	30	-	26	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	183	123	172	187	166	197	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	296	139	224	267	273	378	35 - 170
HDL (mg/dL)	33.6	25	33	36.8	31.5	29.4	40 - 60
LDL (mg/dL)	90.2	70	94	96.8	80	92	65 - 130
VLDL (mg/dL)	59.2	28	45	53.4	55	75.6	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	5.45	-	-	5.08	-	6.7	0 - 4

Figura A.28: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 2 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 3							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			1	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	87	90	74	74	77	78	74 - 106
UREA (mg/dL)	28.03	-	-	-	-	28.25	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.78	-	-	-	-	0.8	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	6.7	-	-	-	-	5.3	2.5 - 6.2
AST (U/L)	40	-	-	-	-	27	14 - 36
ALT (U/L)	58	-	-	-	-	34	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	205	201	176	198	189	184	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	271	171	145	221	247	263	35 - 170
HDL (mg/dL)	29.9	37.6	39.7	45.4	38.9	35	40 - 60
LDL (mg/dL)	120.9	129	107.3	109	101.1	96.4	65 - 130
VLDL (mg/dL)	54.2	34	29	44	49	52.6	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	6.86	-	-	-	-	5.26	0 - 4

Figura A.29: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 3 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 4							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	66	72	75	75	69	78	74 - 106
UREA (mg/dL)	37.45	-	-	-	-	35.52	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.81	-	-	-	-	0.57	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5	-	-	-	-	4.5	2.5 - 6.2
AST (U/L)	34	-	-	-	-	29	14 - 36
ALT (U/L)	36	-	-	-	-	29	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	194	194	182	166	185	188	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	151	125	133	196	135	223	35 - 170
HDL (mg/dL)	62.5	61.2	57.3	52	62.3	57.4	40 - 60
LDL (mg/dL)	101.5	108	98	75	95.7	86	65 - 130
VLDL (mg/dL)	30	25	27	39	27	44.6	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	3.1	-	-	-	-	3.28	0 - 4

Figura A.30: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 4 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 5							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	84	81	85	81	76	99	74 - 106
UREA (mg/dL)	18.83	-	-	-	-	25.89	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.77	-	-	-	-	0.77	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	3.7	-	-	-	-	3.8	2.5 - 6.2
AST (U/L)	23	-	-	-	-	23	14 - 36
ALT (U/L)	21	-	-	-	-	17	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	180	163	173	196	218	191	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	242	196	213	318	334	246	35 - 170
HDL (mg/dL)	38.8	41.7	43.9	42.7	47.9	44.6	40 - 60
LDL (mg/dL)	92.8	82	85.8	89.3	103.1	97.2	65 - 130
VLDL (mg/dL)	48.4	39	43	64	67	49.2	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	4.64	-	-	-	-	4.28	0 - 4

Figura A.31: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 5 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 9							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				0
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	82	86	84	-	91	80	74 - 106
UREA (mg/dL)	19.47	-	-	-	-	28.25	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.52	-	-	-	-	0.57	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	3.7	-	-	-	-	4.2	2.5 - 6.2
AST (U/L)	18	-	-	-	-	25	14 - 36
ALT (U/L)	16	-	-	-	-	19	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	125	141	150	-	160	153	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	49	77	80	-	102	76	35 - 170
HDL (mg/dL)	43.3	49.4	49	-	56.3	47.8	40 - 60
LDL (mg/dL)	71.9	76	85	-	83.7	90	65 - 130
VLDL (mg/dL)	9.8	15	16	-	20	15.2	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	2.89	-	-	-	-	3.2	0 - 4

Figura A.32: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 9 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 13							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	103	80	89	117	88	77	74 - 106
UREA (mg/dL)	32.31	-	-	33.38	-	31.24	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.67	-	-	0.8	-	0.72	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.5	-	-	5.5	-	5.1	2.5 - 6.2
AST (U/L)	22	-	-	17	-	18	14 - 36
ALT (U/L)	36	-	-	18	-	21	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	178	190	171	200	178	185	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	96	166	112	179	138	151	35 - 170
HDL (mg/dL)	34	38.4	40.6	41.9	36	35.4	40 - 60
LDL (mg/dL)	124.8	118.6	108	122.3	114	119.4	65 - 130
VLDL (mg/dL)	19.2	33	22	35.8	28	30.2	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	5.24	-	-	4.77	-	5.23	0 - 4

Figura A.33: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 13 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 23							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	80	86	87	74	89	82	74 - 106
UREA (mg/dL)	34.03	-	-	25.89	-	28.68	17 - 45
CREENININA (mg/dL)	0.72	-	-	0.68	-	0.72	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	6.2	-	-	6.4	-	7	2.5 - 6.2
AST (U/L)	41	-	-	24	-	27	14 - 36
ALT (U/L)	62	-	-	23	-	33	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	207	206	224	210	191	195	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	170	136	115	159	65	118	35 - 170
HDL (mg/dL)	43.7	46.2	57.3	46.2	49.1	45	40 - 60
LDL (mg/dL)	129.3	132.8	143.7	132	119	126.4	65 - 130
VLDL (mg/dL)	34	27	23	31.8	13	23.6	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	4.74	-	-	4.55	-	4.33	0 - 4

Figura A.34: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 23 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 25							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				-1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	88	70	75	89	94	82	74 - 106
UREA (mg/dL)	23.54	-	-	19.05	-	27.39	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.93	-	-	0.96	-	0.89	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.4	-	-	4.2	-	4.5	2.5 - 6.2
AST (U/L)	35	-	-	31	-	37	14 - 36
ALT (U/L)	27	-	-	29	-	41	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	136	158	156	176	164	165	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	89	87	158	126	148	209	35 - 170
HDL (mg/dL)	34	37.7	35.2	42.3	37.8	33.3	40 - 60
LDL (mg/dL)	84.2	103.3	89.2	108.5	97	89.9	65 - 130
VLDL (mg/dL)	17.8	17	32	25.2	30	41.8	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	4	-	-	4.16	-	4.95	0 - 4

Figura A.35: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 25 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 26							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			0	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	88	84	89	92	80	88	74 - 106
UREA (mg/dL)	21.4	-	-	18.62	-	24.82	17 - 45
CREENININA (mg/dL)	0.55	-	-	0.5	-	0.43	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	4.6	-	-	4.9	-	4.5	2.5 - 6.2
AST (U/L)	22	-	-	24	-	25	14 - 36
ALT (U/L)	16	-	-	18	-	18	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	157	149	153	157	171	174	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	96	96	91	92	87	121	35 - 170
HDL (mg/dL)	57	53.2	54.4	55	60.3	58.2	40 - 60
LDL (mg/dL)	80.8	77	80	83.6	94	91.6	65 - 130
VLDL (mg/dL)	19.2	19	18	18.4	17	24.2	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	2.75	-	-	2.85	-	2.99	0 - 4

Figura A.36: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 26 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 28							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				0
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	74	84	82	85	83	79	74 - 106
UREA (mg/dL)	21.61	-	-	26.11	-	23.11	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.43	-	-	0.36	-	0.43	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	6.1	-	-	6	-	6.1	2.5 - 6.2
AST (U/L)	73	-	-	53	-	45	14 - 36
ALT (U/L)	90	-	-	71	-	53	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	185	176	150	175	183	150	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	159	110	152	149	178	127	35 - 170
HDL (mg/dL)	44.9	43.1	35.6	43.6	42.7	40.3	40 - 60
LDL (mg/dL)	108.3	111	84	101.6	104.7	84.3	65 - 130
VLDL (mg/dL)	31.8	22	30	29.8	36	25.4	30 - 50
ÍNDICE ATEROGÉNICO	4.12	-	-	4.01	-	3.72	0 - 4

Figura A.37: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 28 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 30							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:			-1	
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	87	-	91	92	91	76	74 - 106
UREA (mg/dL)	32.31	-	-	-	-	24.82	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.93	-	-	-	-	1	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	6.7	-	-	-	-	7.1	2.5 - 6.2
AST (U/L)	27	-	-	-	-	27	14 - 36
ALT (U/L)	24	-	-	-	-	21	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	173	-	177	178	187	195	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	188	-	129	130	213	326	35 - 170
HDL (mg/dL)	34.1	-	30.9	34.9	39.1	32.6	40 - 60
LDL (mg/dL)	101.3	-	120.1	117	104.9	97.2	65 - 130
VLDL (mg/dL)	37.6	-	26	26	43	65.2	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	5.07	-	-	-	-	5.98	0 - 4

Figura A.38: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 30 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obesos con Placebo							
PACIENTE: OBESO 31							
Clasificaciones:	1	Mejoró	CLASIFICACIÓN GENERAL:				-1
	0	Igual					
	-1	Empeoró					
Variable	S0	S1	S2	S3	S4	S5	Normalidad
GLUCOSA (mg/dL)	99	97	106	109	98	99	74 - 106
UREA (mg/dL)	14.55	-	-	25.68	-	22.47	17 - 45
CREATININA (mg/dL)	0.83	-	-	0.89	-	0.95	0.7 - 1.2
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	9.1	-	-	8.6	-	8.3	2.5 - 6.2
AST (U/L)	38	-	-	38	-	42	14 - 36
ALT (U/L)	48	-	-	45	-	49	< 35
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	171	195	174	187	189	187	140 - 220
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	160	197	187	206	171	196	35 - 170
HDL (mg/dL)	32	34	33	34.5	32	32.6	40 - 60
LDL (mg/dL)	107	121.6	104	111.3	123	115.2	65 - 130
VLDL (mg/dL)	32	39.4	37	41.2	34	39.2	30 - 50
ÍNDICE ATROGÉNICO	5.34	-	-	5.42	-	5.74	0 - 4

Figura A.39: Tabla de valores de niveles de químicas sanguíneas para el paciente número 31 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

A.3. Pacientes Fuera de Rangos de Normalidad

Grupo	Dosis /día	Cantidad de pacientes	GLUCOSA (mg/dL)	UREA (mg/dL)	CREATININA (mg/dL)	ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	VLDL (mg/dL)	ÍNDICE ATEROGÉNICO
Normopesos con agavinas	0	9	1	1	3	2	2	3	3	5	3	5	4	6
	1	8	1	1					2	2	2	5	6	
	2	8	0						3	1	4	5	5	
	3	8	1	2	2	4	3	2	3	1	3	5	5	4
	4	9	3						3	3	3	3	6	
	5	9	1	0	3	3	2	2	3	1	4	4	6	5
Normopesos con placebo	0	7	1	1	1	3	1	1	2	0	0	3	1	6
	1	7	2						4	1	3	2	6	
	2	6	2						3	0	2	3	5	
	3	6	0	1	2	2	2	1	3	0	3	1	4	1
Obesos con agavinas	4	7	0						4	1	4	1	6	
	5	7	1	2	1	3	3	2	4	1	4	1	5	4
	0	10	4	2	5	4	2	4	5	3	2	6	7	5
	1	10	2						4	4	5	6	8	
	2	9	1						4	6	2	7	4	
Obesos con placebo	3	10	2	3	4	7	5	3	4	6	2	4	8	5
	4	7	1						1	1	0	3	5	
	5	10	1	2	4	5	1	3	4	5	3	4	7	5
	0	12	2	1	5	5	4	7	2	5	0	8	6	9
	1	11	2						1	3	1	6	7	

Figura A.40: Tabla de valores en los que se muestra la cantidad de pacientes que tuvieron niveles de químicas sanguíneas fuera de los rangos de normalidad.

Apéndice B

Figuras

B.1. Niveles de las Químicas Sanguíneas de los Pacientes

B.1.1. Normopesos con Agavinas

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 7

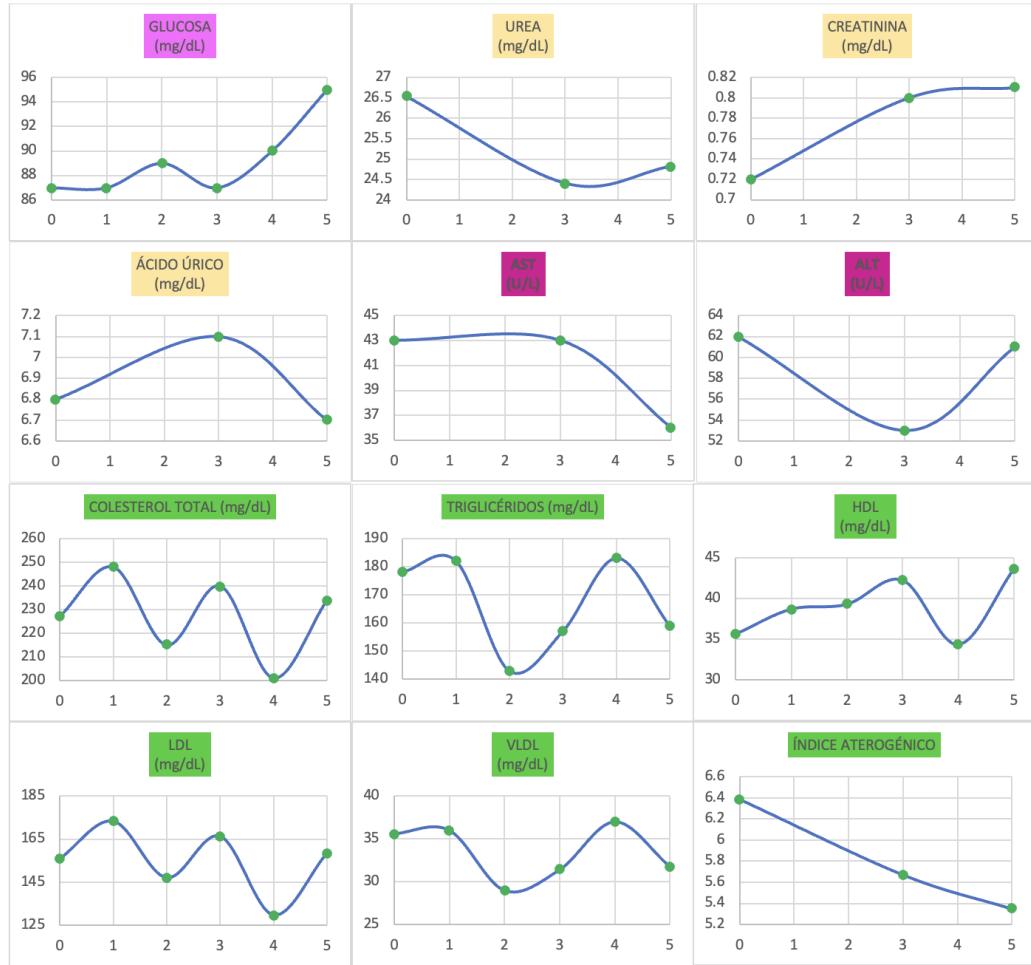


Figura B.1: Niveles de sangre para el paciente número 7 del que se encuentra dentro grupo Normopeso con agavinas.

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 8



Figura B.2: Niveles de sangre para el paciente número 8 del que se encuentra dentro grupo Normopeso con agavinas.

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 9

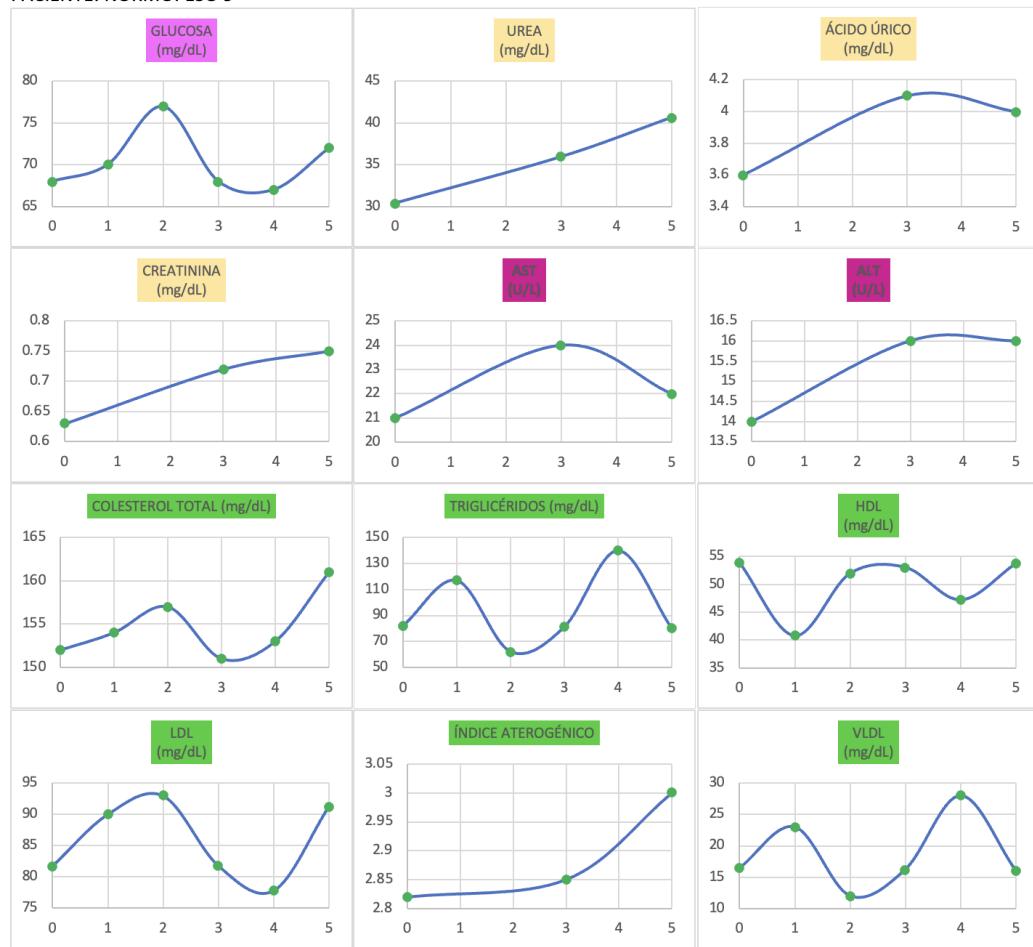


Figura B.3: Niveles de sangre para el paciente número 9 del que se encuentra dentro grupo Normopeso con agavinas.

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 11

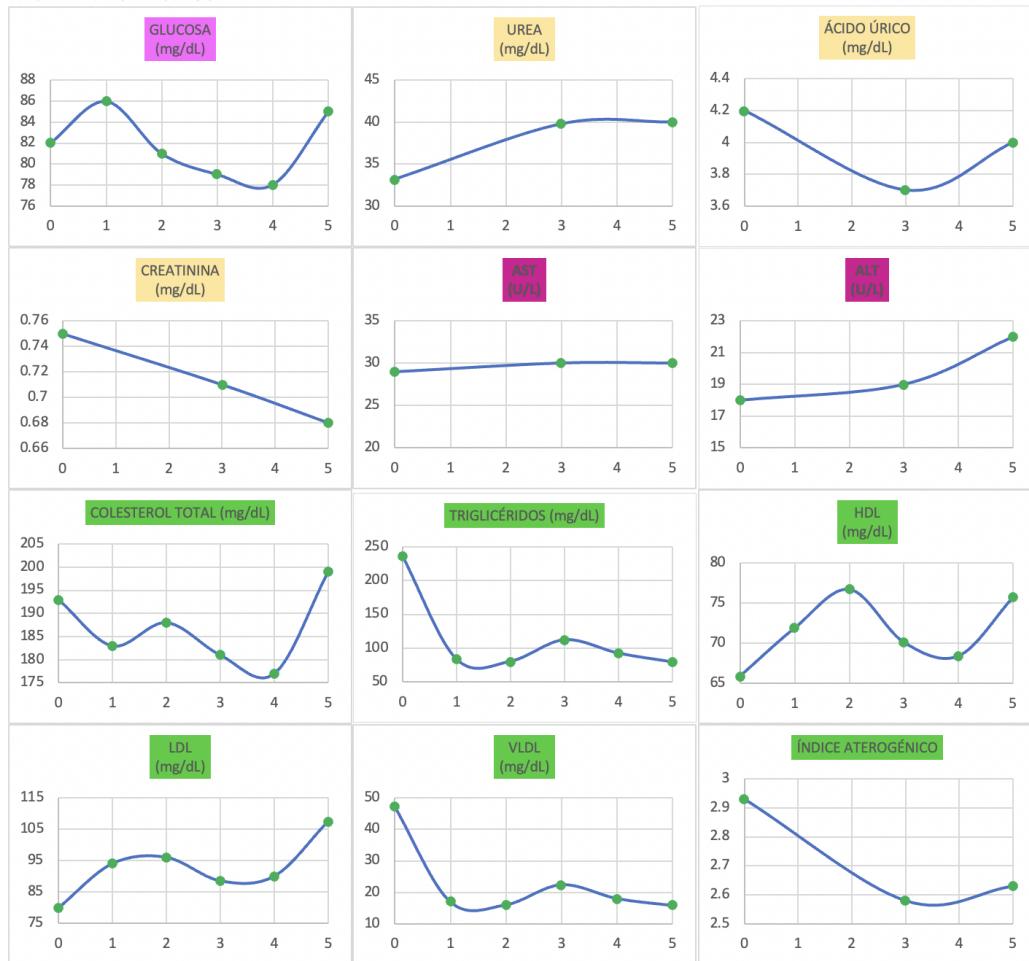


Figura B.4: Niveles de sangre para el paciente número 11 que se encuentra dentro del grupo Normopeso con agavinas.

