

IMPORTANCIA DE LA BIOESTADISTICA EN EL ESTUDIO DE LA HEMATOLOGIA *

LUIS SÁNCHEZ ILLADES
Académico de número

Hasta el presente, en la hematología hay frecuentes datos numéricos dispersos sin que un pensamiento matemático sirva para normar los conceptos.

Desde hace 15 años, cuando iniciamos estudios de medula ósea, los datos obtenidos han sido agrupados sistemáticamente para su análisis estadístico.

TÉCNICAS EMPLEADAS: Punción esternal, aspiración de 0.1 a 0.2 c.c. de medula, obtención de frotis y determinación en ellos de los porcientos celulares, recuento de elementos nucleados, de megacariocitos y plaquetas.

MATERIAL DE ESTUDIO. Se llevó a cabo el mielograma:

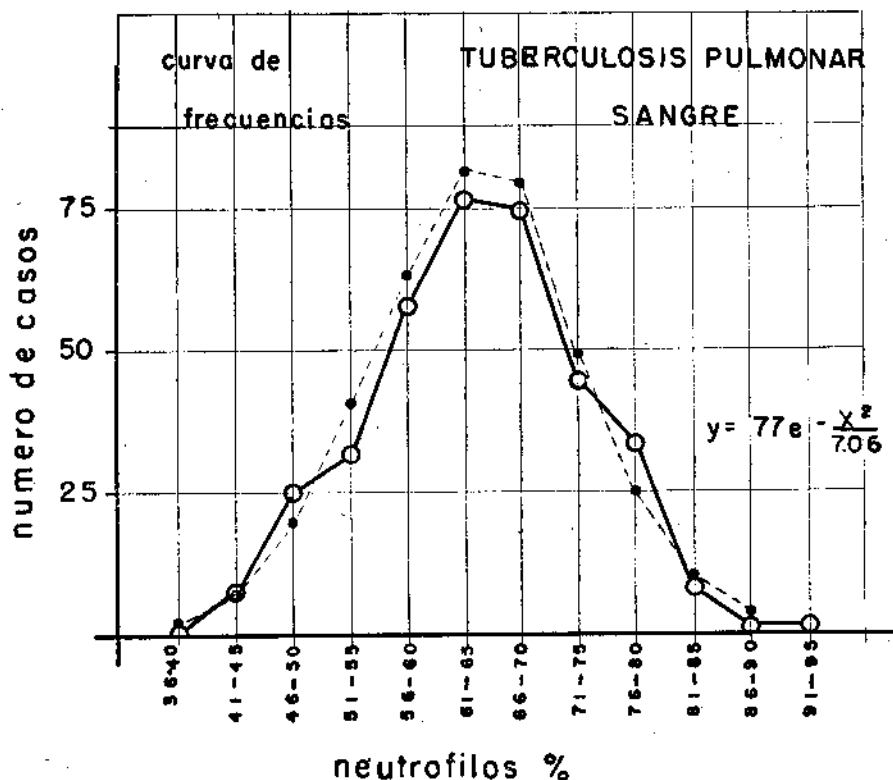
1. En 371 tuberculosos pulmonares con investigación simultánea en medula y en sangre.
2. En 1150 de 561 purpóricos de los que se deriva la siguiente clasificación:
 1. Megacariocitos disminuídos con plaquetas disminuídas (megacariopenia lesional) en 414 observaciones.
 2. Megacariocitos aumentados con plaquetas aumentadas (megacariocitosis funcional) en 160 observaciones.
 3. Megacariocitos aumentados con plaquetas disminuídas (megacariocitosis lesional) en 135 observaciones.
 4. Megacariocitos disminuídos con plaquetas aumentadas (megacariopenia funcional) en 95 observaciones (Gráfica Nº 1).

El resto de los casos donde están los megacariocitos normales con plaquetas normales, disminuídas o aumentadas y los grupos que tienen las plaquetas normales con los megacariocitos normales disminuídos o aumentados, corresponden a condiciones transitorias intermedias, como lo demuestra el estudio por mielogramas sucesivos, y esta condición se llama megacariocitosis de paso.

* Trabajo de ingreso leído el día 10 de junio de 1953.

Se consideran para este estudio de 10 a 20 megacariocitos por mm. 3, como número normal, y 40 a 70,000 plaquetas medulares.

3º En 153 enfermos de leucemia linfoblástica en diversas etapas de la afección.



Gráfica N° 1.

4º En 261 estudios de 194 niños desnutridos.

5º En 104 pacientes de Fiebre de Malta con estudio simultáneo de sangre periférica y medula.

6º En 100 niños normales de tres a 18 meses de edad.

PRINCIPALES CONSTANTES ESTADÍSTICAS

Si se nos interroga sobre la estatura de un grupo de individuos, es más fácil considerar globalmente el conjunto y emitir un juicio en el que in-

fluyen factores objetivos y subjetivos, y la opinión emitida es sólo cualitativa e imprecisa.

En cambio, si medimos la estatura de cada uno de ellos, estamos en capacidad de conocer las características genéricas del grupo.

Si sumamos todas las estaturas y el total lo dividimos por el número de observaciones, obtendremos la media aritmética, también podemos conocer la mediana que está colocada exactamente a la mitad de la serie numérica, y el modo, que es la cifra que más se ha repetido en la serie.

Así, la mediana corresponde a la estatura que se encuentra equidistante entre la del individuo más alto y la del más bajo. El modo es la estatura en la que está el mayor número de sujetos.

La desviación estándar permite conocer el grado de dispersión de la media.

La variación es el resultado de multiplicar la desviación estándar por cien y dividirla por la media, es decir, es la desviación estándar expresada como por ciento de la media.

APLICACIÓN DE ESTAS CONSTANTES A LA HEMATOLOGÍA

La media aritmética, tan ampliamente usada en los trabajos hematológicos, proporciona únicamente un cantidad poco significativa.

En la medula ósea de las leucemias mieloides, encontramos 314,000 elementos nucleados, en la leucemia linfóide 214,000, en las avitaminosis 168,000, en la tuberculosis 146,000 y en la fiebre de Malta de 101,000.

El estudio de la variación, siendo un valor expresado en por ciento, permite comparar las estirpes celulares de un mismo padecimiento, el mismo tipo celular en diversas enfermedades y aun comparar fenómenos numéricos obtenidos en diversas unidades (valores porcentuales y valores absolutos de las células).

