Artículo original

Análisis de conglomerados usando la distancia Euclidiana en el comportamiento de linfocitos T CD4

Cluster analysis using Euclidean distance on CD4 T cell behavior

María de los Ángeles Salgado Jimenez[1*] https://orcid.org/0000-0003-3078-9156

Juan Pablo Acuña González [2] https://orcid.org/0009-0003-6029-6560

Joanico Morales Baltazar[3] https://orcid.org/0000-0001-5001

Villagómez Méndez Juan[2] https://0000-0001-8385-8624

[1] Hospital General Regional no. 1 Vicente Guerrero. México.

[2] Facultad de Matemáticas. Universidad Autónoma de Guerrero. México.

[3] Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Guerrero. México.

*Autor para la correspondencia: maria.salgadoj@imss.gob.mx

RESUMEN

Introducción: La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y su evolución a través de cuatro décadas (crónica) ha orillado a médicos a estudiar el comportamiento de los linfocitos TCD4 con ayuda ramas como la estadística y matemáticas.

Objetivo: Describir el comportamiento del conteo de linfocitos T CD4 en el tiempo a través del aprendizaje no supervisado.

Métodos: Estudio tipo cohorte retrospectiva, se realizó una búsqueda de cuantificaciones de linfocitos T CD4 continuas a través del periodo de estudio

establecido (2018-2022) en el expediente electrónico, en la presente investigación no se tuvo contacto con los pacientes.

Resultados: Existe un ascenso en los valores numéricos promedio de linfocitos T CD4 a lo largo del estudio y se empieza a estabilizar entre los grupos hacia un recuento sobre los 500 linfocitos, lo cual refleja un estado inmunológico bueno a través del tiempo.

Conclusión: Identificamos estabilidad en el seguimiento temporal, lo cual puede contribuir a un patrón de memoria por lo que sugerimos un análisis fractal extenso.

Palabras clave: vih; linfocitos tcd4; aprendizaje no supervisado.

ABSTRACT

Introduction: Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) and its evolution over four decades (chronic) has led doctors to study the behavior of TCD4 lymphocytes with the help of branches such as statistics and mathematics.

Objective: To describe the behavior of the CD4 T lymphocyte count over time through unsupervised learning.

Methods: Retrospective cohort type study, a search for continuous CD4 T lymphocyte quantifications throughout the established study period (2018-2022) was performed in the electronic file, in the present investigation there was no contact with the patients. **Results**: There is an increase in the average numerical values of CD4 T lymphocytes throughout the study and it begins to stabilize between the groups towards a count of over 500 lymphocytes, which reflects a good immune status over time.

Conclusion: We identified stability in temporal tracking, which may contribute to a memory pattern, so we suggest an extensive fractal analysis.

Keywords: HIV; T cd4 lymphocytes; unsupervised.

Recibido: 21/9/2023

Aceptado: 27/12/2023

Introducción

Aproximadamente existen 38,5 millones de personas que viven con el VIH a nivel mundial, ello conlleva la necesidad de estudiar el comportamiento de los linfocitos T CD4 en el tiempo, con la interacción de áreas como la estadística, matemáticas podemos generar un conocimiento más preciso que nos permita contribuir a la comunidad.

Para responder a ello se necesita definir métricas de distancia o similitud entre perfiles de expresión de cada conteo de linfocitos del paciente y usar esa métrica para encontrar agrupaciones de pacientes que sean más similares entre sí. Dada una métrica de distancia, se emplea una metodología para encontrar agrupaciones auto-similares. La agrupación es un procedimiento presente en cualquier campo que se ocupe de datos de alta dimensión, como lo es la información generada por biomarcadores dentro de un contexto clínico.

El comprender el comportamiento de los conglomerados a lo largo del tiempo, no sólo evaluarlo en el presente, nos proporciona las bases para futuras estimaciones numéricas, que generan ahorro al sistema de salud, así como un avance al área de la infectología.

