

Estudio de modelos de predicción de hemoglobina en donantes

31 de agosto de 2014

Capítulo 1

Introducción

Desde los primeros experimentos de transfusión de sangre entre humanos del siglo XIX, y tras su papel decisivo en la Primera y Segunda Guerra Mundial [12], la medicina transfusional se ha convertido en una parte muy relevante de la medicina moderna. Por ello las donaciones de sangre se consideran actualmente un bien preciado en sanidad, desarrollándose tanto técnicas como protocolos para intentar aprovechar al máximo dichas donaciones y minimizar los riesgos tanto del donante como del receptor [26].

La hemoglobina en sangre de donantes es uno de los parámetros de mayor peso en las donaciones. Permitir la donación de una persona anémica sin duda agravaría su estado. De hecho, la anemia es la principal causa de rechazo actualmente. Pero un rechazo por anemia no implica que el donante se pierda, ya que los niveles de hemoglobina pueden oscilar significativamente a lo largo del tiempo. Así, un donante que haya sido rechazado por baja hemoglobina puede ser un donante perfectamente aceptable en otro momento.

Los donantes son citados periódicamente para realizar su donación. Si el día de su cita sus niveles de hemoglobina son ligeramente inferiores al límite, el donante ha de ser rechazado y citado otro día. Esto implica molestias en los donantes que, a pesar de su altruismo, pueden desistir tras sucesivos rechazos y perderse así donantes que podrían haber sido perfectamente válidos si se hubieran citado en otra ocasión [9, 13].

Con la finalidad de minimizar el número de rechazos por anemia, se han realizado múltiples estudios sobre diferentes factores que influyen en los niveles de hemoglobina [20, 29] y se han desarrollado algunos modelos para intentar predecir el nivel de hemoglobina concreto el día de la donación [22] o predecir directamente si una donación será satisfactoria o rechazada por baja hemoglobina [3]. Estos dos últimos modelos concretos han sido realizados y validados con donantes holandeses.

El primer objetivo de este trabajo consistirá en validar ambos modelos utilizando los datos de donaciones de 2009 a 2013 del Centro de Hemodonación de la Región de Murcia (CHRM). Tras ello, se generarán nuevos modelos con técnicas de aprendizaje computacional y predictores adicionales para intentar encontrar mejores modelos de predicción. Por último, se estudiará el uso práctico de estos modelos para intentar valorar si serían aplicables a la problemática real.

Capítulo 2

Materiales y Métodos

2.1. Descripción del conjunto de datos

Para realizar este trabajo se ha contado con los datos recogidos por el Centro de Hemodonación de la Región de Murcia (CRHM) de 2009 a 2013, consistentes en 318.803 ofrecimientos (visitas del donante al centro, que pueden terminar en donación o ser rechazadas) de un total de 79.549 donantes. Con todos ellos se ha realizado un filtrado estricto, eliminando ofrecimientos sin nivel de hemoglobina recogido y donantes con mediciones demasiado extremas, fuera del rango 20 - 8 mg/L, ya que se utilizan los valores de corte fijados por normativa europea [11] en 12,5 mg/L para mujeres y 13,5 mg/L en hombres. Tras el filtrado, los datos han quedado reducidos a 265.969 ofrecimientos de 67.627 donantes.

La distribución de donantes por sexo es bastante homogénea en el conjunto final de trabajo, contando con 32.810 mujeres y 34.817 hombres. Los ofrecimientos se distribuyen de manera similar, con algo más de ofrecimientos masculinos (151.313) que femeninos (114.656). En los resultados finales de los ofrecimientos es donde se empieza a encontrar diferencia entre sexos, siendo mayor la proporción de ofrecimientos que acabaron en donación en hombres (148.604 donaciones frente a 2.709 rechazos) que en mujeres (107.374 donaciones frente a 7.282 rechazos). En la figura 2.1 se muestran gráficamente los anteriores datos descritos.

2.2. Extracción de datos

Los datos de los donantes y donaciones fueron recogidos mediante la herramienta Hematos-IG, de la compañía Medinfo [21]. Los datos fueron extraídos ejecutando consultas SQL diseñadas para recoger los datos necesarios y lanzadas directamente sobre la base de datos de la aplicación. Posteriormente han sido tratados para poder utilizarlos con el software R [24] versión 3.1.1. Los métodos empleados para generar los nuevos modelos a partir de los datos forman parte del paquete `caret` [17].

2.3. Variables estudiadas

Se han realizado numerosos estudios intentando valorar el influjo de factores externos en los niveles medios de hemoglobina de la población [7, 20, 23, 27, 29]. Todos ellos parten

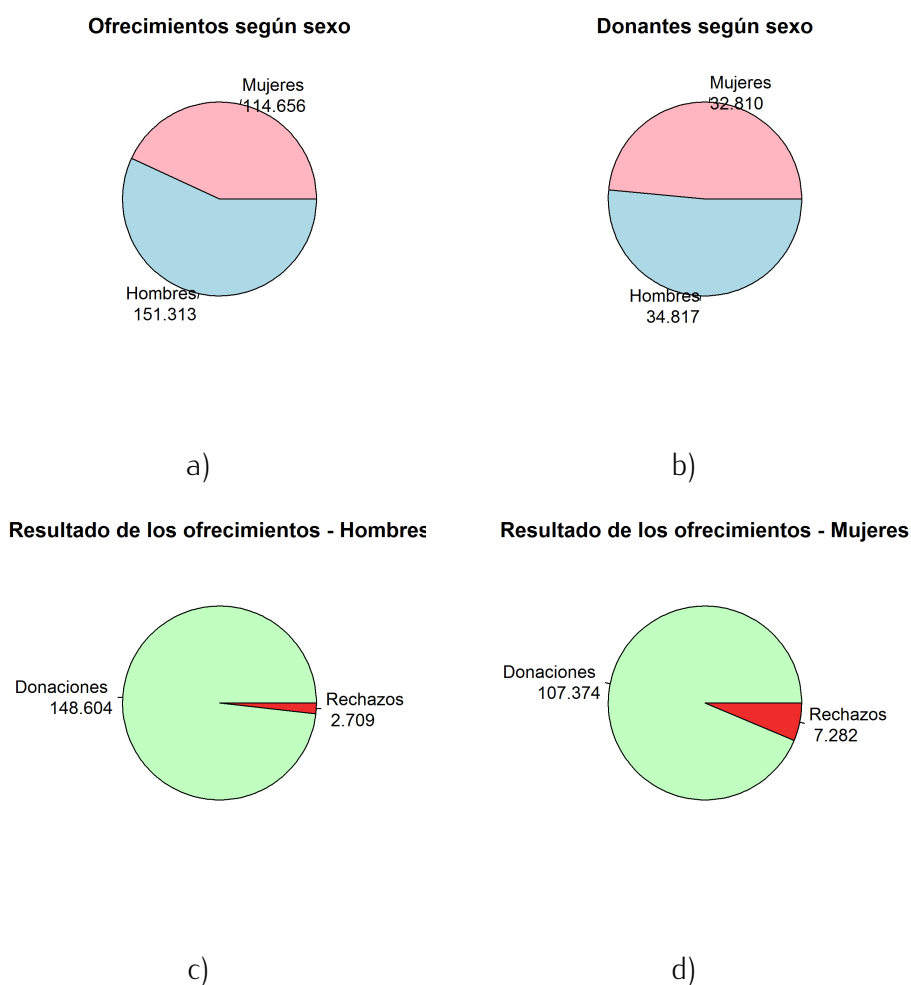


Figura 2.1: Estadísticas del conjunto de datos utilizado en el trabajo. En a) se muestran los ofrecimientos totales por género. En b) el número total de donantes por género. En c) y en d) las donaciones y rechazos finales por género.

de la premisa de que el género del donante es determinante en los niveles de hemoglobina, siendo en promedio más bajo en mujeres que en hombres. Las diferencias son tan grandes que incluso algunos trabajos proponen modelos distintos para ambos sexos [3],[22]. En este trabajo se seguirá también dicha premisa, proponiendo modelos distintos que, como se verá más adelante, están basados incluso en distintos predictores.

También la mayoría de los estudios tratan la relación entre la edad y la probabilidad de rechazo por baja hemoglobina [3, 20, 22, 27]. Los niveles de hemoglobina en hombres parecen decaer al aumentar la edad, aunque en mujeres suelen aumentar los rechazos en mujeres jóvenes y disminuir en mujeres de mayor edad [3], [22], lo que tiene su justificación en la menopausia.

La temperatura ambiente o la estación de año también se suelen relacionar con los niveles de hemoglobina [3, 22], siendo menores en los meses de verano y mayores en los meses de invierno. Para este trabajo, en lugar de tener en cuenta la estación del año como en otros modelos [3], se ha intentado precisar aún más y se ha calculado la temperatura media por día anual en Murcia, desde 2001 hasta 2011, para intentar correlacionarla con los niveles de hemoglobina en cada extracción. Lo deseable hubiera sido obtener la temperatura media

diaria real en el punto de extracción a partir de las distintas estaciones meteorológicas distribuidas por la región, pero la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET) dejó de hacer públicos los históricos de datos de manera gratuita en Noviembre de 2012. Esta media diaria de temperaturas se ha obtenido gracias a los datos recogidos por aficionados [1] antes de cierre de dichos servicios.

Algunos estudios recogen que unos de los mejores predictores para el nivel de hemoglobina son los niveles de hemoglobina registrados en extracciones previas [3, 22]. También se tienen en cuenta otros parámetros relativos al historial de donaciones, como el número de donaciones en los últimos años o el tiempo desde el último ofrecimiento. Todos estos datos también han sido utilizados en este trabajo.