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 13



Figura B.5: Niveles de sangre para el paciente número 13 que se encuentra dentro del grupo Normopeso con agavinas.

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 1

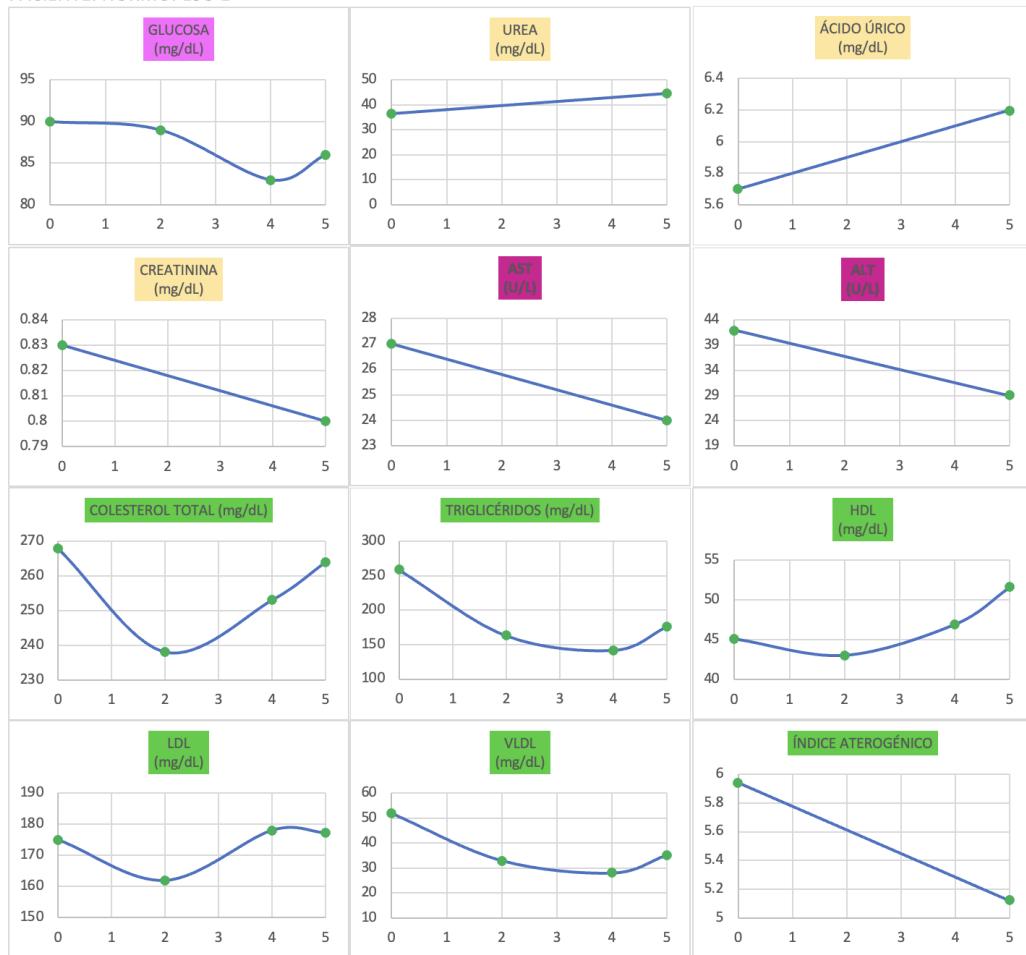


Figura B.6: Niveles de sangre para el paciente número 1 del que se encuentra dentro grupo Normopeso con agavinas.

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 2

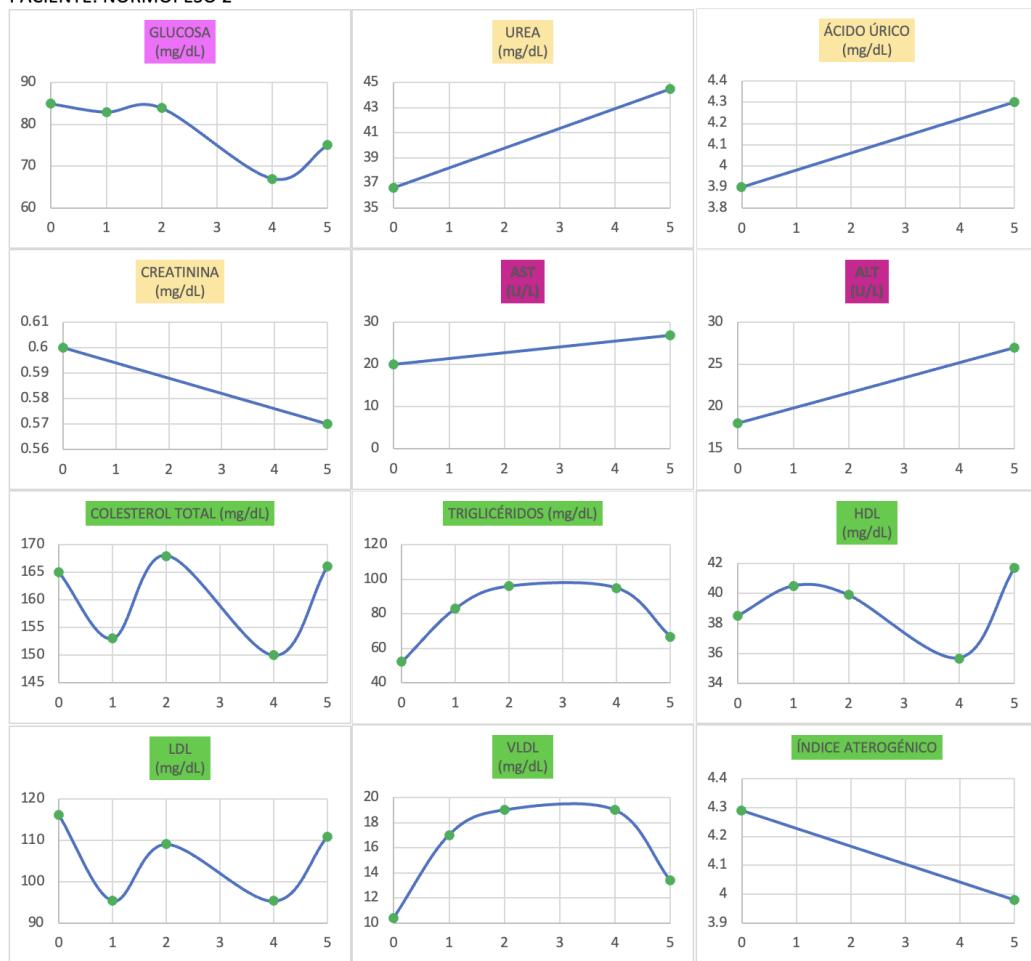


Figura B.7: Niveles de sangre para el paciente número 2 del que se encuentra dentro grupo Normopeso con agavinas.

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 5

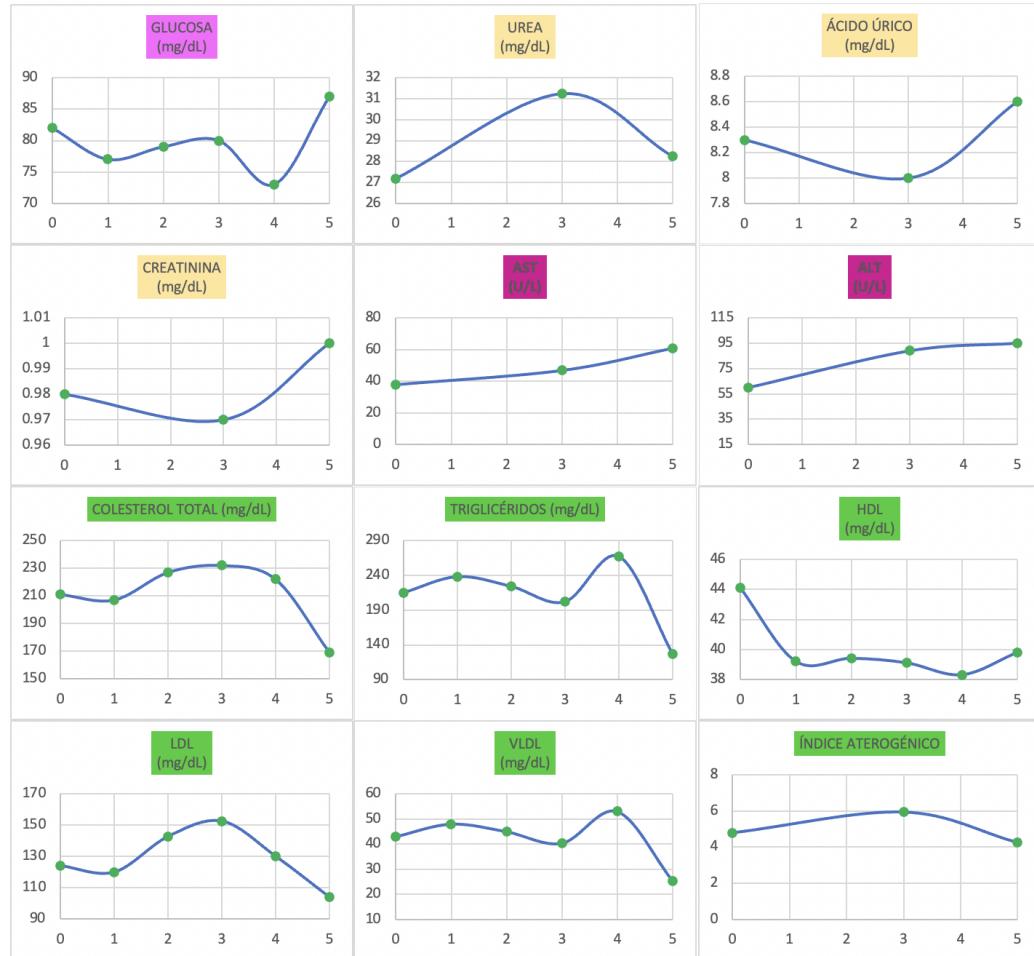


Figura B.8: Niveles de sangre para el paciente número 5 del que se encuentra dentro grupo Normopeso con agavinas.

GRUPO: Normopeso Agavinas.

PACIENTE: NORMOPESO 17

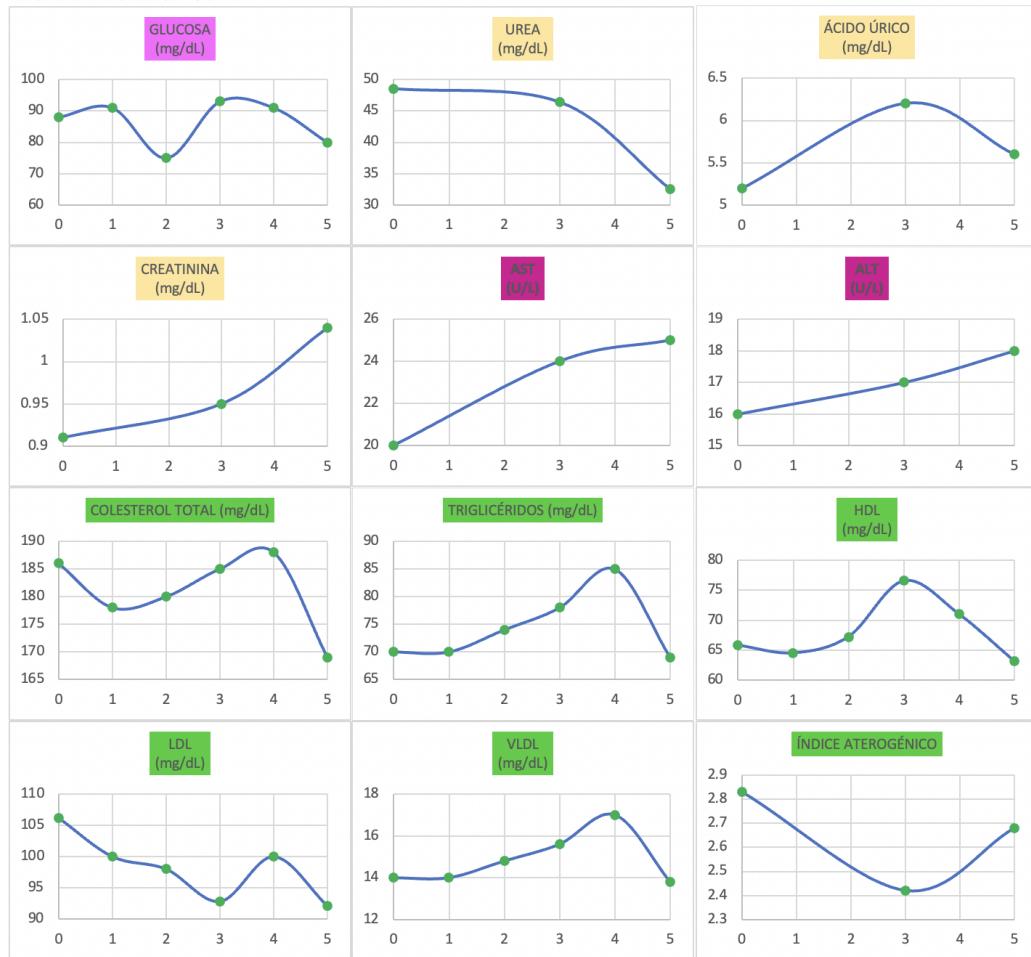


Figura B.9: Niveles de sangre para el paciente número 17 que se encuentra dentro del grupo Normopeso con agavinas.

B.1.2. Normopesos con Placebo

GRUPO: Normopeso Placebo

PACIENTE: NORMOPESO 3

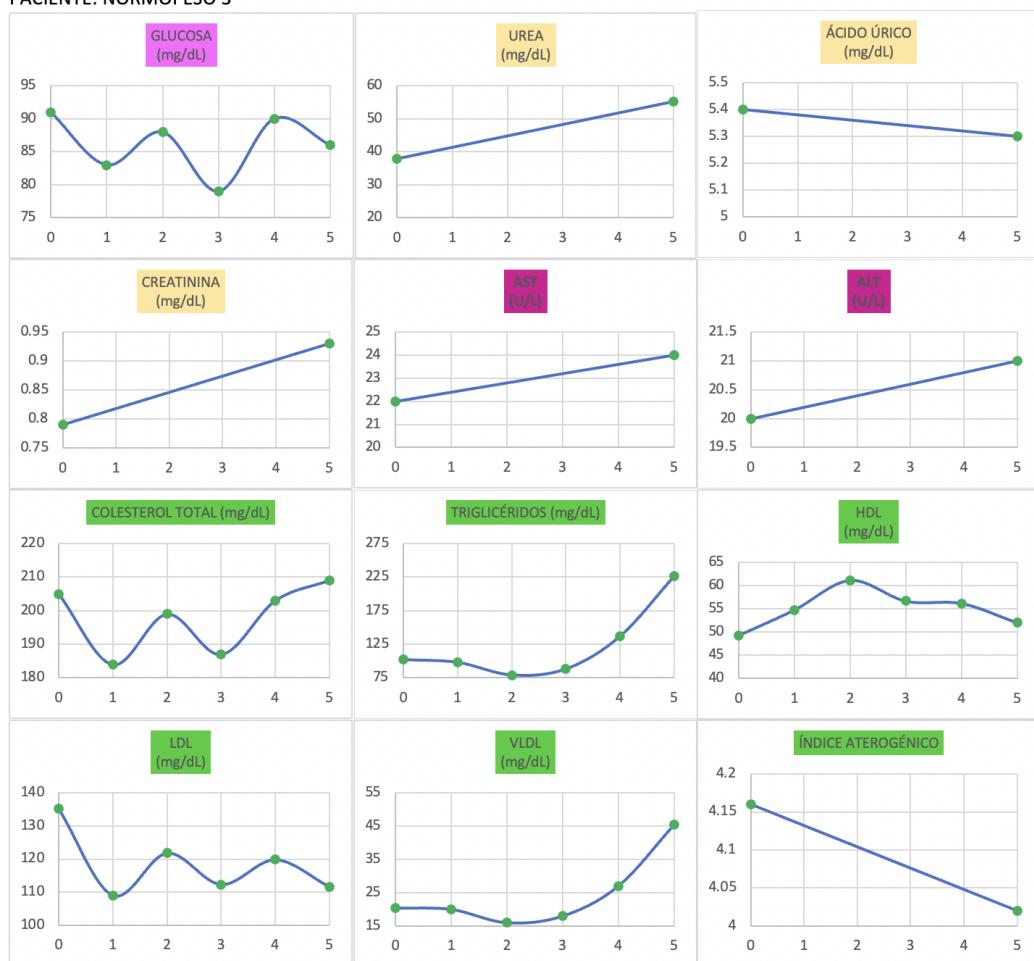


Figura B.10: Niveles de sangre para el paciente número 3 del que se encuentra dentro grupo Normopeso con placebo.

GRUPO: Normopeso Placebo

PACIENTE: NORMOPESO 12

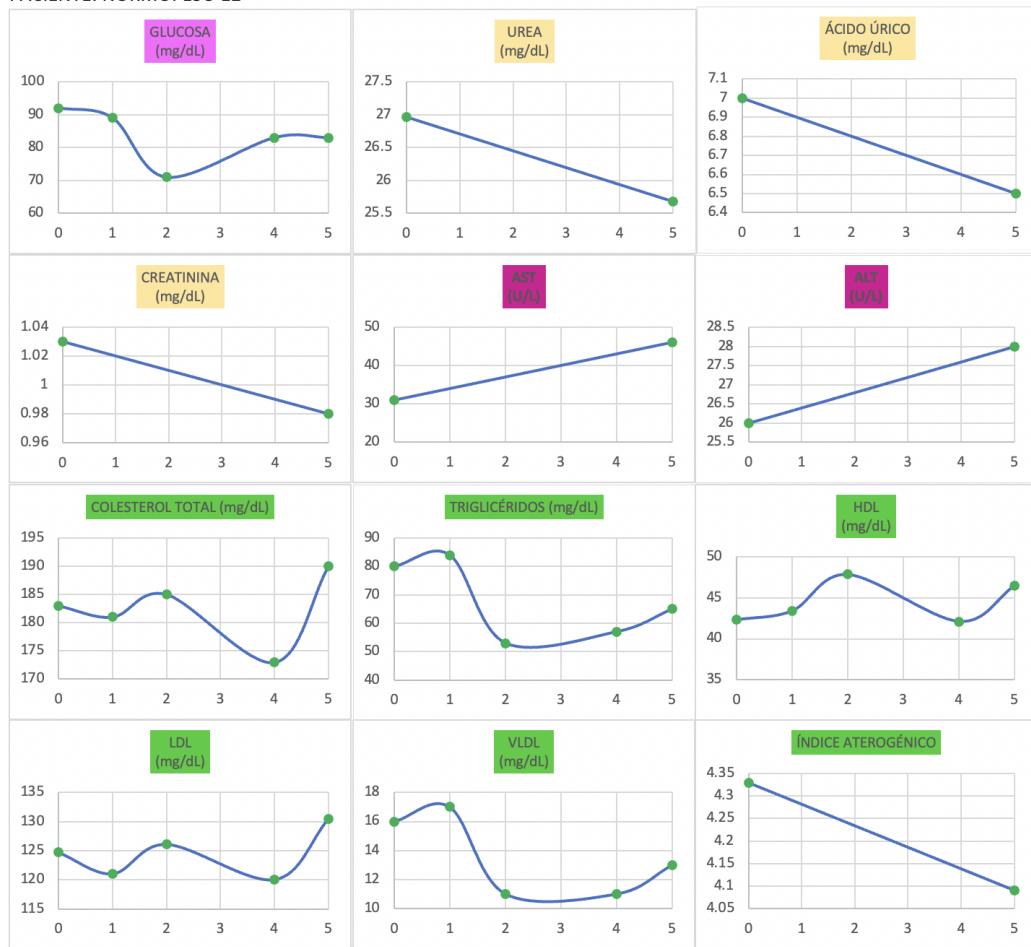


Figura B.11: Niveles de sangre para el paciente número 12 que se encuentra dentro del grupo Normopeso con placebo.