Métodos

Estudio tipo cohorte retrospectiva, n=142 observaciones de una cohorte de pacientes que vive con VIH, durante el periodo 2018-2022. A través de coordenadas de información se encontraron valores atípicos en las muestras o identificar grupos de muestras que necesitan más puntos de datos. El análisis es

llevado a cabo en *R* (R Core Team 2022) y *R Studio* (Posit team 2023) para garantizar la reproducibilidad de resultados. Las tablas fueron producidas usando *kableextra* (Zhu 2021) y el reporte emplea *knitr* (Xie 2023) y *rmarkdown* (Allaire et al. 2023) para generarse. El flujo de trabajo utiliza la metodología del *tidyverse* (Wickham *et al.* 2019) para el manejo de datos, *magrittr* (Bache and Wickham 2022) para desarrollar líneas de fuga y la suite *tidymodels* (Kuhn and Wickham 2020) para presentar la modelación de manera integral.

Resultados

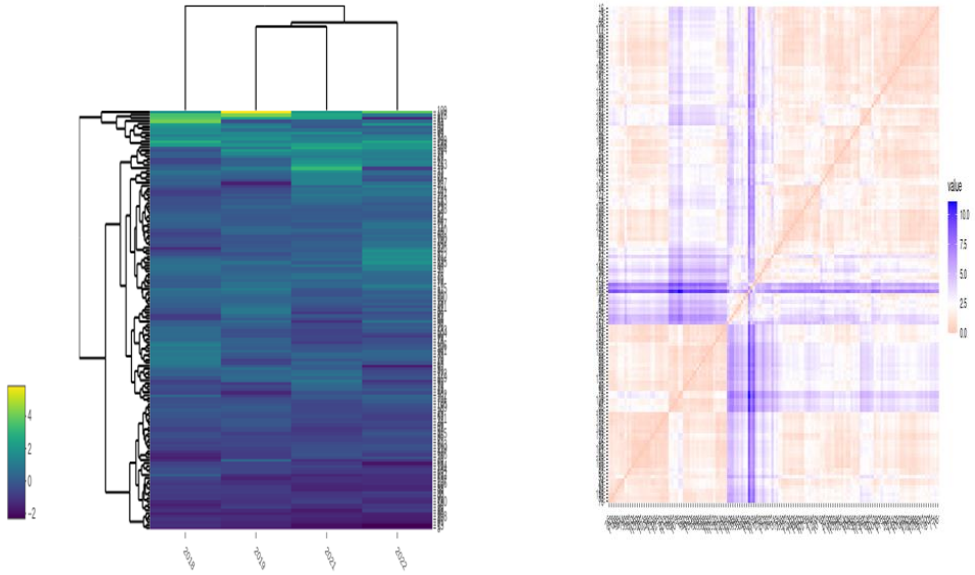
Visualización previa

Tabla 1- Recuento de linfocitos T CD4. Extracto de las primeras observaciones en donde podemos corroborar la estabilidad de los valores que traducen el buen estado inmunológico del paciente que vive con VIH a través del tiempo.

2018	2019	2021	2022
525	738	708	766
338	344	403	411
648	736	522	555
462	256	701	792
52	8	55	74

Fuente: Base de datos del conteo de linfocitos T cd4 de personas que vive con VIH en Guerrero.

Una primera visualización (Figura 1 izquierda) se puede realizar con *heatmaply* (Galili *et al.* 2017) de la librería homónima que permite realizar agrupaciones tanto de variables como de observaciones.



Fuente: Base de datos de conteo de linfocitos T cd4 de personas que viven con VIH.

Fig.1- Mapa de calor para agrupaciones tanto de variables (dendograma superior) como de observaciones (dendograma en el lateral) y Matriz de distancias (estandarizadas).

Otra forma de ver las relaciones entre individuos es calcular su matriz de distancias, indicando el tipo de métrica. Se trabaja con la distancia de Euclidena para visualizar estas relaciones.

Cuadro 1- Distancia Euclideana para recuento de linfocitos T CD4. Extracto de la primera observación vs las siguientes diez observaciones. Cuadro 1.

Distancia: 1.7098398, 1.5035327, 2.4954613, 3.2225684, 3.6795326, 1.3228657, 1.7740600, 3.3759662, 1.7382425, 0.5694052.

Fuente: Base de datos del conteo de linfocitos T cd4 de personas que viven con VIH en Guerrero.

La visualización de la matriz de distancias se puede llevar a cabo utilizando la librería *factoextra* (Kassambara and Mundt 2020) como lo muestra la Figura 1 derecha.