Es también conocido desde hace mucho tiempo que el vivir en zonas de altitud elevada también suele implicar mayores niveles de hemoglobina en sangre [5, 18]. En nuestro estudio, los puntos de extracción de menor altitud serían todos los cercanos a la costa (Cartagena, San Javier, etc.) y entre los de mayor altitud se situarían algunos pueblos como Archivel (912 metros) o Zarzadilla de Totana (875 metros). Los datos de las principales ciudades y pueblos se han obtenido de la web oficial de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia [10], mientras que la altitud de las poblaciones más pequeñas y otros puntos de extracción (empresas, centros educativos, etc.) se ha obtenido gracias a la aplicación Google Earth [2].

Aunque el grupo sanguíneo no suele asociarse a los niveles de hemoglobina, se ha descubierto que las mujeres de grupo O tienen mayor tendencia a sangrados abundantes durante la menstruación, lo que indirectamente podría afectar a sus niveles de hierro y por tanto a sus niveles de hemoglobina en sangre. [19]. En este trabajo se ha incluido como posible predictor la pertenencia al grupo O. El factor rH también se registra, por lo que se ha añadido a los posibles predictores aunque en este último caso no se ha encontrado relación documentada alguna con la hemoglobina.

Existen otros muchos factores que se han relacionado con los niveles de hemoglobina pero que no han sido tratados en este trabajo por no disponer de datos suficientes para ello. Un mayor peso corporal, sobre todo en hombres, suele asociarse a unas mayores reservas de hierro y mayores niveles de hemoglobina en sangre [20], aunque su inclusión en los modelos predictivos (junto a la altura como Índice de Masa Corporal) no mejoran sustancialmente su precisión [3]. La etnia del donante también parece tener repercusión en sus niveles de hemoglobina [20], aunque también puede deberse a las condiciones sociales de dichas etnias en los lugares de estudio [23]. También los hábitos de vida como el deporte [6], la alimentación [8] o el tabaquismo [16, 28] se han relacionado con dichos niveles.

2.4. Modelos existentes

Se ha optado por probar dos modelos existentes sobre nuestro conjunto de datos, uno de regresión y otro de clasificación. El modelo de regresión elegido, propuesto por Nasserinejad et al. [22], consiste en un modelo de transición o modelo de datos de panel autorregresivo, que permite predecir el nivel de hemoglobina en base a datos del momento de la predicción como de mediciones previas. En concreto, usa la edad, estación del año y si hubo donación en el ofrecimiento previo (DPV), siguiendo la siguiente ecuación:

$$y_{it} = \alpha + \beta_1 Age_{it} + \beta_2 Season_{it} + \beta_3 DPV_{it} + \sum_{r=1}^q \gamma_r \left(y_{it-r} - (\alpha + \beta_1 Age_{it} + \beta_2 Season_{it} + \beta_3 DPV_{it}) \right) + \epsilon_{it} \quad (2.1)$$

donde y_{it} es la t -ésima observación del individuo i , α y $\beta_{1,2,3}$ son parámetros desconocidos, y_{it-r} es la respuesta de la r -ésima visita anterior y Age_{it-r} , $Season_{it-r}$, DPV_{it-r} son las covariables de dicha visita. Este modelo, validado sobre un conjunto de 16.158 donantes holandeses, consigue unos niveles de AUC de 0.83 en hombres y 0.73 en mujeres.

El otro modelo utilizado es el modelo de clasificación propuesto por Baart et al. [3], creado con donantes holandeses y validado posteriormente en donantes irlandeses [4], consistente en una regresión logística con la siguiente ecuación:

$$\log(P_X) = \beta_1 x_1 + \dots + \beta_i x_i + \beta_n x_n + \epsilon \quad (2.2)$$

Siendo cada x_i un predictor (edad, nivel de hemoglobina en la última visita, etc.), β_i un coeficiente que pondera los valores de dicha característica y ϵ un intercepto para compensar el conjunto de valores. Los factores que tiene en cuenta son la edad, la estación del año, el nivel de hemoglobina de la visita previa, la diferencia del nivel de hemoglobina en las dos visitas previas, el tiempo desde la última donación, el hecho de si hubo rechazo o no en la última donación, y el número de donaciones en los últimos dos años. Los detalles de los coeficientes y su aplicación se pueden encontrar en los anexos de Baart et al. [3]. Este modelo consigue, sobre un conjunto de 220.946 donantes, un AUC de 0.89 para hombres 0.84 para mujeres.

Para la validación de este modelo, al necesitar datos como las donaciones en los últimos dos años o la diferencia entre las dos donaciones anteriores, sólo se ha aplicado a los datos desde 2011 a 2013, y sólo a aquellos que tenían valores válidos para todos los predictores necesarios. Esto nos deja con 113.597 asistencias de las cuales 3.360 fueron rechazadas por bajo nivel de hemoglobina.

2.5. Modelos alternativos

Además de intentar validar los modelos previamente comentados, se han intentado desarrollar nuevos con técnicas pertenecientes a la inteligencia artificial y el aprendizaje computacional, contenidas en el paquete **caret** [17].

Una de las técnicas de más repercusión en los últimos tiempos han sido las llamadas máquinas de Kernel o Máquinas de Vectores de Soporte (SVM)[25], cuyo funcionamiento se basa en llevar los datos a un espacio de mayor número de dimensiones mediante la llamada función de kernel y realizar en ese espacio el aprendizaje. Dependiendo de la función de kernel k (ecuación 2.3) utilizada, se tiene un tipo de modelo u otro. Por lo general, se suele aplicar una transformación gaussiana, en nuestro caso implementada en el paquete **kernlab** [15] por la función **svmRadial**.

$$k(x, x') = \exp(-\sigma \|x - x'\|^2) \quad (2.3)$$

Otra de las técnicas de aprendizaje ampliamente extendidas es la clasificación por los k vecinos más cercanos. En este caso, partiendo de un conjunto de observaciones clasificadas, un nuevo elemento se considerará perteneciente a la clase mayoritaria en las k observaciones más cercanas a dicho elemento. En R se encuentra implementada en el paquete **MASS** mediante la función `knn` [31].

Otro tipo de técnicas, muy utilizadas debido a su expresividad, son los llamados árboles de decisión, que generan modelos con forma de árbol en el que el nuevo dato recorre los diversos nodos del mismo en función de sus características hasta llegar a un nodo hoja donde se le asignará una clase o un valor numérico. En concreto se utilizarán las funciones `rpart` [30] y `ctree` [14], que se diferencian en el criterio de creación de nodos: El primero intenta maximizar en cada nodo hoja el valor del estadístico R^2 , que intenta valorar la proporción del cambio en los datos que es explicado en el modelo. El segundo se basa en criterios estadísticos de correlación entre respuestas y covariables.

2.6. Proceso de generación de nuevos modelos

Con las cuatro técnicas antes descritas se han realizado modelos tanto de regresión como de clasificación para cada sexo. Tras dividir el conjunto de datos en un subconjunto de entrenamiento (60% de los datos) y en otro para validación, los datos se han agrupado en función de las visitas conocidas de cada donante, desde la primera visita sin datos previos hasta la novena visita o posteriores, con los datos de las ocho visitas previas. Cada uno de estos subgrupos tendrá distintos predictores: de un donante nuevo sólo se conocerá su edad, sexo, la temperatura media diaria y la altitud del punto de extracción. Para sucesivas visitas se tendrán los valores de estos predictores tanto para la nueva visita como para las anteriores, además de la hemoglobina medida en dichos ofrecimientos, si hubo o no donación finalmente y el tiempo transcurrido entre cada visita. Por tanto, de cada subgrupo de datos se desarrollarán 8 modelos, cuatro de regresión y cuatro de clasificación, cada uno con una técnica distinta, obteniéndose finalmente 72 modelos por sexo, 144 operaciones de modelado en total. En la figura 2.2 se muestra un esquema de los pasos seguidos.

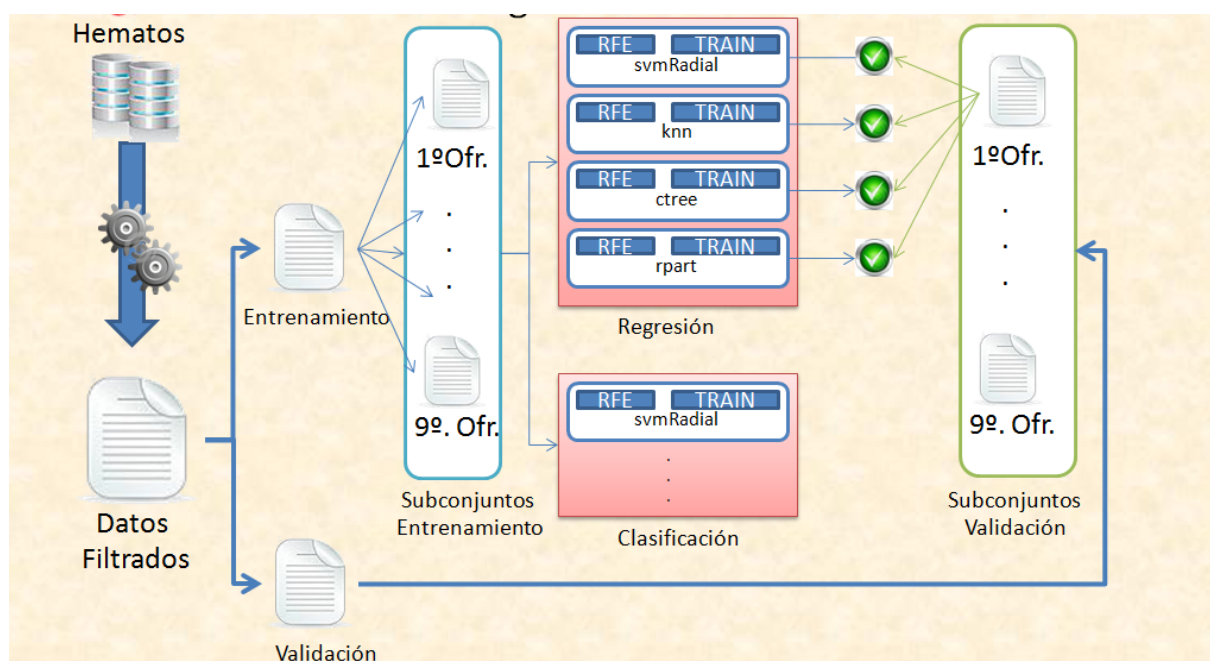


Figura 2.2: Proceso seguido para la generación de modelos. Tras extraer los datos de la base de datos de Hematos, se ha fraccionado en dos conjuntos, uno de entrenamiento y otro de validación. Cada conjunto se agrupa por datos de cada ofrecimiento, y sobre cada subconjunto se realizan los procesos de búsqueda de predictores relevantes (**rfe**) y entrenamiento del modelo (**train**). Posteriormente los modelos se validarán con el grupo de validación, también organizado en subgrupos por ofrecimiento.