El estudio de la variación de los porcientos de granulocitos medulares, muestra la gran variabilidad de ellos en la leucemia linfóide y la constancia de estos valores en la medula ósea del lactante normal, en las avitaminosis, en algunas púrpuras, en la fiebre de Malta y en la tuberculosis pulmonar.

AGRUPACIÓN DE LOS DATOS ENCONTRADOS

Un mayor conocimiento sobre el comportamiento de los datos numéricos hematológicos es dado por el estudio de la distribución de las frecuencias.

Si del valor máximo obtenido restamos la cantidad mínima, estamos

en posesión de un guarismo que es tanto más elevado cuanto lo es la dispersión del fenómeno.

Si dividimos esta nueva cantidad en partes equidistantes se obtiene una escala de frecuencias donde las observaciones obtenidas van a distribuirse en diferente forma según la naturaleza del fenómeno que analizamos.

Si estudiamos el comportamiento de los porcientos de neutrófilos en la sangre periférica de la tuberculosis pulmonar, vemos que han variado desde 35 hasta 93 por ciento.

La diferencia entre los dos extremos, o grado de dispersión, es de 80 por ciento.

Podemos dividir esta cifra en escalones de 5 por ciento haciendo una serie de intervalos donde encasillamos cada uno de los porcientos obtenidos.

Coloquemos estos datos en un eje de coordenadas, en que correspondan las ordenadas al número de casos, y las abscisas a la escala de amplitudes, y obtendremos así las siguientes gráficas de frecuencias según se acumule la mayoría de los casos en:

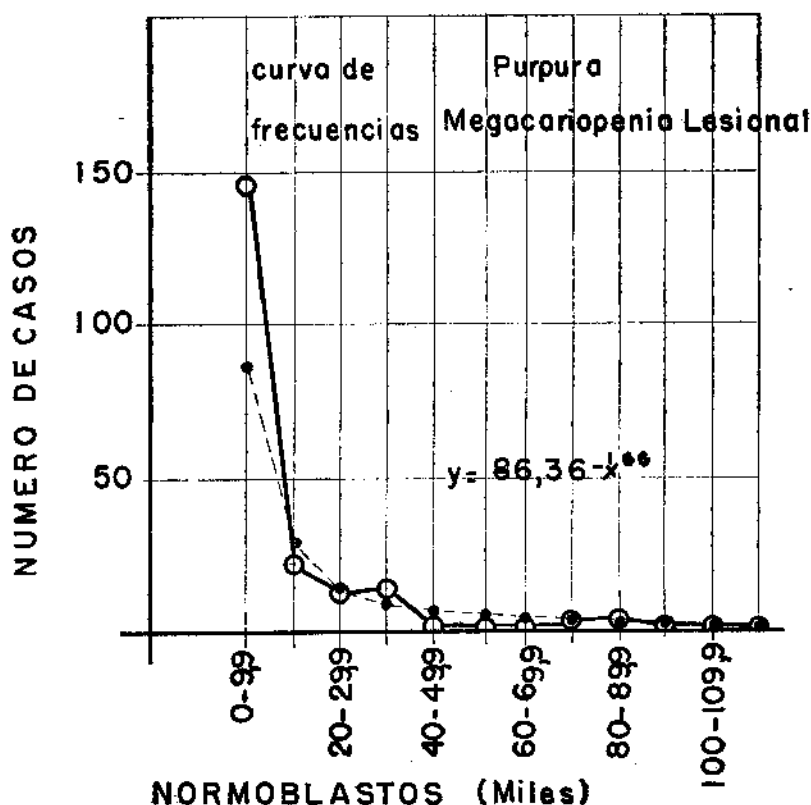
- 1º La parte intermedia de la escala de intervalos que semeja una figura semejante a una U invertida, curva normal de frecuencias, binomial o de Gauss.
- 2º En los intervalos de valores más bajos, obtendremos una figura de J invertida, llamada hipérbola.
- 3º En los intervalos de valores más altos, figura de J llamada exponencial.
- 4º En dos grupos en los extremos de la serie numérica de modo que la parte central está casi desprovista de ellos, gráfica en forma de U llamada parábola.
- 5º El número de casos disminuye progresivamente de los intervalos de valores inferiores y en tal caso la gráfica es una línea uniformemente descendente.

EJEMPLO DE LAS DIVERSAS CURVAS DE DISTRIBUCIÓN EN LA HEMATOLOGÍA

El por ciento de los neutrófilos en la sangre periférica de la tuberculosis (Gráfica N° 2) demuestra que la mayoría de las observaciones está agrupada en los intervalos de 61 a 70% y toma la forma de curva binomial.

La distribución en J invertida la hay en numerosas condiciones; así (Gráfica N° 3), el número de hematíes nucleados en la medula ósea de

la megacariopenia lesional toxiinfecciosa, permite ver que ha variado desde 0 hasta 119,000 por mm.³

