

Proyecto Final Bioestadística

Gustavo Magaña López

*División de Ciencias e Ingenierías Campus León, Universidad de Guanajuato,
Loma del Bosque 103, 37150 León Guanajuato, México*

(Dated: May 22, 2018)

Resumen: Se utilizó un glucómetro para determinar la concentración de glucosa sanguínea de muestras de capilares dactilares. Estas observaciones fueron pareadas con mediciones de la concentración de glucosa en el líquido intersticial usando un sensor con un catéter subcutáneo. Se realizó un análisis estadístico de los resultados para evaluar la viabilidad de la sustitución de la medición a través de punciones dactilares por el uso de un sensor de catéter subcutáneo. El estudio se efectuó en un periodo de dos semanas, en un paciente con diabetes mellitus tipo I.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un padecimiento que afecta a millones de personas en todo el mundo. En el 2016, la OMS informó que la diabetes afecta a más del 10 % de la población mexicana y que si se compara este porcentaje con el de años anteriores, la tendencia es claramente el aumento de esta cifra con el paso del tiempo. El mismo reporte afirma que un 14 % de las muertes en México son causadas por la diabetes. Esta cifra posiciona a la diabetes como la tercer causa más importante de mortalidad para los mexicanos, después de las enfermedades cardiovasculares (24 %) y otras enfermedades no transmisibles ENT (21 %). [2]

Sin embargo, esta mortalidad puede ser prevenida. El tratamiento adecuado de la diabetes mellitus reduce el daño que el organismo sufre al estar expuesto a altas concentraciones de glucosa en sangre. Disminuyendo la frecuencia y magnitud de las hiperglucemias hasta niveles similares a los de una persona no diabética es posible retrasar e incluso eliminar la aparición de las llamadas complicaciones crónicas de la diabetes, las cuales son directamente responsables de la muerte de la mayoría de estos pacientes.

Un factor imprescindible para lograr el control glicémico del paciente diabético es el automonitoreo de las concentraciones de glucosa sanguínea. El instrumento estándar para realizar esta tarea es el glucómetro. Este dispositivo utiliza tiras reactivas. Una pequeña muestra de sangre obtenida a través de una punción dactilar con lancetas desechables es depositada en la tira reactiva y el glucómetro mide la corriente que puede pasar a través de la muestra. La corriente detectada es inversamente proporcional a la concentración de glucosa sanguínea de la muestra.

El glucómetro, si bien es el estándar de oro para la medición de la concentración de glucosa sanguínea, tiene varias limitaciones y desventajas. Una muy importante es que solamente puede obtener valores instantáneos los cuales no contiene información sobre las tendencias diarias. Una desventaja es el daño causado por la lanceta. Con el paso de los años se requiere usar lancetas más gruesas y calibrar el disparador utilizado para realizar la punción para seguir obteniendo la muestra, dado que las laceraciones cotidianas hacen que el tejido de las yemas de los dedos se vuelva fibroso y menos irrigado.

En la actualidad existen en el mercado varios dispositivos llamados sistemas de monitoreo continuo de glucosa (*CGM*, por sus siglas en inglés), los cuales permiten monitorear los valores en tiempo real, algunos con frecuencias muestreo de hasta 1 lectura por minuto. Esta cantidad de mediciones, no factibles con un glucómetro convencional, permiten obtener información sobre las tendencias y fluctuaciones presentes en la glucosa sanguínea del paciente. Estos dispositivos consisten de un sensor que tiene un catéter subcutáneo el cual mide la concentración del glucosa en el fluido intersticial. Si bien ésta no es exactamente idéntica a la concentración sanguínea, representa una buena aproximación.

Este proyecto busca analizar las distribuciones de los valores obtenidos en mediciones puntuales pareadas utilizando tanto un glucómetro estándar como un sistema de monitoreo continuo de glucosa para ver las diferencias. Se espera poder concluir si la diferencia entre las mediciones es lo suficientemente pequeña como para confirmar la viabilidad de la sustitución de la medición a través de punciones dactilares por el uso de un sensor de catéter subcutáneo.