Capítulo 3

Resultados

3.1. Validación de modelos existentes

Al aplicar los modelos evaluados se obtienen resultados similares a los publicados por sus autores. En el caso del modelo de transición [22], se obtienen errores cuadráticos medios entre 0.6 y 0.25 tanto para hombres como para mujeres, muy similar a los errores obtenidos por el creador del modelo, como se muestra en la figura 3.1. Los datos se muestran en mmol/L por ser la unidad utilizada en el artículo original.

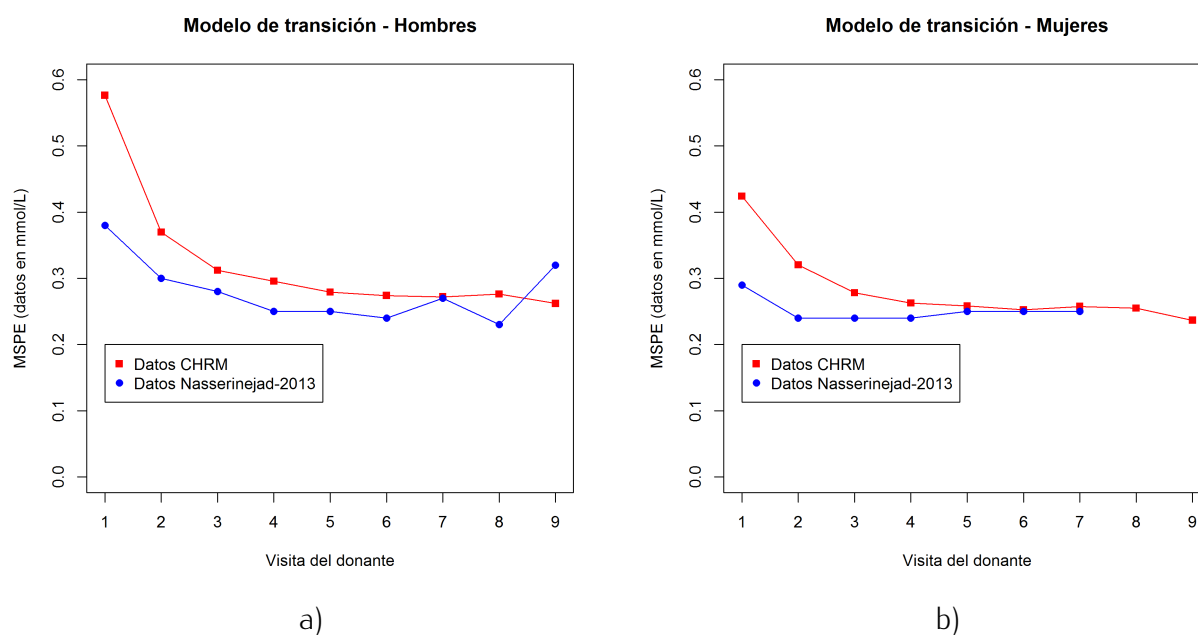


Figura 3.1: Error cuadrático medio del modelo de Nasserinejad et al. [22] con sus datos originales (en azul) y resultados al aplicarlo sobre nuestra población (en rojo), en hombres (a) y mujeres (b). Para su cálculo se han transformado las medidas a mmol/l para que fueran comparables a los resultados del artículo original

En cuando al modelo de regresión logística propuesto por Baart et al. [3], también se obtienen similares valores en la curva ROC, con un AUC de 0.906 hombres y 0.815 para mujeres, mejorando incluso los resultados en caso de hombres y empeorándolos en mujeres con respecto a los datos del artículo original.

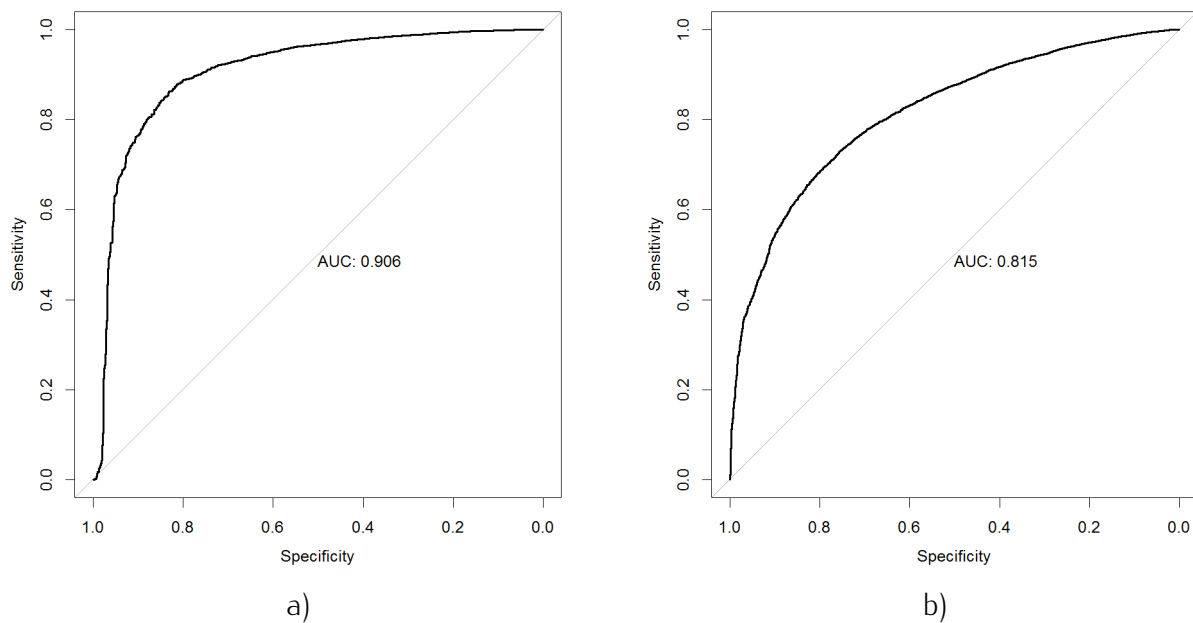


Figura 3.2: Curvas ROC del predictor elaborado por Baart et al. [3] al aplicarlo sobre hombres (a) o sobre mujeres (b)

3.2. Desarrollo de nuevos modelos

3.2.1. Preprocesamiento de los datos

Para los modelos desarrollados por las técnicas de K-vecinos y SVM se han normalizado y centrado los datos previamente. Todas las variables categóricas han sido transformadas a variables ficticias (dummy variables), generando una variable por factor con valor 0 o 1 dependiendo de si el factor está presente o no. Este paso es necesario ya que algunas de estas técnicas no pueden generar modelos de regresión si sus datos no son todos numéricos.

3.2.2. Selección de atributos

Tras el preprocesado de datos, se ha realizado una búsqueda de atributos tanto para los modelos de regresión como de clasificación. Para ello ha utilizado la función `rfe` del paquete `caret`, que realiza una eliminación de características recursiva. Este método comienza creando modelos con el total de los predictores y va eliminando uno en cada iteración y generando modelos con el resto. Realizando este procedimiento múltiples veces y midiendo los resultados de cada modelo obtenido selecciona finalmente el conjunto de atributos con los que ha generado el conjunto de modelos de menor error cuadrático medio, en caso de técnicas de regresión, o de mayor precisión en caso de técnicas de clasificación.

Los atributos elegidos por cada modelo y cada subconjunto de entrenamiento se muestran en las tablas 3.1 (modelos de regresión) y 3.2 (modelos de clasificación). Se aprecia claramente que la selección de atributos ha sido muy heterogénea, variando entre subconjuntos y modelos y no sólo entre sexos como era esperado. Esto puede ser debido al proceso estocástico de partición de los datos para generar los modelos de prueba, al proceso de selección de predictores utilizado y a las peculiaridades de cada subconjunto concreto. Para concretar

qué predictores utilizar en los modelos finales se han resumido los resultados de la selección en la tabla 3.3, indicando el número de veces que un predictor ha sido elegido por sexo y grupo.

Tal y como ocurría en los modelos validados se ratifica que el predictor más importante es el nivel previo de hemoglobina. En algunos casos incluso se selecciona como el único necesario en el caso de hombres por algunas técnicas. La edad, por otro lado, prácticamente no es utilizada en hombres salvo en ausencia de valor de hemoglobina previa (primera visita), mientras que en mujeres sí que selecciona como necesario en la mayoría de las ocasiones. La temperatura también es utilizada en hombres en algunos modelos de regresión, y más frecuentemente en mujeres. La altitud del punto de extracción se utiliza en la mayoría de los casos para la primera visita siendo menos utilizada cuando se dispone de información sobre visitas previas. En el caso de los modelos sobre mujeres, también el hecho de haber donado o no en los ofrecimientos previos y el tiempo entre ellos es utilizado en muchas ocasiones.