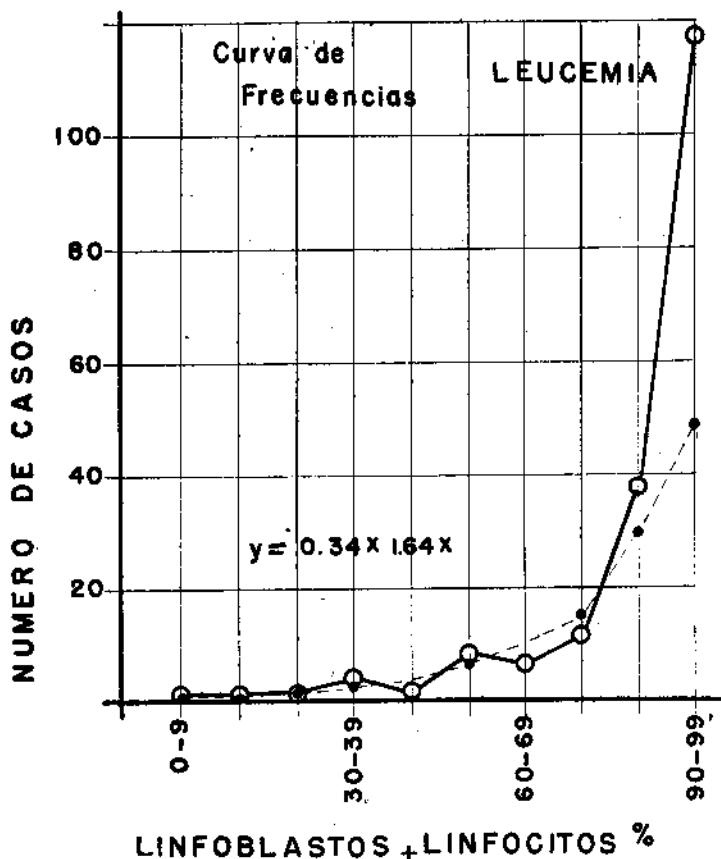


Gráfica N° 2

Con intervalos de 10,000, encontramos que el primero de 0 a 9,900 se acumulan 146 casos, mientras que los 63 restantes quedan distribuidos en forma decreciente en los 11 siguientes intervalos.

La suma de los linfocitos y linfoblastos en la medula ósea de la leucemia linfoblástica varían del 0.2% al 100%, con intervalos de 10% aparece la distribución en J, la curva se inicia con pocos casos en los intervalos bajos, hasta alcanzar 118 observaciones en el intervalo que va de 90 a 99% (Gráfica N° 4).

Inversamente, las curvas de los demás elementos medulares son hipérbolas.



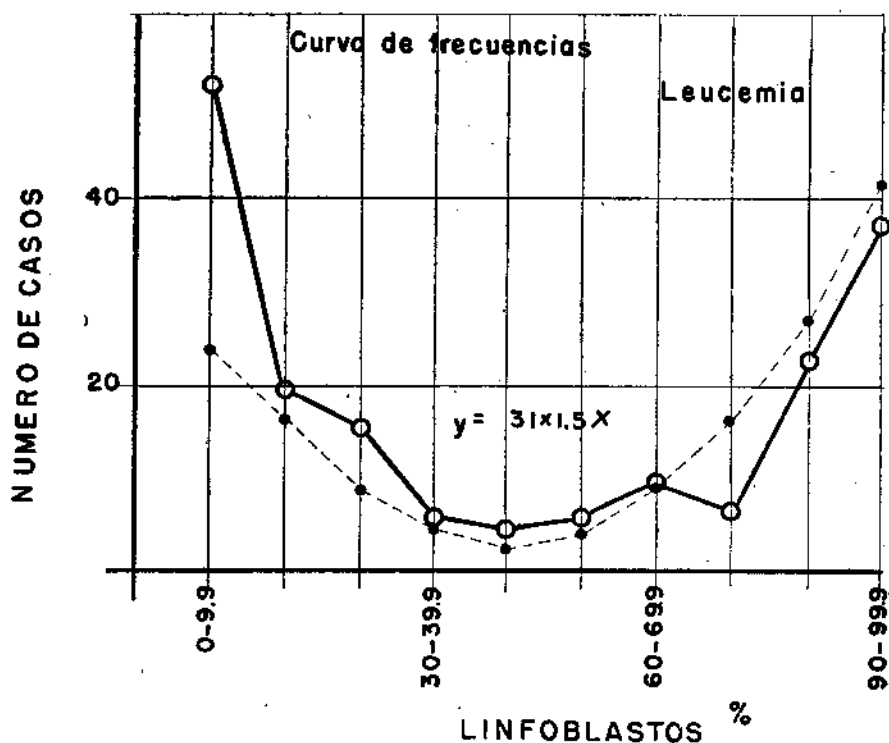
Gráfica N° 3

Los linfoblastos en la medula de la leucemia linfática varían de 0 a 100%, y la distribución se efectúa de manera (Gráfica N° 5) que la mayoría de las observaciones está recopilada en los dos extremos de la escala de amplitudes. Es indudable que este tipo de curva indica el rápido paso de los linfoblastos desde los porcentajes bajos a altos y viceversa.

Por último, la línea uniformemente descendente la demuestra la sedimentación globular por la técnica de Westergreen, en la tuberculosis pulmonar tal como se observa en la gráfica (Gráfica N° 6).

VALORACIÓN DE LAS GRÁFICAS DE FRECUENCIAS

La binomial indica una mayor estabilidad, la hipérbola traduce un rápido paso por dicha etapa, la exponencial es índice de una condición inestable de rápido paso a las cifras extremas.



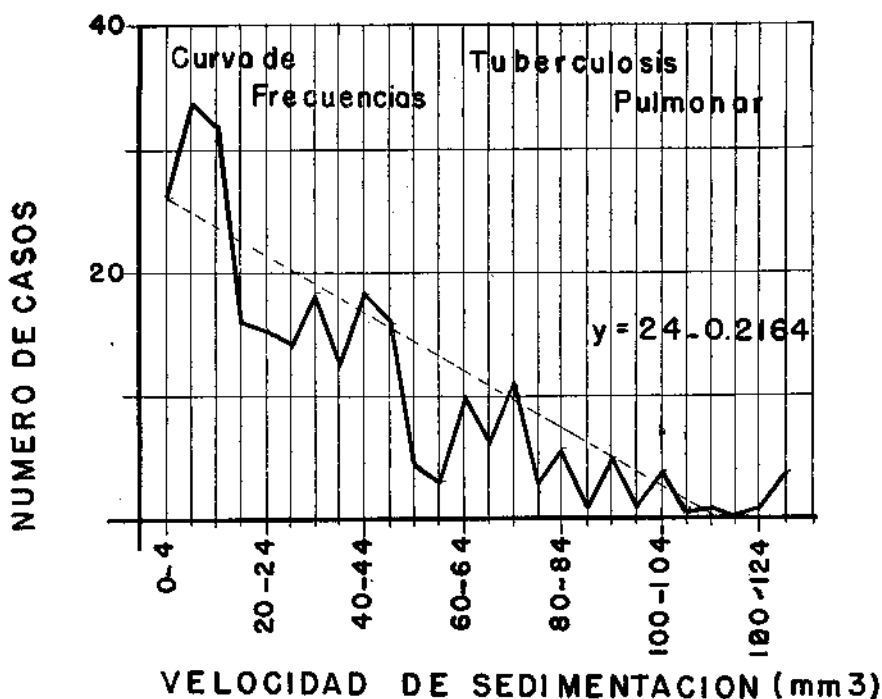
Gráfica N° 4

De las curvas reales de frecuencias, calculamos las llamadas curvas teóricas, que son a las que se acercan las curvas reales al multiplicar el número de observaciones.

