

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Análisis multivariado de datos de laboratorio en el diagnóstico de neoplasias malignas. V. Linfoma de Hodgkín

Lic. Emilio Grueiro Azcano, Dra. Susana Esquevani Mitran, Dr. Manuel Núñez Esquel

Grueiro Azcano, E. y otros: *Análisis multivariado de datos de laboratorio en el diagnóstico de neoplasias malignas. V. Linfoma de Hodgkín.*

Se muestran los resultados del procesamiento de datos de 10 pruebas de laboratorio mediante la técnica de regresión múltiple. Los estudios de laboratorio fueron realizados en 3300 pacientes en el momento de su inscripción en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Se presentan los resultados correspondientes a un grupo de 154 pacientes que padecían o no de Linfoma de Hodgkín y 40 sujetos sanos. A estos 194 individuos se les determinó las proteínas totales y la electroforesis de proteínas, que también fueron procesadas.

INTRODUCCION

El laboratorio clínico se debe desarrollar en 3 direcciones simultáneas:

1. Tecnológico; introduciendo nuevas pruebas de laboratorio, aumentando la precisión y bajando el costo.
2. Se utilizará la computación para seleccionar las pruebas de laboratorio más adecuadas para evaluar en un paciente la enfermedad y su estado general (procedimiento de análisis multivariado de datos).^{1*5}
3. Apoyarse en la teoría y experiencia del "sistema de dirección científica"⁶ que permita estructurar un trabajo eficiente.

La eficiencia del laboratorio clínico en la búsqueda del diagnóstico temprano de las enfermedades se mide por la posibilidad de contar con aquellas pruebas de laboratorio sensibles, adecuadas y de bajo costo.

* Licenciado en química. Investigador del Laboratorio de Análisis Bioquímicos Clínicos.

** Doctora en Ciencias Físico-Químicas. Jefa del Laboratorio de Análisis Bioquímicos Clínicos.

*** Especialista de 1 Grado en Alergología. Hospital General Docente "Calixto García".

Este trabajo reúne los requisitos de desarrollo tecnológico, introducción de la computación en la evaluación de las pruebas de laboratorio estudiadas y la posibilidad de efectuar estudios masivos por lo sencillo de sus técnicas y bajo costo. Se estudió una muestra de 3 300 pacientes en el momento de ser inscriptos y 40 sujetos sanos a quienes se les determinó la ceruloplasmina, la proteína C-reactiva, la catalasa, el calcio, el magnesio, el cobre, el zinc, la deshidrogenasa láctica, la hemoglobina y la eritrosedimentación, seleccionándose para este trabajo 63 pacientes con linfoma de Hodgkin en los estadios I y II, 51 pacientes con linfoma de Hodgkin en los estadios III y IV, 40 pacientes que habían sido inscriptos por sospechosos y que resultaron negativos y los 40 sujetos sanos. A los pacientes seleccionados para este trabajo se les determinó además las proteínas totales y la electroforesis de proteína. Con estas 12 pruebas de laboratorio y empleando un programa de regresión multilínea se obtuvieron funciones discriminantes, las cuales presentan mayor poder diagnóstico que las pruebas que contienen estas funciones por separado.

MATERIAL Y METODO

Muestra: Los estudios de laboratorio fueron realizados en 3 300 pacientes en el momento de su inscripción en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Para este trabajo se seleccionaron los pacientes con linfoma de Hodgkin que fueron 63 pacientes en estadios I y II, 51 pacientes en estadios III y IV, 40 pacientes que habían sido inscriptos por sospechosos y que resultaron negativos y 40 sujetos sanos donantes del Banco Provincial de Sangre de Ciudad de La Habana.

Exámenes de laboratorio: Las muestras de suero provenientes de cada individuo fueron empleadas para determinar: la ceruloplasmina, la proteína C-reactiva, la catalasa, la deshidrogenasa láctica, el cobre, el zinc, el magnesio. Las muestras de sangre de cada individuo fueron empleadas para determinar la eritrosedimentación y la hemoglobina. A los pacientes y sujetos sanos seleccionados para este trabajo se les determinó en suero, las proteínas totales y la electroforesis de proteína (tabla 1).

Para la determinación de la catalasa, se empleó el método descrito por Grueiro.¹⁰ La actividad de la ceruloplasmina se determinó por la técnica de Ravin,¹⁷ modificada por Grueiro et al.⁸ La proteína C-reactiva se evaluó por el método de doble inmunodifusión (*Ouchterlony*) similar a la utilizada en la determinación de la proteína de Bence Jones,⁹ técnica propuesta por uno de los autores, que empleó un monoantisuero de proteína C-reactiva comercial.

Los diagnósticos de los pacientes se efectuaron por la detección de las células de Stemberg en el ganglio y el estadiamiento según normas del sistema en uso, en el INOR.¹⁸

Las técnicas estándares utilizadas fueron objetos de control de calidad, teniendo en cuenta lo establecido por el MINSAP,¹⁹ se utilizaron patrón, control y el 10 % de las muestras dobles.