Algoritmo k-medias

La implementación de la algorítmica no supervisada en esta sección sigue fuertemente el estilo de modelación en (Álvarez Liébana, n.d.) y (Amat Rodrigo, n.d.). Con esta base de datos se calculó la distancia euclidiana para encontrar el comportamiento de las observaciones a lo largo del tiempo y poder agrupar en conglomerados a través del algoritmo de k-medias. Este algoritmo busca agrupar las observaciones en k grupos de tal forma que cada conglomerado minimice la suma de cuadrados de las distancias de cada observación al centro del conglomerado.

La fórmula para calcular la distancia de Euclidiana se define como

$$D \quad = \sqrt{(x-\mu)'(x-\mu)},$$

Donde *D representa el valor calculado de la distancia, x es el vector de observaciones,* μ *es la media de las observaciones.*

La métrica de distancia es simplemente una medida de cuán similares son las expresiones entre sí. Hay muchas opciones para las métricas de distancia y la elección de la métrica es bastante importante para la agrupación. Por ejemplo, se cuenta con observaciones de 142 pacientes de 2018 a 2022, y como se muestra en la Tabla 3, se desean encontrar similitudes en función de sus recuentos de T CD4 durante el periodo de estudio.

En la tabla 2 las columnas muestran los centroides, el tamaño, la suma de cuadrados y la etiqueta para cada clúster.

Tabla 2- Agrupación por k-medias.

2018	2019	2021	2022	Tamaño	Suma cuadrados	Etiqueta
1.6311	1.6361	1.58954	1.0475	18	106.3564	1
0.0769	0.0789	0.1414	0.2862	82	105.7133	2
-0.8493	-0.8553	-0.9574	-1.0078	42	39.0635	3

Fuente: Base de datos del conteo de linfocitos T cd4 de personas que viven con VIH.

La Tabla 2 devuelve métricas del modelo. Una de ellas es la suma de cuadrados total dentro del conglomerado que se busca minimizar al realizar el conglomerado de k-medias. Para verificar la bondad de ajuste se toman en cuenta la suma de cuadrados dentro de cada conglomerado y entre los conglomerados, así como la suma de cuadrados totales.

En la tabla 3, las columnas muestran la suma de cuadrados totales, la suma de cuadrados totales dentro de cada clúster, la suma de cuadrados entre conglomerados y el número de iteraciones.

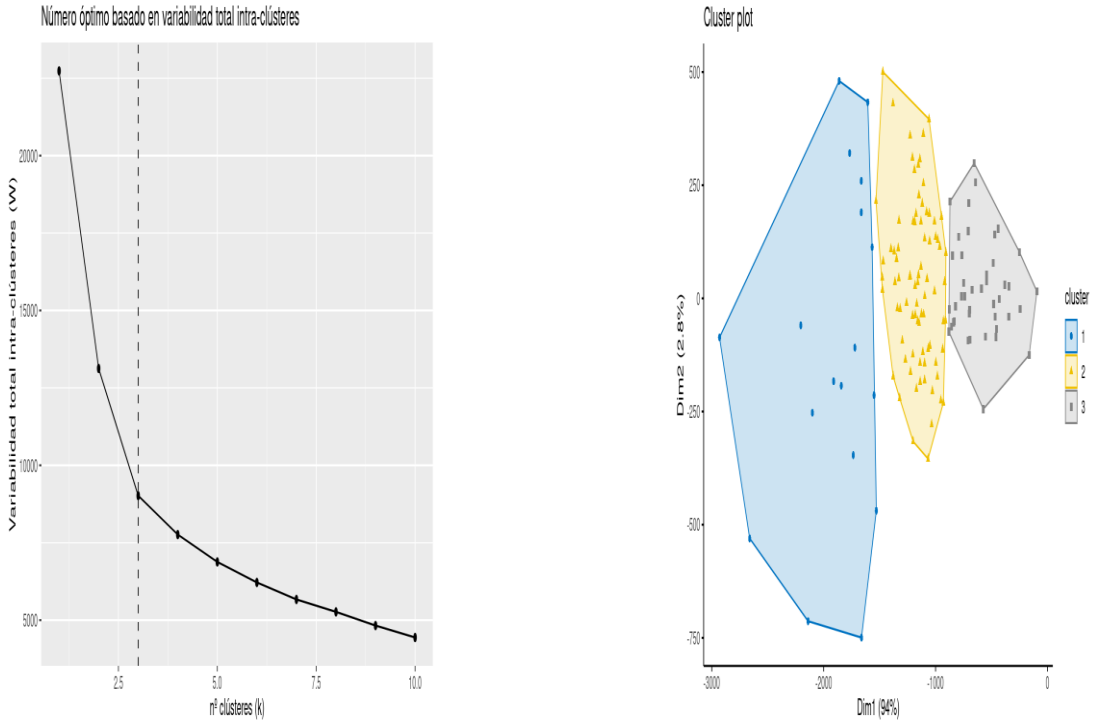
Tabla 3- Métricas del modelo de agrupación por k-medias.