Del análisis de las curvas teóricas de frecuencias del lactante normal, pudimos derivar (Gráfica N° 7) que las células embrionarias, los mielocitos y los metamielocitos dibujan binomiales, mientras que los en cayado y segmentados medulares, así como los en cayado periféricos tienen hipér-

bolas que conducen a una binomial que es la de los segmentados periféricos.

La media para las células embrionarias es de 4,500, para los mielocitos de 12,400, para los metamielocitos de 45,000, de manera que éstos



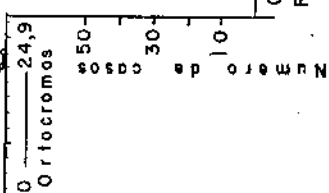
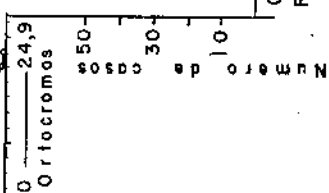
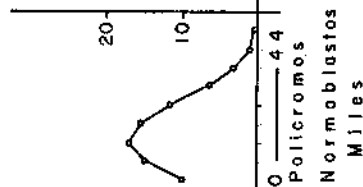
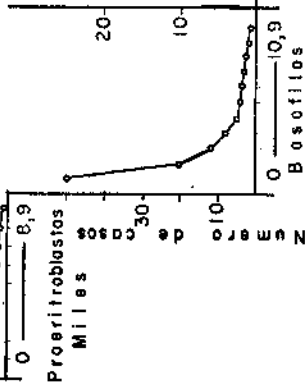
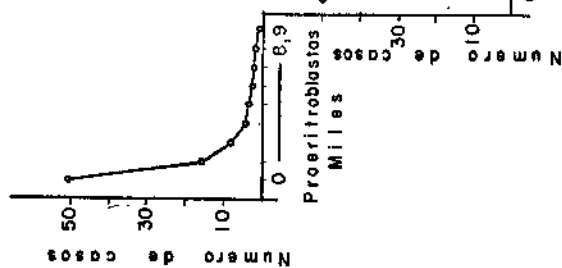
Gráfica N° 5

constituyen la principal reserva celular neutrófila. Estos tres elementos son depósitos celulares que, a través del paso rápido por los en cayado y segmentados medulares, conducen a los neutrófilos periféricos.

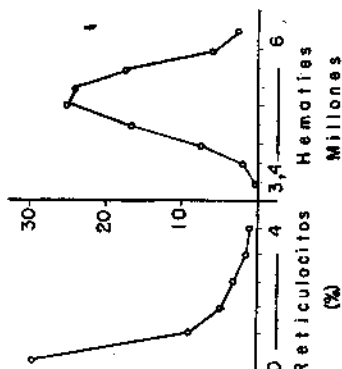
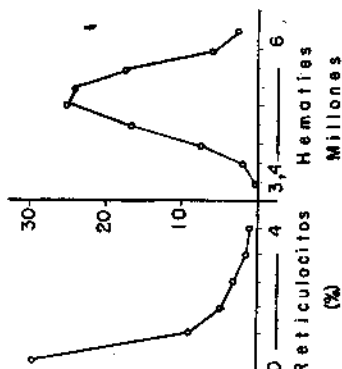
Si en la serie roja nucleada hacemos lo mismo, veremos cómo, para los proeritroblastos y normoblastos basófilos, hay dos hipérbolas que se continúan por dos binomiales de los normoblastos policromos y ortocromos, para que en la sangre periférica los reticulocitos continúen una hipérbola que termina en una binomial que corresponde a los hematíes.

De la observación de estas dos gráficas conjuntas puede derivarse la explicación del por qué la salida a la circulación de los neutrófilos es más rápida, mientras que en la serie roja nucleada existen depósitos interme-

