

Constraste de métodos en el contexto de procesos de Aféresis

Lic. Noacco Rosende, Santiago J.

2 de julio del 2020

Resumen

En el presente reporte se analizan estadísticamente muestras de datos asociadas a dos métodos de aféresis distintos, uno vigente y otro novedoso. Las pruebas de hipótesis evidencian que el método novedoso emplea en promedio $1,53(\pm 0,11)$ procedimientos, en contraste con el vigente que emplea $2,61(\pm 0,08)$, por lo que el primero resulta un $42(\pm 5)\%$ más eficiente que el último. Además se demuestra que el método novedoso es un $33(\pm 9)\%$ menos tóxico que el método vigente, dado que emplea en promedio $452(\pm 57)$ ml de volúmenes de ACD y DMSO a diferencia de los $676(\pm 44)$ ml del método vigente. Por otro lado no se observan diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los pacientes entre ambos métodos. Finalmente se estima que el método novedoso provee un ahorro anual de $12300(\pm 4100)$ u\$.

1 Introducción

El presente reporte estudia la significancia estadística en los resultados de la implementación de dos métodos de aféresis en estudio. Nos referiremos al método estandarizado y vigente como al “Método Viejo”, el cual se basa en una estimación indirecta de la cantidad de partículas recogidas (de interés) durante la aféresis. Por otro lado, hablaremos del “Método Nuevo” en referencia al descripto en la tesis del doctor *Facundo Colombi*, el cual emplea una medida directa de la densidad de partículas. El estudio se lleva a cabo bajo la hipótesis de que ambos métodos, acotados por su propia incertidumbre, recogen durante la aféresis la misma cantidad de partículas.

Los resultados se expresan en tres secciones: el *Estudio de significancia* que se enfoca en ver si existe preferencia estadística de un método por sobre otro, el *Estudio de caracterización*

de la evolución de pacientes donde se analiza el impacto de los métodos en términos de la evolución clínica de los pacientes. Y finalmente, la *Estimación del ahorro* donde se calcula la ventaja económica de la implementación del método óptimo.

2 Métodos

El conjunto de datos se desglosa en dos pares de muestras por la naturaleza de los datos y la relevancia para el análisis. Se cuenta con un par de muestras asociadas al método de aféresis vigente, que en adelante se denomina “Metodo Viejo”, integrado por una muestra del proceso de aféresis y una segunda muestra de la evolución de los pacientes. De manera análoga se cuenta con un par de muestras con las mismas características especificadas previamente, pero para el método de aféresis novedoso que en adelante se denota “Metodo

Nuevo”.

Las muestras asociadas a la evolución de los pacientes se encuentran en el archivo **TRASPLANTE**. Para cada paciente se registró:

- su patología diagnosticada,
- la cantidad de días que estuvo internado,
- la cantidad de días que tuvo fiebre,
- la cantidad de días transcurridos hasta medir más de 500 glóbulos blancos en sangre,
- la cantidad de días transcurridos hasta medir más de 1000 glóbulos blancos en sangre,
- la cantidad de días transcurridos hasta medir más de 2500 plaquetas en sangre,
- la cantidad de días transcurridos hasta medir más de 5000 plaquetas en sangre.

Por otro lado, en el archivo **AFERESIS** se encuentran los datos asociados al proceso de aféresis para cada modelo. Para cada paciente se registró:

- la fecha de realización del procedimiento,
- el tipo de trasplante realizado,
- cuántas colectas se llevaron a cabo,
- el tiempo que requirió el procedimiento,
- el volumen de ACD,
- el volumen recogido,
- el volumen de DMSO,
- la cantidad de CMN,
- la cantidad de CD34,
- la catidad de volemias.

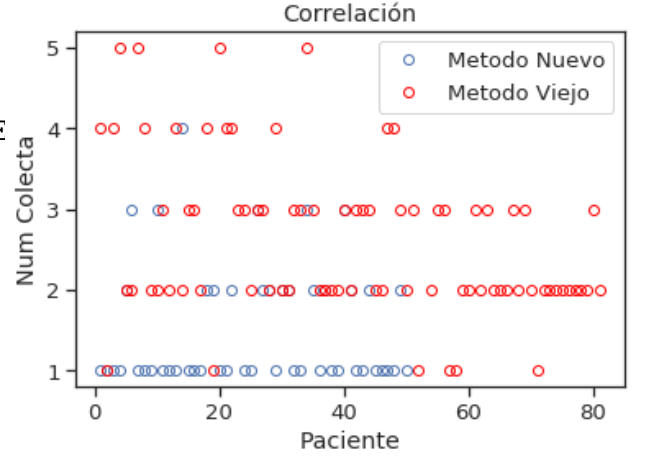


Figura 1: Correlación entre pacientes y la cantidad de procesos requeridos para el método nuevo (en azul) y para el método viejo (en rojo).

