

UNIVERSIDAD NACIONAL
DE ROSARIO
FACULTAD DE CIENCIAS
ECONÓMICAS Y ESTADÍSTICA



UNR

TRABAJO PRÁCTICO ESTADISTICA NO PARAMETRICA

Integrantes:

Coveñas Zavaleta Cristian Nahuel

Cañizares María Inés

Roura Agustina

Octubre 2025

Introducción

La fibrosis hepática es un proceso en el que el hígado produce y acumula en exceso una sustancia llamada matriz extracelular, compuesta principalmente por colágeno. Este exceso genera una especie de “cicatriz interna” que altera el funcionamiento normal del órgano. Con el tiempo, la acumulación de colágeno y el ambiente inflamatorio que se forma pueden favorecer la aparición del carcinoma hepatocelular (HCC), la forma más común de cáncer de hígado. Las células estelares hepáticas (HSC) son las principales responsables de este proceso: cuando el hígado sufre algún daño, estas células se activan y comienzan a producir grandes cantidades de colágeno. Por eso, encontrar maneras de evitar o reducir esta activación es clave para prevenir o tratar la enfermedad hepática avanzada y el HCC.

En este trabajo buscamos evaluar el potencial antifibrogénico de una combinación de dos compuestos, Metformina y Ácido Lipoico, en células estelares hepáticas cultivadas en laboratorio. El objetivo es determinar bajo qué condiciones experimentales (medio basal, activación con suero fetal al 10% o activación con los compuestos) se produce una mayor o menor cantidad de colágeno en la superficie de las células, lo que refleja directamente su nivel de actividad fibrogénica. Además, analizamos cómo estas condiciones afectan la viabilidad celular y el grado de activación de las HSC.

Para ello, se trabajó con cuatro grupos de muestras independientes de células, cada uno sometido a un tipo distinto de medio de cultivo. La variable de interés mide la proporción de la superficie celular ocupada por gránulos de colágeno, lo que nos permite comparar de forma cuantitativa la respuesta entre grupos. Como no podemos asumir que los datos sigan una distribución normal y se busca una comparación de medianas entre varios grupos independientes, se optó por utilizar métodos estadísticos no paramétricos, que son más robustos y no requieren cumplir tantos supuestos. En particular, se aplicó la prueba de Kruskal–Wallis para detectar diferencias globales entre grupos, y pruebas de comparaciones múltiples para identificar cuáles tratamientos presentan diferencias significativas. Estos análisis nos permitirán evaluar con mayor precisión la eficacia de la combinación de Metformina y Ácido Lipoico como posible estrategia antifibrogénica.

Análisis descriptivo

Tabla 1: Resumen descriptivo de Superficie de Colágeno Sobre Superficie Celular por tratamiento

Tratamiento	N	Media	Mediana	Desvío Estándar	Mínimo	Cuartil 1	Cuartil 2	Máximo
SFB 1%	29	0.116	0.098	0.078	0.012	0.047	0.171	0.295
SFB 10%	17	0.224	0.215	0.086	0.115	0.171	0.259	0.448
SFB1%+MA	11	0.071	0.066	0.036	0.017	0.048	0.090	0.142
SFB10%+MA	28	0.051	0.048	0.017	0.025	0.041	0.058	0.099

El análisis descriptivo de la variable Superficie de Colágeno sobre Superficie Celular (SColSCel) mostró diferencias marcadas entre los tratamientos evaluados. El tratamiento SFB 10% presentó los valores medios y medianos más elevados (0.22), acompañado de la mayor variabilidad, lo que indica una mayor formación de colágeno y mayor dispersión entre las observaciones. En cambio, los tratamientos SFB10%+MA y SFB10%+IMA mostraron los valores más bajos de colágeno (0.07 y 0.05, respectivamente) y menor variabilidad, sugiriendo un efecto inhibitor sobre la formación de colágeno al incorporar metformina y/o ácido lipoico. El tratamiento SFB 1% presentó valores intermedios (media = 0.12), inferiores a SFB 10% pero superiores a los tratamientos combinados. En conjunto, los resultados indican que la combinación de SFB con metformina y ácido lipoico reduce de manera consistente la superficie de colágeno sobre las células.

Se generarán diagramas de caja para visualizar la distribución de la proporción de colágeno en cada grupo, permitiendo una comparación directa de la mediana, dispersión y asimetría entre los tratamientos.

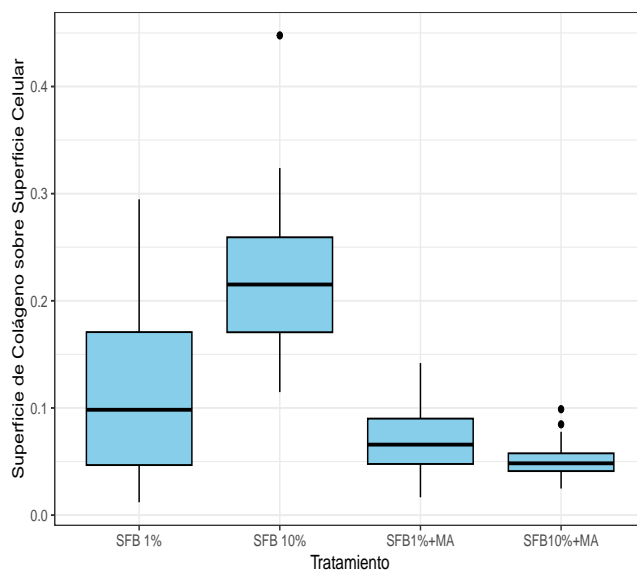


Figura 1: Distribución de Superficie de Colágeno sobre Superficie Celular por tratamiento

El análisis de la distribución de la proporción de superficie celular ocupada por colágeno muestra que las células tratadas con SFB 10% presentan la mediana más alta, seguida por SFB 1%. En contraste, los tratamientos combinados con metformina y ácido lipoico (SFB 1% + MA y SFB 10% + MA) presentan medianas más bajas y rangos intercuartílicos más estrechos, indicando que esta combinación reduce la acumulación de colágeno en comparación con SFB solo. Además, se observan algunos valores atípicos en todos los grupos, aunque la tendencia general indica que la presencia de metformina y ácido lipoico disminuye la proporción de colágeno.