Suma de cuadrados totales de la distancia Euclidiana	Suma de cuadrados dentro de cada clúster de la distancia Euclidiana	Suma de cuadrados entre conglomerados de la distancia Euclidiana	Iteraciones
564	251.1333	312.8667	2

Fuente: Base de datos de conteo de linfocitos T cd4 de personas que viven con VIH.

Se aplicó el algoritmo k-medias y se llevó a cabo la prueba del método de "codo" para encontrar el número óptimo de conglomerados.

Se encontró que este valor óptimo es de 3 agrupaciones en la población. En el Cuadro 1 se muestra la rutina en R para encontrar el número óptimo de conglomerados. Se hace la lectura de la base de datos, se filtra la columna de nombres de cada paciente, se calcula la distancia Euclidiana y se aplica el algoritmo de k-medias al objeto resultante por la distancia Euclidiana.



Fuente: Base de datos de conteo de linfocitos T cd4 de personas que viven con VIH.

Fig. 2- a) Gráfica de codo para el método de k-medias. b) Nube de puntos de los conteos de linfocitos T CD4 a lo largo del tiempo agrupado por conglomerado proyectada en las dos primeras componentes principales que representan la mayor varianza en la nube de puntos de toda la base de datos.

En el Cuadro 2 se muestra la agrupación resultante por el algoritmo de k-medias. Se observa en la distribución de los conglomerados un predominio del conglomerado número 3. Este resultado puede apreciarse en la Tabla 3 con la distribución de frecuencias por conglomerado.

Cuadro 2- Resultado del agrupamiento por la distancia de Euclidiana y el algoritmo de k-medias

hiv_clu$cluster

[1] 2 3 2 2 3 2 2 2 2 2 2 3 2 3 2 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 3 3 2 2 3 3 1 3 2 2 2 2 3 2
[42] 2 1 2 2 3 3 3 2 1 3 1 2 2 3 2 2 3 2 2 1 2 3 1 2 2 3 3 3 2 2 2 1 2 2 3 2 1 2 2 3 2
[83] 3 2 3 3 2 3 2 2 1 3 3 1 3 1 2 3 2 2 2 2 3 2 2 2 2 3 1 3 2 2 1 1 2 3 2 1 2 2 3 2 2
[124] 3 3 2 2 2 1 3 2 3 2 3 2 3 3 1 2 2 2 2

Tabla 4- Tabla de frecuencias para la observar la distribución del comportamiento de linfocitos T CD4 por conglomerados.

Conglomerado 1	Conglomerado2	Conglomerado 3
18 (azul)	82 (amarillo)	42 (morado)

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5- Descripción de conglomerados: promedio de linfocitos T CD4 anuales por conglomerado.

Clúster	2018	2019	2021	2022
1	961	1007.9444	1045.1667	767.1111
2	530.8049	551.2073	638.2805	599.5610
3	274.3810	277.1667	329.4762	314.7619