En base a los resultados obtenidos, para los modelos generados para hombres se han elegido como atributos tan solo el nivel de hemoglobina en visitas previas y la temperatura media diaria. La edad y la altitud se han añadido sólo en el caso de la primera visita. Como se muestra en la tabla anterior, el resto de atributos no es elegido ni en la mitad de las ocasiones. En el caso de los modelos de mujeres se han añadido a los anteriores la edad, el tiempo entre visitas previas y si se finalizó la donación en los ofrecimientos previos.

3.2.3. Modelos obtenidos

Los resultados obtenidos tras realizar los modelos y aplicarlos sobre los subconjuntos de validación se muestran en la figura 3.4, donde se incluye también los resultados obtenidos con los modelos previamente validados. Los modelos de regresión muestran comportamientos muy similares, con un mayor error en el primer ofrecimiento y disminuyendo este error en ofrecimientos posteriores donde se ya se tiene información sobre niveles previos de hemoglobina, el predictor más importante. En el caso de los modelos de clasificación, los modelos `svmRadial`, `knn` y `ctree` presentan unos valores similares de AUC, siendo los modelos generados con `ctree` los de mejor comportamiento e incluso superando ligeramente al modelo de referencia de Baart et al. [3]. Los modelos generados por `rpart` muestran en muchos casos un AUC de 0.5, debido a que no consiguen predecir como rechazo a ninguna de las observaciones del conjunto de validación.

3.2.4. Modelos con datos balanceados

El conjunto de datos está muy descompensado, en el sentido de que hay muy pocas instancias de una clase (rechazo por baja Hb) frente a la otra (donación correcta). Esto puede plantear problemas para las técnicas utilizadas, siendo probablemente la causa de los problemas de predicción de `rpart` en clasificación. Sin embargo, el trabajar con menor cantidad de datos puede ocasionar que los modelos no sean suficientemente generales. A pesar de ello, se ha intentado generar otro conjunto de modelos con los datos balanceados.

Para obtener estos datos se ha partido de cada subconjunto de entrenamiento y se han elegido tantas muestras de la clase mayoritaria como las existentes en la clase minoritaria. El 40% de las instancias han sido escogidas de las instancias con mayor y menor nivel de hemoglobina medido (20% y 20% respectivamente), mientras que el 60% restante se ha

Regresión - svmRadial																		
Hombres									Mujeres									
Ofrecimiento	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Edad	✓	✓								✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Temp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Altitud	✓	✓								✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
hB prev. ¹	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rechazo prev. ²	-					✓				-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
tdv. prev. ³	-									-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
dif. hB ⁴	-	-								-	-	✓		✓	✓	✓	✓	✓
grupo O	-									-	✓			✓	✓	✓	✓	✓
rH	-									-		✓		✓	✓	✓	✓	✓
D.U.A. ⁵	-				✓					-	✓			✓	✓	✓	✓	✓

Regresión - knn																		
Hombres									Mujeres									
Ofrecimiento	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Edad	✓								✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Temp.				✓	✓				✓			✓		✓				✓
Altitud	✓									✓								✓
hB prev. ¹	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rechazo prev. ²	-									-		✓	✓	✓	✓			✓
tdv. prev. ³	-									-		✓	✓	✓	✓	✓		✓
dif. hB ⁴	-	-								-	-							
grupo O	-									-								
rH	-									-								
D.U.A. ⁵	-									-								

Regresión - ctree																		
Hombres									Mujeres									
Ofrecimiento	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Edad	✓									✓	✓	✓		✓	✓	✓		
Temp.	✓				✓					✓	✓	✓						
Altitud	✓				✓					✓	✓							
hB prev. ¹	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rechazo prev. ²	-									-	✓	✓		✓				
tdv. prev. ³	-									-	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
dif. hB ⁴	-	-								-	-							
grupo O	-									-								
rH	-									-								
D.U.A. ⁵	-									-								

Regresión - rpart																		
Hombres									Mujeres									
Ofrecimiento	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Edad	✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	
Temp.	✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓		
Altitud	✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	
hB prev. ¹	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rechazo prev. ²	-	✓		✓		✓	✓	✓	✓	-			✓	✓	✓	✓	✓	
tdv. prev. ³	-	✓		✓		✓	✓	✓	✓	-			✓	✓	✓	✓	✓	
dif. hB ⁴	-	-	✓	✓		✓	✓	✓	✓	-	-		✓	✓	✓	✓	✓	
grupo O	-	✓		✓		✓	✓	✓	✓	-			✓	✓	✓	✓	✓	
rH	-	✓		✓		✓	✓	✓	✓	-			✓	✓	✓	✓	✓	
D.U.A. ⁵	-	✓		✓		✓	✓	✓	✓	-			✓	✓	✓	✓	✓	

1:Nivel de hemoglobina en ofrecimientos previos

2:Rechazo por baja hemoglobina en ofrecimientos previos

3:Tiempo entre cada ofrecimiento previo, en meses

4:Diferencia entre el último nivel de hemoglobina y el penúltimo

5:Donaciones realizadas en los últimos dos años

Cuadro 3.1: Atributos elegidos como predictores por cada algoritmo de regresión, tanto para hombres como para mujeres, según el subconjunto correspondiente al ofrecimiento del donante

Clasificación - svmRadial																		
Hombres										Mujeres								
Ofrecimiento	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Edad	✓									✓		✓					✓	✓
Temp.												✓						
Altitud												✓						
hB prev. ¹	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rechazo prev. ²	-									-		✓					✓	
tdv. prev. ³	-									-		✓						
dif. hB ⁴	-	-								-	-	✓						
grupo O	-									-		✓						
rH	-									-								
D.U.A. ⁵	-									-								

Clasificación - knn																		
Hombres										Mujeres								
Ofrecimiento	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Edad	✓		✓							✓							✓	✓
Temp.			✓							✓								✓
Altitud			✓															
hB prev. ¹	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rechazo prev. ²	-									-							✓	✓
tdv. prev. ³	-		✓							-					✓			
dif. hB ⁴	-	-								-	-							✓
grupo O	-		✓							-								
rH	-									-								
D.U.A. ⁵	-		✓							-								

Clasificación - ctree																		
Hombres										Mujeres								
Ofrecimiento	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Edad	✓									✓								
Temp.																		
Altitud																		
hB prev. ¹	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rechazo prev. ²	-									-								
tdv. prev. ³	-									-	✓							
dif. hB ⁴	-	-								-	-							
grupo O	-									-								
rH	-									-								
D.U.A. ⁵	-									-								

Clasificación - rpart																		
Hombres										Mujeres								
Ofrecimiento	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Edad	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Temp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Altitud	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓		✓	✓			✓	✓
hB prev. ¹	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rechazo prev. ²	-									-								
tdv. prev. ³	-	✓	✓			✓			✓	-	✓		✓	✓	✓	✓		✓
dif. hB ⁴	-	-	✓	✓		✓		✓	✓	-	-			✓				
grupo O	-		✓			✓				-	✓			✓				
rH	-									-				✓				
D.U.A. ⁵	-									-	✓			✓			✓	

1:Nivel de hemoglobina en ofrecimientos previos

2:Rechazo por baja hemoglobina en ofrecimientos previos

3:Tiempo entre cada ofrecimiento previo, en meses

4:Diferencia entre el último nivel de hemoglobina y el penúltimo

5:Donaciones realizadas en los últimos dos años

Cuadro 3.2: Atributos elegidos como predictores por cada algoritmo de clasificación, tanto para hombres como para mujeres, según el subconjunto correspondiente al ofrecimiento del donante

Resumen de selección de atributos																		
	Hombres									Mujeres								
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Ofrecimiento																		
Edad	8	3	2	2	1	2	2	2	2	8	4	5	4	5	5	5	6	5
Temp.	4	3	3	4	4	3	1	2	4	3	3	6	2	4	3	3	2	4
Altitud	5	3	2	1	3	2	1	2	2	5	3	2	2	3	2	2	3	3
hB prev. ¹	-	8	8	8	8	8	8	8	8	-	8	8	8	8	8	8	8	8
Rechazo prev. ²	-	1		1		2	1	1	1	-	2	4	3	4	3	3	5	3
tdv. prev. ³	-	2	2	1		2	1	1	2	-	4	2	5	5	6	5	3	3
dif. hB ⁴	-	-	2	2		2	1	2	2	-	-	2	1	3	1	2	2	1
grupo O	-	1	1	1		2	1	1	1	-	2	1	1	2	1	1	1	
rH	-	1		1		1	1	1	1	-		1	1	3	2	2	2	1
D.U.A. ⁵	-	1	1	1	1	1	1	1	1	-	2		1	3	2	2	3	1

1:Nivel de hemoglobina en ofrecimientos previos

2:Rechazo por baja hemoglobina en ofrecimientos previos

3:Tiempo entre cada ofrecimiento previo, en meses

4:Diferencia entre el último nivel de hemoglobina y el penúltimo

5:Donaciones realizadas en los últimos dos años

Cuadro 3.3: Número de veces que una característica ha sido elegida como predictor en la búsqueda de parámetros por modelo. En verde se muestran aquellos que se encuentran al menos en la mitad de los modelos, en amarillo aquellos que están en 2 o 3 modelos y en gris aquellos que están en 1 o ningún modelo.

elegido mediante un muestreo uniforme sin reemplazamiento sobre el resto instancias. De esta manera se pretende tener bien representados los límites del conjunto sin variar demasiado la distribución del mismo.