GRUPO: Normopeso Placebo

PACIENTE: NORMOPESO 10

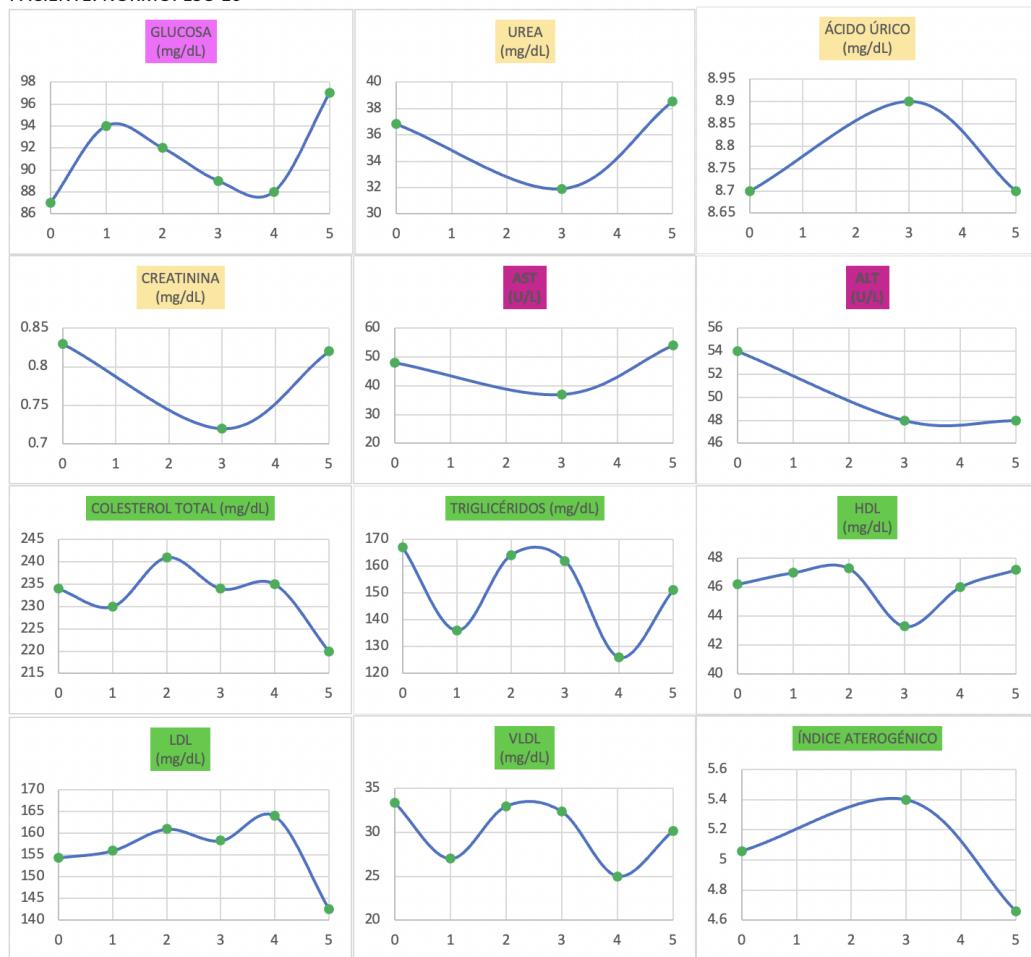


Figura B.12: Niveles de sangre para el paciente número 10 que se encuentra dentro del grupo Normopeso con placebo.

GRUPO: Normopeso Placebo

PACIENTE: NORMOPESO 19

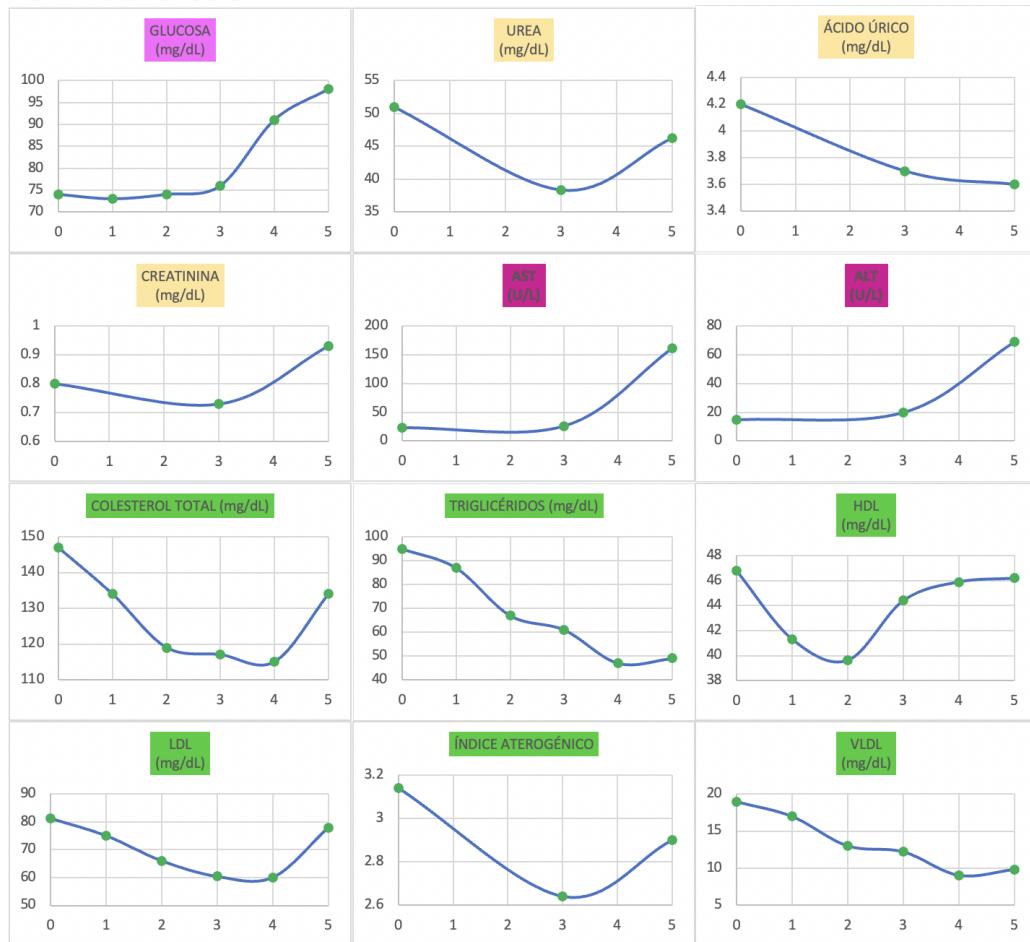


Figura B.13: Niveles de sangre para el paciente número 19 que se encuentra dentro del grupo Normopeso con placebo.

GRUPO: Normopeso Placebo

PACIENTE: NORMOPESO 15

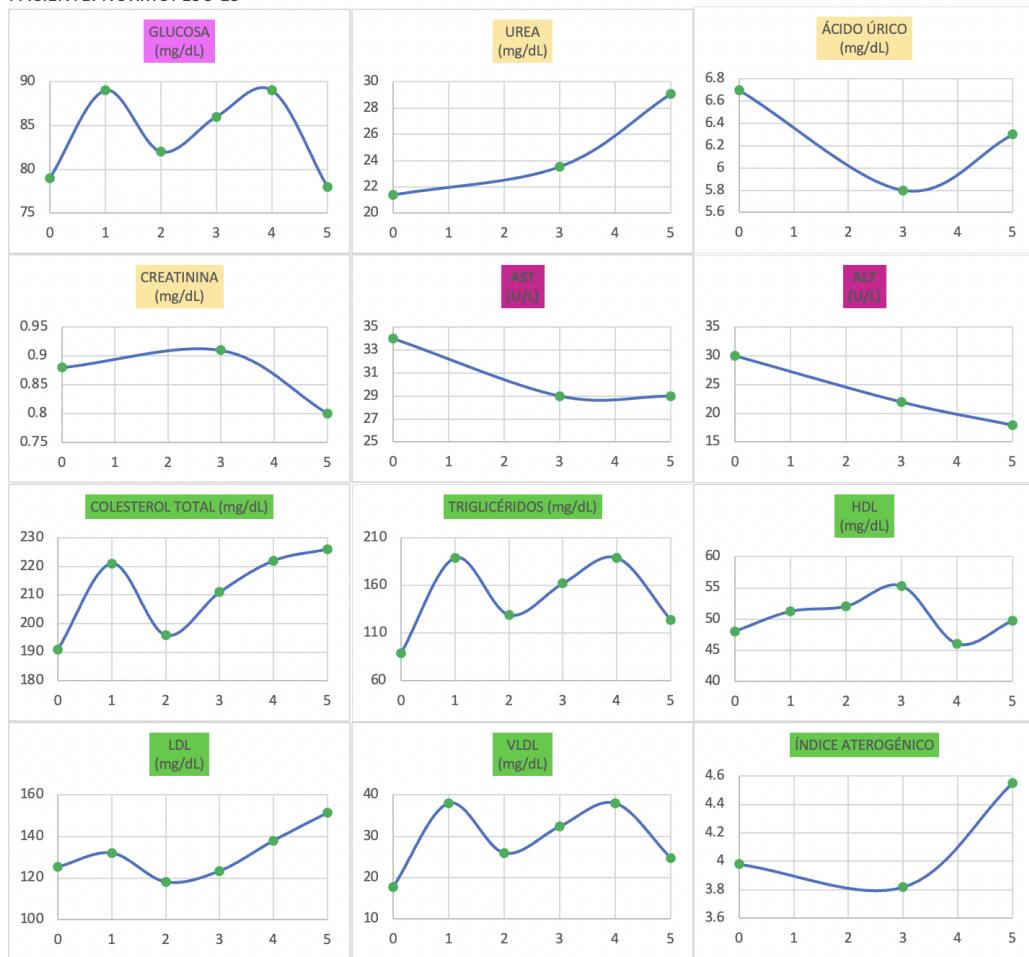


Figura B.14: Niveles de sangre para el paciente número 15 que se encuentra dentro del grupo Normopeso con placebo.

GRUPO: Normopeso Placebo
PACIENTE: NORMOPESO 16

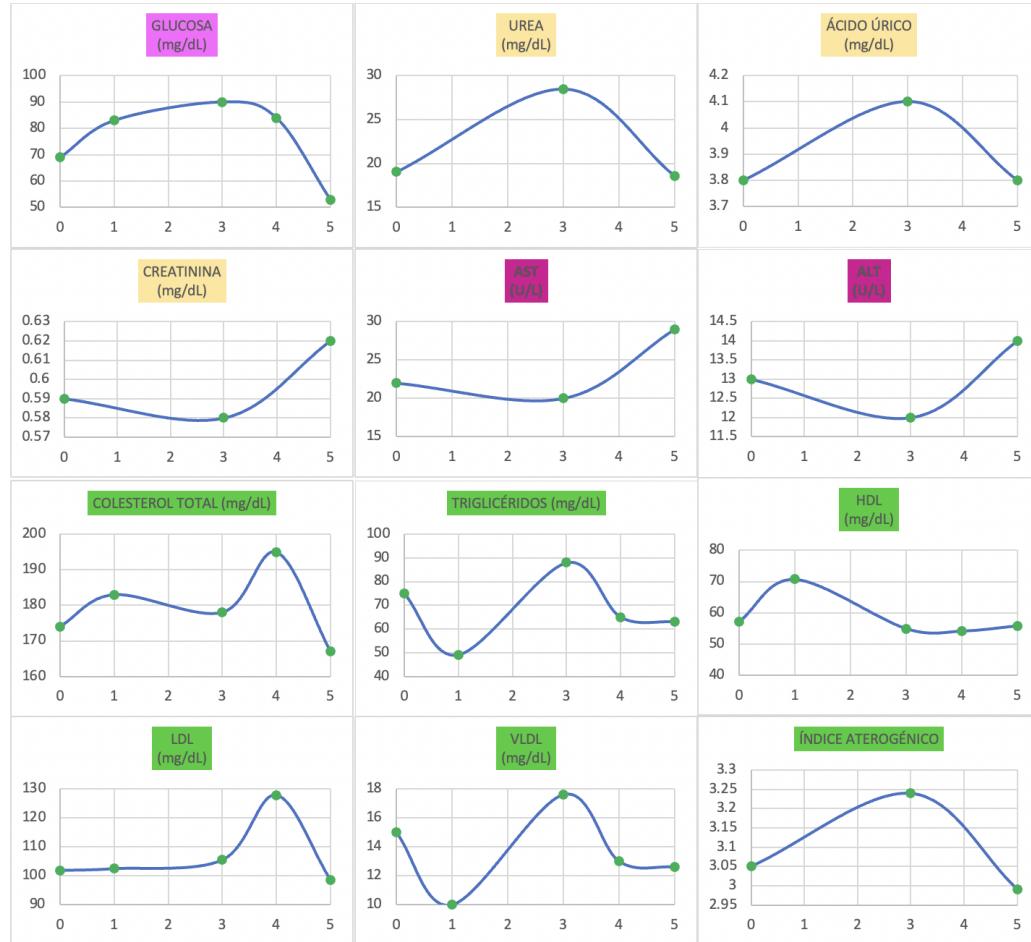


Figura B.15: Niveles de sangre para el paciente número 16 que se encuentra dentro del grupo Normopeso con placebo.

GRUPO: Normopeso Placebo

PACIENTE: NORMOPESO 18

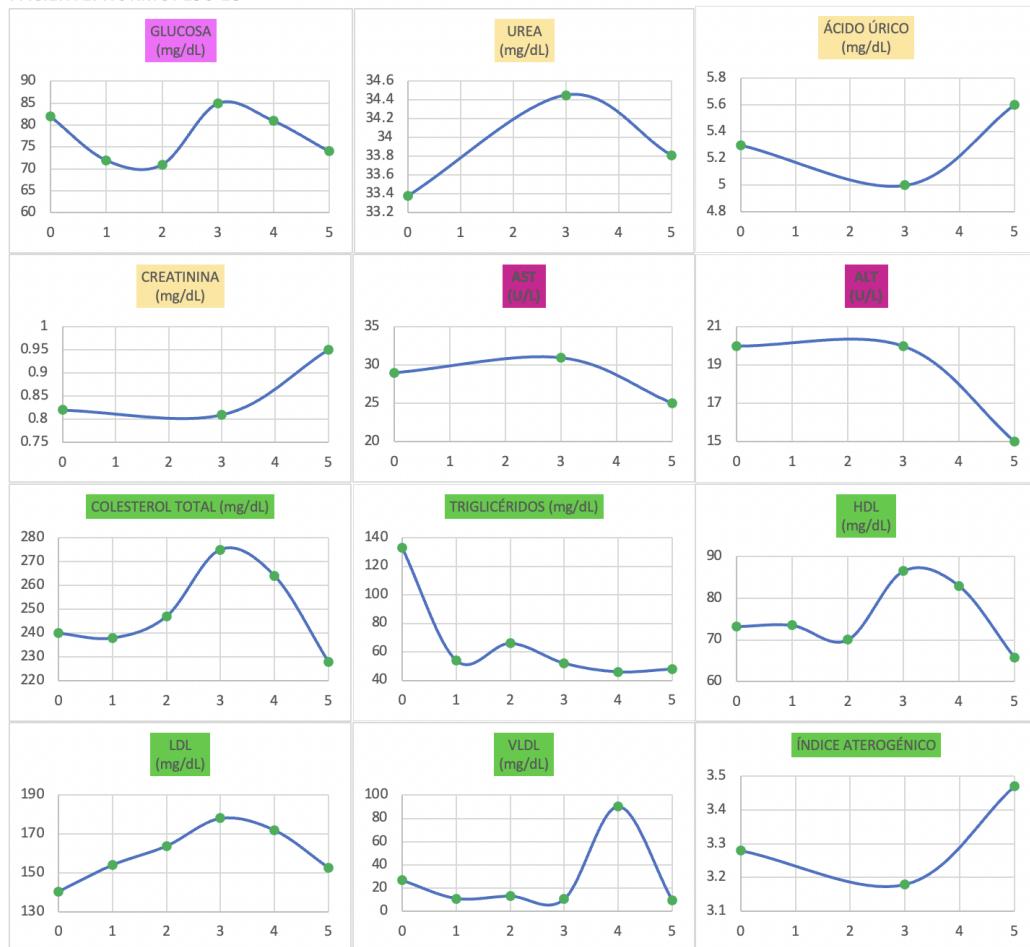


Figura B.16: Niveles de sangre para el paciente número 18 que se encuentra dentro del grupo Normopeso con placebo.

B.1.3. Obesos con Agavinas

GRUPO: Obeso Agavinas

PACIENTE: OBESO 1

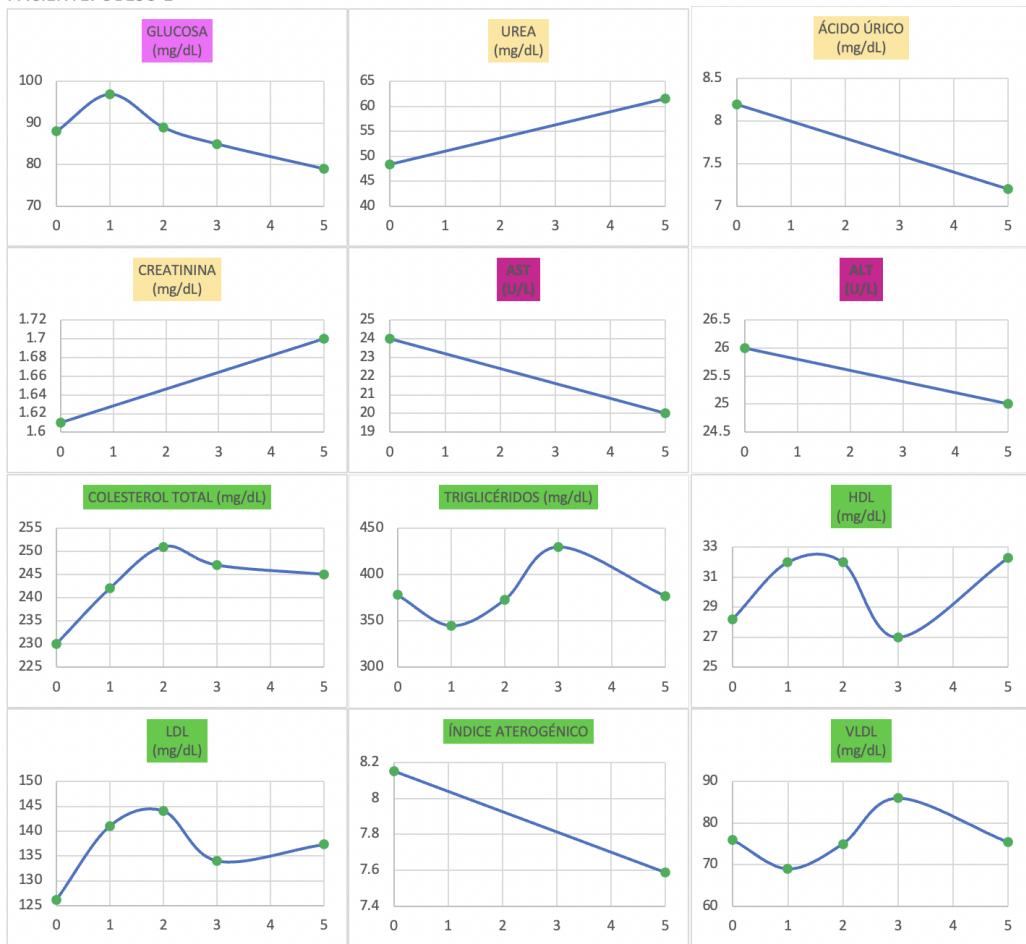


Figura B.17: Niveles de sangre para el paciente número 1 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obeso Agavinas
PACIENTE: OBESO 6

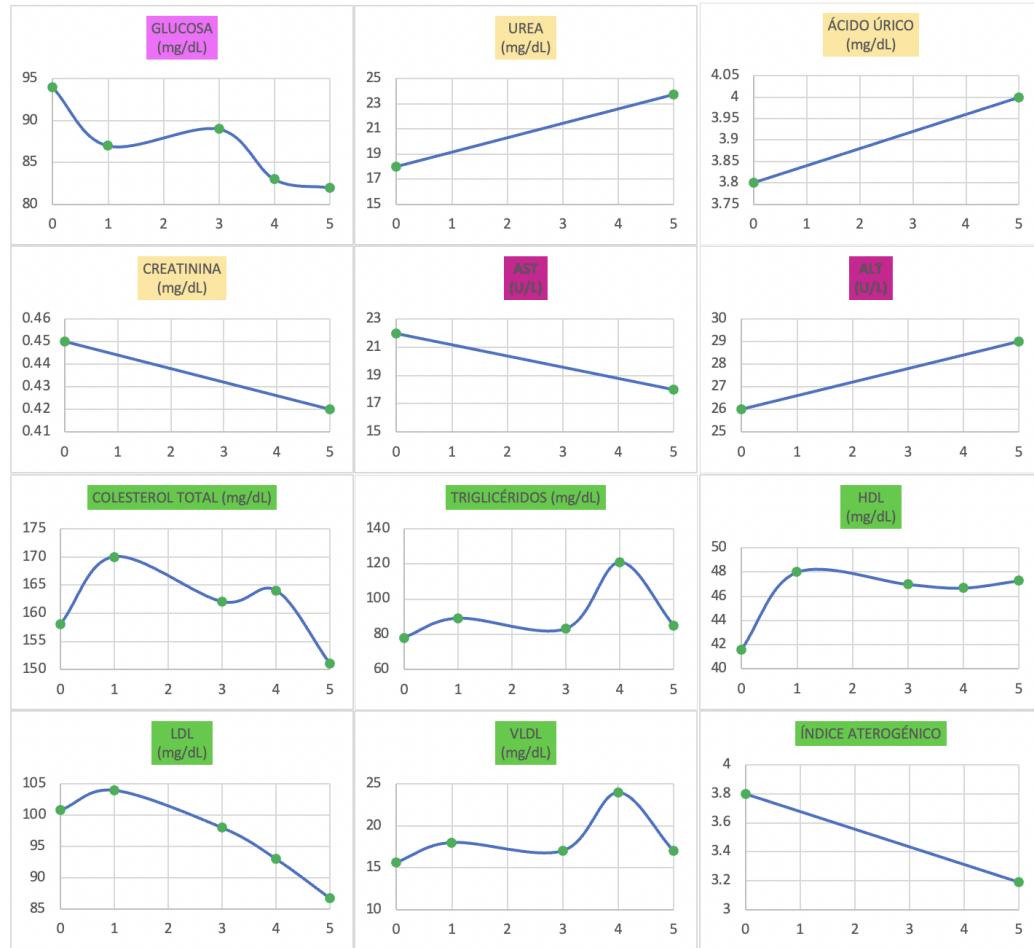


Figura B.18: Niveles de sangre para el paciente número 6 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obeso Agavinas