II. ARREGLO EXPERIMENTAL

El estudio se realizó recabando mediciones pareadas sanguíneas e intersticiales de concentración de glucosa en un hombre de 21 años de edad, con 20 años desde el diagnóstico de diabetes mellitus tipo I. Los valores se obtuvieron del 6 de mayo del 2018 al 19 de mayo de 2018. Los valores fueron registrados junto con la hora de cada medición en un archivo de texto el cual fue posteriormente llevado a formato *csv*. El análisis estadístico fue realizado completamente en RStudio, aplicación gráfica basada en el software R. [3]

A. Materiales

1. Glucómetro de la marca Accu-Chek ®, modelo: *Performa*
2. Tiras reactivas para el glucómetro, lote: 476710
3. Sistema de monitoreo continuo de glucosa *FreeStyle Libre* de la marca Abott ®

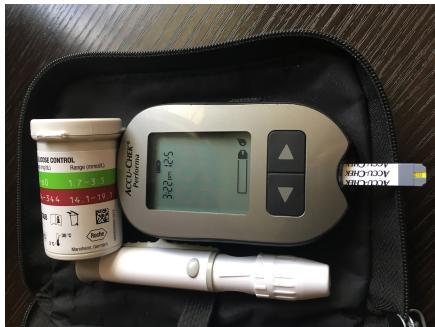


Figure 1: Glucómetro



Figure 2: Sensor con catéter subcutáneo



Figure 3: Monitor del sensor (CGM)

III. HIPÓTESIS

Se busca saber si los valores de las mediciones obtenidas con el CGM *FreeStyle Libre* son representativas de la concentración de glucosa sanguínea. Para esto se harán distintas pruebas estadísticas para fortalecer la conclusión, sea ésta de rechazo o no. Aún si la diferencia de las medias de la muestra sanguínea e intersticial es distinta de cero, el valor clínico del CGM no será rechazado a menos de que exista una diferencia muy grande o la variación sea tal que no permita hacer inferencias sobre la glucosa sanguínea a partir de la intersticial.

Por lo tanto, se tiene:

$$H_o = \{ \mu_s - \mu_i = 0 \} \quad (1)$$

$$H_a = \{ \mu_s - \mu_i \neq 0 \} \quad (2)$$

Dada la naturaleza del experimento, se trata de observaciones pareadas. [1] Se busca determinar si el medio del cual se obtiene el medición (sanguíneo o intersticial) tiene un efecto o no, es decir si existe una diferencia significativa entre ambas. Las muestras se obtienen del mismo individuo, en el mismo momento (hora, minuto) para minimizar el error de muestreo debido a la dependencia temporal de las fluctuaciones en la concentración de glucosa.

IV. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Al realizar la prueba `shapiro.test()` en R, se obtuvieron los valores p (*p-value*): 0.00174 para el conjunto de mediciones sanguíneas y 0.0023 para las intersticiales. Ambos son menores a 0.05 lo cual permite rechazar la hipótesis nula de normalidad en ambas muestras. Observando la Figura 4 [5], se aprecia que la distribución de los valores se aproxima más a la forma de una distribución bimodal. La figura 5 [4] permite apreciar dispersión y simetría.