MEDULA OSEA

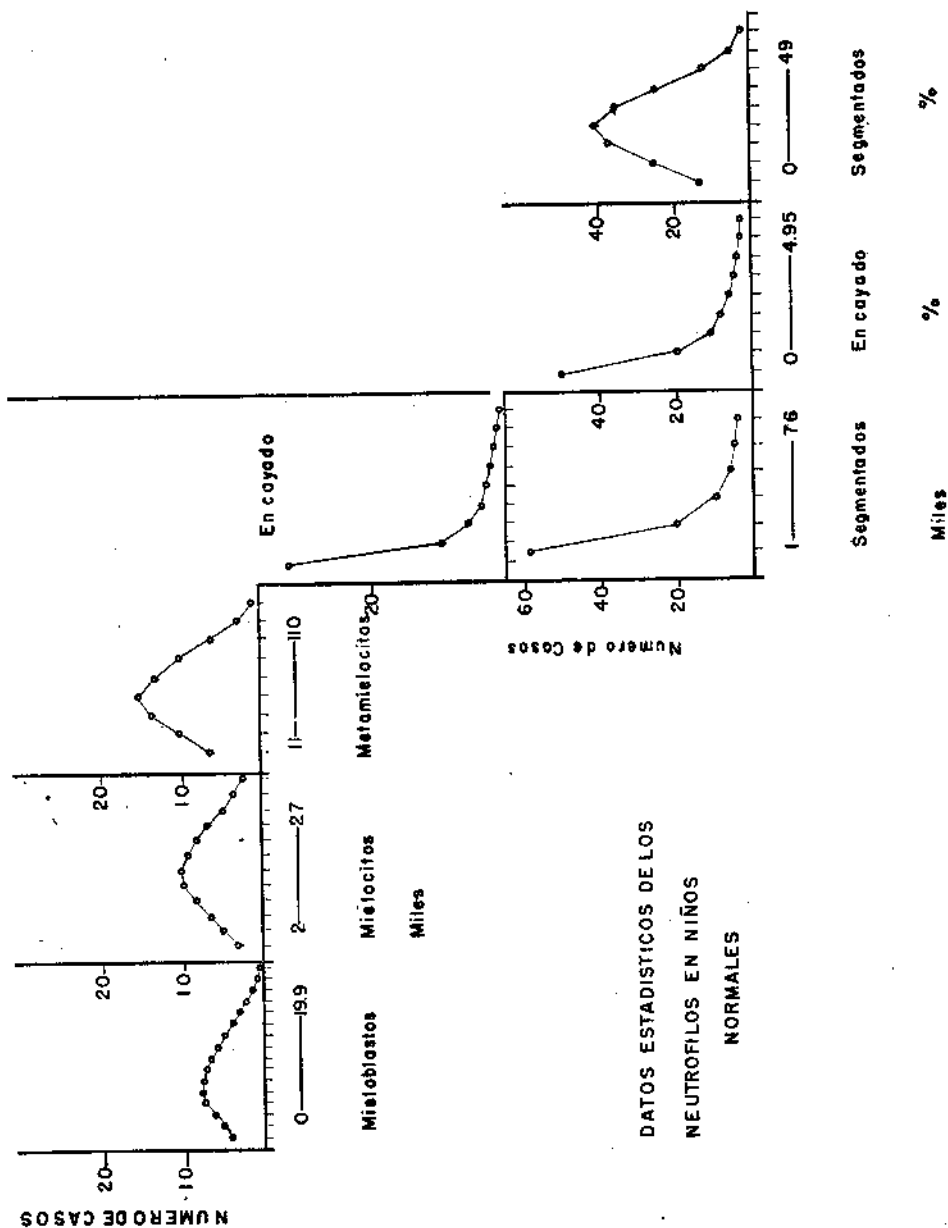


SANGRE



MEDULA OSEA

SANGRE



dios que probablemente explican la menor rapidez de los procesos evolutivos. (Gráfica N° 8).

En 114 pacientes de megacariopenia lesional de etiología infecciosa (68 enfermos) y por desnutrición (29 enfermos), principalmente, todas las frecuencias tanto en porcentos como en cifras absolutas, sustentan hipérbolas de desgaste. Así, de los 210 mielogramas practicados a estos pacientes, hallamos 159 casos con menos de 100,000 elementos nucleados.

La curva de frecuencias de los megacariocitos visualiza que la gran mayoría de los casos tienen menos de un megacariocito por mm.³

En esta gráfica de conjunto (Gráfica N° 9) estamos capacitados para decir que se caracteriza por una hipocelularidad difusa.

El agrupamiento de las frecuencias permite conocer cuando hay fenómenos coexistentes (Gráfica N° 10); así, en las púrpuras por megacariopenia funcional, los elementos nucleados medulares tienen dos binomiales, la una que corresponde a las medulas insuficientes con una media de 74,000 y la otra que pertenece a las medulas hiperplásticas con media de 176,000, lo que quiere decir que la megacariopenia funcional es índice de futura insuficiencia medular, aun cuando haya un número alto de elementos nucleados.

Un ejemplo de la facilidad de la comparación del comportamiento de un tipo celular en diversos padecimientos, es dado por la conducta de los estados purpúricos.

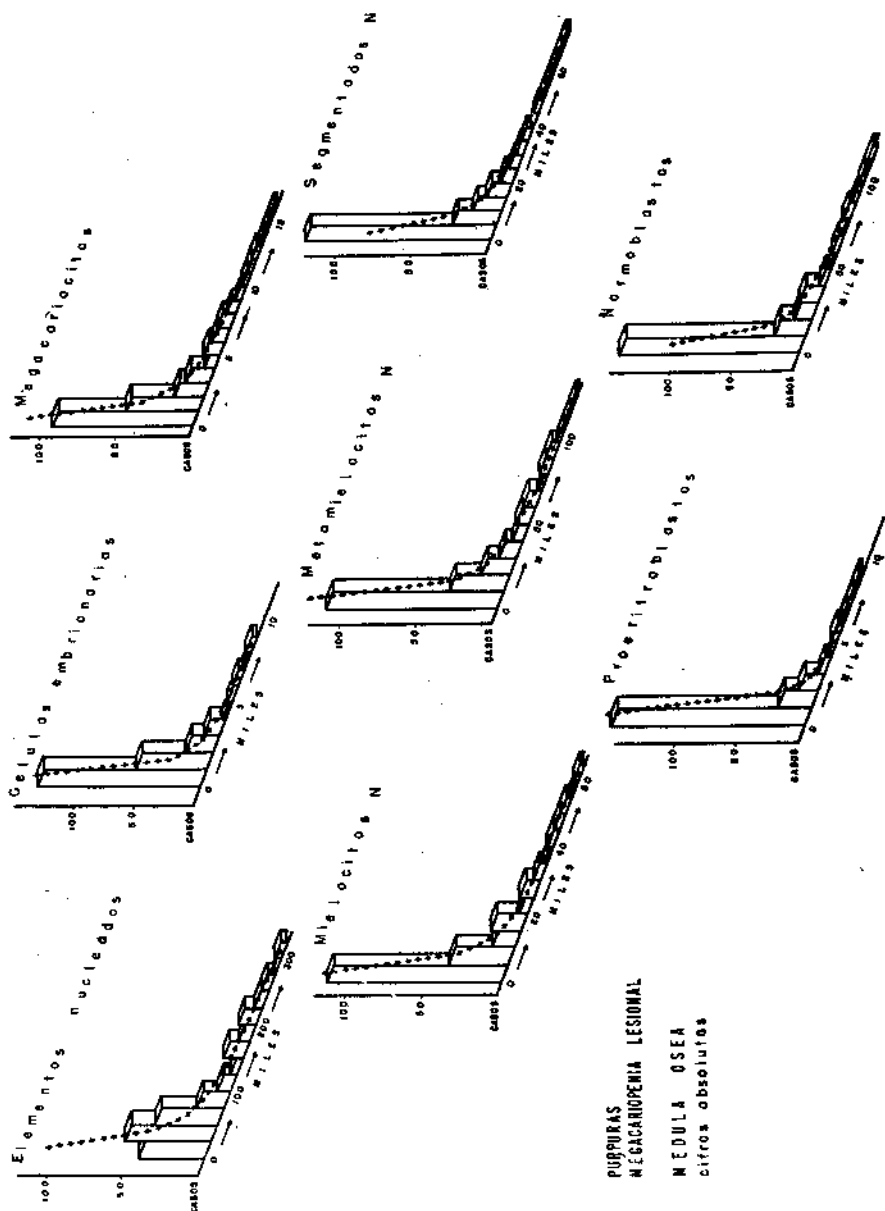
En el centro (Gráfica N° 11), para servir de comparación aparece la binomial normal, vista en el lactante, con base de escasa amplitud y media de 13.