3.2.5. Generación de modelos con datos balanceados

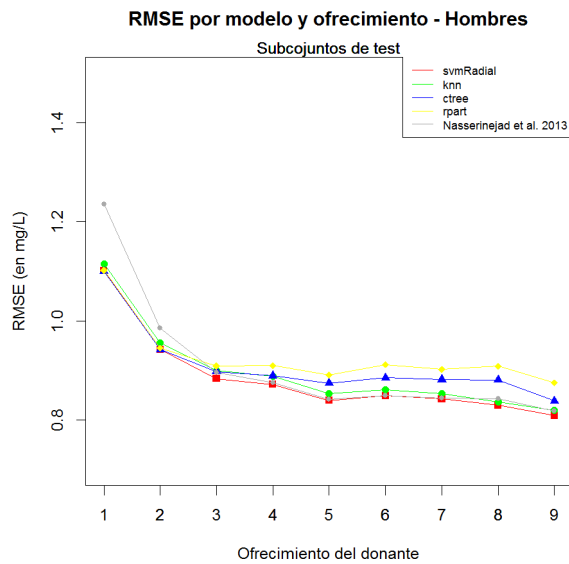
Los resultados de los modelos generados al aplicarlos al conjunto de validación se muestran en las gráficas 3.5. Como se observa, los errores obtenidos en los modelos de regresión son mayores que los de los modelos del conjunto completo, tal y como se esperaba. Sin embargo, en el caso de modelos de clasificación se han obtenido mejores resultados que en el caso de los modelos generados con el conjunto de datos al completo.

3.3. Aplicación de los modelos

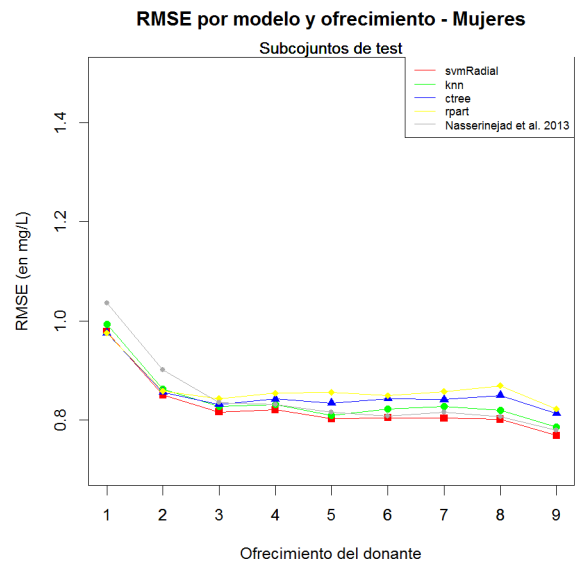
Los modelos comentados previamente pueden ser utilizados para predecir si el próximo ofrecimiento de un donante va a derivar en un rechazo por baja hemoglobina. Si utilizamos los puntos de corte habituales para predecir como rechazo o no los valores devueltos por los modelos de regresión, y asumimos la clase más probable como el resultado de los modelos de clasificación, se obtienen las figuras de aciertos y fallos mostradas en 3.6 para modelos de regresión y en 3.7 para los de clasificación. Como se aprecia en dichas gráficas, se acierta la mayoría de las donaciones satisfactorias porque, al ser la clase más dominante, es la respuesta mayoritaria de los modelos (en algunos casos, la única). Los rechazos por hemoglobina son rara vez predichos, fallando la mayoría de las ocasiones a pesar de los altos valores de AUC y precisión de los modelos.

Para el caso de los modelos balanceados se tienen resultados algo distintos. Aumentan los aciertos de rechazos por anemia pero a costa de disminuir en gran medida los aciertos de donaciones correctas. Los resultados se muestran en las figuras 3.8 y 3.9.

Modelos de regresión

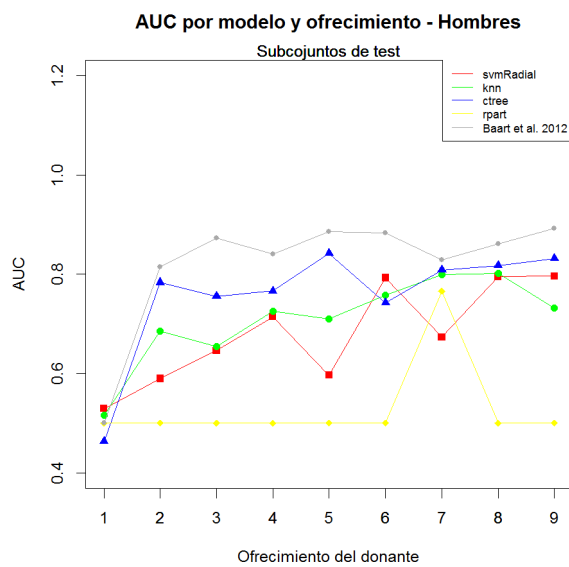


a)

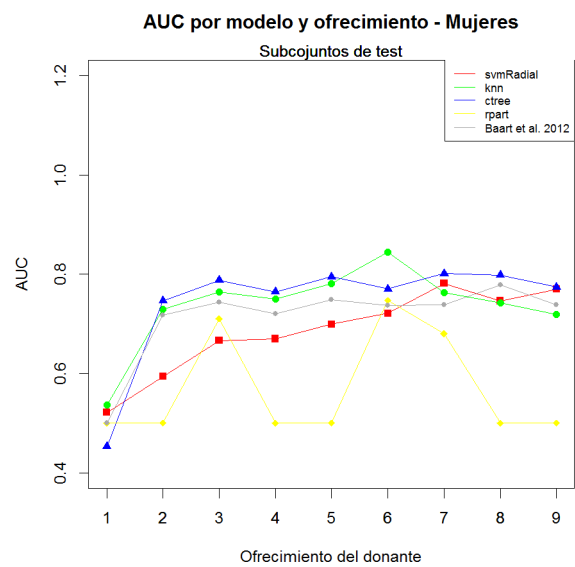


b)

Modelos de clasificación



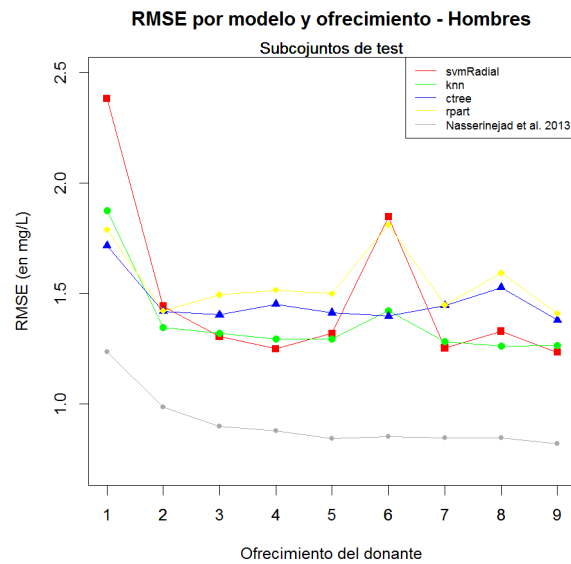
c)



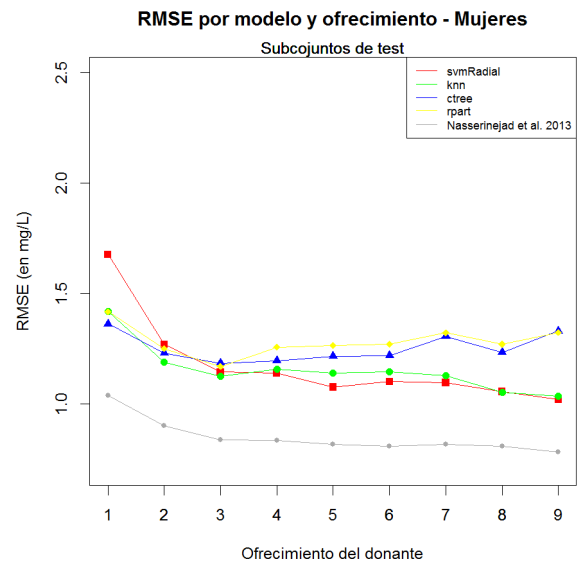
d)

Figura 3.3: Error cuadrático medio (a y b) y valores de AUC (c y d) para los modelos de regresión y clasificación respectivamente aplicados a los subconjuntos de datos de hombres (a y c) y mujeres (b y d). Se incluyen los resultados obtenidos de aplicar los modelos existentes previos.

Modelos de regresión - Subconjuntos balanceados

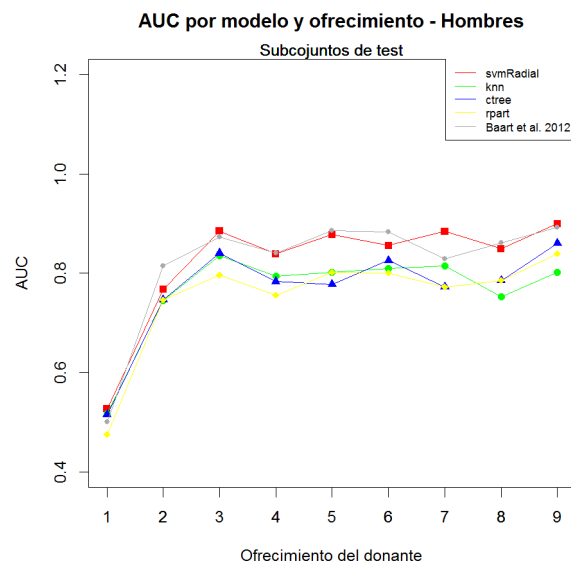


a)

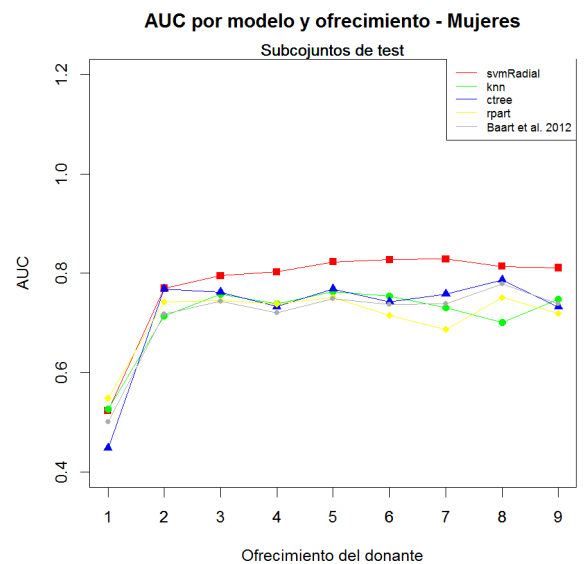


b)