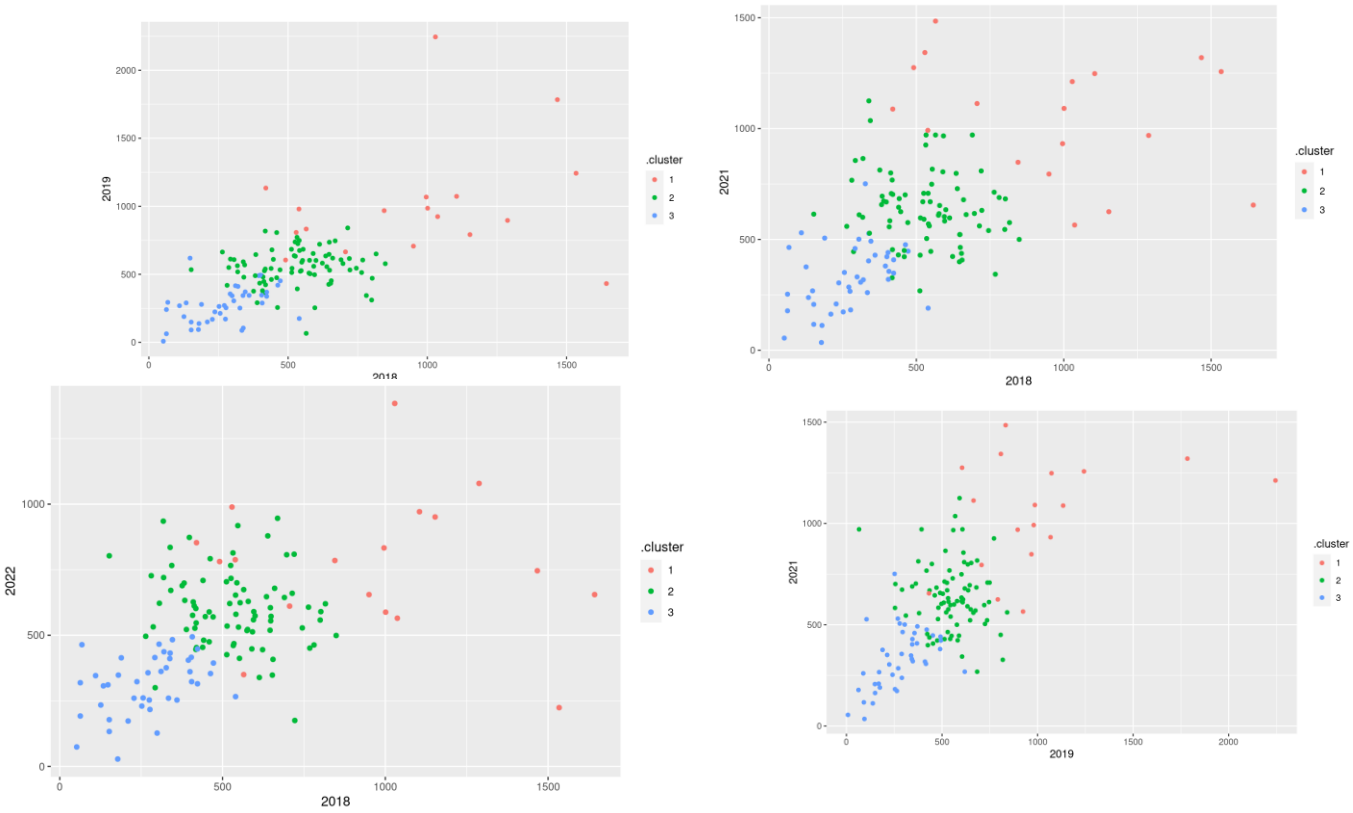
Fuente: Elaboración propia.

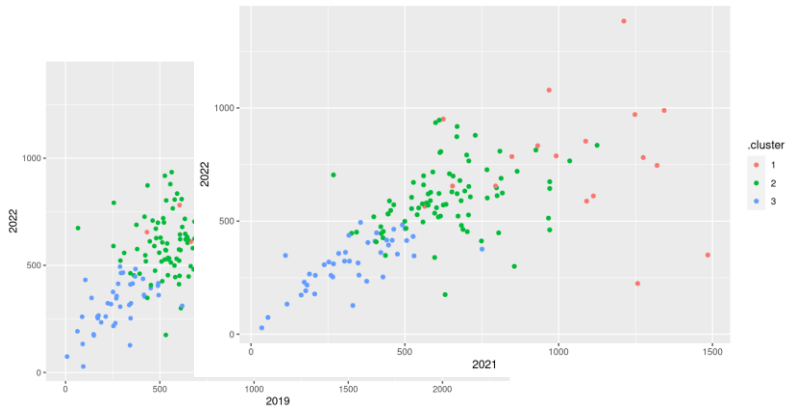
- Conglomerado 1: Este conglomerado muestra caídas y ascensos abruptos en su recuento de linfocitos y su recuento promedio es el más alto de los tres conglomerados durante el periodo de estudio. Refleja un buen estado inmunológico.
- Conglomerado 2: Este grupo es el más numeroso de los tres conglomerados con un recuento de linfocitos T CD4 promedio de 600. Este grupo logra detectar una caída leve durante el último periodo del estudio, sin embargo también muestra una mejoría relativa en el comportamiento durante los

demás años de estudio, refleja estabilidad del estado inmunológico en el tiempo.