Estudio de independencia

Un paso necesario y previo a todo análisis es la comprobación de que las medidas de cada muestra son independientes entre sí. La forma más directa resulta en evaluar la correlación entre las medidas con la perspectiva de encontrar que estas están decorrelacionadas.

Tomando sin pérdida de generalización la cantidad de colectas como variable representativa de la adquisición de datos y al número de paciente como variable independiente, es posible ver (figura 1) la correlación de la muestra. Si bien se observa una tendencia de decorrelación, es posible ir más allá y determinar cuantitativamente la independencia. Para ello hace falta calcular la autocorrelación, dada por

$$G_r(i) = \frac{1}{N-i} \sum_j^{N-i} \delta x_j \delta x_{j+i} \quad (1)$$

$$\delta x_j = x_j - \langle x \rangle$$

con x la variable independiente, es decir el número de paciente, y N el tamaño de la muestra. Luego se debe estimar el “tiempo” medio de decorrelación τ ajustando la curva

$$f = a \exp(-t/\tau) + b, \quad (2)$$

a los datos. En este caso el rol del “tiempo” lo juega la variable independiente. En la figura 2

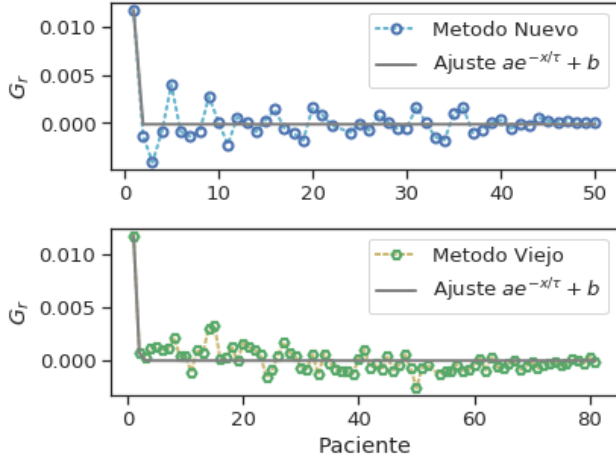


Figura 2: Autocorrelación entre medidas en función de los pacientes, para el método nuevo (arriba) y para el método viejo (abajo). En cada caso se estima el tiempo medio de decorrelación mediante el ajuste de (1), obteniendo $\tau = 0,012$ tanto para el método nuevo como para el viejo.

se muestran las autocorrelaciones para el método nuevo (arriba) y para el método viejo (abajo) con el ajuste correspondiente en cada caso. Los ajustes arrojan que tanto para el método viejo como el nuevo, la autocorrelación entre medidas posee un tiempo medio de decaimiento $\tau = 0.012$. Típicamente se toman alrededor de 5τ para asegurar la independencia, por lo que para estas muestras ese período resulta 0.06. La interpretación de este resultado es simple, dado que entre dos medidas cualesquiera consecutivas el período de decorrelación es menor a 1, podemos afirmar que las medidas están decorrelacionadas y por ende son independientes.

3 Resultados y análisis

En esta sección se muestra y analizan los resultados, en primer lugar para ver la calidad relativa entre los métodos. En segundo lugar se explora el impacto de los métodos en la evolución de los pacientes. Finalmente se realiza una estimación cuantitativa con carácter económico relativa entre los métodos.

Estudio de significancia

El contraste entre ambos métodos se puede lograr observando al menos dos magnitudes relevantes como ser el número de procesos requeridos y el volumen neto recolectado por cada método.

Primero se muestra en la figura 3 las distribuciones normalizadas de la cantidad de procedimientos requeridos por cada método. El

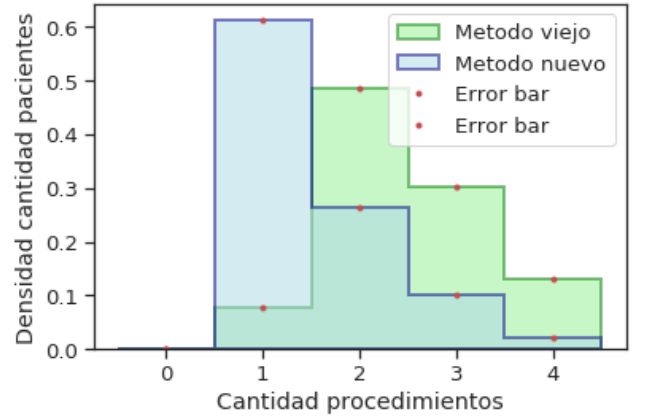


Figura 3: Distribución de densidad de cantidad de procesos para el método viejo (azul) y para el método nuevo (rojo).