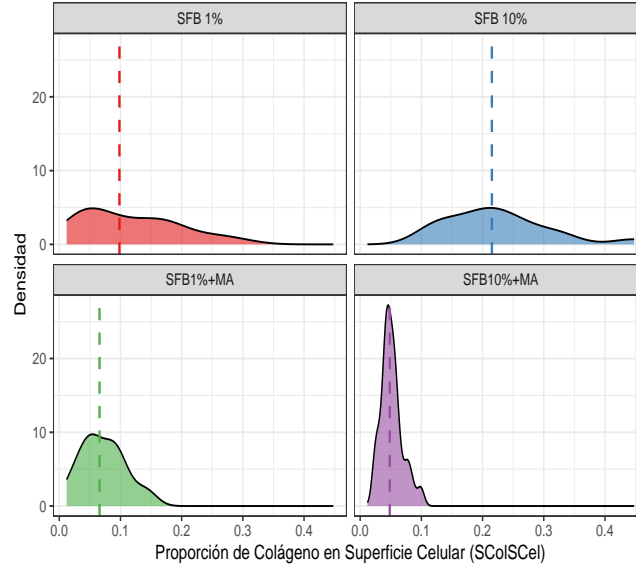


Figura 2: Distribución de la Proporción de Colágeno por Tratamiento

La Figura 2 sugiere que la aplicación de un test de normalidad no resulta apropiada, dado que la variable respuesta se presenta como una proporción. Además, la forma de las distribuciones para cada tratamiento muestra un claro alejamiento de la normalidad, con asimetrías visibles y posibles acumulaciones de valores en los extremos.

Análisis estadístico

Para evaluar la adecuación del supuesto de normalidad, se aplicó la prueba de Lilliefors de manera independiente a cada grupo de tratamiento. Los resultados mostraron valores de p superiores a 0.05 en todos los casos, por lo que no se rechazó la hipótesis nula de normalidad. No obstante, dado que la variable respuesta se expresa como proporción y que los gráficos de densidad evidencian distribuciones asimétricas, no resulta adecuado asumir normalidad. Por este motivo, se optó por emplear métodos no paramétricos para la comparación entre tratamientos.

Dado lo anterior, se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal–Wallis para evaluar si existían diferencias en la tendencia central de la proporción de colágeno en superficie celular (SColSCel) entre las distintas condiciones de tratamiento. Este enfoque se basa en los rangos de los datos y no requiere que las observaciones sigan una distribución normal, resultando apropiado para variables continuas acotadas entre 0 y 1.

Se planteó como hipótesis principal que la distribución de colágeno (fibrosis) no sería equivalente entre los cuatro tratamientos aplicados a las Células Estelares Hepáticas (HSC). Se esperaba, en particular, que la condición de activación fibrogénica (SFB 10%) generara una mediana de SColSCel significativamente mayor que el control (SFB 1%), y que la combinación con Metformina y Ácido Lipoico (SFB 10%+MA) mostrara un efecto reductor sobre la mediana de fibrosis inducida.

Los resultados del test de Kruskal–Wallis indicaron una diferencia altamente significativa entre los grupos ($H = 37.936$, $p < 0.0001$). Esto permite rechazar la hipótesis nula de igualdad de medianas y confirma que las condiciones de cultivo y la inclusión de los compuestos antifibrogénicos modifican de manera significativa la tendencia central de la actividad fibrogénica de las HSC.

Para identificar qué tratamientos se diferenciaban específicamente del control, se realizaron comparaciones múltiples mediante la prueba de Dunn con ajuste de Holm. El objetivo fue determinar cuáles condiciones generaban mayor o menor producción de colágeno en promedio.

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el control (SFB 1%) y los tratamientos SFB 10% y SFB 10%+MA ($p < 0.05$), mientras que no se detectaron diferencias significativas con el tratamiento SFB 1%+MA. Estos hallazgos sugieren que las condiciones asociadas a concentraciones más altas de SFB, especialmente combinadas con Metformina y Ácido Lipoico, inducen un aumento en la proporción de colágeno en superficie celular en comparación con el control, mientras que la combinación con SFB 1%+MA no genera cambios significativos.

Análisis de variabilidad

Para determinar cuáles condiciones generan mayor o menor variabilidad en la producción de colágeno, se evaluó la dispersión de la proporción de colágeno en superficie celular (SColSCel) entre los tratamientos. Dado que la variable respuesta es una proporción y no se cumple el supuesto de normalidad, se aplicó la prueba de Levene robusta basada en la mediana (Brown–Forsythe), la cual permite contrastar diferencias en la variabilidad de manera no paramétrica.

Los resultados de la prueba indicaron que existían diferencias significativas en la dispersión entre los grupos ($p < 0.0001$), lo que sugiere que existe evidencia muestral suficiente para afirmar que la variabilidad de SColSCel difiere en al menos uno de los cuatro tratamientos. Esto permite identificar cuáles condiciones generan una producción de colágeno más consistente y cuáles presentan mayor dispersión.

El análisis descriptivo mostró que SFB10%+MA presentó la menor variabilidad, indicando una producción de colágeno más consistente, mientras que SFB 10% mostró la mayor dispersión, reflejando mayor heterogeneidad en la respuesta de las células.