- Conglomerado 3: Este grupo muestra un comportamiento de mejoría en el recuento de linfocitos T cd4 a lo largo del periodo de estudio pero arroja los valores promedio más bajos de los tres grupos, con un recuento alrededor de los 300 linfocitos T CD4 .Lo que traduce mayor vigilancia médica por posibilidad de descender a cifras con mayor susceptibilidad de desarrollar tuberculosis, toxoplasmosis, etc.

Y se puede visualizar qué tan bien funcionó la agrupación en cada nube de datos de años dos a dos en la Figura 3.





Fuente: Base de datos de conteo de linfocitos T cd4 de personas que viven con VIH.

Fig. 3- Nube de puntos de recuento en T CD4 por número de conglomerado para cada par de años. Conglomerado 1: rojo, conglomerado 2: verde, conglomerado 3: azul

Discusión

Durante la evolución del tiempo, y empleando k-medias se definieron 3 conglomerados, el ascenso en el conteo muestra mayor estabilidad en el conglomerado 2, valores más altos el 1 y bajos el 3. El análisis de los valores numéricos del conteo de linfocitos T CD4 a través de una serie de tiempo puede contribuir a generar un ahorro monetario al sistema de salud de México, pues hay evidencias de patrón matemático que traduce memoria.[16,17] No encontramos investigaciones sobre la dinámica de linfocitos utilizando la distancia euclidiana, con la cual podríamos generar contraste. Consideramos estar arrojando bases que contribuyan a nivel nacional a generar alguna modificación en las guías respecto al intervalo entre las tomas de cuantificación de CD4, y con ello generar un ahorro al sistema de salud, e invertir en la prevención.

Conclusión

El comportamiento de linfocitos T CD4 mejora relativamente durante el periodo de estudio (2018-2022). También se encontró que el comportamiento promedio de linfocitos T CD4 a lo largo del estudio se estabilizó entre los grupos hacia un

recuento sobre los 500 linfocitos. Sin embargo, existen observaciones escasas atípicas con cambios abruptos en el recuento de linfocitos T CD4, por lo que se sugiere dar seguimiento temporal al comportamiento de la dinámica de linfocitos T CD4 para pacientes que viven con VIH en Guerrero. Esto pudiera significarse un ahorro importante al sistema de salud.

Referencias bibliográficas

1. Allaire, JJ, Yihui Xie, Christophe Dervieux, Jonathan McPherson, Javier Luraschi, Kevin Ushey, Aron Atkins, et al. 2023. Rmarkdown: Dynamic Documents for r. https://github.com/rstudio/rmarkdown.

2. Álvarez Liébana, Javier. n.d. Técnicas de análisis Multivariante. https://dadosdelaplace.github.io/teaching/bdba-pca-clustering-2022.

3. Amat Rodrigo, Joaquín. n.d. Clustering y Heatmaps: Aprendizaje No Supervisado. https://www.cienciadedatos.net/documentos/37_clustering_y_heatmaps.

4. Bache, Stefan Milton, and Hadley Wickham. 2022. Magrittr: A Forward-Pipe Operator for r. https://CRAN.R-project.org/package=magrittr.

5. D'Orazio, Marcello. 2022. StatMatch: Statistical Matching or Data Fusion. https://CRAN.R-project.org/package=StatMatch.

6. Galili, Tal, O'Callaghan, Alan, Sidi, Jonathan, Sievert, and Carson. 2017. "Heatmaply: An r Package for Creating Interactive Cluster Heatmaps for Online Publishing." Bioinformatics. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx657.

7. Hartigan, J. A., and M. A. Wong. 1979. "Algorithm AS 136: A k-Means Clustering Algorithm." Applied Statistics 28: 8. https://10.2307/2346830.

8. Kassambara, Alboukadel, and Fabian Mundt. 2020. Factoextra: Extract and Visualize the Results of Multivariate Data Analyses. https://CRAN.R-project.org/package=factoextra.

9. Kuhn, Max, and Hadley Wickham. 2020. Tidymodels: A Collection of Packages for Modeling and Machine Learning Using Tidyverse Principles. https://www.tidymodels.org.