PACIENTE: OBESO 7

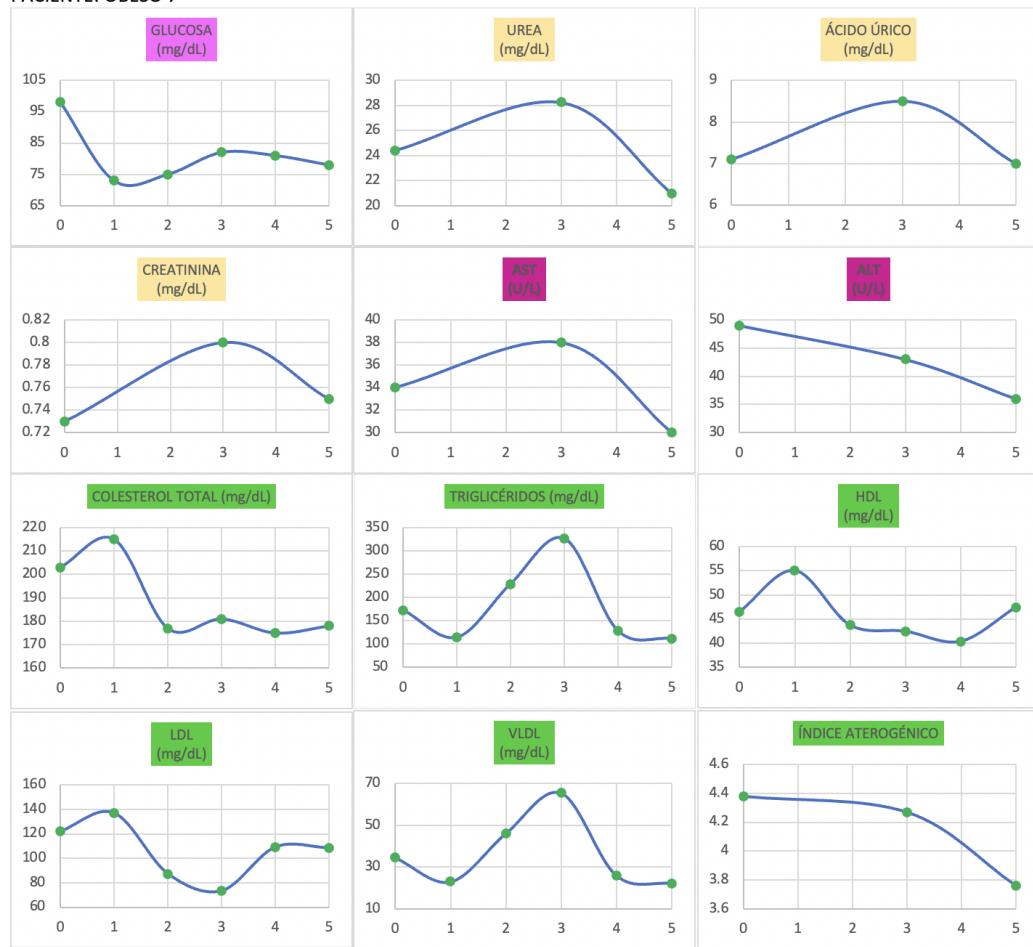


Figura B.19: Niveles de sangre para el paciente número 7 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obeso Agavinas

PACIENTE: OBESO 8

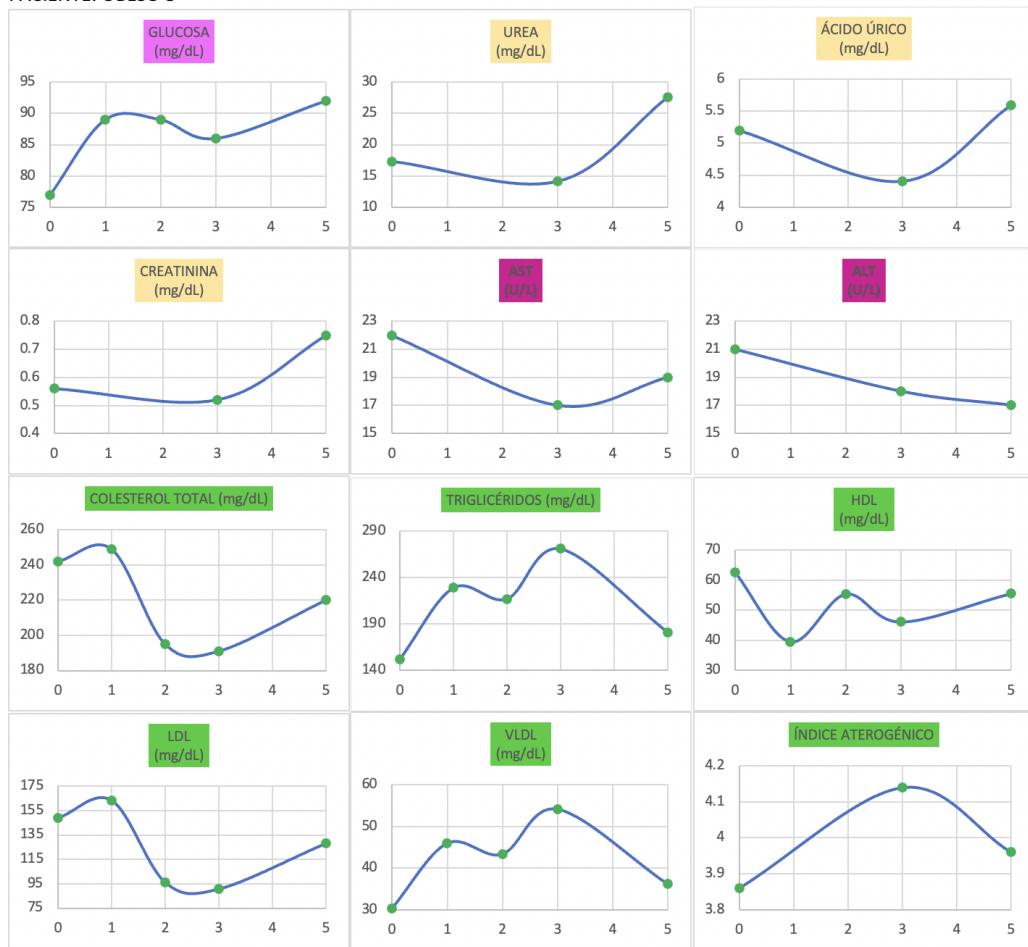


Figura B.20: Niveles de sangre para el paciente número 8 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obeso Agavinas

PACIENTE: OBESO 10

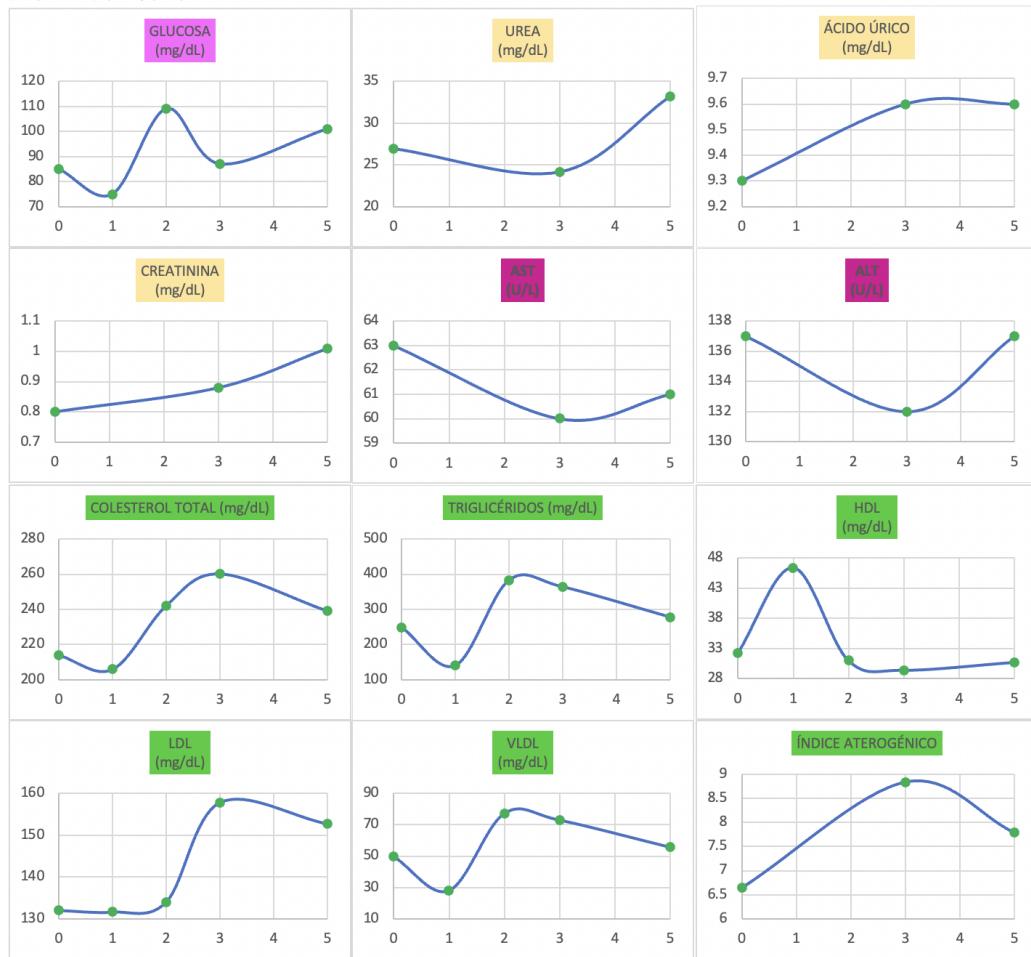


Figura B.21: Niveles de sangre para el paciente número 10 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obeso Agavinas

PACIENTE: OBESO 14

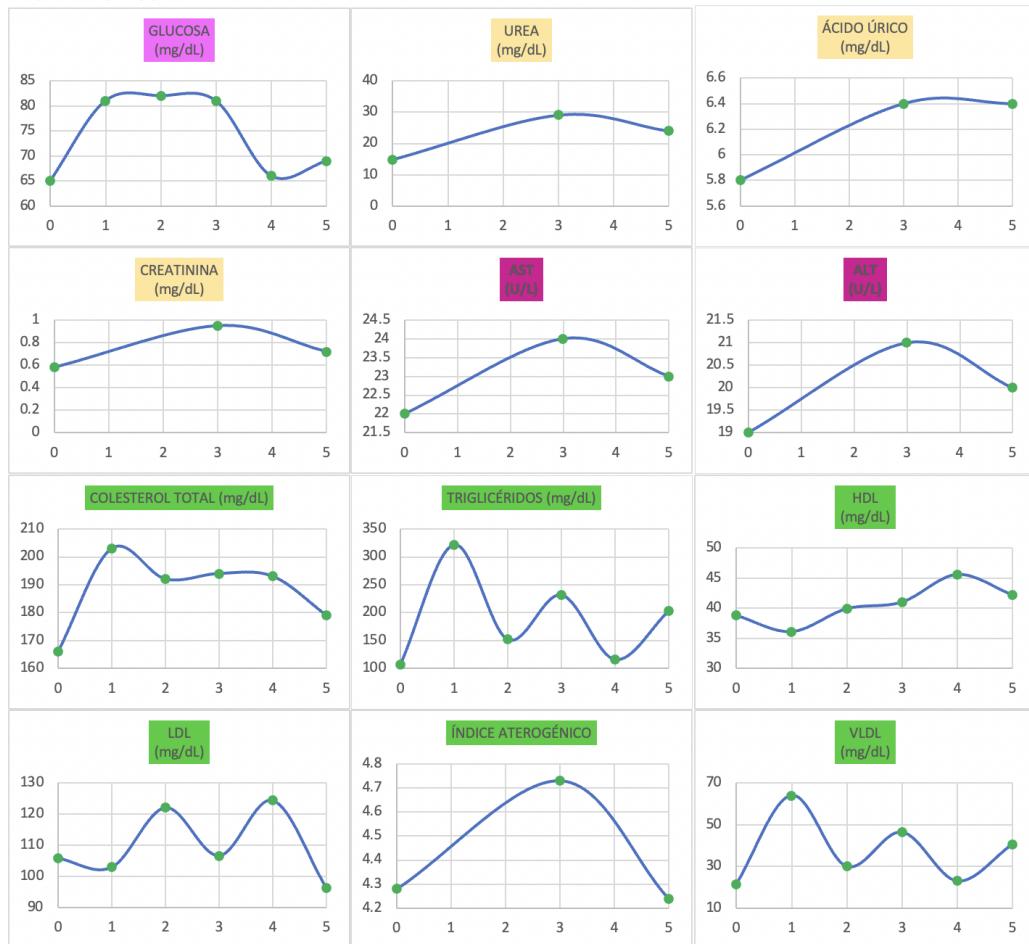


Figura B.22: Niveles de sangre para el paciente número 14 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obeso Agavinas

PACIENTE: OBESO 16

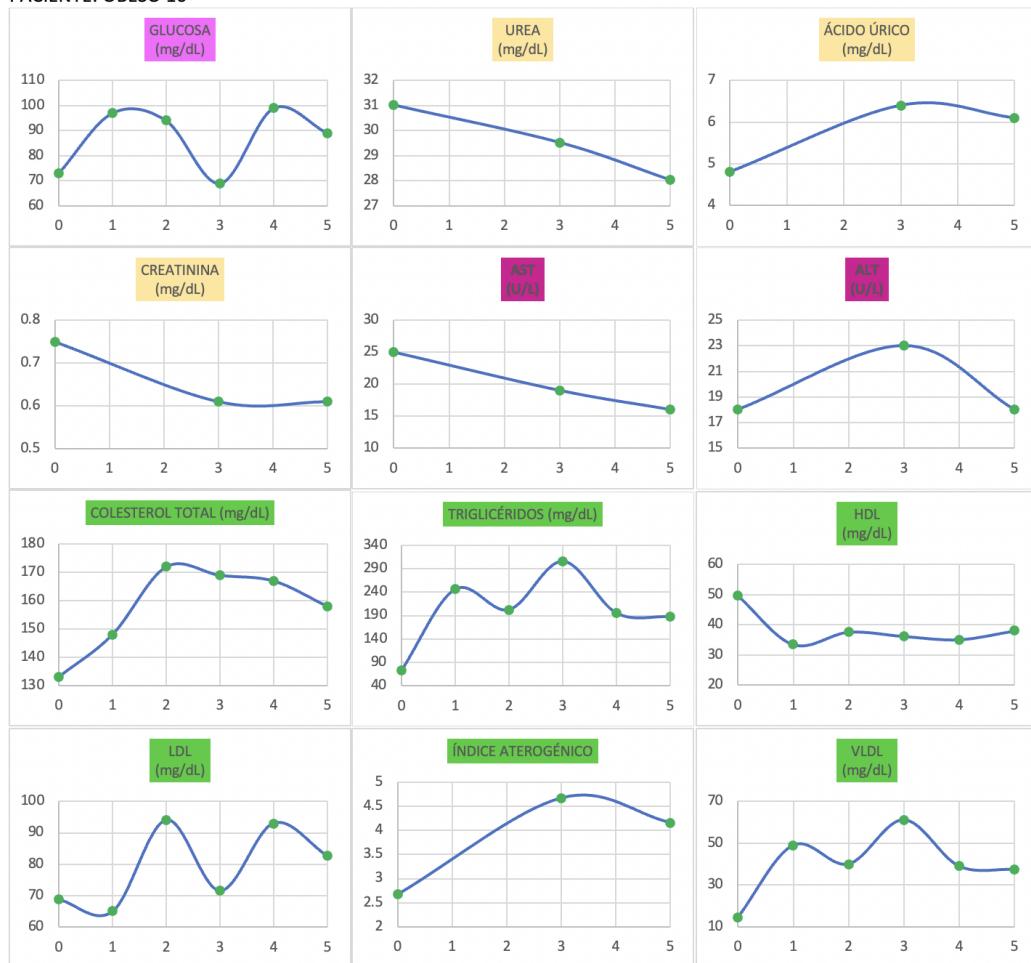


Figura B.23: Niveles de sangre para el paciente número 16 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obeso Agavinas
PACIENTE: OBESO 17

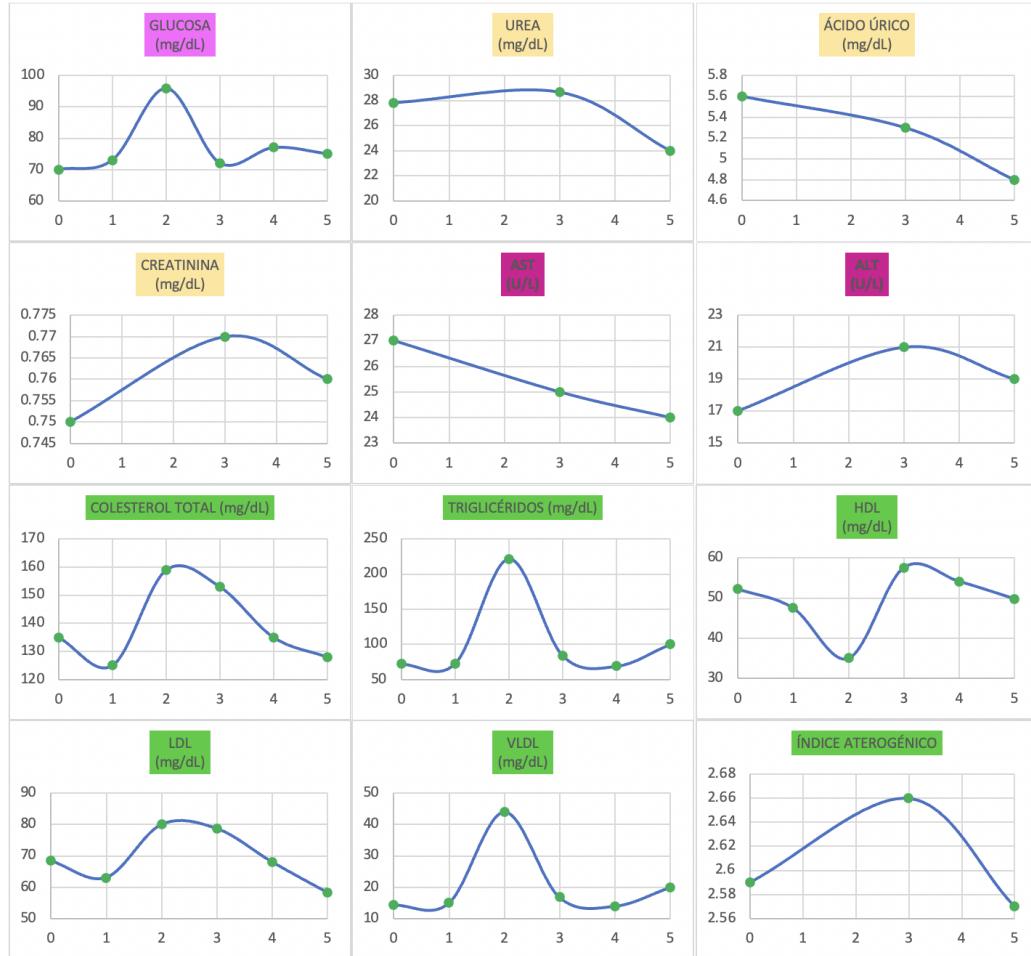


Figura B.24: Niveles de sangre para el paciente número 17 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obeso Agavinas