método más eficiente será aquel que requiera de menos procedimientos para obtener la misma cantidad de partículas. Por lo tanto se desea probar la hipótesis de que el método nuevo requiere en promedio menos procedimientos que el método viejo. Sea μ_{new}^{proc} el valor medio de procedimientos de la muestra del método nuevo, y μ_{old}^{proc} el análogo para la muestra del método viejo. La hipótesis nula H_0^{proc} que se desea poner a prueba resulta:

$$\begin{aligned} H_0^{proc} : \quad & \mu_{new}^{proc} \geq \mu_{old}^{proc} \\ H_0^{proc} : \quad & \mu_{new}^{proc} - \mu_{old}^{proc} \geq 0, \end{aligned} \quad (3)$$

por lo que la hipótesis alternativa H_A^{proc} resulta:

$$H_A^{proc} : \mu_{new}^{proc} < \mu_{old}^{proc}. \quad (4)$$

Debido a que las muestras se obtuvieron de medidas independientes podemos afirmar que

la distribución de sus respectivas poblaciones puede ser descripta por una distribución Normal, con lo cual la prueba de hipótesis busca arrojar evidencia estadística de si las muestras pertenecen a la misma población o no. Dada la naturaleza de la hipótesis planteada corresponde llevar a cabo una prueba de hipótesis tipo t-test (o test de Student) a izquierda. Si se toma el nivel de significancia $\alpha = 0.01$ al realizarse la prueba se obtienen como resultado del test $t = -6.62$ y por ende un $p_{valor} = 9 \times 10^{-10}$. Dado que $p_{valor} < \alpha$ se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa, con lo cual las muestras pertenecen a poblaciones distintas. De esta manera el método nuevo requiere $\mu_{new}^{proc} = 1.53(\pm 0.11)$ procedimientos, mientras que el método viejo requiere $\mu_{old}^{proc} = 2.61(\pm 0.08)$ procedimientos; lo cual representa una disminución relativa de $42(\pm 5)\%$ a favor del método nuevo.

Se procede de forma análoga para estudiar el volumen neto recolectado por cada método. En la figura 4 se muestran las distribuciones normalizadas para cada muestra. En este caso

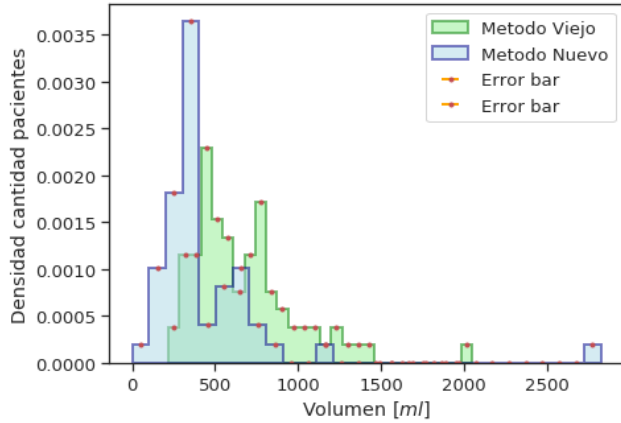


Figura 4: Distribución de densidad de volumen colectado para la muestra del método viejo (azul) y para la del método nuevo (gris). La incertidumbre calculada corresponde a la desviación estándar de la población.

la variable de estudio es nuevamente el valor medio, pero de la variable volumen, de tal forma que la hipótesis nula resulta:

$$H_0^V : \mu_{new}^V - \mu_{old}^V \geq 0 \quad (5)$$

y la hipótesis alternativa:

$$H_A^V : \mu_{new}^V < \mu_{old}^V. \quad (6)$$

Se toma como nivel de significancia $\alpha = 0.05$ y como resultado del $t - test$ se obtiene $t = -3.53$ y por ende un $p_{valor} = 6 \times 10^{-4}$. Dado que $p_{valor} < \alpha$ se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa. Por ende el método nuevo recoge en promedio $\mu_{new}^V = 452(\pm 57)$ ml mientras que el método viejo recoge en promedio $\mu_{old}^V = 676(\pm 44)$ ml, lo que implica una disminución relativa en favor del método nuevo de $33(\pm 9)\%$.