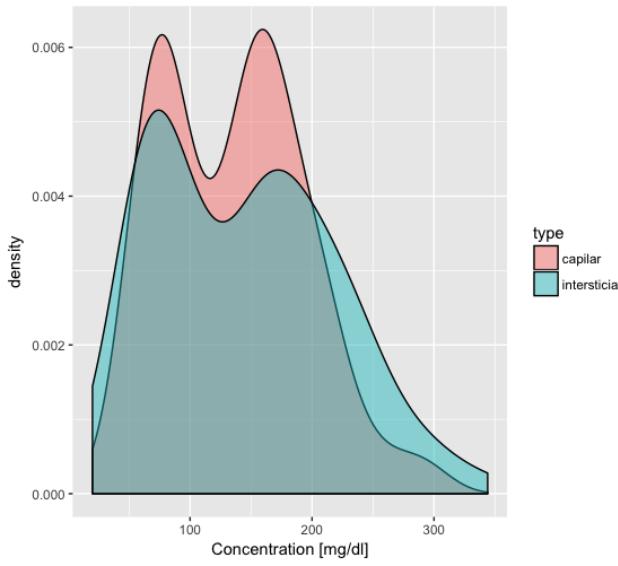


Figure 4: Distribuciones capilar e intersticial

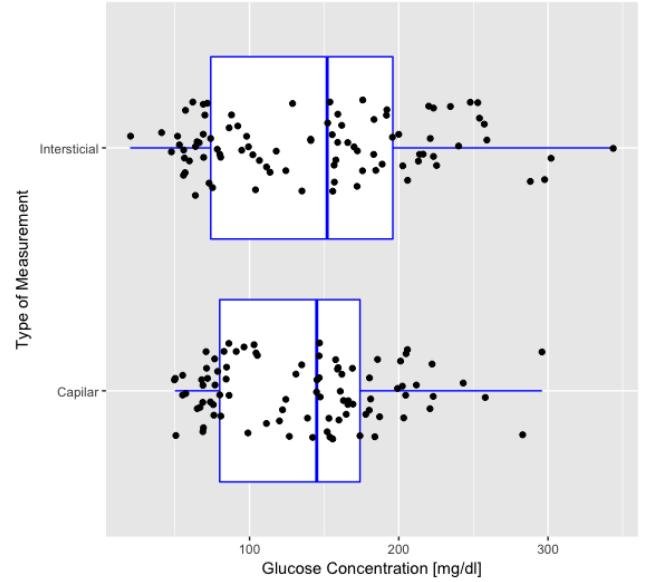


Figure 5: Diagramas de cajas y bigotes

Aún si las muestras no se encuentran normalmente distribuidas, la diferencia de ambas muestras de tamaño N, es decir, $D = (x_i - y_i) \forall i \in N$ sí sigue una distribución normal $N(\mu, \sigma)$. Esto se puede suponer al observar los histogramas de las figuras 6 y 7. Para corroborarlo, se realizó la prueba `shapiro.test()` que arrojó los siguientes valores: $W = 0.92605$, $p\text{-value} = 8.018e-05$ para D_1 que incluye las observaciones atípicas (*outliers*) $W = 0.98162$, $p\text{-value} = 0.2535$ para la D_2 corregida (sin *outliers*). Esto muestra el impacto que tienen las observaciones atípicas sobre la normalidad de nuestra distribución, porque la normalidad de D_1 es rechazada mientras que la de D_2 no.

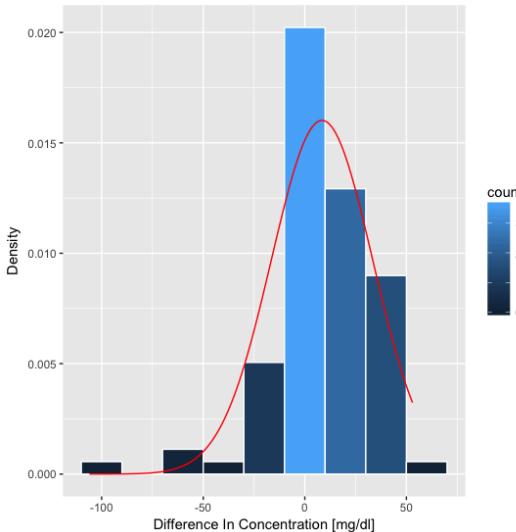


Figure 6: Distribution of Differences with Outliers

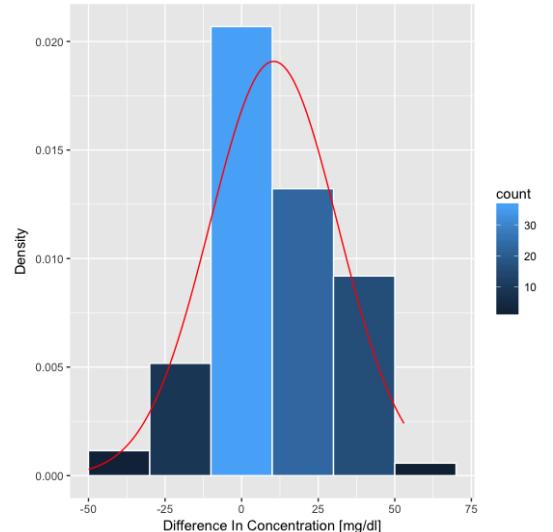


Figure 7: Corrected Distribution of Differences

V. PRUEBAS DE HIPÓTESIS

Después de visualizar la distribución de los datos y realizar pruebas de normalidad, se realiza la prueba de hipótesis, para observaciones pareadas, sobre las muestras obtenidas. Esto se hace mediante el siguiente comando en R:

```
t.test(x = datos$FSlibre, y = datos$Real, alternative = "two.sided", paired = TRUE, conf.level = 0.95)
```