Modelos de clasificación - Subconjuntos balanceados

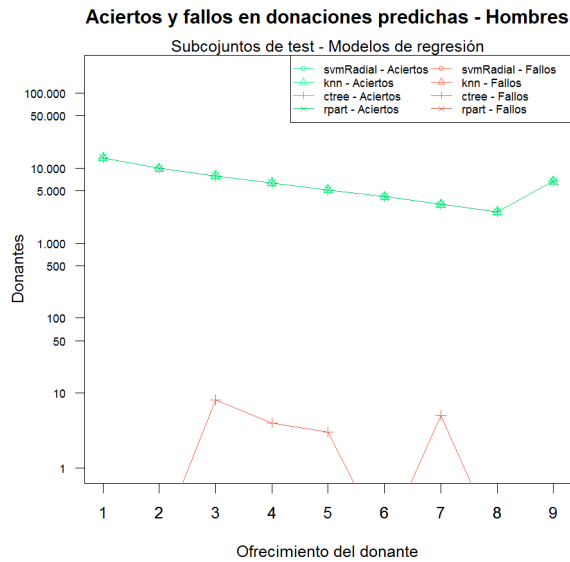


c)

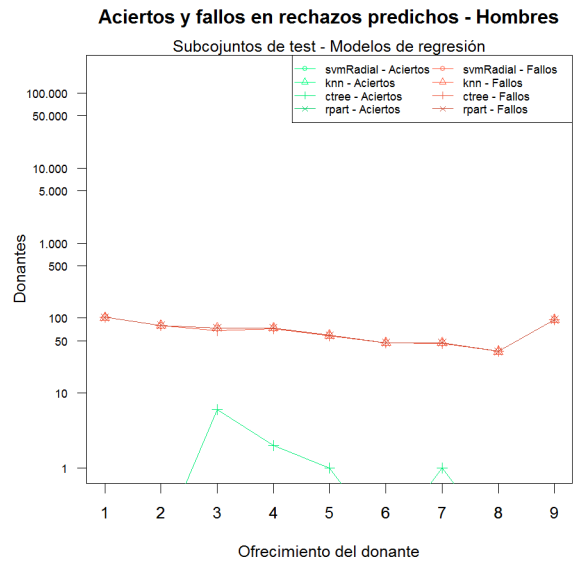


d)

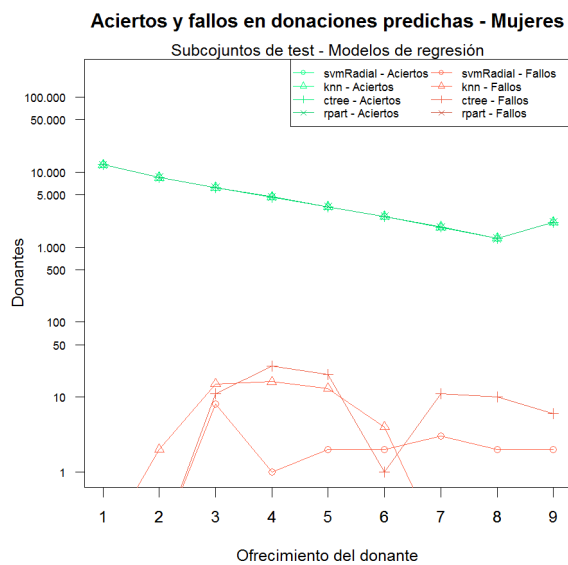
Figura 3.4: Error cuadrático medio (a y b) y valores de AUC (c y d) para los modelos de regresión y clasificación respectivamente aplicados a los subconjuntos de datos de hombres (a y c) y mujeres (b y d), esta vez con modelos obtenidos de subconjuntos balanceados. Se incluyen los resultados obtenidos de aplicar los modelos existentes previos.



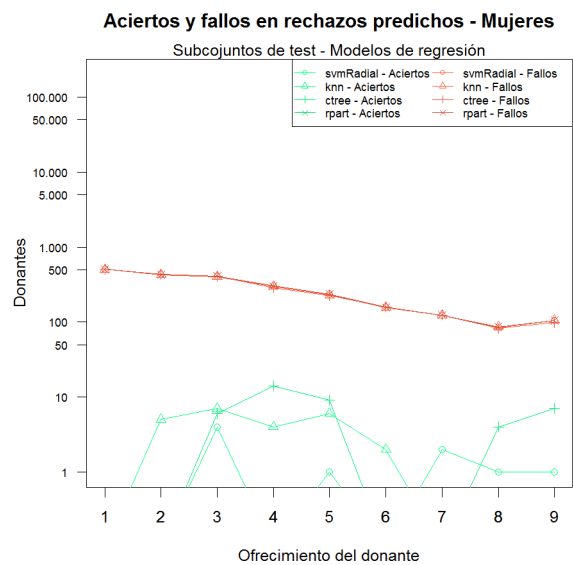
a)



b)

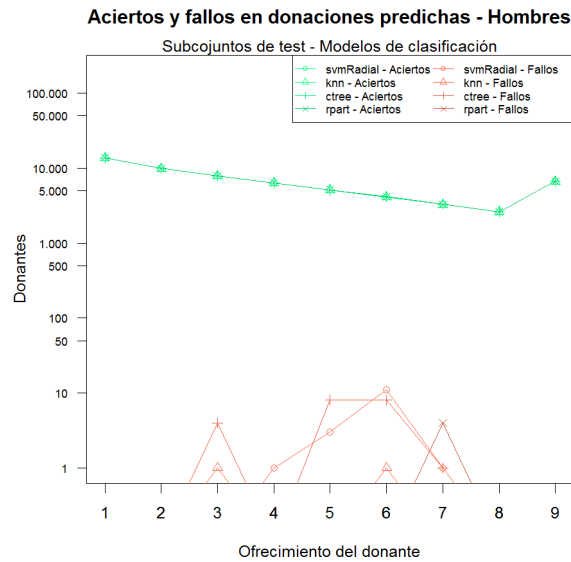


c)

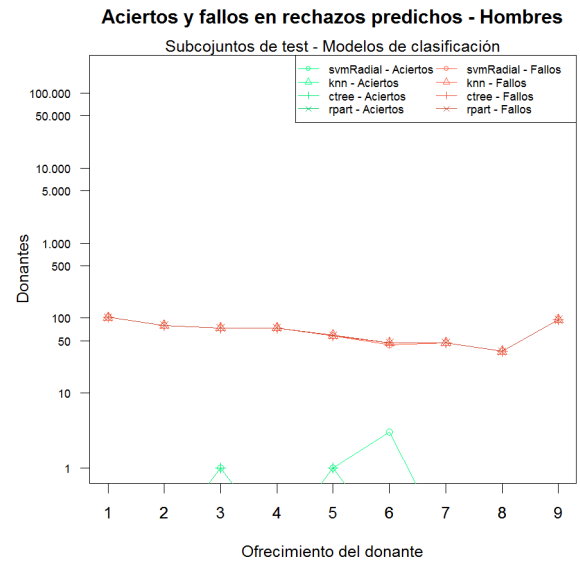


d)

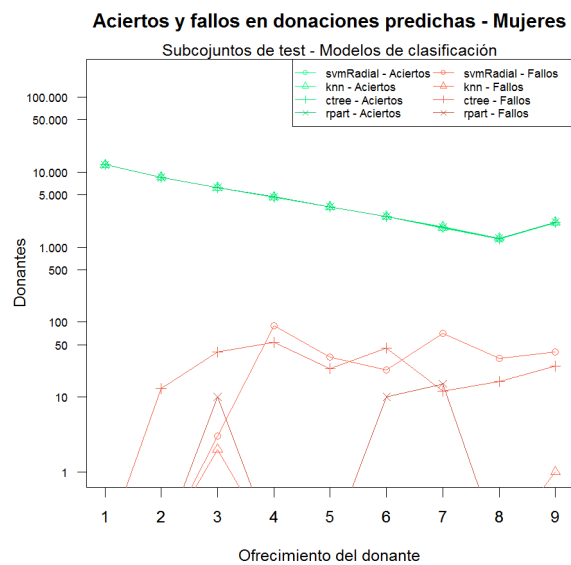
Figura 3.5: Aciertos y fallos de los modelos al intentar predecir si un ofrecimiento terminará en donación o rechazo para los modelos de regresión. La primera columna de gráficas muestra los aciertos y fallos a la hora de predecir donaciones satisfactorias, mientras que la segunda muestra aciertos y fallos al predecir rechazos por baja hemoglobina. Los ejes verticales están en escala logarítmica



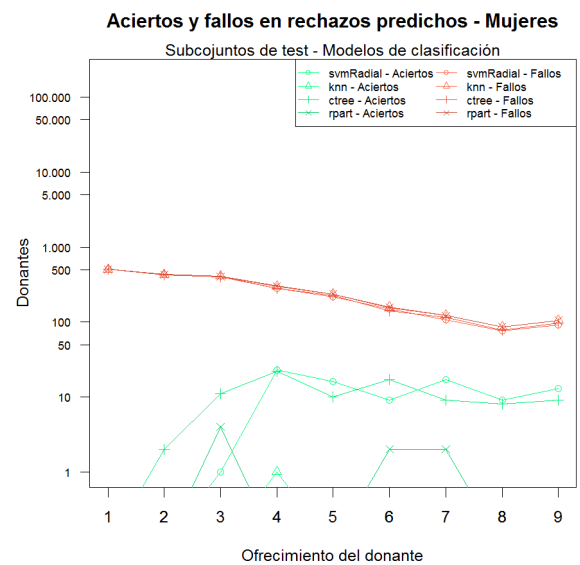
a)



b)



c)



d)