Estudio de caracterización de la evolución de pacientes

Para medir la evolución del paciente resulta conveniente observar los tiempos involucrados en la recuperación de glóbulos blancos y plaquetas, como también el período de internación neto. Dado que los valores iniciales de glóbulos blancos y plaquetas según la patología pueden fluctuar primero se muestra (ver figura 5) la distribución porcentual de los días de internación por patologías en ambas muestras. Dada

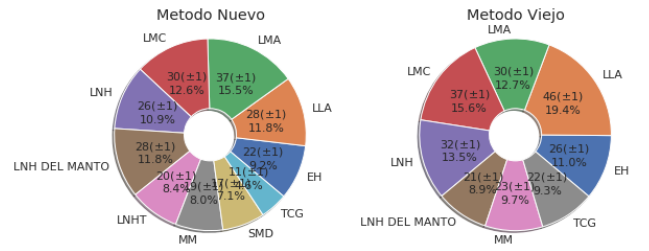


Figura 5: Distribución de las muestras según las patologías presentes para el método nuevo (izquierda) y para el método viejo (derecha). En el interior de cada región se muestra el valor promedio de eventos de dicha patología, y en porcentaje la fracción de la muestra que abarca esa patología.

la escasez de datos resulta imposible llevar a cabo un análisis profundo distinguiendo por patologías, no obstante es posible abordar un análisis global por muestra. Se procede de manera análoga a la subsección anterior, realizando pruebas de hipótesis para dilucidar significancia estadística en la diferencia de valores

medios en tiempos de recuperación. Tomando $\alpha = 0.05$ y definiendo las hipótesis nulas

$$H_0^{GB} : \mu_{new}^{GB} - \mu_{old}^{GB} > 0, \quad (7)$$

$$H_0^P : \mu_{new}^P - \mu_{old}^P > 0, \quad (8)$$

se obtiene en todos los casos $p_{valores} > \alpha$ (ver tabla 4), por lo tanto en todos los casos corresponde no rechazar la hipótesis nula. De esta manera no hay evidencia estadística de que las muestras pertenezcan a poblaciones distintas. El gráfico más representativo se muestra en la figura 6 donde se observa claramente que la curva de evolución es la misma para ambos métodos dentro de la incertidumbre. Por lo tanto no hay evidencia de que ninguno de los métodos tenga impacto directo en el tiempo de recuperación de los pacientes.

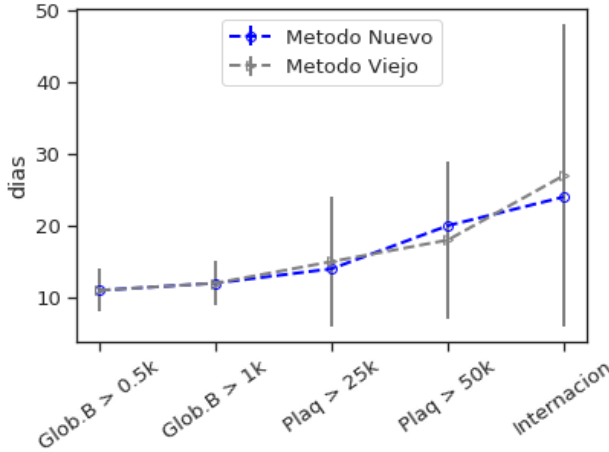


Figura 6: Tiempo de recuperación en función de la evolución de los pacientes.

Estimación de ahorro

El modelo para estimar el ahorro es coherente con el desarrollo presentado en las subsecciones anteriores, y resulta simplemente del cálculo de:

$$A = |\mu_N^{proc} - \mu_O^{proc}| \times \langle u \rangle \times \langle n \rangle, \quad (9)$$

donde hemos llamado A al ahorro anual, $\langle u \rangle$ al costo medio por proceso y $\langle n \rangle$ al

número medio de procesos realizados anualmente. Tomando $\langle u \rangle = 634(\pm 10)$ u\$ como la suma del costo de un kit de aféresis, un paquete de ACD de (600 ml) y los honorarios técnicos, se obtiene $A = 12325(\pm 4116)$ u\$.

4 Conclusiones

Tras realizar las pruebas de hipótesis descritas en la sección de resultados, se obtuvo que el Método Nuevo requiere en promedio un $42(\pm 5)\%$ menos de procedimientos que el Método Viejo. Además el Método Nuevo resulta menos tóxico debido a que emplea un $33(\pm 9)\%$ menos de volumen por colecta que el Método Viejo. Sobre la evolución de los pacientes se observa que ambos métodos se desempeñan de forma idéntica, al menos en términos de impacto en la evolución temporal.

Los beneficios del Método Nuevo por sobre el Viejo no se evidencian únicamente en una mayor eficiencia y calidad, sino que se reflejan en un ahorro económico anual entorno a los 12000 u\$.

Finalmente, cabe resaltar que resultaría interesante realizar un análisis por patología, sin embargo para tal fin haría falta tomar una muestra sustancialmente mayor.

Anexo

Variable	α	t	p_{valor}
μ^{proc}	0,01	-6,62	9×10^{-10}
μ^V	0,05	-3,53	6×10^{-4}
$\mu^{GB>0.5k}$	0,05	0,13	0,9
$\mu^{GB>1.0k}$	0,05	0	1
$\mu^{P>25k}$	0,05	-0,24	0,8
$\mu^{P>50k}$	0,05	0,61	0,5