

Análisis de Datos Longitudinales

Licenciatura en Estadística

Universidad Nacional de Rosario

Año 2024

TRABAJO PRÁCTICO: Estudio de dos tratamientos para la Esclerosis Múltiple

Dado que usted realizó un curso de análisis de datos longitudinales, ha sido contactado por un grupo de investigadores del área de medicina para trabajar como consultor estadístico. Los investigadores han realizado un ensayo clínico para estudiar los efectos de dos medicaciones para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Y desean analizar los datos mediante un **modelo lineal mixto** para datos longitudinales.

I. Nociones generales sobre la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades más comunes del sistema nervioso central -cerebro, médula espinal y nervios ópticos. La EM es una afección inflamatoria desmielinizante, neurodegenerativa, crónica y no contagiosa del sistema nervioso central. La mielina es una materia grasa que aísla los nervios, actuando como la cobertura de un cable eléctrico y permitiendo que los nervios transmitan sus impulsos rápidamente. No existe cura y las causas exactas son desconocidas. Puede presentar una serie de síntomas que aparecen en ataques o que progresan lentamente a lo largo del tiempo. Se cree que en su génesis actúan mecanismos autoinmunes.

Las neuronas pierden parcial o totalmente su capacidad de transmisión, causando los síntomas típicos de adormecimiento, cosquilleo, espasmos, parálisis, fatiga y alteraciones en la vista.

No existe cura para la esclerosis múltiple. Sin embargo, se han encontrado varios medicamentos que son eficaces en su tratamiento, frenando el

desarrollo de la enfermedad y combatiendo los síntomas. Estos fármacos han demostrado, mediante extensos ensayos clínicos y por la práctica médica cotidiana tener un efecto beneficioso en:

- reducir en forma significativa la cantidad y severidad de las recaídas
- limitar la aparición de nuevas lesiones cerebrales
- disminuir la progresión de la discapacidad

Es importante tener en cuenta que dichos tratamientos actúan sobre el futuro, es decir que tendrán efecto a partir de su uso, y que no mejorarán los síntomas o secuelas previos a su empleo.

II. Materiales

Se realizó un estudio para investigar dos tratamientos para pacientes que sufren de esclerosis múltiple. Se reclutaron 150 pacientes que padecen la enfermedad, 75 de ellos fueron asignados de manera aleatoria para ser tratados con azatioprina solamente (grupo 1), y los otros 75 pacientes fueron asignados para recibir tratamiento con azatioprina más metilprednisona (grupo 2).

A cada uno de los participantes, se le midió una medida de autoinmunidad, AFCR, en el momento de iniciación del tratamiento (tiempo 0) y a los 3, 6, 9, 12, 15 y 18 meses después. Valores bajos de AFCR (cerca de 0) son evidencia de que la inmunidad está mejorando, lo cual está asociado con un mejor pronóstico de la enfermedad.

También se registró para cada paciente la edad al comienzo del estudio y una variable indicadora de si el paciente ha recibido o no tratamiento previo con algunas de las drogas consideradas en esta investigación (0=no; 1=sí).

Los datos están disponibles en el archivo `esclerosisMultiple.xls`. Cada una de las filas del archivo corresponde a una observación y las columnas del conjunto de datos son las siguientes:

Columna	Descripción
id	Identificación del paciente
mes	Tiempo en meses desde el comienzo del estudio
afcr	Medida de autoinmunidad (AFCR)
grupo	Tratamiento al que fue asignado el paciente
previo	Indicadora de tratamiento previo con las drogas consideradas en el estudio (0 = no; 1 = sí)
edad	Indicadora de la edad al inicio del estudio (0 = "<= 50 años", 1 = "> 50 años")

A partir de la inspección de la base de datos, se puede observar que la variable AFCR no está medida para todos los pacientes en todos los momentos de tiempo programados. Esto podría deberse a que los pacientes no asistieron a una de las consultas o bien debido a un error en la medición de AFCR, o bien a que el paciente falleció a causa de la enfermedad. En los primeros casos, los valores faltantes no están probablemente relacionados con los tratamientos a los cuales fueron asignados los pacientes. En el último caso, los investigadores deberían preocuparse por el hecho de que los registros de AFCR faltantes (debido al fallecimiento del paciente) estén relacionados con el tratamiento asignado. En este estudio, ninguno de los pacientes falleció durante el período de 18 meses de investigación, luego se puede suponer que los registros faltantes no están relacionados con el asunto bajo estudio.

III. Objetivos de la investigación

El objetivo primario de la investigación era determinar si la evolución de los niveles de AFCR a través de los 18 meses del estudio difiere entre los pacientes tratados solo con azatioprina y los tratados con la combinación azatioprina más metilprednisona.

Como investigaciones anteriores sugieren que el efecto del tratamiento puede variar con la edad del paciente y/o con el hecho de haber recibido tratamiento previo con alguna de estas drogas, los investigadores deseaban determinar si el efecto del tratamiento estaba asociado con estas características.

En particular se desea responder las siguientes cuestiones,

- ¿El nivel medio de AFCR antes de comenzar el tratamiento está asociado con la edad del paciente o el hecho de haber recibido tratamiento previo con esas drogas?
- ¿La tasa de cambio típica del nivel AFCR difiere entre ambos tratamientos?
- ¿La tasa de cambio del nivel medio de AFCR depende de la edad del paciente y/o el hecho de haber recibido tratamiento previo con alguna de estas drogas?
- Obtener estimaciones de la tasa de cambio promedio para cada grupo de pacientes.
- Con estos resultados ¿qué recomendaciones de tratamiento darías para pacientes con esclerosis múltiple?

IV. Presentación del trabajo

Como consultor estadístico, se le solicita realizar un análisis apropiado de los datos y exponerlos en forma de póster para presentar en un congreso, describiendo claramente el proceso de selección del modelo y dando respuesta a las cuestiones de interés. No debe faltar un comentario de la evaluación de los supuestos del modelo.

En el poster se deben exhibir:

- Un breve análisis exploratorio (sólo los gráficos indispensables para justificar los modelos propuestos)
- Un resumen del proceso de selección del modelo
- El modelo estimado
- Los resultados del análisis

La entrega del trabajo consta del poster (en formato digital) y una copia de los programas utilizados para el análisis de los datos incluyendo en el código una breve descripción de los resultados obtenidos.

Sugerencia: Para que se pueda presentar de manera sencilla, el poster debe ser una slide (google slide, power point o pdf) horizontal con tamaño de letra 16 o más.