Figura 3.6: Aciertos y fallos de los modelos al intentar predecir si un ofrecimiento terminará en donación o rechazo para los modelos de clasificación. La primera columna de gráficas muestra los aciertos y fallos a la hora de predecir donaciones satisfactorias, mientras que la segunda muestra aciertos y fallos al predecir rechazos por baja hemoglobina. Los ejes verticales están en escala logarítmica

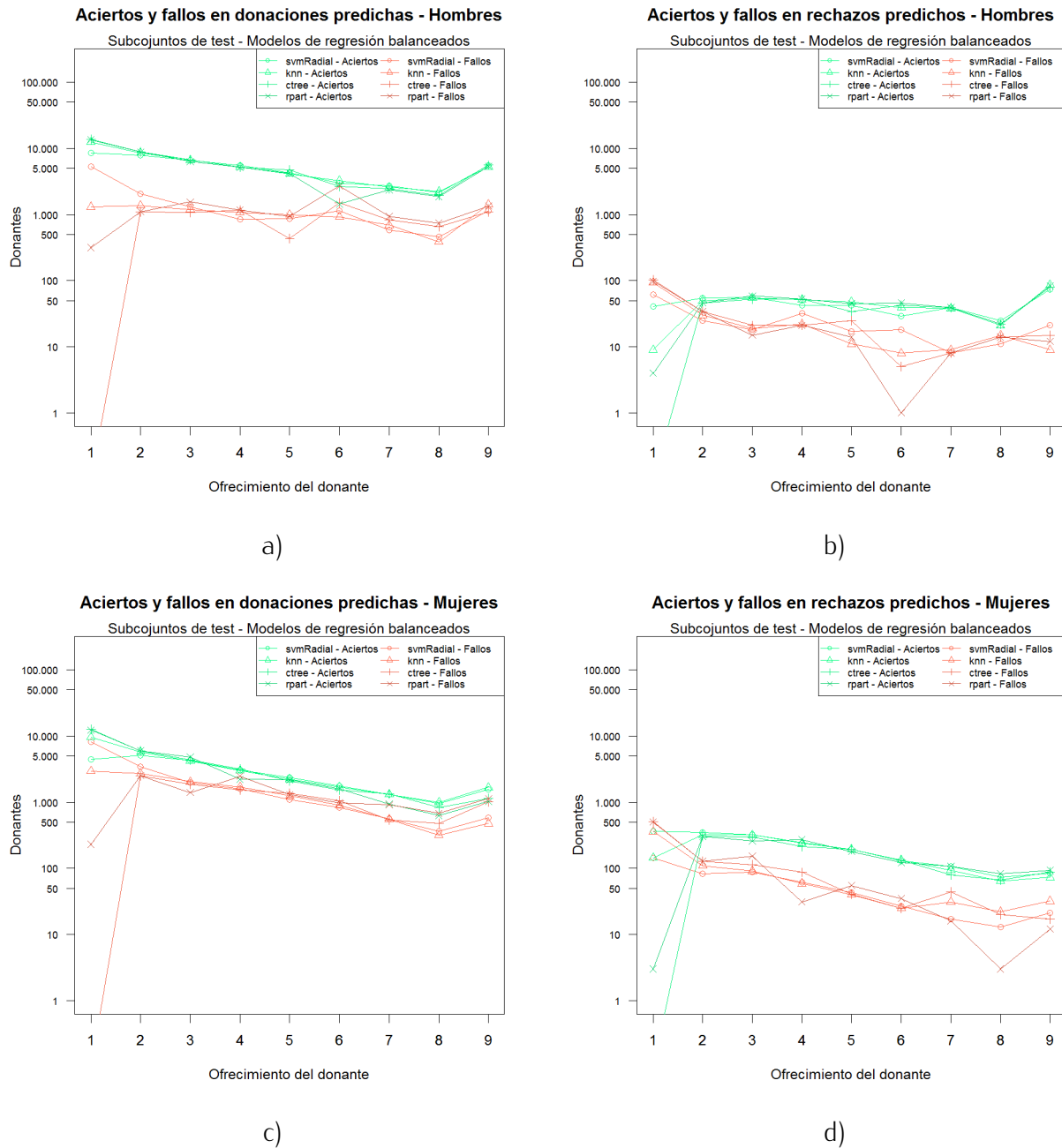
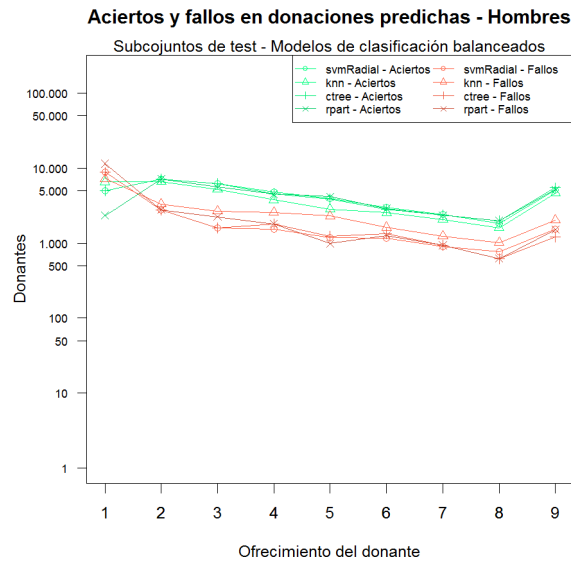
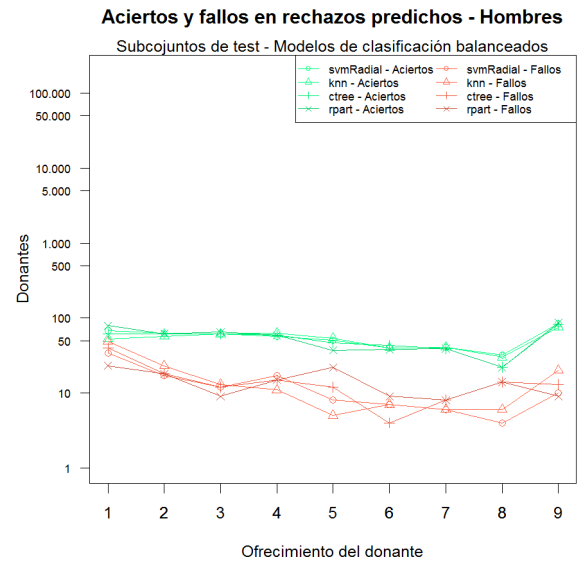


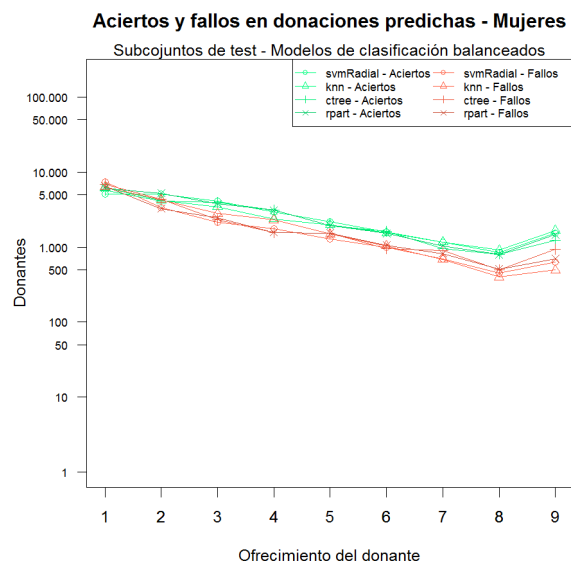
Figura 3.7: Aciertos y fallos de los modelos al intentar predecir si un ofrecimiento terminará en donación o rechazo para los modelos de regresión. La primera columna de gráficas muestra los aciertos y fallos a la hora de predecir donaciones satisfactorias, mientras que la segunda muestra aciertos y fallos al predecir rechazos por baja hemoglobina. Los ejes verticales están en escala logarítmica



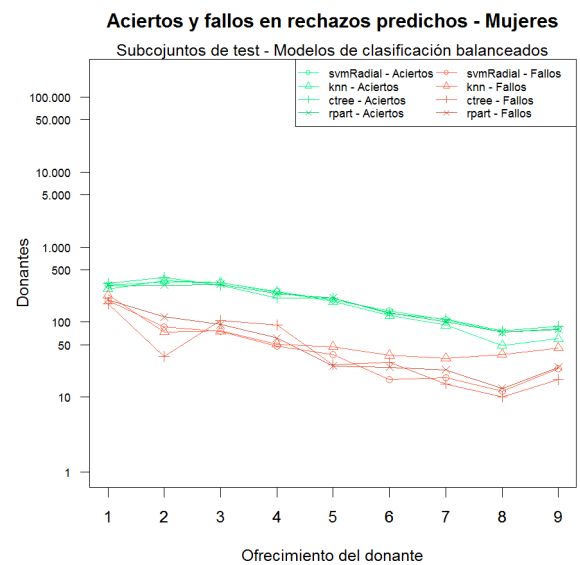
a)



b)



c)



d)

Figura 3.8: Aciertos y fallos de los modelos al intentar predecir si un ofrecimiento terminará en donación o rechazo para los modelos de clasificación. La primera columna de gráficas muestra los aciertos y fallos a la hora de predecir donaciones satisfactorias, mientras que la segunda muestra aciertos y fallos al predecir rechazos por baja hemoglobina. Los ejes verticales están en escala logarítmica

Capítulo 4

Conclusiones

Los rechazos circunstanciales de donantes por baja hemoglobina llevan tanto a la pérdida de donaciones como a la desafección de donantes perfectamente válidos, por lo que el predecir cuándo un donante va a encontrarse en su momento óptimo de donación es un problema de mucho interés actualmente, debido al continuo incremento de la demanda de la sangre donada y sus derivados. Los modelos previos existentes, desarrollados sobre donantes holandeses y validado uno de ellos sobre donantes irlandeses, han sido aplicados a nuestra población. Los resultados obtenidos son muy parecidos a los descritos en otras poblaciones.