En la megacariocitosis funcional, donde la medula es evidentemente suficiente, hay una binomial, la gráfica tiene una base desde 0 hasta 199 megacariocitos y la media es de 47.

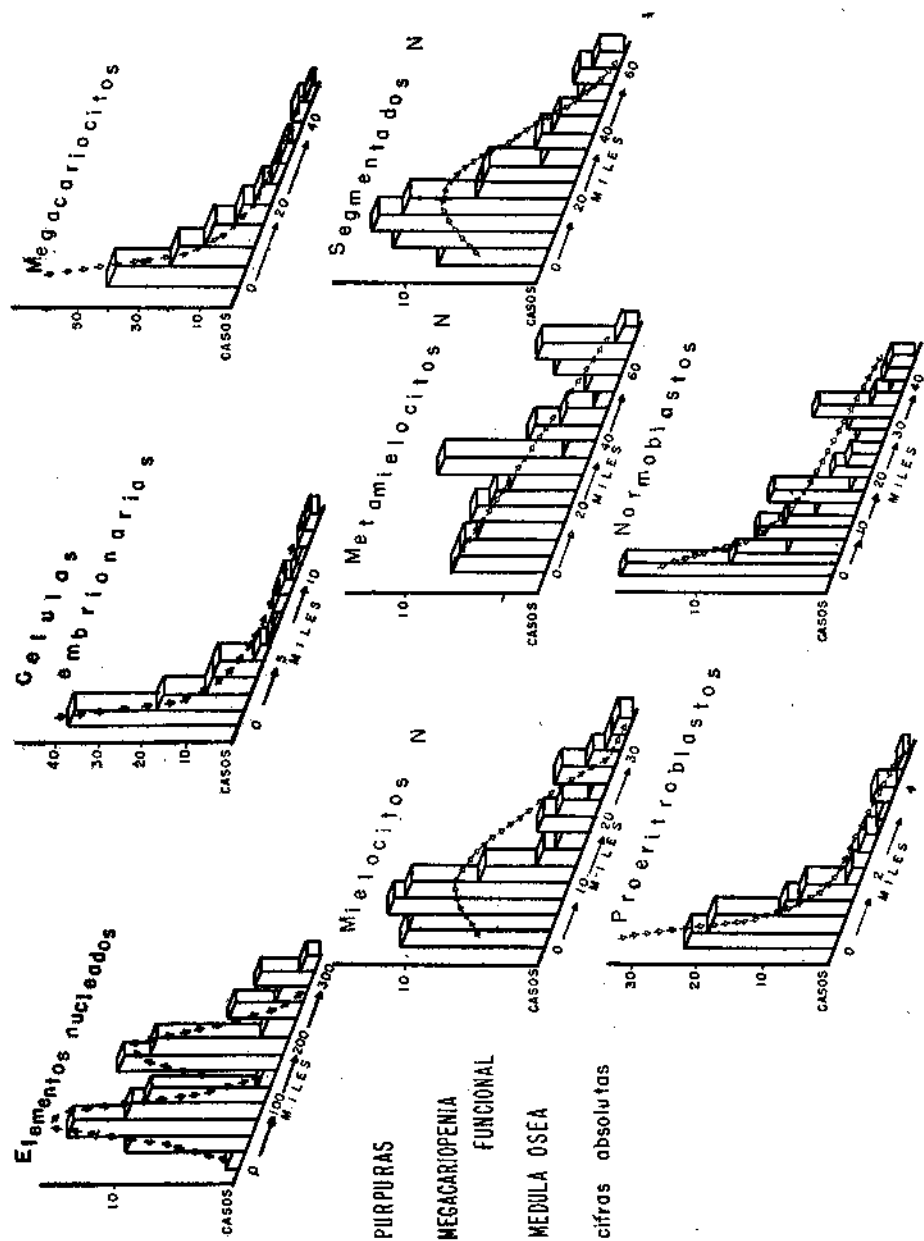
En la megacariopenia funcional, aparece una hipérbola, índice del desfallecimiento de la función, el que se acentúa aún más en las megacariopenias lesionales, ya que en la leucémica y tumoral hay una media de 4.7 megacariocitos,⁴ y en la lesional toxiinfecciosa es de solamente 2.4.

En los intervalos de 0 a 2 megacariocitos están más de 50 por ciento de las observaciones.

En la megacariocitosis lesional, donde, por definición, debería haber constantemente un número elevado de megacariocitos, es dable demostrar por los exámenes seriados que hay una doble condición, una hipérbola de desgaste entre las cifras de 0 a 15 megacariocitos, que corresponde a los casos complicados por causa sobreagregada y una binomial de muy amplia base que es pertenencia de los casos puros.