PACIENTE: OBESO 27

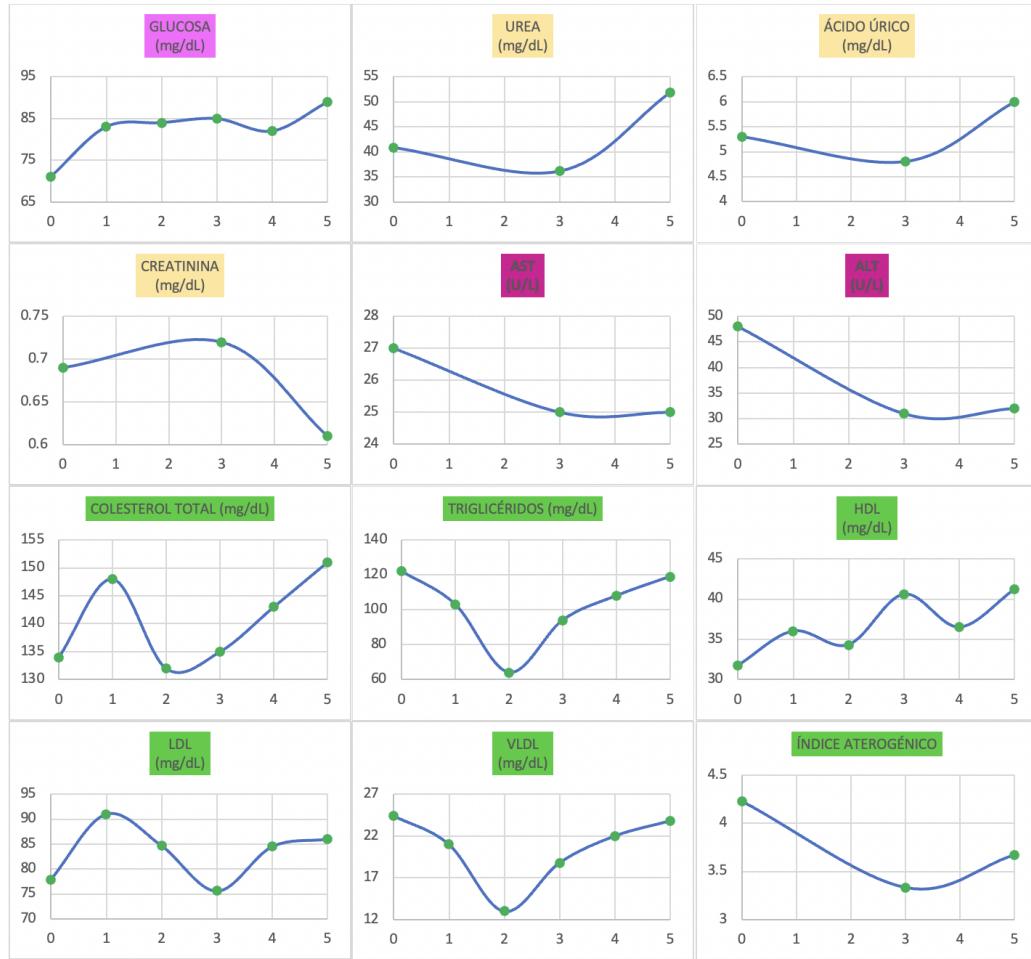


Figura B.25: Niveles de sangre para el paciente número 27 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

GRUPO: Obeso Agavinas
PACIENTE: OBESO 29

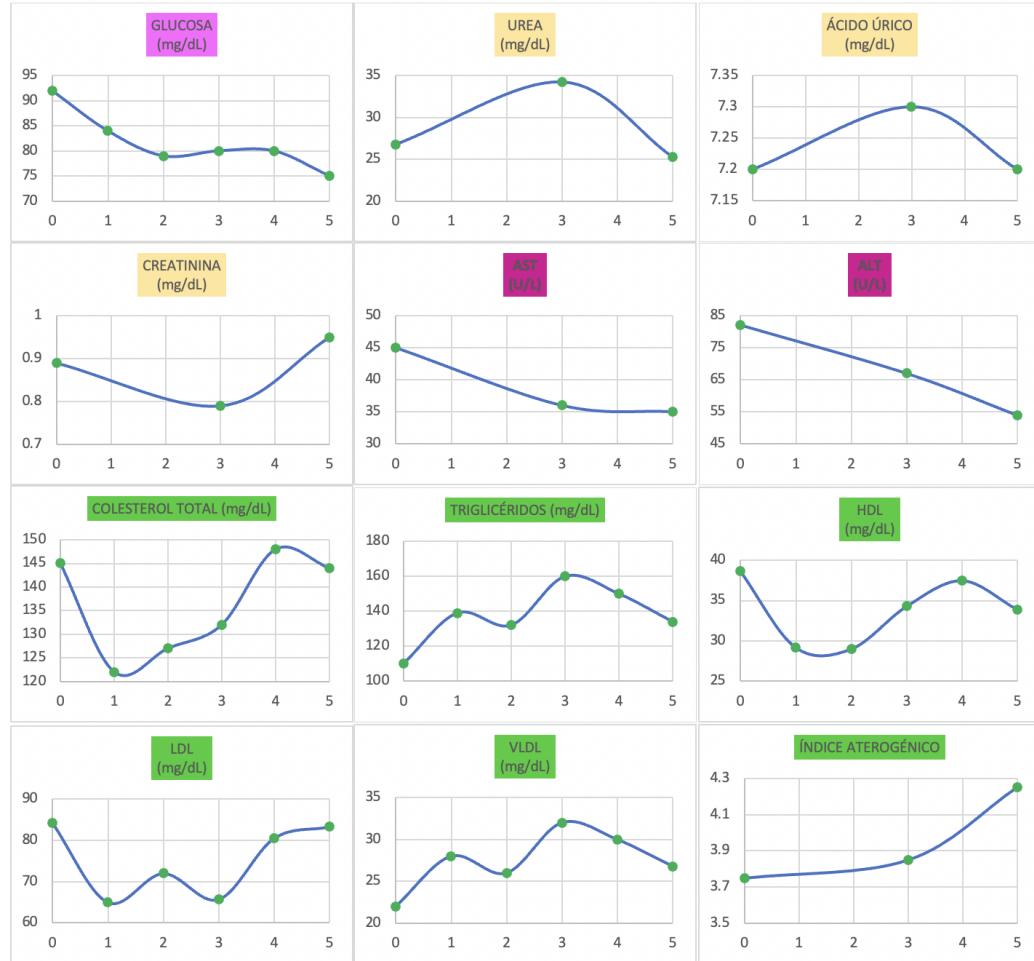


Figura B.26: Niveles de sangre para el paciente número 29 que se encuentra dentro del grupo Obesos con agavinas.

B.1.4. Obesos con Placebo

GRUPO: Obeso Placebo
PACIENTE: OBESO 2

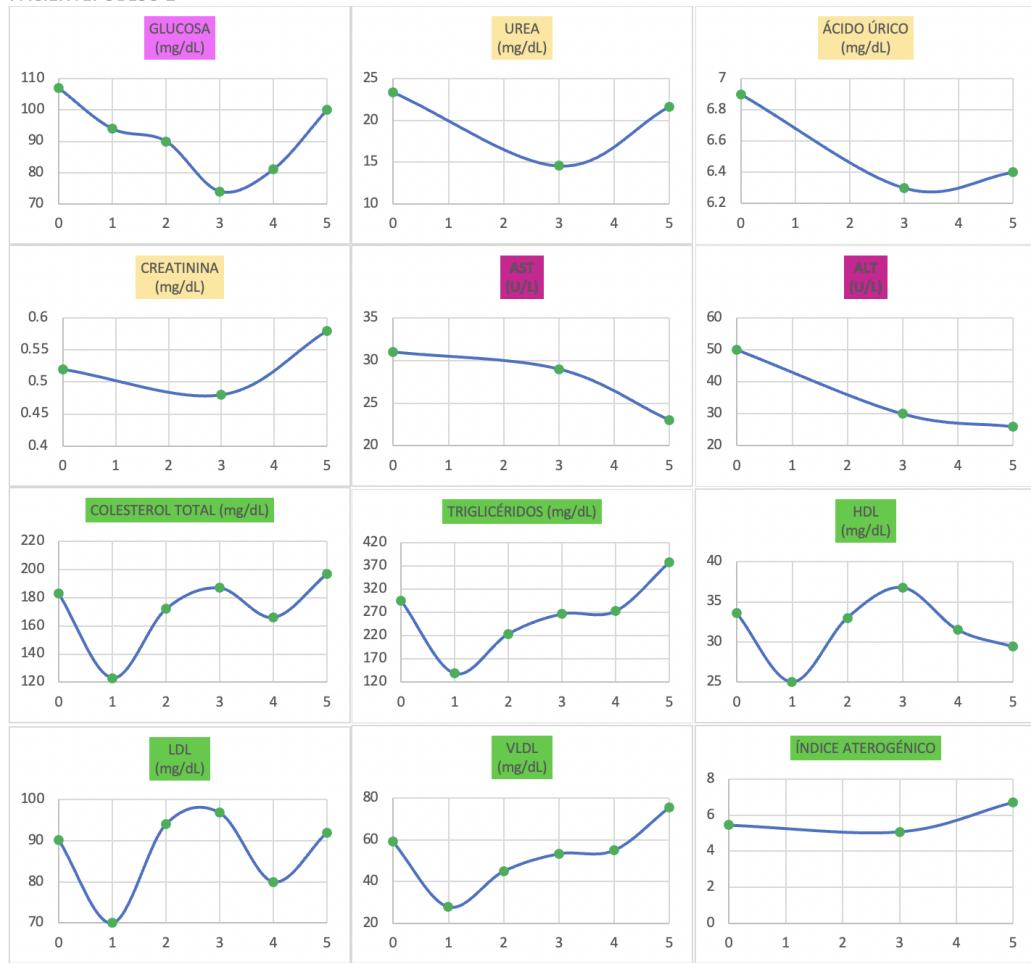


Figura B.27: Niveles de sangre para el paciente número 2 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo

PACIENTE: OBESO 3



Figura B.28: Niveles de sangre para el paciente número 3 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo
PACIENTE: OBESO 4



Figura B.29: Niveles de sangre para el paciente número 4 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo
PACIENTE: OBESO 5

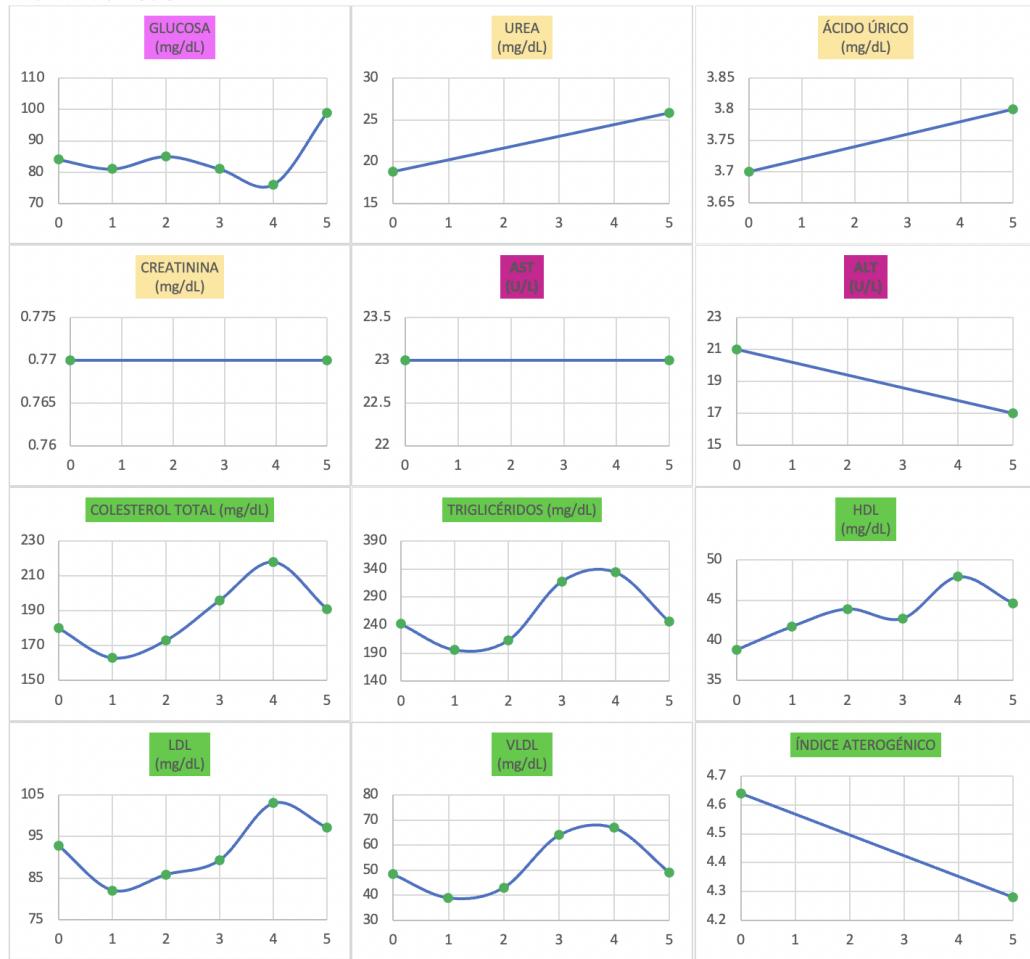


Figura B.30: Niveles de sangre para el paciente número 5 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo
PACIENTE: OBESO 9

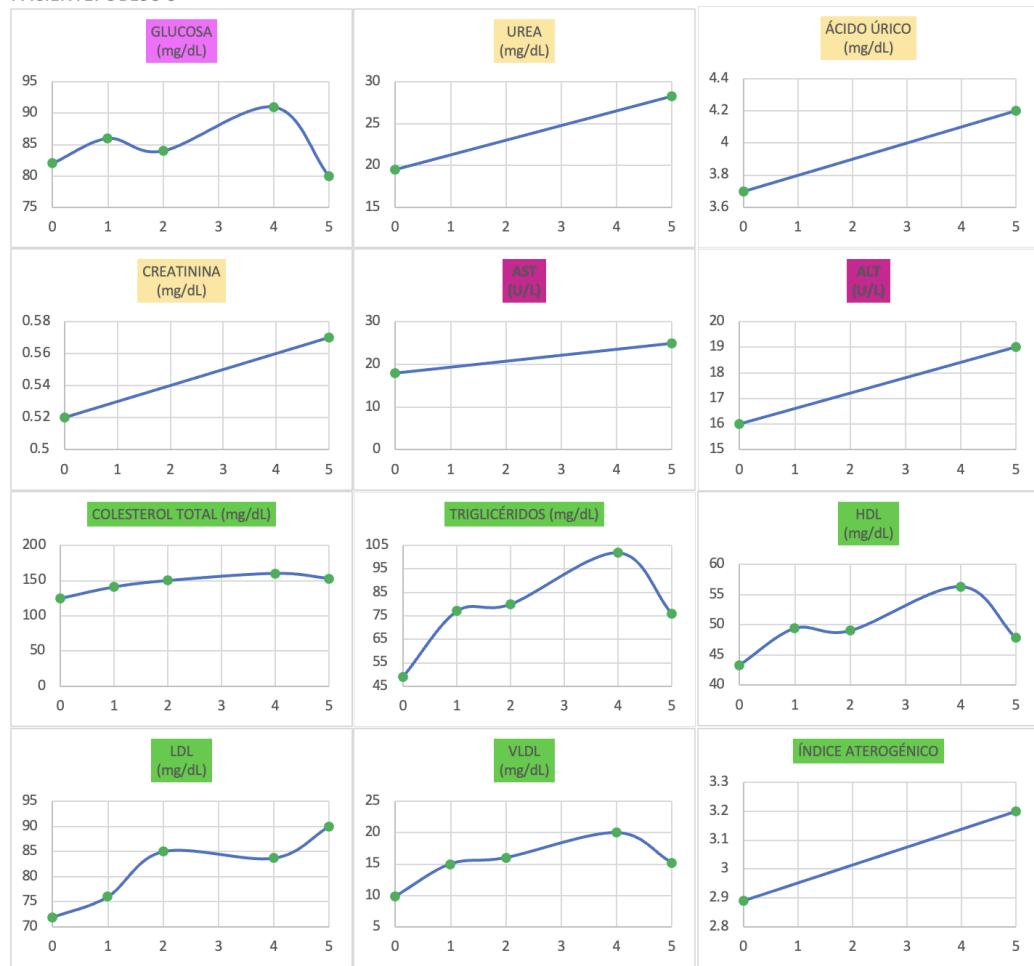


Figura B.31: Niveles de sangre para el paciente número 9 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo

PACIENTE: OBESO 13

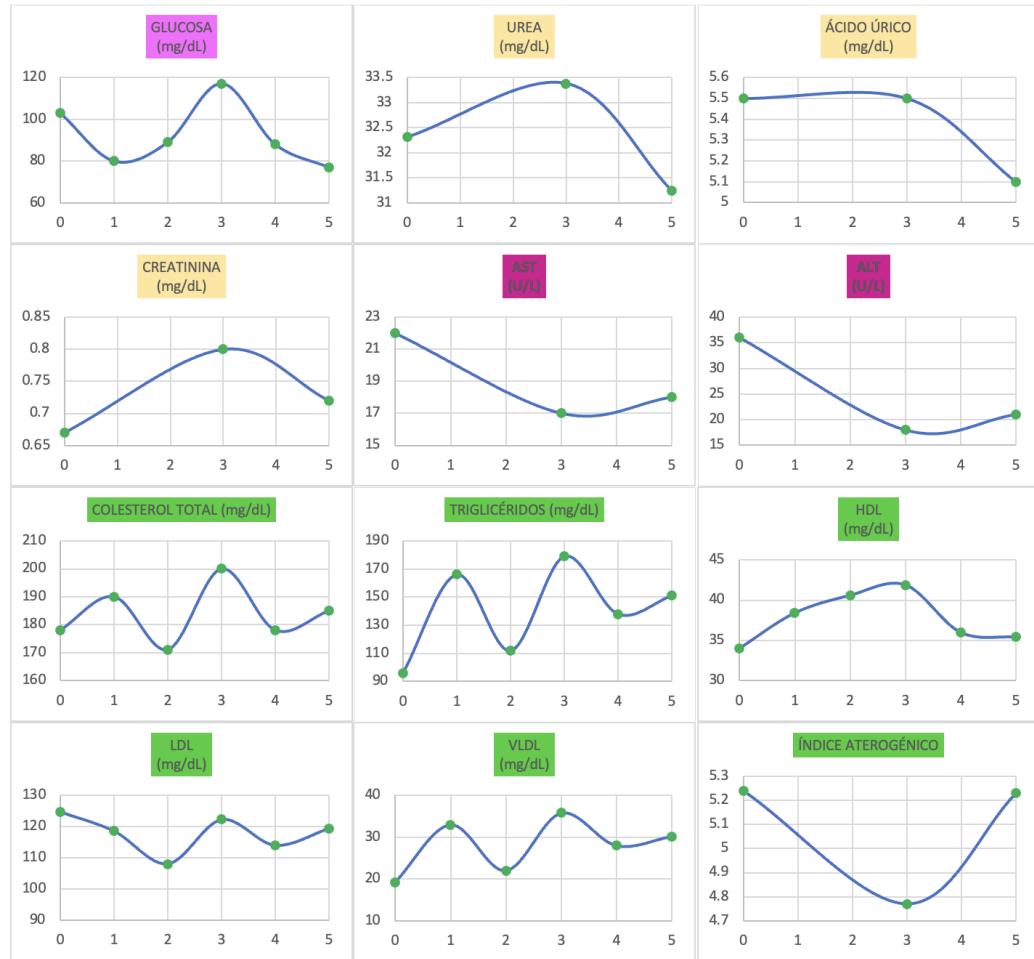


Figura B.32: Niveles de sangre para el paciente número 13 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo

PACIENTE: OBESO 23

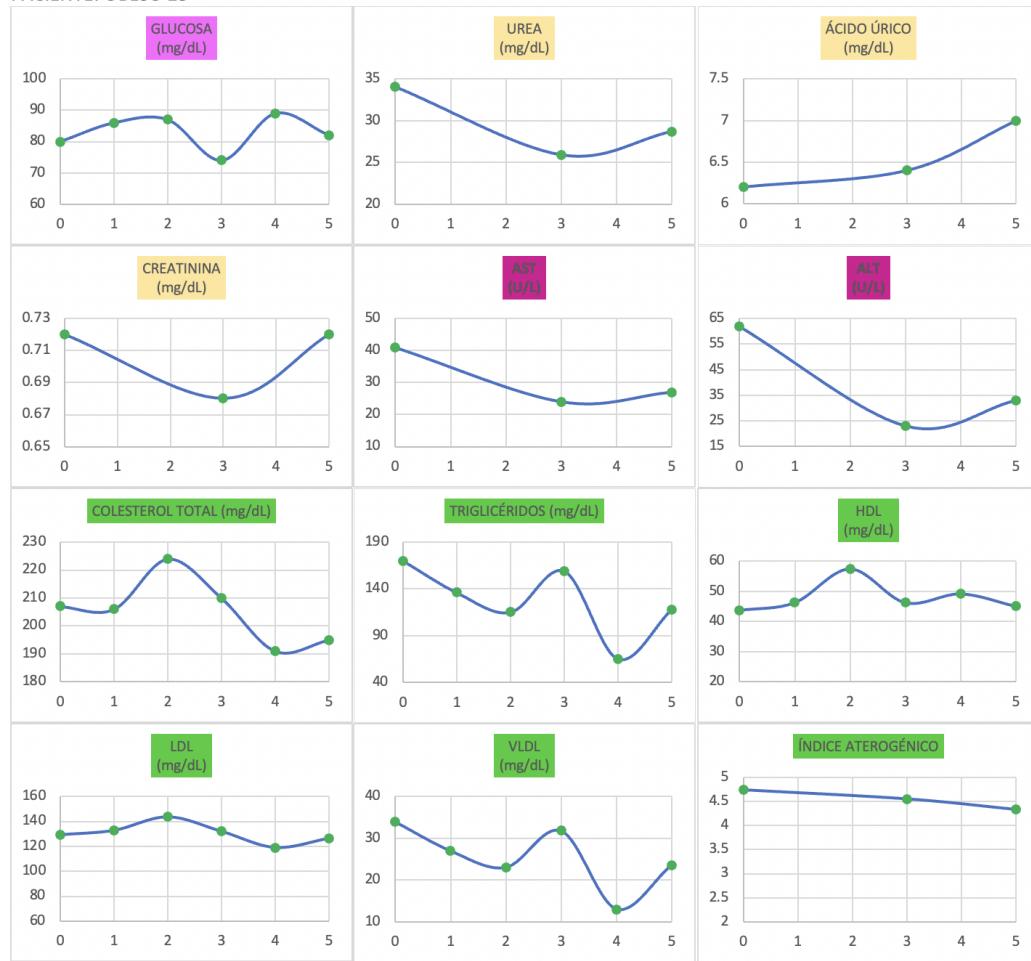


Figura B.33: Niveles de sangre para el paciente número 23 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo

PACIENTE: OBESO 25

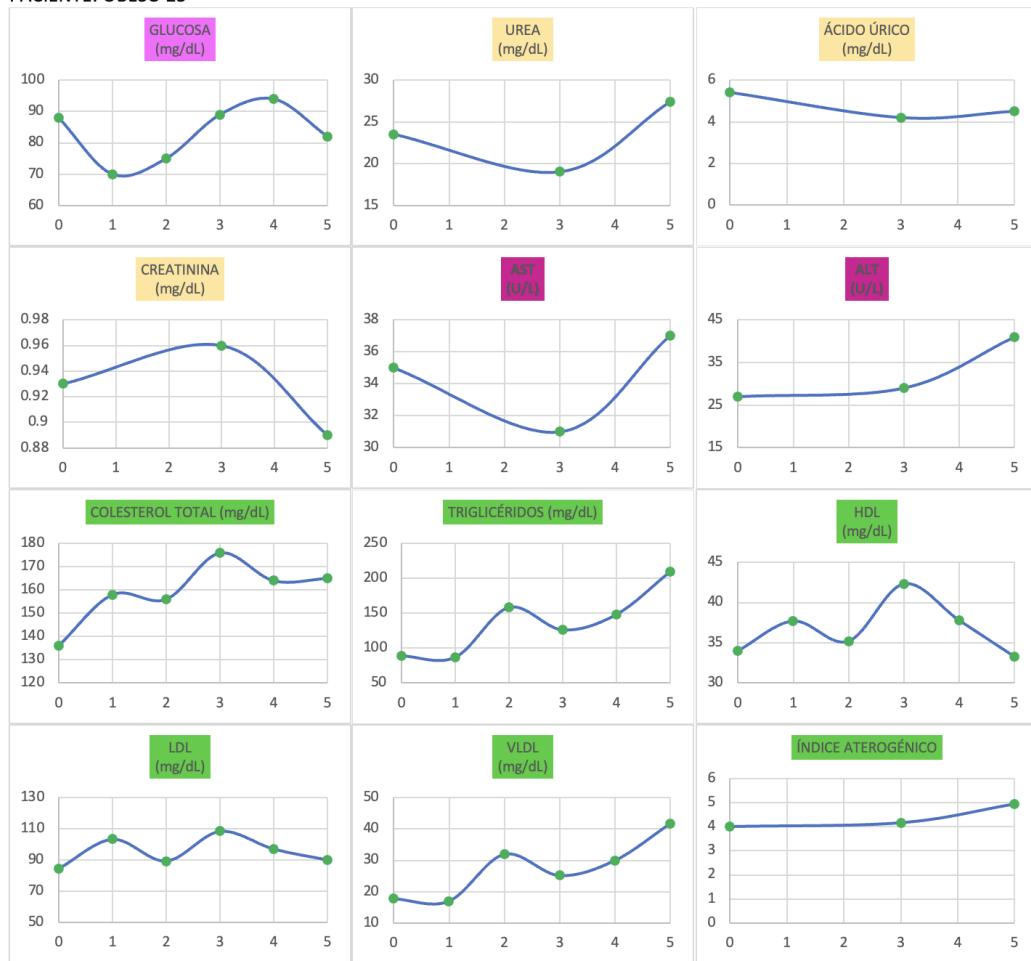


Figura B.34: Niveles de sangre para el paciente número 25 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo

PACIENTE: OBESO 26

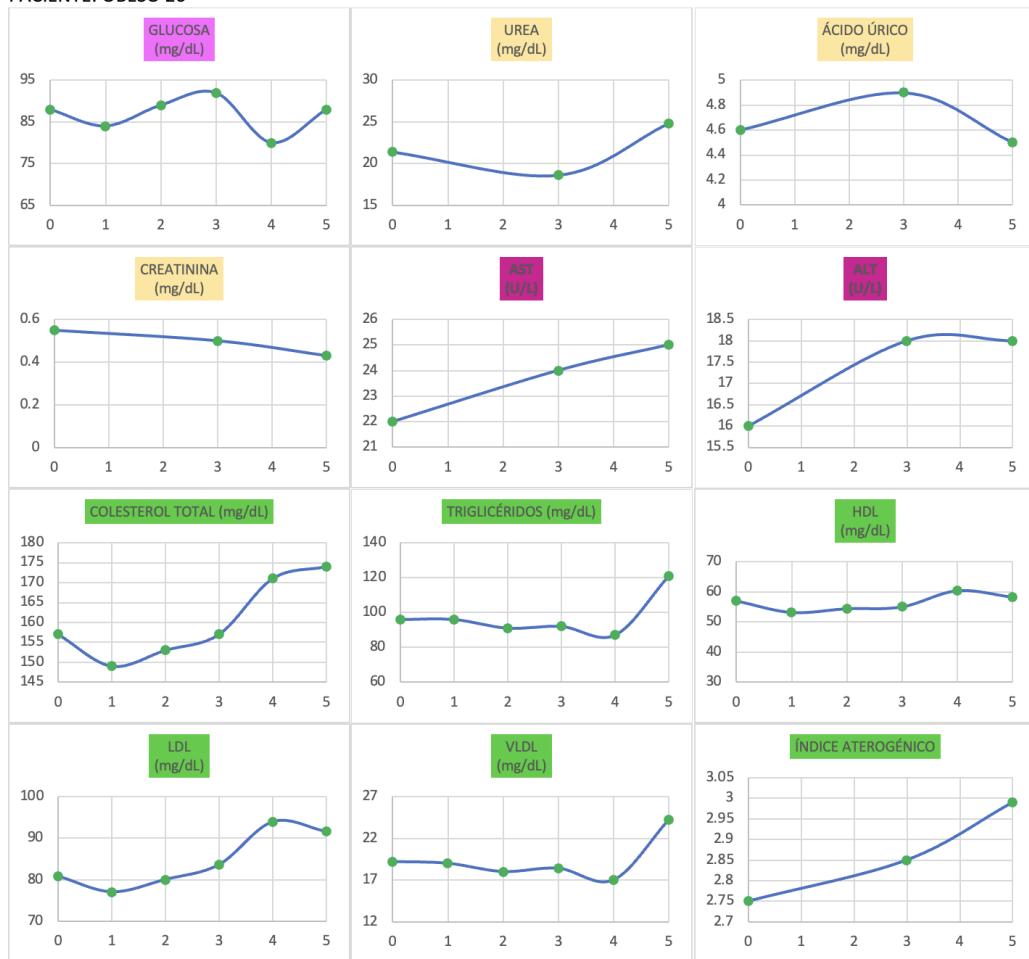


Figura B.35: Niveles de sangre para el paciente número 26 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo

PACIENTE: OBESO 28

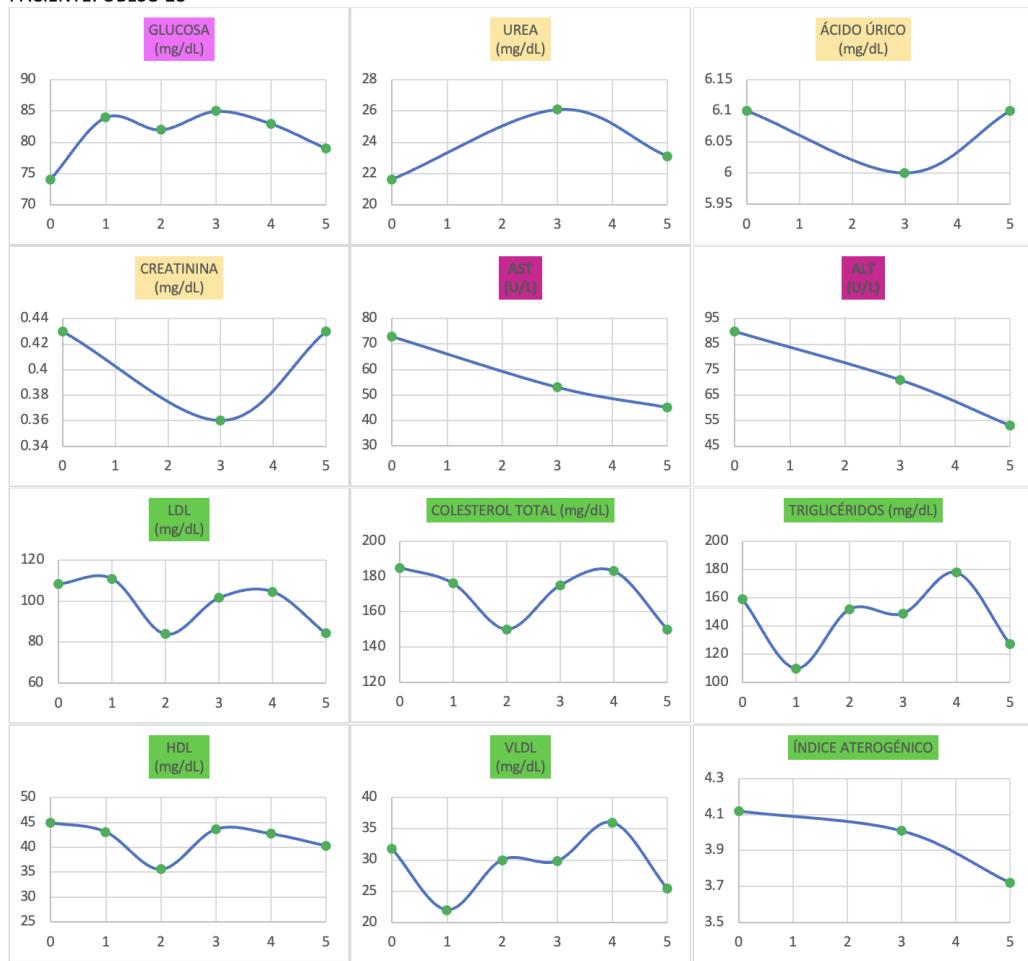


Figura B.36: Niveles de sangre para el paciente número 28 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo
PACIENTE: OBESO 30

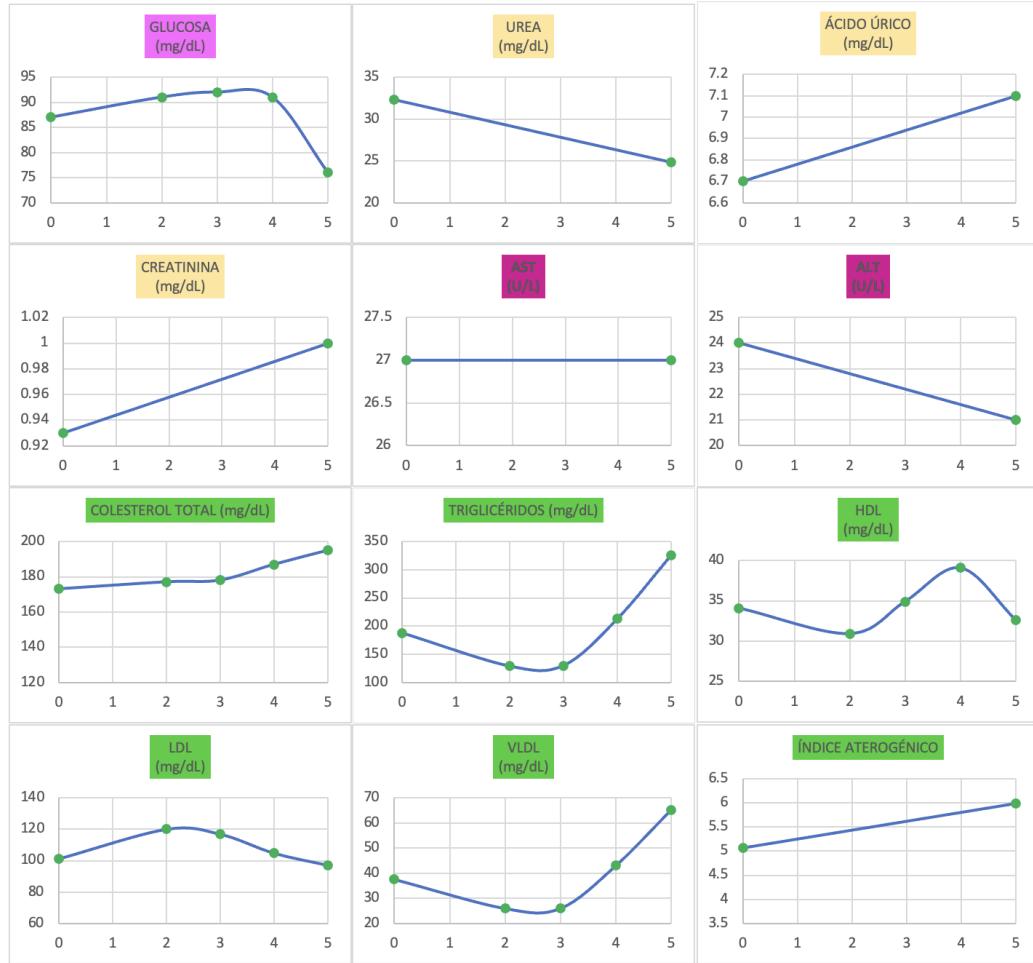


Figura B.37: Niveles de sangre para el paciente número 30 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

GRUPO: Obeso Placebo

PACIENTE: OBESO 33



Figura B.38: Niveles de sangre para el paciente número 31 que se encuentra dentro del grupo Obesos con placebo.

B.2. Medias, Medianas, Varianzas y Cantidad de Pacientes Fuera de Rango de Normalidad.

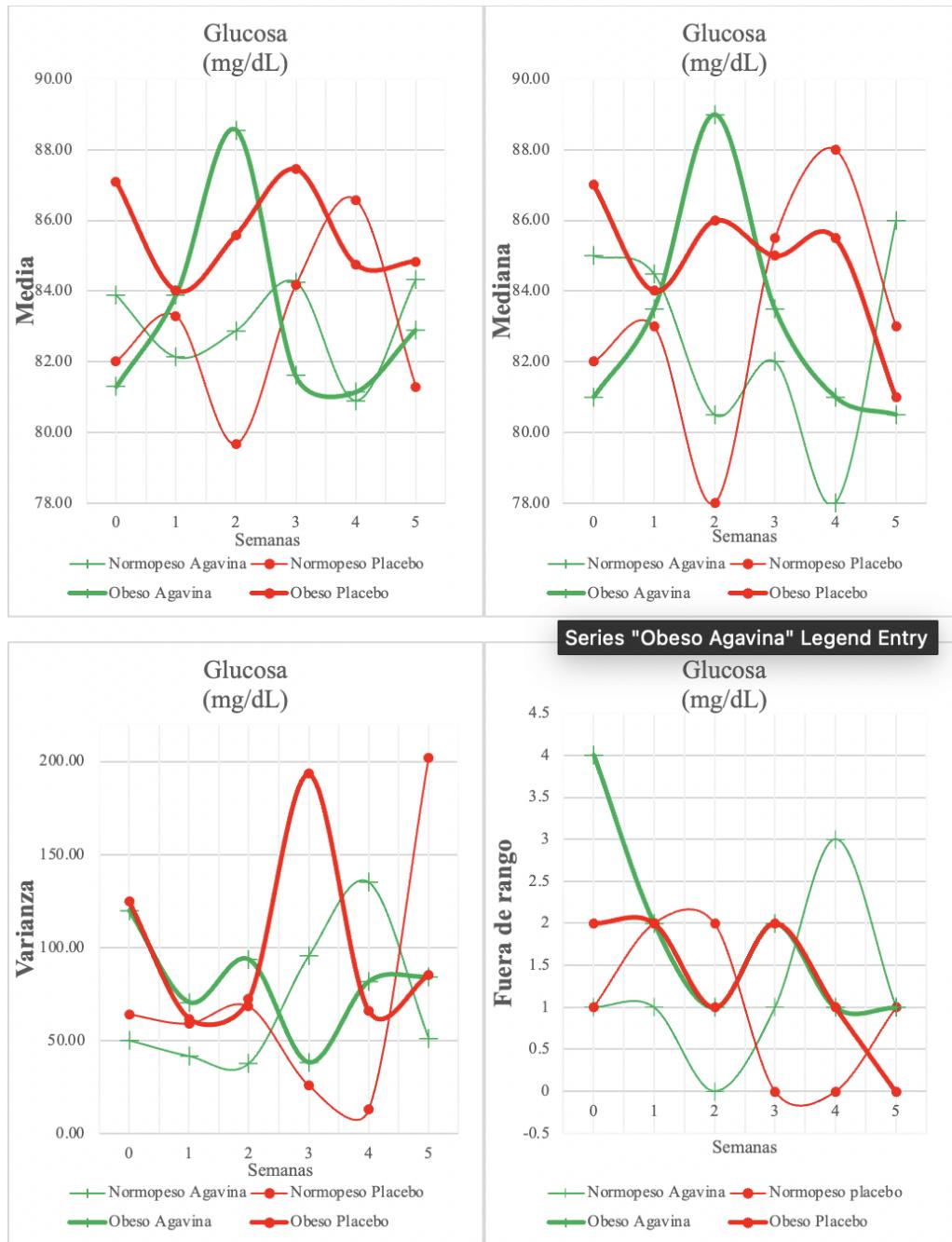


Figura B.39: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable Glucosa para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

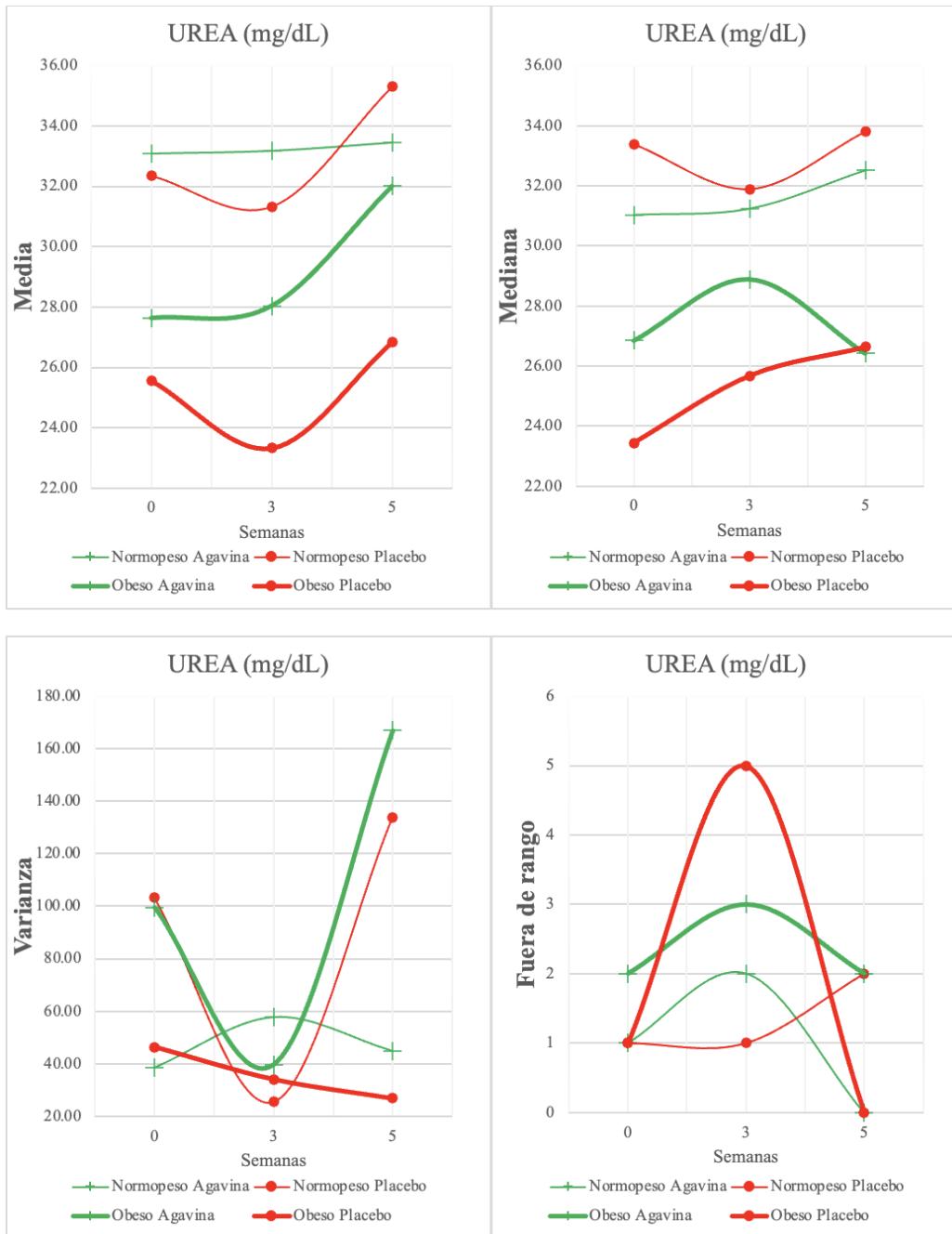


Figura B.40: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable Urea para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