Además, se han generado nuevos modelos con técnicas propias del aprendizaje computacional. Los modelos desarrollados generan niveles de predicción similares a los anteriormente validados. La temperatura media diaria y los niveles previos de hemoglobina se han mostrado como los predictores más determinantes en los modelos tanto en hombres como en mujeres, mientras que en estas últimas es necesario añadir la edad, si ha donado previamente y el intervalo entre donaciones.

El hecho de que el número de donaciones sea muy superior al de rechazos hace que los conjuntos de datos estén mal balanceados, lo que dificulta la creación de modelos con algunas técnicas, como se ha visto con `rfpart`. Para intentar solucionarlo se han creado modelos con conjuntos balanceados pero de mucho menor número de muestras. Los modelos de regresión resultantes han presentado peores resultados mientras que los de clasificación consiguen mejores valores de AUC que los generados con los conjuntos completos.

Sin embargo, todos estos modelos se han mostrado poco prácticos en su aplicación. Su alta tasa de acierto se debe principalmente a la descompensación de la población de estudio, donde la inmensa mayoría de los ofrecimientos termina en donación satisfactoria. Se aciertan pocos casos de rechazos por hemoglobina, pero sin embargo, puede que sean útiles para predecir el momento en el que más posibilidades tiene un donante de tener un nivel alto de hemoglobina. En el futuro sería interesante realizar una validación por expertos de los modelos obtenidos, así como una comparación estadística entre ellos (ANOVA, t-Test, etc.). También sería interesante la validación de los mismos en otra población mayor.

Parece quedar patente que, además de los factores típicos tenidos en cuenta (temperatura, altitud, edad) existen otros muchos que influyen en los niveles de hemoglobina de manera suficientemente drástica como para que sea muy complicado obtener un modelo válido sin ellos. En el futuro sería interesante valorar en qué grado influyen factores como la dieta y el estilo de vida, cuya influencia se ha recogido en varios trabajos, en los niveles finales de hemoglobina. Y, sobre todo, el hecho de que factores como el nivel previo de hemoglobina

sea tan determinantes hace pensar que otros factores propios del individuo (genética, características de los eritrocitos, enfermedades crónicas, etc.) sean mucho más determinantes que los factores ambientales a la hora de poder precisar los niveles de hemoglobina en sangre.

Bibliografía

- [1] datosclima.es -base de datos meteorológica-. [Online]. <http://datosclima.es/>. [Accedido: 15 de Junio de 2014].
- [2] *Google Earth*. [Online]. <https://earth.google.es/>, 10 2013. [Accedido: 17 de Junio de 2014].
- [3] A Mireille Baart, Wim LAM de Kort, Femke Atsma, Karel GM Moons, and Yvonne Vergouwe. Development and validation of a prediction model for low hemoglobin deferral in a large cohort of whole blood donors. *Transfusion*, 52(12):2559–2569, 2012.
- [4] A Mireille Baart, Femke Atsma, Ellen N McSweeney, Karel GM Moons, Yvonne Vergouwe, and Wim LAM Kort. External validation and updating of a dutch prediction model for low hemoglobin deferral in irish whole blood donors. *Transfusion*, 54(3pt2):762–769, 2014.
- [5] Cynthia M Beall, Gary M Brittenham, Kingman P Strohl, John Blangero, Sarah Williams-Blangero, Melvyn C Goldstein, Michael J Decker, Enrique Vargas, Mercedes Villena, Rudy Soria, et al. Hemoglobin concentration of high-altitude tibetans and bolivian ay-mara. *American Journal of Physical Anthropology*, 106(3):385–400, 1998.
- [6] John Beard and Brian Tobin. Iron status and exercise. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2):594s–597s, 2000.
- [7] Celso Bianco, Gary Brittenham, Ronald O Gilcher, Victor R Gordeuk, James P Kushner, Merlyn Sayers, Linda Chambers, Richard B Counts, Cheryl Aylesworth, George Nemo, et al. Maintaining iron balance in women blood donors of childbearing age: summary of a workshop. *Transfusion*, 42(6):798–805, 2002.
- [8] JH Brussaard, HA Brants, M Bouman, and MR Löwik. Iron intake and iron status among adults in the netherlands. *European journal of clinical nutrition*, 51:S51–8, 1997.
- [9] Brian Custer, Artina Chinn, Nora V Hirschler, Michael P Busch, and Edward L Murphy. The consequences of temporary deferral on future whole blood donation. *Transfusion*, 47(8):1514–1523, 2007.
- [10] Centro Regional de Estadística de Murcia. Distribución de la superficie según municipios, distancia a la capital y altitud. [Online]. <https://http://www.carm.es/econet/sicrem/PM7/sec4.html/>. [Accedido: 17 de Junio de 2014].

- [11] 15th ed. Strasbourg: Council of Europe European Committee (partial agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS). Recommendation No. R(95) 15. *European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*. 2009.
- [12] Paul LF Giangrande. The history of blood transfusion. *British Journal of Haematology*, 110(4):758–767, 2000.
- [13] D Halperin, J Baetens, and B Newman. The effect of short-term, temporary deferral on future blood donation. *Transfusion*, 38(2):181–183, 1998.
- [14] Torsten Hothorn, Kurt Hornik, and Achim Zeileis. Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework. *Journal of Computational and Graphical statistics*, 15(3):651–674, 2006.
- [15] Alexandros Karatzoglou, Alex Smola, Kurt Hornik, and Achim Zeileis. kernlab – an S4 package for kernel methods in R. *Journal of Statistical Software*, 11(9):1–20, 2004. URL <http://www.jstatsoft.org/v11/i09/>.
- [16] E KRISTAL-BONEH, P Froom, G Harari, and J Ribak. Seasonal differences in blood cell parameters and the association with cigarette smoking. *Clinical & Laboratory Haematology*, 19(3):177–181, 1997.
- [17] Max Kuhn. Building predictive models in r using the caret package. *Journal of Statistical Software*, 28(5):1–26, 11 2008. ISSN 1548-7660. URL <http://www.jstatsoft.org/v28/i05>.
- [18] Claude Lenfant, John Torrance, Eugenia English, Clement A. Finch, Cesar Reynafarje, Jose Ramos, and Jose Faura. Effect of altitude on oxygen binding by hemoglobin and on organic phosphate levels. *The Journal of Clinical Investigation*, 47(12):2652–2656, 12 1968. doi: 10.1172/JCI105948. URL <http://www.jci.org/articles/view/105948>.
- [19] Stefan Lethagen, Andreas Hillarp, Caroline Ekholm, Eva Mattson, Christer Halldén, and Britt Friberg. Distribution of von willebrand factor levels in young women with and without bleeding symptoms. influence of abo blood group and promoter haplotypes. 99(6):1013–1018, 2008. ISSN 0340-6245. URL <http://dx.doi.org/10.1160/TH07-06-0419>.
- [20] Alan E Mast, Karen S Schlumpf, David J Wright, Brian Custer, Bryan Spencer, Edward L Murphy, and Toby L Simon. Demographic correlates of low hemoglobin deferral among prospective whole blood donors. *Transfusion*, 50(8):1794–1802, 2010.
- [21] Medinfo International Hemoservice. Hematos II-G. <http://www.medinfo.fr/index.php/produits>. [Accedido: 20 de Abril de 2014].
- [22] Kazem Nasserinejad, Wim de Kort, Mireille Baart, Joost van Rosmalen, Emmanuel Lessaffre, et al. Predicting hemoglobin levels in whole blood donors using transition models and mixed effects models. *BMC medical research methodology*, 13(1):62, 2013.

- [23] C Oliveira, G Martins, B Custer, FA Proietti, ABF Carneiro-Proietti, and C Comini César. Hierarchical analysis of anaemia deferral in blood donor candidates: the individual in the population perspective. *Transfusion Medicine*, 21(6):371–377, 2011.
- [24] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014. URL <http://www.R-project.org/>.
- [25] Bernhard Schölkopf, Alexander Smola, and Klaus-Robert Müller. Nonlinear component analysis as a kernel eigenvalue problem. *Neural computation*, 10(5):1299–1319, 1998.
- [26] Aryeh Shander, Axel Hofmann, Hans Gombotz, Oliver M Theusinger, and Donat R Spahn. Estimating the cost of blood: past, present, and future directions. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 21(2):271–289, 2007.
- [27] BH Shaz, AB James, KL Hillyer, GB Schreiber, and CD Hillyer. Demographic variations in blood donor deferrals in a major metropolitan area. *Transfusion*, 50(4):881–887, 2010.
- [28] Tove Skjelbakken, Inger Marie S Dahl, Tom Wilsgaard, Bodil Langbakk, and Maja-Lisa Løchen. Changes in haemoglobin levels according to changes in body mass index and smoking habits, a 20-year follow-up of a male cohort. *European journal of epidemiology*, 21(7):493–499, 2006.
- [29] Graham A Smith, Sheila A Fisher, Carolyn Dorée, and David J Roberts. A systematic review of factors associated with the deferral of donors failing to meet low haemoglobin thresholds. *Transfusion Medicine*, 23(5):309–320, 2013.
- [30] Terry M Therneau, Elizabeth J Atkinson, et al. An introduction to recursive partitioning using the rpart routines. 1997.
- [31] W. N. Venables and B. D. Ripley. *Modern Applied Statistics with S*. Springer, New York, fourth edition, 2002. URL <http://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4>. ISBN 0-387-95457-0.