El segundo vector $y = \text{datos}[\text{Real}]$ representa los valores obtenidos a través de la punción dactilar (concentraciones sanguíneas) y el primero $x = \text{datos}[\text{FSlibre}]$ los datos del sensor CGM (concentraciones intersticiales). Como la hipótesis nula es de igualdad, la prueba es de dos colas ($\text{alternative} = \text{"two.sided"}$). Finalmente se especifica que las observaciones son pareadas ($\text{paired} = \text{TRUE}$) y que se desea realizar la prueba al 95 % de confianza, es decir, con $\alpha = 0.05$ ($\text{conf.level} = 0.95$).

Los resultados de la prueba t pareada fueron los siguientes:

$$t = 3.2098, \ df = 88, \ p-value = 0.001855 \quad (3)$$

$$3.226605 < \mu < 13.717215 \quad (95\%) \quad (4)$$

$$\hat{\mu} = 8.47191 \quad (5)$$

El valor p indica la probabilidad de obtener resultados como los de la muestra analizada cuando la hipótesis nula es verdadera ($\mu_s - \mu_i = 0$). Por lo tanto un valor p bajo ($p < 0.05$) debe ser interpretado de la siguiente manera: *Existe suficiente evidencia en la muestra seleccionada para rechazar la hipótesis nula.* Un valor p como el obtenido en esta prueba indica lo contrario: *No existe suficiente evidencia en la muestra seleccionada para rechazar la hipótesis nula.* Si a esto le agregamos que el intervalo de confianza del 95 % para la media de las diferencias incluye al cero, la conclusión de la prueba de hipótesis se hace evidente:

Existe suficiente evidencia en la muestra tomada (los quince días de vida que tiene el implante subcutáneo) para rechazar la hipótesis nula al 95 % de confianza con una significancia de ($p = 0.001855 < 0.05$). Por el intervalo de confianza que no contiene al cero y el estimador puntual mayor a cero, se respalda el resultado de la prueba estadística realizada.

VI. CONCLUSIONES

Más allá de la conclusión estadística, un experimento como este requiere una interpretación clínica para ser útil. Además del conocimiento de técnicas y pruebas estadísticas, resulta vital que el investigador aplique su conocimiento del área de estudio para aceptar o descartar los resultados de un experimento de naturaleza aleatoria. En este caso se descarta la viabilidad de reemplazar las pruebas de glucosa sanguínea a través de punciones dactilares con un sensor de la concentración de glucosa en el fluido intersticial con un implante subcutáneo.

El metabolismo de la glucosa es un proceso muy dinámico que depende de muchas variables. Los cambios repentinos de la concentración dificultan la obtención de medidas precisas. De la misma manera, disponer solamente de mediciones puntuales esporádicas sin un historial con una elevada frecuencia de muestreo, el determinar tendencias (la glucosa ha ido en aumento significativo en la última media hora, por ejemplo) simplemente es imposible. Sumado a esto los fenómenos de difusión entre diferentes tejidos hacen que las concentraciones no sean iguales en todo momento lo cual es otra fuente de error la cual es inevitable (inherente a la medición). Dado el rechazo de la hipótesis nula, no es viable sustituir la medición dactilar. Sin embargo al estar normalmente distribuidas diferencias y conocerse un estimador para la media de las mismas, es posible utilizar los valores obtenidos con el medidor subcutáneo para observar las tendencias a lo largo de todo el día. También sería viable construir un intervalo de confianza para el valor real de la concentración de glucosa en sangre, dada la lectura intersticial.

Los sistemas de medición continua son una gran herramienta para el tratamiento de la diabetes mellitus. Sin embargo los medidores subcutáneos de la concentración de glucosa intersticial todavía están lejos de reemplazar al glucómetro convencional.

VII. REFERENCIAS

- [1] Daniel, W. W. (2). *Biostatistics : A foundation for Analysis in the Health Sciences*, volume 1. Wiley.
- [2] OMS (Organización Mundial de la Salud) (2016). Prevalencia de la diabetes y de los factores de riesgo conexos en México. 1, page 1.
- [3] R Core Team (2017). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- [4] Wickham, H. (2007). Reshaping data with the reshape package. *Journal of Statistical Software*, 21(12):1–20.
- [5] Wickham, H. (2009). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York.