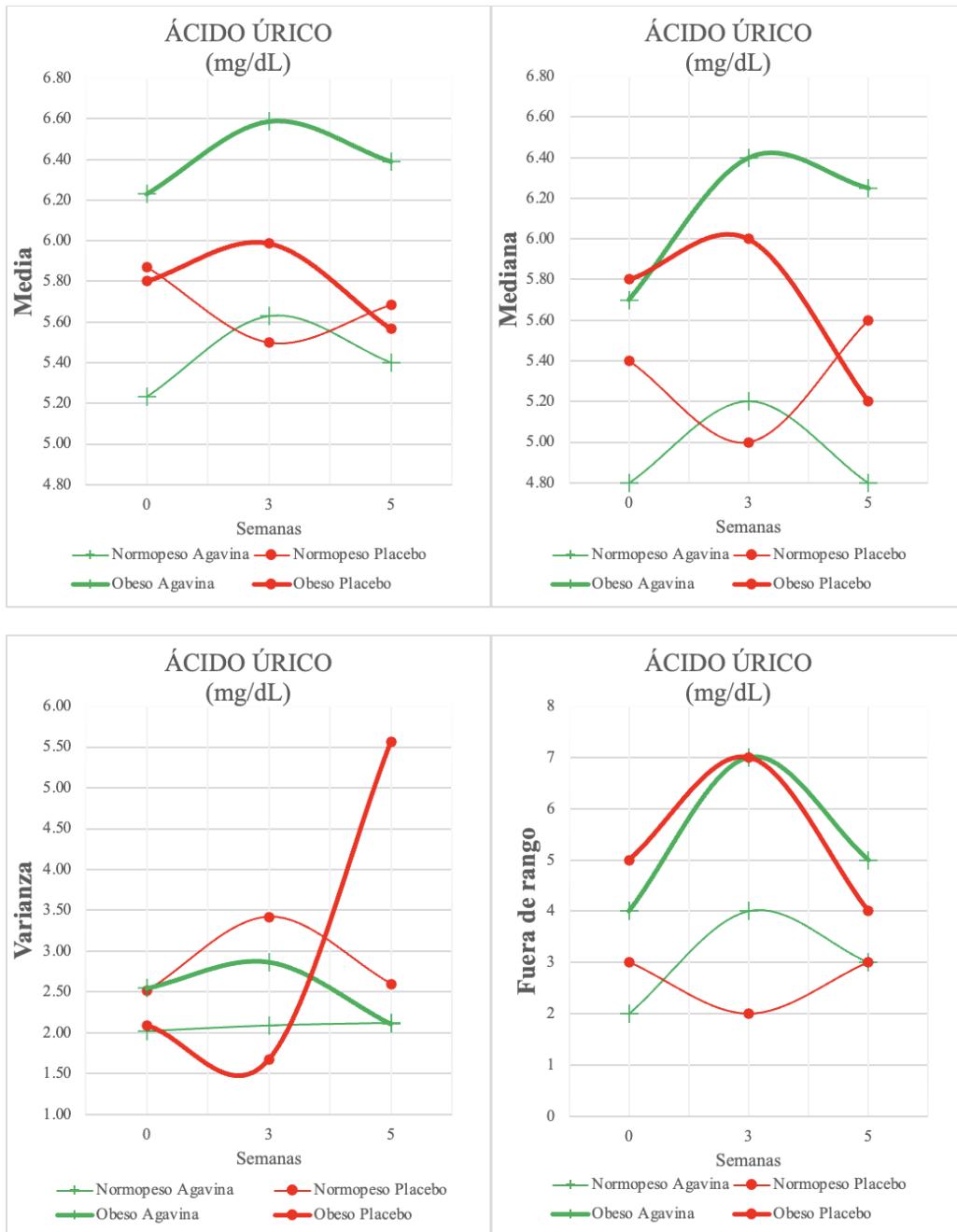


Figura B.41: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable Ácido Úrico para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

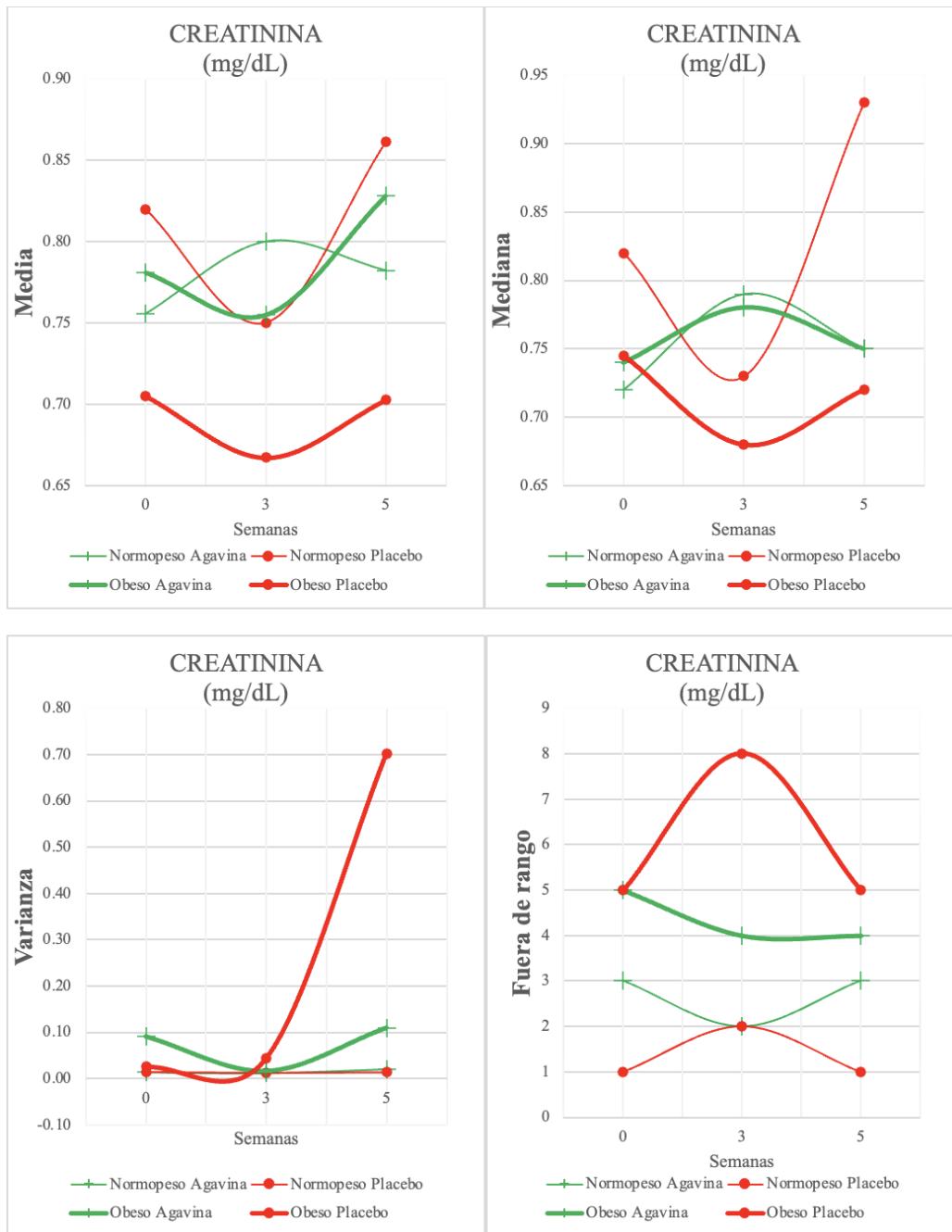


Figura B.42: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable Creatinina para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

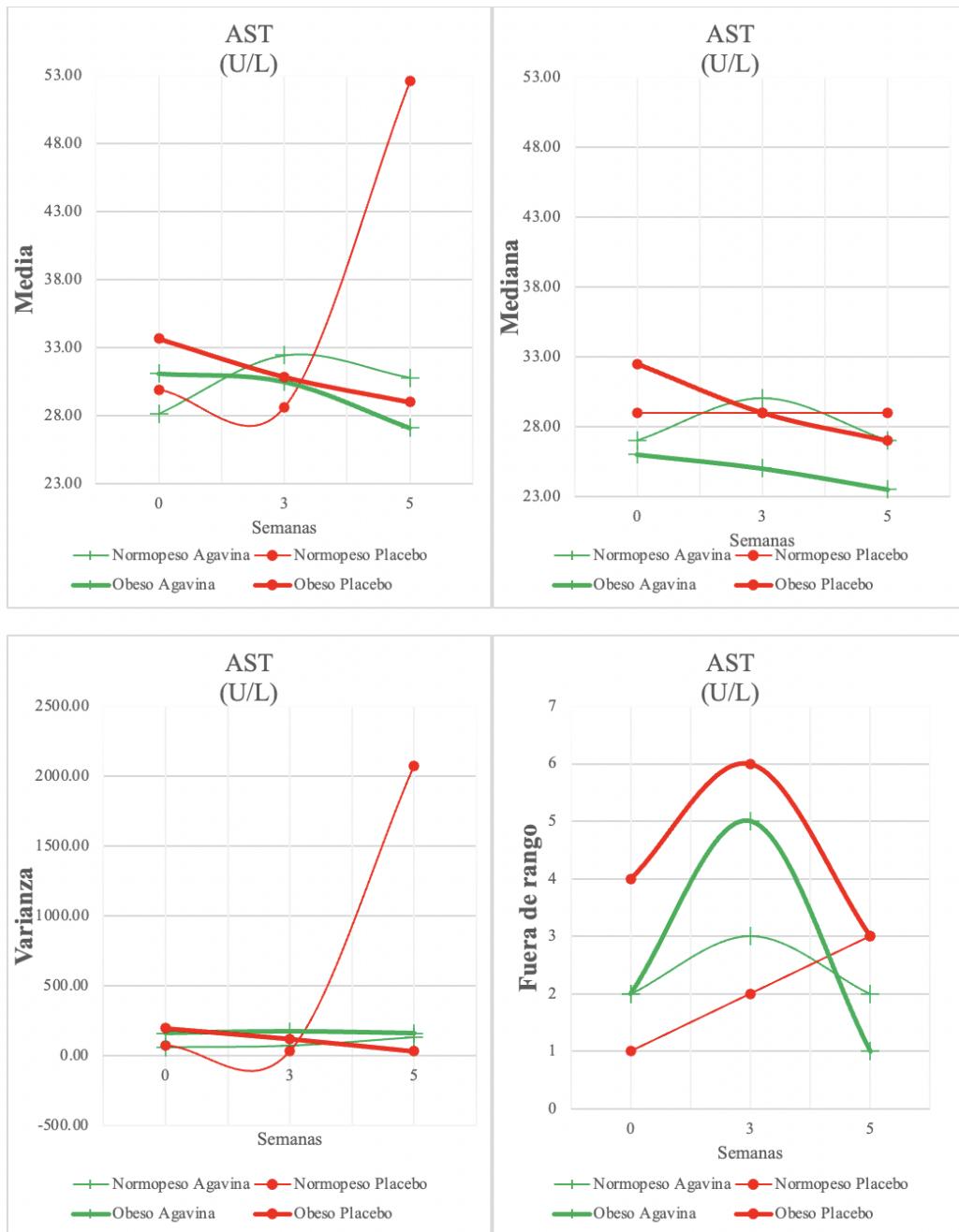


Figura B.43: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable AST para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

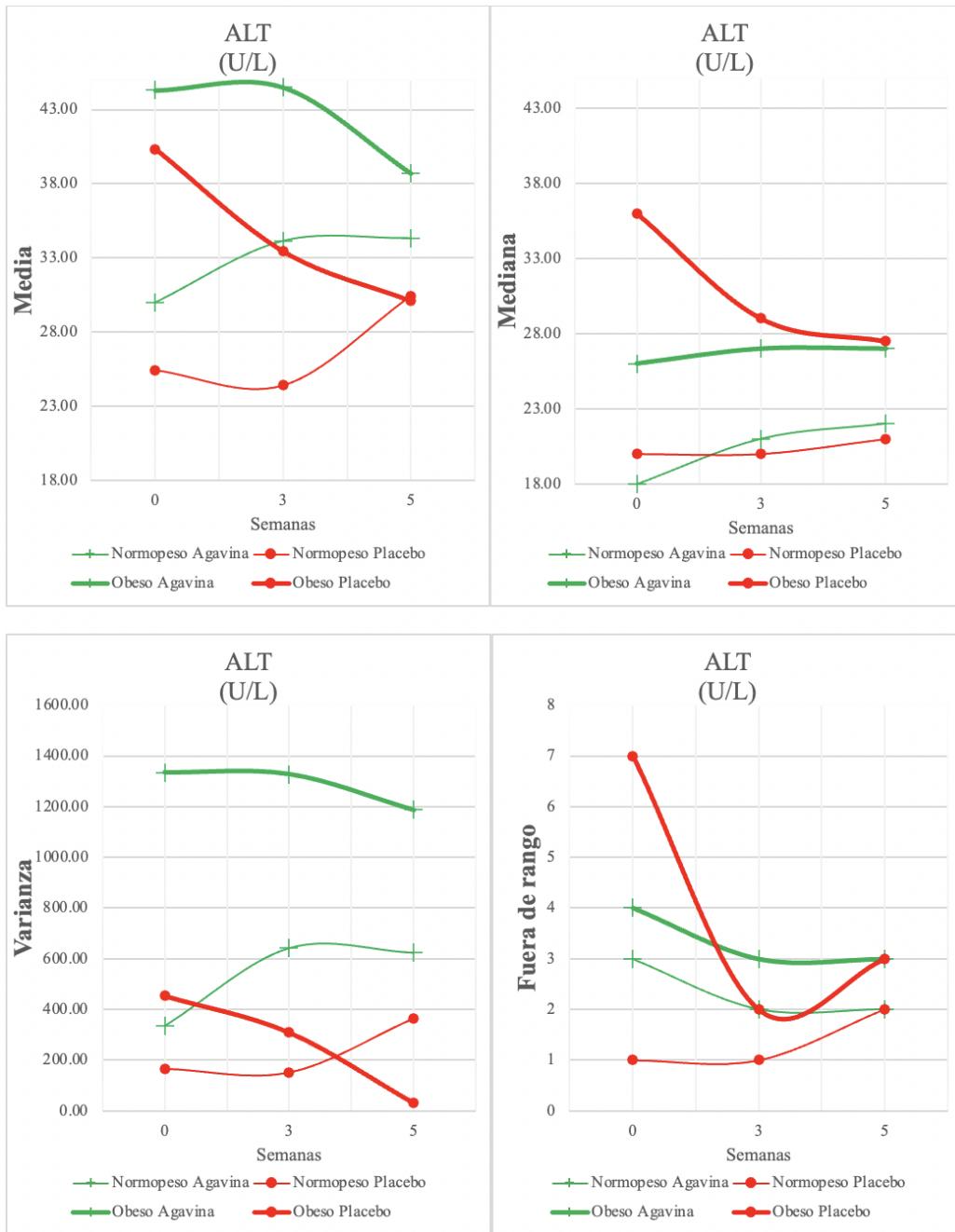


Figura B.44: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable ALT para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

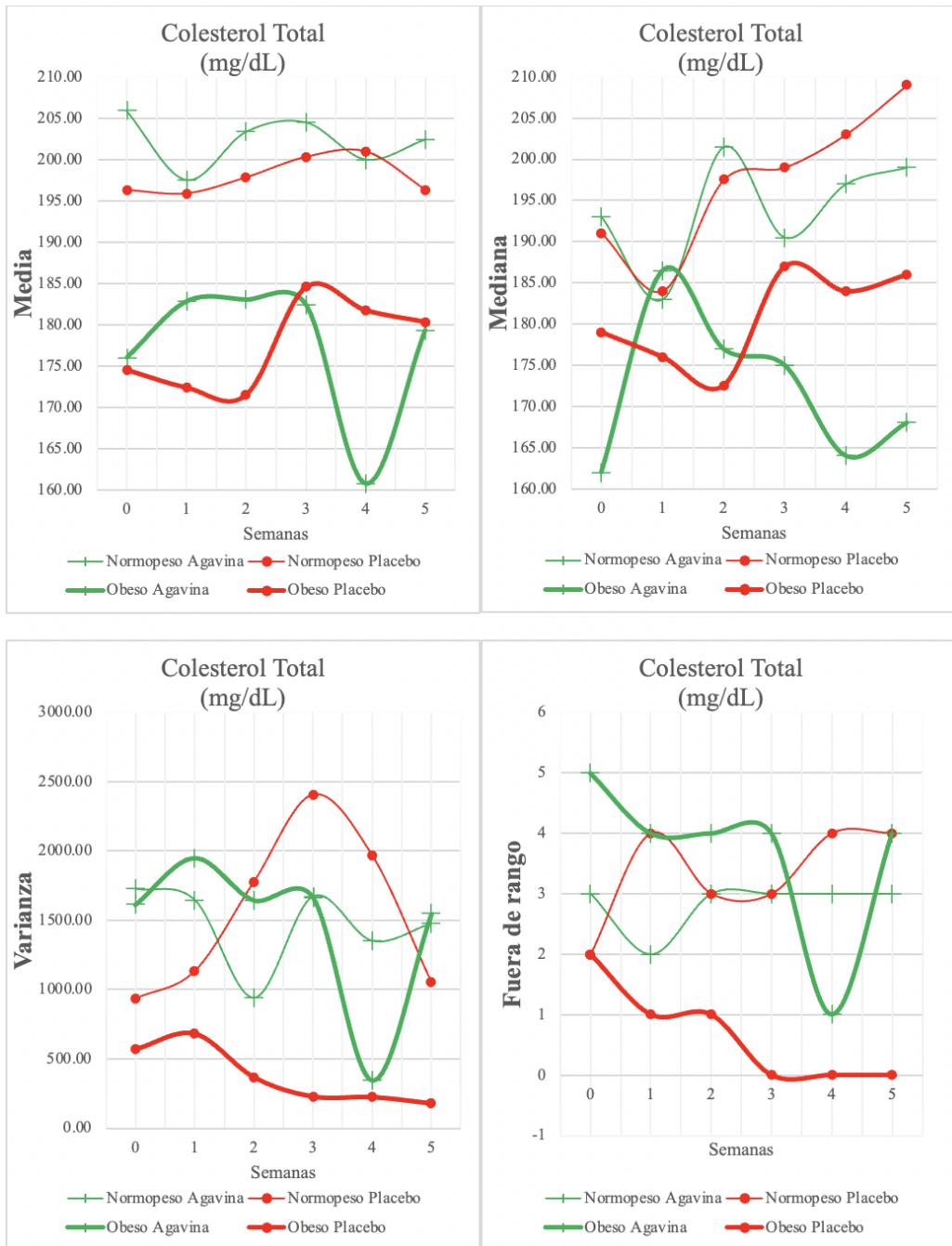


Figura B.45: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable Colesterol Total para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