Tabla 1. *Datos esenciales de las técnicas empleadas*

Determinación	Base	Ref
Eritrosedimentación (mm/h)	Velocidad de sedimentación de eritrocitos en tubos de Westergreen,	7
Ceruloplasmina [mg/dl]	Oxidación del clorhidrato de p-fenilendiamina por la ceruloplasmina. Técnica modificada.	P
Proteína C-reactiva (proteína presente en el suero de pacientes) Positiva 1 Negativa 0	Reacción de precipitación con un monoantisuero antiproteína C-reactiva en un medio de agar. (Técnica Ouchterlony) Técnica propuesta.	9
Catalasa (mi)	Descomposición específica del agua oxigenada por la enzima catalasa y lectura del volumen de oxígeno formado. Técnica creada.	10
Deshidrogenasa láctica (UII)	Velocidad de oxidación del NADH, absorción a 340 nm.	11
Cobre (ng/dl)	Espectrofotometría de absorción atómica.	12
Zinc (u/gdl)	Espectrofotometría de absorción atómica.	12
Calcio (mmol/l)	Reacción colorimétrica con alizarina.	13
Magnesio (mmol/l)	Reacción colorimétrica con titán amarillo.	M
Hemoglobina (g/dl)	Formación de la cianometahemoglobina y lectura en el hemoglobnómetro.	15
Proteínas totales (g/dl)	Formación de una coloración azul de las proteínas con el cobre en medio básico y lectura a 545 nm.	16
Electroforesis de proteínas (% y/g/dl)	Separación de las proteínas mediante un campo eléctrico en un soporte de acetato de celulosa. Lectura en un densitómetro.	17

Las técnicas modificadas: ceruloplasmina y proteína C-reactiva o creada y catalasa fueron objeto de estudios estadísticos de precisión, comparando técnicas y obtención de valores normales.

Análisis de los datos: de cada individuo se dispuso de los 12 datos de laboratorio antes mencionados (variables predictoras) y se evaluó al grupo de pacientes con neoplasia maligna y al grupo de sujetos sanos. Este problema se abordó por el método de análisis de regresión multilineal.²⁰ Se definió una variable (Y) que tenía el valor de cero o cercano a cero, si el individuo no presenta una neoplasia maligna y toma valor cercano a uno o uno, este presenta un linfoma de Hodgkin. La frontera de discriminación se obtiene a partir de la evaluación de la función discriminante obtenida con grupos de pacientes diferentes a los utilizados en la obtención del discriminante.

Sean entonces:

$$Y = B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_pX_p + C$$

donde:

X_1, \dots, X_p son los valores de las variables predictoras (análisis de laboratorio)

B_1, \dots, B_p , coeficientes

C , es un término independiente.

Los valores de los coeficientes B y el término independiente C fueron calculados con un programa de regresión multilínea paso a paso²¹ escrito en lenguaje FORTRAN IV para la computadora CID-201-B.

Este programa calcula la recta de regresión, encuentra la variable dependiente y la variable predictora mejor asociada con Y , luego introduce la segunda variable predictora mejor asociada con Y y calcula una nueva recta de regresión que elimina el efecto de la asociación que se introdujeron en los pasos precedentes, luego introduce la variable siguiente en orden de asociación con Y y así sucesivamente.

En cada paso el programa calcula e imprime el valor del coeficiente de correlación múltiple, el porcentaje de la varianza de Y explicada por la función lineal obtenida y el valor de la S de Turkey.²²

Se retuvieron como las funciones más adecuadas aquellas que minimizan al S de Turkey.

Las muestras estudiadas fueron divididas al azar en dos grupos A y B, que se emplearon para obtener 2 funciones discriminantes separadamente y luego la función obtenida con los datos del grupo B se evaluaron contra los datos del grupo A y viceversa. Esto evita que el valor predictivo de una función discriminante se evalúe con datos de la misma muestra, de donde se obtuvo la función, lo cual usualmente sobrestima su utilidad.

El valor predictivo de las funciones obtenidas se evaluó mediante el programa DISCRIM.

Este programa dado un conjunto de Individuos de los que se conoce el diagnóstico y los valores de las pruebas de laboratorio incluidas en la función discriminante que se debe evaluar, compara el valor Y real de cada individuo (0 ó 1), con el valor calculado, se obtiene la media y la desviación estándar del valor Y calculado en el grupo de individuos que presentan o no una neoplasia maligna y luego calcula los porcentajes de clasificación correcta e incorrecta, falsos positivos y falsos negativos que se obtendrían si se empleara como criterio de discriminación al valor de Y

mayor que 0,1 0,2 1,0, es decir, evalúa la eficacia de la función discriminante para diferentes fronteras de discriminación.