Gráfica N° 8

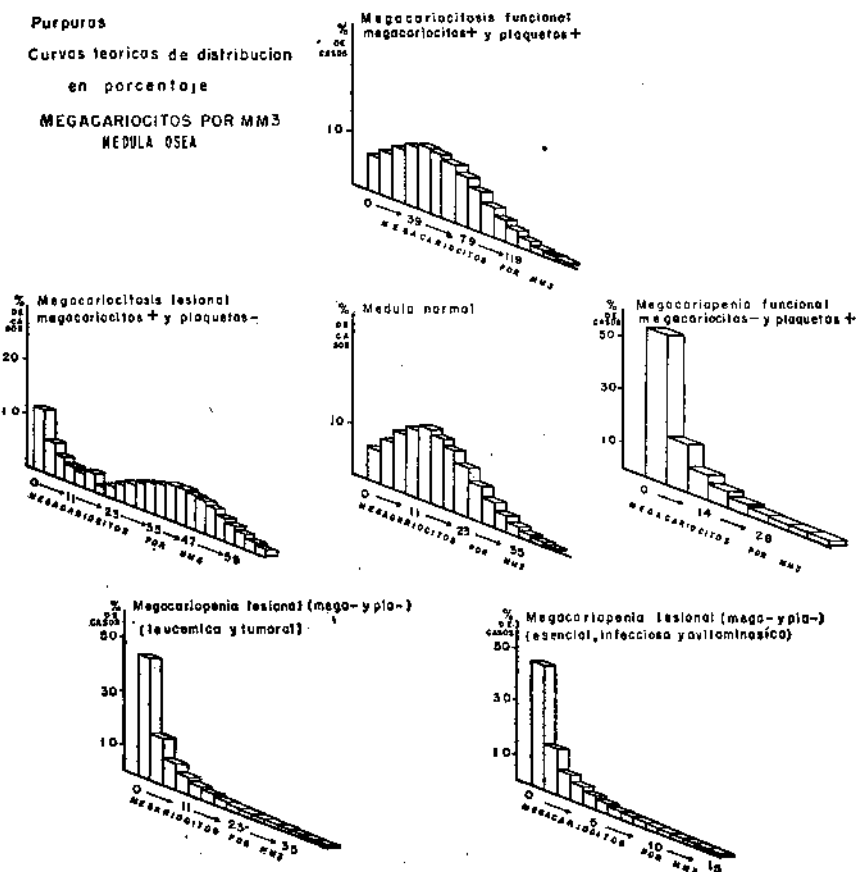


Gráfica N° 9

Purpuras

Curvas teóricas de distribución
en porcentaje

MEGACARIOCITOS POR MM³
MÉDULA ÓSEA

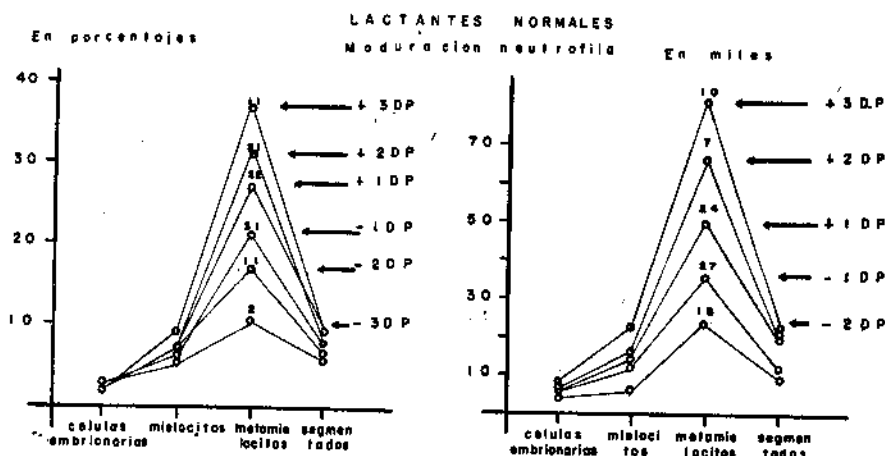


Gráfica N° 10

CONCEPTOS MADURATIVOS

Si consideramos como eje de variación de una serie celular al elemento normalmente más numeroso y a partir de la media de éste calculamos niveles, para lo cual le restamos una, dos y tres desviaciones probables, y también le sumamos una, dos y tres desviaciones probables, se obtienen seis peldaños, que generalmente se inician en el espacio que va de media menos tres desviaciones probables a media menos dos desviaciones probables

y que alcanza al nivel de media más dos desviaciones probables a media más tres desviaciones probables.



Gráfica N° 11

Podemos considerar como eje de variación a los metamielocitos para los neutrófilos, a los normoblastos policromos para los eritroblastos, y a los megacariocitos granulados para la serie megacariocitaria.

Se estudia del comportamiento de las células que preceden y las que suceden a cada uno de estos elementos en los diferentes niveles.

En la serie neutrófila del lactante normal, la media de metamielocitos es de 25 por ciento y la desviación probable de 5 por ciento, se obtienen seis niveles.

El comportamiento en estos niveles hace ver una serie de binomiales (Gráfica N° 12) donde siempre los mieloblastos, mielocitos y segmentados tienen porcentajes más bajos que los metamielocitos, y mientras que la cifra de mielocitos sólo varía de 5.3 al 10 por ciento y las de los segmentados de 6.1 a 10 por ciento, los metamielocitos han oscilado de 11.2 a 37 por ciento.

Con esta visualización del fenómeno madurativo se demuestra un mecanismo regulador de la medula ósea.

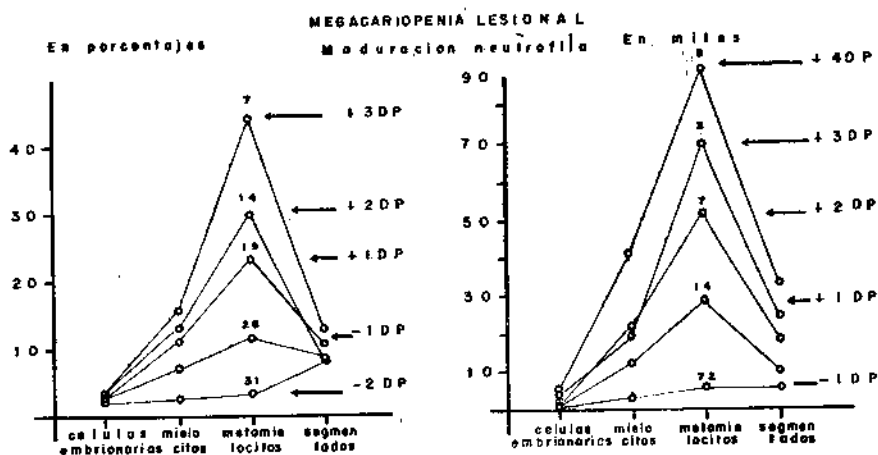
En cifras absolutas también hay (Gráfica N° 13) binomiales donde los metamielocitos han variado de 23,500 a 96,000.

En la megacariopenia lesional toxiinfecciosa en el nivel de media

menos dos desviaciones probables hay una maduración acelerada, ya que los segmentados neutrófilos predominan claramente, y esta aceleración es de resultados insuficientes ya que hay sólo 8.9% de segmentados y 3.2% de metamielocitos. La maduración acelerada es observada en el 56 por ciento de la totalidad. Se puede hablar de una maduración acelerada e insuficiente (Gráfica N° 14).

En cifras absolutas, en el 71 por ciento de las observaciones hay clara tendencia a la aceleración.