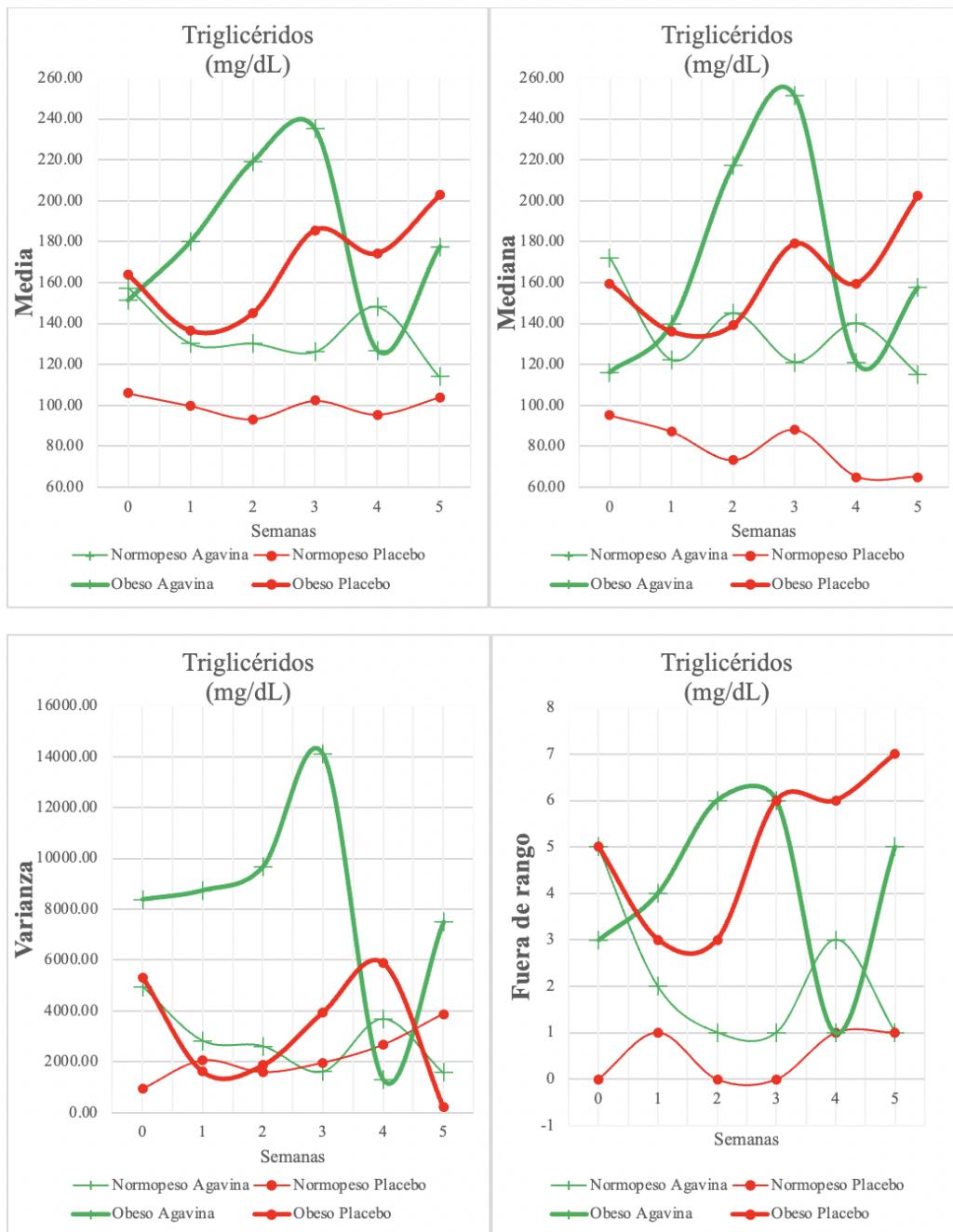


Figura B.46: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable Triglicéridos para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

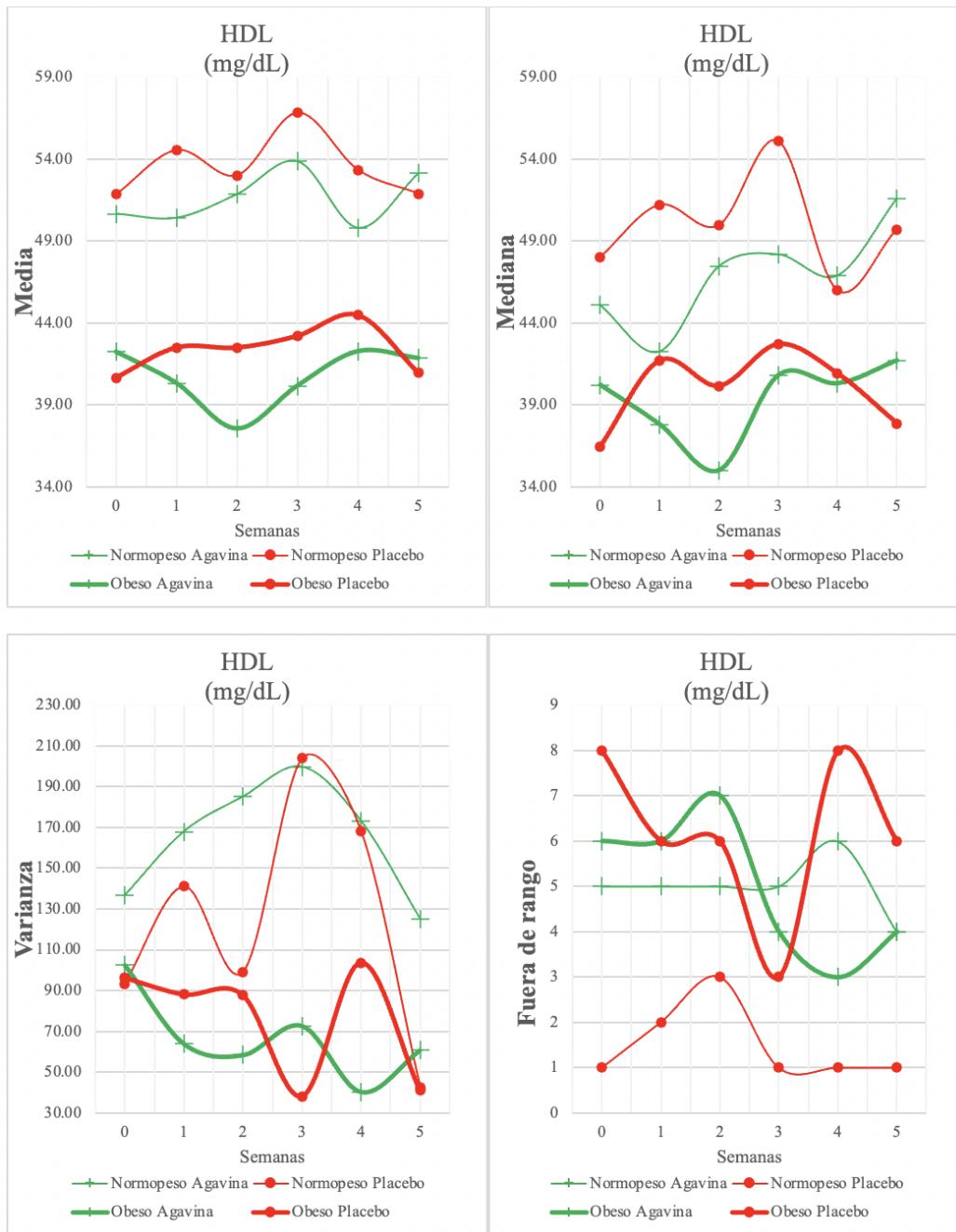


Figura B.47: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable HDL para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

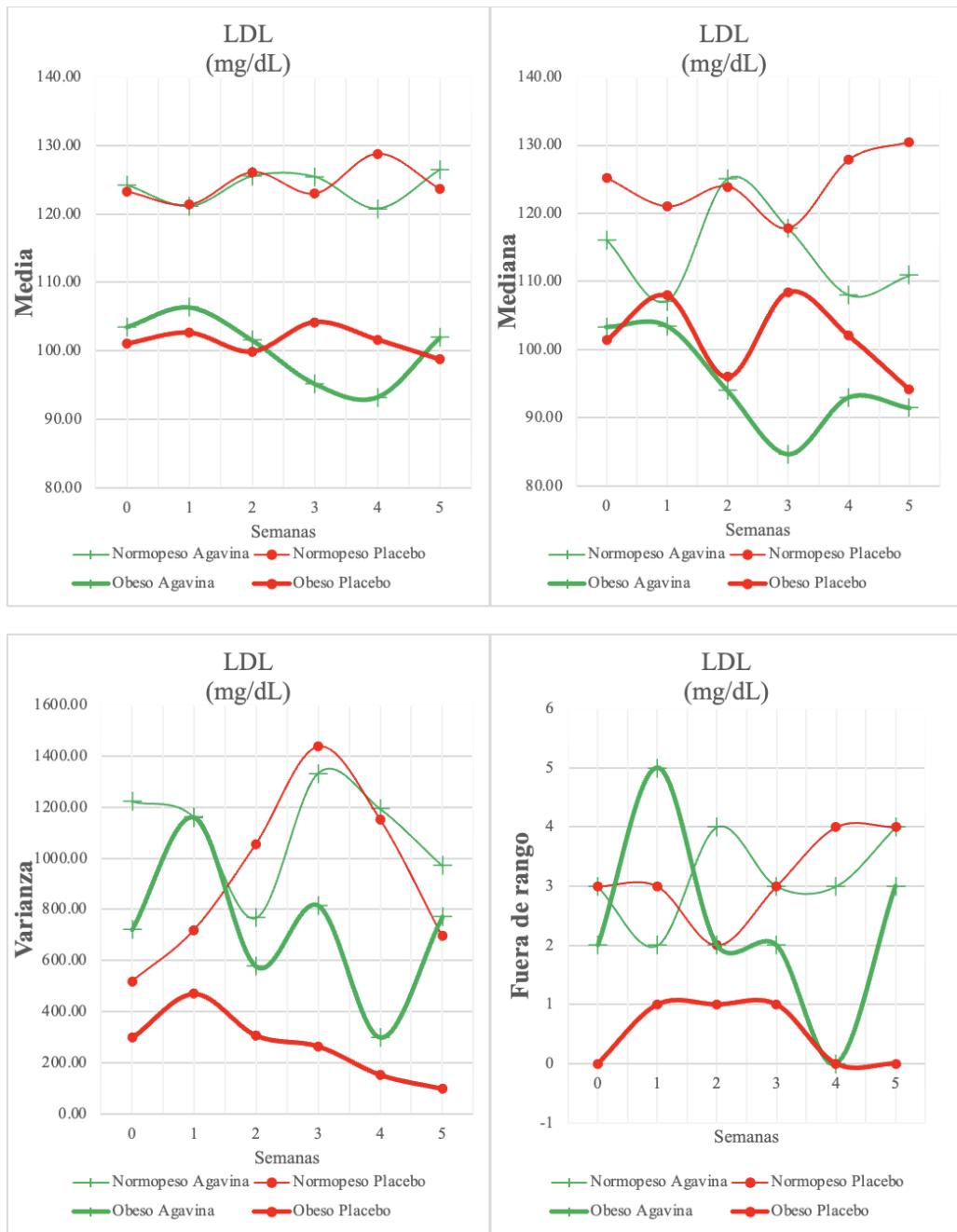


Figura B.48: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable LDL para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

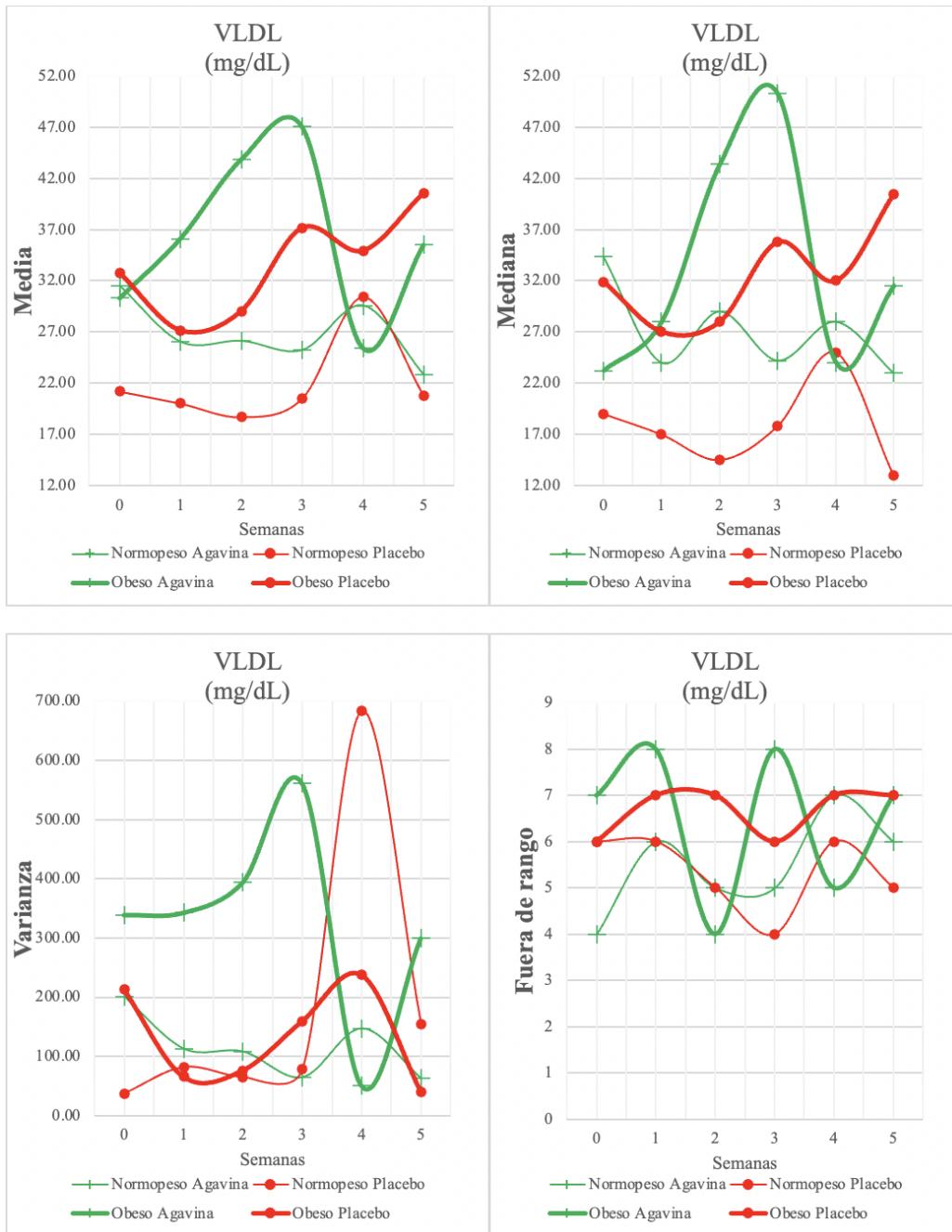


Figura B.49: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable VLDL para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

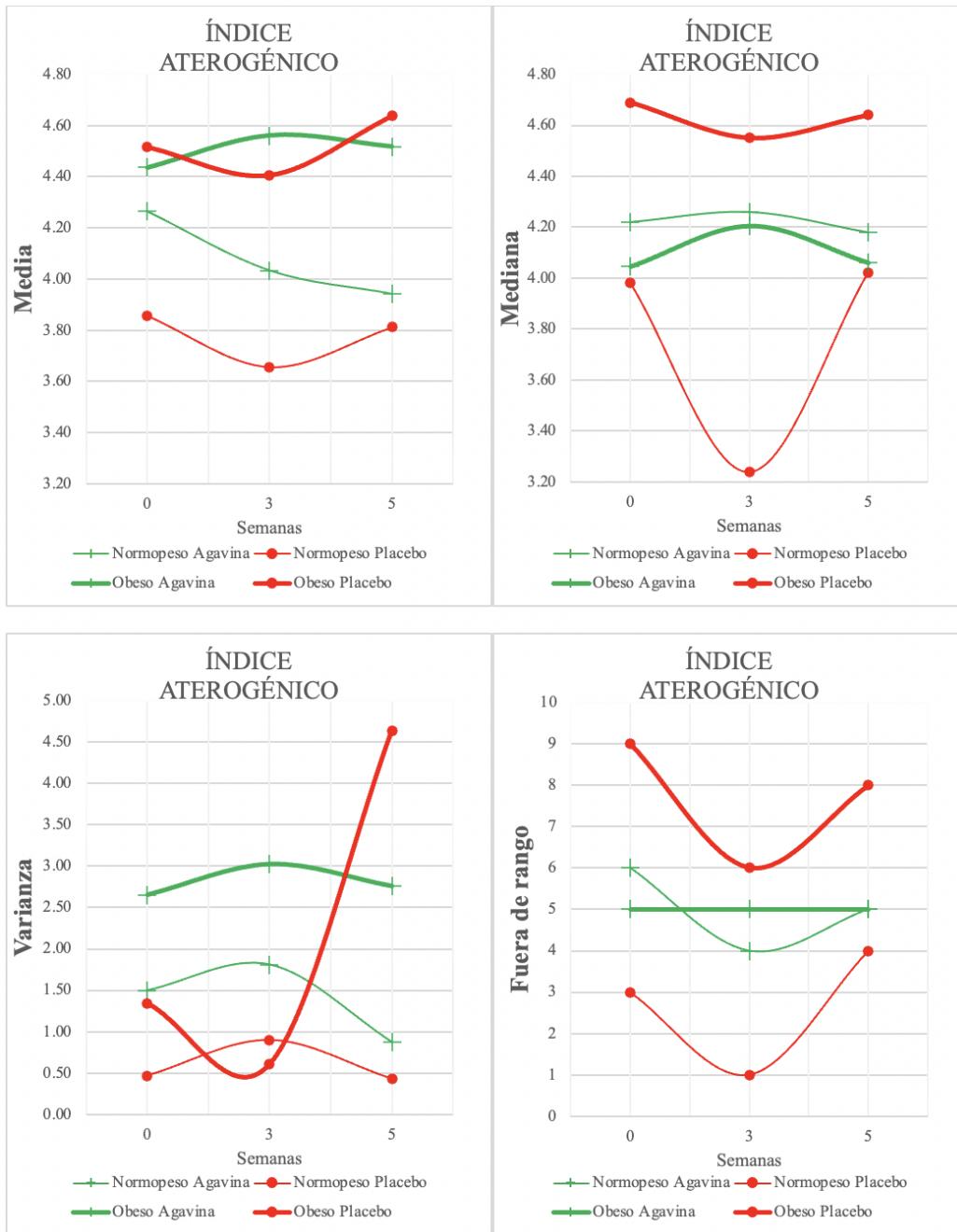


Figura B.50: Medias, medianas, varianzas y fuera de rango de normalidad de la variable Índice Aterogénico para los pacientes a lo largo de las semanas del ensayo.

Bibliografía

- Bonnema, A., Kolberg, L., Thomas, W., and Slavin, J. (2010). Gastrointestinal tolerance of chicory inulin products. *American Dietetic Association*.
- Corzo, N., Alonso, J., Azpiroz, F., Calvo, M., Cirici, M., Leis, R., Lombó, F., Mateos-Aparicio, I., Plou, F., Ruas-Madiedo, P., Rúperez, P., Redondo-Cuenca, A., Sanz, M., and Clemente, A. (2015). Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutrición Hospitalaria*.
- Dobson, A. (1945). *An Introduction to Generalized Linear Models, Second Edition*. Chapman and Hall/CRC.
- Franco-Robles, E. and López, M. (2016). Agavins increase neurotrophic factors and decrease oxidative stress in the brains of high-fat diet-induced obese mice. *Molecules*.
- Hastie, T., Tibshirani, R., and Friedman, J. (2009). *The Elements of Statistical Learning, Data Mining, Inference, and Prediction, Second Edition*. Springer.
- Huazano-García, A. and López, M. (2015). Agavins reverse the metabolic disorders in overweight mice through the increment of short chain fatty acids and hormones. *The Royal Society of Chemistry*.
- Huazano-García, A., Shin, H., and López, M. (2017). Modulation of gut microbiota of overweight mice by agavins and their association with body weight loss. *Nutrients*.
- Kalbfleisch, J. (1985). *Probability and Statistical Inference, Volume 2: Statistical Inference, Second Edition*. Springer-Verlag New York Inc.

- Klosterbuer, A., Thomas, W., and Slavin, J. (2012). Resistant starch and pullulan reduce postprandial glucose, insulin, and glp-1, but have no effect on satiety in healthy humans. *American Chemical Society*.
- Lantz, B. (2013). *Machine Learning with R*. Packt Publishing Ltd.
- MedlinePlus (2020). Biblioteca nacional de medicina de ee. uu.
- Nicolucci, A., Hume, M., Martínez, I., Mayengbam, S., Walter, J., and Reimer, R. (2017). Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*.
- Pawitan, Y. (2001). *In All Likelihood Statistical Modelling and Inference Using Likelihood*. Oxford University Press Inc.
- Pedersen, C., Lefevre, S., Peters, V., Patterson, M., Ghatei, M., Morgan, L., and Frost, G. (2013). Gut hormone release and appetite regulation in healthy non-obese participants following oligofructose intake. a dose-escalation study. *Appetite*.
- Sprott, D. (2000). *Statistical Inference in Science*. Springer.
- Stewart, M., Nikhanj, S., Timm, D., Thomas, W., and Slavin, J. (2010). Evaluation of the effect of four fibers on laxation, gastrointestinal tolerance and serum markers in healthy humans. *Annals of Nutrition & Metabolism*.
- Tang, S., Wiens, J., Sjoding, M., Wang, J., and Oh, J. (2019). Relaxed weight sharing: Effectively modeling time-varying relationships in clinical time-series. *Machine Learning for Healthcare Conference (MLHC)*.
- Wiens, J., Wang, J., and Oh, J. (2018). Learning to exploit invariances in clinical time-series data using sequence transformer networks. *Machine Learning for Healthcare Conference (MLHC)*.