10. Mahalanobis, P C. 1936. "On the Generalised Distance in Statistics." Proceedings of the National Institute of Sciences of India 2: 49–55. https://doi.org/10.1007/s13171-019-00164-5

11. Posit team. 2023. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA: Posit Software, PBC. http://www.posit.co/.

12. R Core Team. 2022. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. https://www.R-project.org/.

13. Wickham, Hadley, Mara Averick, Jennifer Bryan, Winston Chang, Lucy D'Agostino McGowan, Romain François, Garrett Grolemund, et al. 2019. "Welcome to the tidyverse." Journal of Open Source Software 4 (43): 1686. https://doi.org/10.21105/joss.01686.

14. Xie, Yihui. 2023. Knitr: A General-Purpose Package for Dynamic Report Generation in r. https://yihui.org/knitr/.

15. Zhu, Hao. 2021. kableExtra: Construct Complex Table with 'Kable' and Pipe Syntax. https://CRAN.R-project.org/package=kableExtra.

16. Rodríguez-Solórzano L, Restrepo M, Hernández Zoghbi A, Rodríguez J .Calculo fractal de la variabilidad del CD4 para la determinación del costo de la prima mensual de un seguro de VIH Cuadernos Latinoamericanos de Administración .2013 Volumen IX » Número 17 » Págs. 106-113. https://doi.org/10.18270/cuaderlam.v9i17.1242

17. Salgado Jimenez M, Villagomez Mendez J, Joanico Morales B, Catalan Rosales J. Memoria de linfocitos T CD4 en pacientes con VIH a través de un análisis fractal. Salud Publica de Mexico: 2023. https://doi.org/10.21149/14518

Anexos

1. Rutina en R para encontrar conglomerados por la distancia Euclidiana y el algoritmo de k-medias. Se toma el argumento centers igual a 3 por la prueba del método del "codo"

```
library(tidyverse)
library(tidymodels)
df2 <- read_csv("TCD4.csv")
```

```
colnames(df2) <- c("ID","2018","2019","2021","2022")
hiv_scaled <- recipe(~ ., data = df2) %>%
 step_rm(ID) %>%
 step_normalize(all_predictors()) %>%
 prep() %>%
 bake(new_data = NULL) # aplica operaciones a los datos y crear matriz de diseño.
set.seed(101)
hiv_clu=kmeans(hiv_scaled,centers=3)
set.seed(1234)
multi_kmeans <- tibble(k = 1:10) %>%
 mutate(
  model = purrr::map(k, ~ kmeans(hiv_scaled, centers = .x, nstart = 20)),
  tot.withinss = purrr::map_dbl(model, ~ glance(.x)$tot.withinss)
 )
multi_kmeans[,c(1,3)] %>%
 kbl(caption = "Sumas de cuadrados del número de agrupaciones.") %>%
 kable_styling()
```

Conflictos de intereses

No existe conflicto de intereses

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Maria* de los Angeles Salgado Jimenez

Curación de *datos*: : Juan Pablo Acuña Gonzalez, y *Maria* de los Angeles Salgado Jimenez

Análisis formal: : *Maria* de los Angeles Salgado Jimenez

Investigación: Baltazar Joanico Morales, y *Maria* de los Angeles Salgado Jimenez

Metodología: Juan Pablo Acuña Gonzalez, y *Maria* de los Angeles Salgado Jimenez

Supervisión: Villagomez Mendez Juan

Validación: Villagomez Mendez Juan y Juan Pablo Acuña Gonzalez.

Visualización: Julio César Sánchez Cruz.

Redacción-borrador *original*: Ania Hernández Ortega.

Redacción-revisión y edición: Ania Hernández Ortega y Julio César Sánchez Cruz.

Financiación

La presente investigación no contó con ningún financiamiento.

Responsabilidades Éticas

Los autores del presente hacemos de su conocimiento, que en todo momento salvaguardamos la confidencialidad de los datos, también les informamos que no tuvimos contacto con ningún paciente por lo que no fue necesario utilizar la carta de consentimiento informado y el presente trabajo se encuentra registrado ante el comité local de investigación del IMSS MÉXICO CON EL SIGUIENTE NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-1102-029. (ANEXAMOS FORMATO ORIGINAL EN PDF PARA SU VISUALIZACIÓN) y ante el comité de ética.