Para la maduración de los hematíes nucleados se establece la cantidad en porciento de cada uno de ellos.

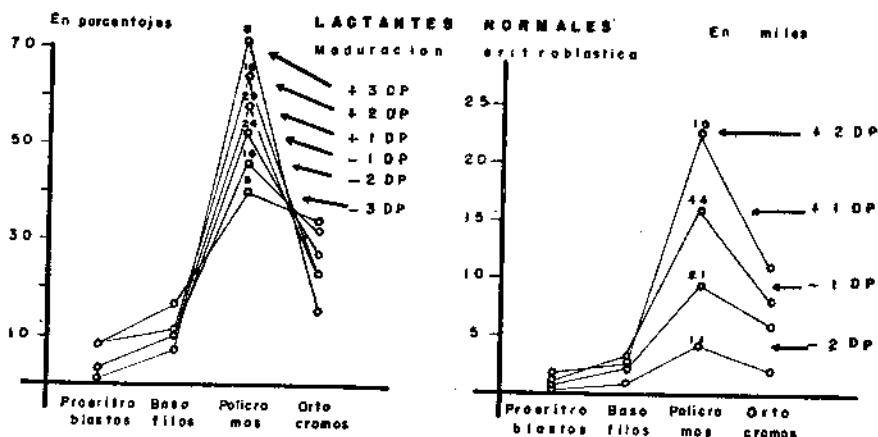


Gráfica N° 12

En el lactante normal, para los normoblastos policromos, la media es de 55.7 por ciento y la desviación probable de 5.6 por ciento. Hay una gráfica similar a la encontrada para la maduración neutrófila; aparecen igualmente binomiales, de manera que los normoblastos policromos parecen tener una función de regulación, ya que mientras variaron en un 28 por ciento, los ortocromos en 18 por ciento y los basófilos en 7.6 por ciento.

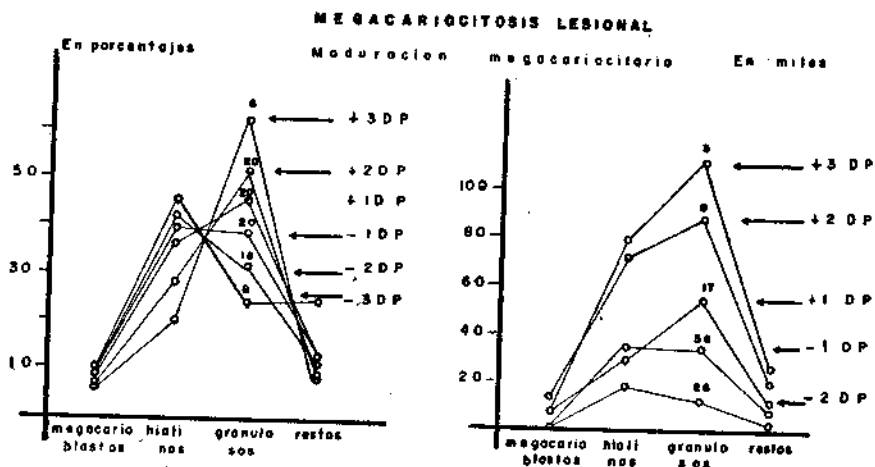
En valores absolutos hállase que el 64 por ciento de las observaciones cae en el espacio de media menos una desviación probable a media más una desviación probable.

El estudio de la serie megacariocitaria en la púrpura por megacariocitosis lesional, encontramos predominio de curvas de desgaste, es decir, con



Gráfica N° 13

mayor cantidad de megacariocitos hialinos que granulados, lo que es aparente tanto para el porcentaje de megacariocitos como para el cálculo hecho



Gráfica N° 14

con cantidades por mm.³ de cada una de las fases evolutivas. En cifras absolutas hay 62 por ciento de los casos con curva de maduración tipo desgaste.

CONCLUSIONES

- 1º Creemos indispensable que los datos numéricos de la hematología deban ser sujetos al estudio de las leyes que los rigen, que son las mismas que para cualquier serie numérica.
- 2º El reporte cuidadoso de los datos bioestadísticos va a permitir universalidad a ellos, ya que fácilmente se pueden comparar las cifras obtenidas sin que la apreciación personal influya.
- 3º Da precisión al juicio emitido, puesto que hace desaparecer los adjetivos calificativos vagos, substituyéndolos por cifras abstractas e impersonales.
- 4º Se pueden definir así las características de un grupo con exactitud y claridad.
- 5º Tiende a valorar en su connotación exacta, el vicio tan extendido que de la presentación de pocos casos se tienda a derivar conclusiones generales.
- 6º Creemos haber demostrado brevemente la importancia interpretativa de las diversas curvas de frecuencias.
- 7º Curva de frecuencias y constantes estadísticas permiten una comparación racional entre un tipo celular en diferentes padecimientos y las diversas variedades celulares en una misma enfermedad.
- 8º El estudio de la maduración celular a partir de la media y de la desviación probable, permite objetivizar y ahondar el problema del equilibrio celular.
- 9º Creemos que la aplicación de un pensamiento bioestadístico abre a la hematología una serie de interrogaciones que apenas si muy incompletamente pueden ser satisfechas en este trabajo y queda aún en mi mente el deseo de aplicarlo a mayores grupos de pacientes con la seguridad que este laborioso trabajo no será inútil.

AUTHOR'S SUMMARY

1. We believe that numerical data in hematology should be subject to the same laws which govern any series of numbers.
2. Careful reports of biostatistical data will permit their uniformity, since they can be easily compared, with no regard to personal perception.
3. It suppresses vague adjectives and substitutes them with abstract and impersonal figures, which renders the judgments precise.
4. The characteristics of a group can thus be exactly and clearly defined.
5. It tends to eliminate the common error of deriving general conclusions from the presentation of a few cases.

9. We believe that the use of a biostatistical thinking opens a series of questions has been established.

7. Such curves as well as statistical constants permit a rational comparison of a cellular type in different conditions and of different cellular types in the same disease.

8. The study of cellular maturation from the median and from the probable deviation, allows us to deepen in the problem of cellular equilibrium.

9. We believe that the use of a biostatistical thinking opens a series of questions in hematology, which can only be answered partially in this paper, and endeavour to apply it to a greater number of patients with the hope that such laborious work will not be useless.