El programa DISCRIM fue desarrollado en el centro de cálculo del INOR y se encuentra disponible.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 2 se muestra el grado de asociación y orden de significación de las pruebas de laboratorio estudiadas; fueron las más asociadas: el cobre, la ceruloplasmina, la eritrosedimentación, la zona alfa 2 y alfa 1 de la electroforesis de proteína, la proteína C-reactiva, la deshidrogenasa láctica, el zinc y el calcio en los estadios I y II e incrementando su significación en los estadios III y IV.

Tabla 2. Coeficiente de correlación. Linfoma de Hodgkin (todos los pacientes y controles)

laboratorio	Coeficientes de correlación Prueba de	
	Estadios I y II	Estadios III y IV
Cobre	0,73	0,78
Ceruloplasmina	0,60	0,66
Eritrosedimentación	0,61	0,60
Zona Alfa 2 (EFP)	0,58	0,60
Proteína C-reativa	0,56	0,41
Deshidrogenasa láctica	0,46	0,49
Zona alfa 1 (EFP)	0,44	0,29
ZINC	—0,35	—0,43
Zona gamma (EFP)	0,32	0,31
Magnesio	0,25	—0,08
Catalasa	0,07	0,10
Calcio	—0,17	0,25
Hemoglobina	0,05	—0,21

Nota: EFP— Electroforesis de proteínas

Los coeficientes de correlación²³ son un índice del grado de asociación y orden de significación de la prueba de laboratorio con respecto a la enfermedad. El signo menos señala que la sustancia está disminuida. El valor máximo que puede tomar el coeficiente de correlación es 1.

La proteína C-reactiva y la zona alfa 1 de la electroforesis presentan en los estadios III y IV un coeficiente de correlación menor (están menos asociadas), pero se mantienen significativas.

Las pruebas de laboratorio que mostraron mayor significación están contenidas en las funciones discriminantes (tabla 3); esto se debe a que el programa de correlación multilíneal, correlaciona cada prueba de laboratorio con la variable dependiente Y (la enfermedad) y las ordena según el coeficiente de correlación (nivel de significación) asociándolos en un grupo de funciones discriminantes. Nótese cómo en general se incrementa el nivel de significación de la prueba de laboratorio con el estadio y al ser esto un elemento bioquímico de la dinámica de la enfermedad, posibilita incluir como criterio no sólo la prueba (calidad), sino también la cantidad (esto es conocido), la diferencia consiste en que se ponderan datos de laboratorio con una medida dada por el coeficiente de correlación.

Tabla 3. *Linfoma de Hodgkin*

Funciones discriminantes obtenidas al unir los grupos (A + B)

$$Y = -0,38782 \text{ calcio} + 0,00437 \text{ cobre} + 0,03173 \text{ alfa } 1\% + 0,78609 \text{ alfa } 2 \text{ g}^{\circ} \\ - 0,32628 \text{ beta } g \% + 0,13573 \text{ proteína C-reactiva} + 0,290023$$

Función discriminante del grupo (A + B) en los estadios III y IV

$$Y = 0,00106 \text{ deshidrogenasa láctica} + 0,00357 \text{ ceruloplasmina} + 0,00389 \text{ eritrosedi-} \\ \text{mentación} \\ + 0,03188 \text{ alfa } 2 \text{ en } \% + 0,23559 \text{ proteína C-reactiva} - 0,54592$$

La tabla 3 muestra las funciones discriminantes obtenidas al unir los grupos A + B. Cada función discriminante contiene la variable dependiente Y, las variables independientes, las pruebas de laboratorio con sus coeficientes y el término independiente.

Aunque hay pruebas de laboratorio que de acuerdo con el valor del coeficiente de correlación se pueden considerar no significativas como el calcio, magnesio y la hemoglobina, muestran interés por los cambios del valor del coeficiente de correlación con el estadio del paciente, que marcan cambios bioquímicos con la evolución de la enfermedad.

De cada grupo de pacientes controles (4 grupos) se seleccionaron 3 funciones discriminantes, 12 en total. Cada una de estas funciones discriminantes fue evaluada contra grupos distintos del que se obtuvo mediante el programa DISCRIM, a partir de estos resultados se seleccionaron discriminantes que mostraron el mayor por ciento de diagnóstico correcto (tablas 4 y 5). La evaluación de funciones discriminantes con grupos distintos de las que se obtuvo, permite tomar decisiones para seleccionar la mejor, esto complementa el criterio de selección dado por la S de Turkey, que es con respecto a varias funciones discriminantes obtenidas con el mismo grupo.

Se muestran 6 funciones discriminantes obtenidas de los grupos A y B en los estadios I-II y III-IV. Estas funciones discriminantes fueron obtenidas con un programa de correlación multilineal.

La tabla 5 muestra las medias y desviaciones estándares, el diagnóstico correcto, los falsos positivos y los falsos negativos al evaluar las funciones discriminantes (tabla 4) mediante el programa DISCRIM.

Obsérvese cómo la función discriminante obtenida con el grupo A en los estadios I y II, según la S de Turkey G (I-II) A (ST) no contiene la proteína C-reactiva, incluyendo el calcio, el cobre, y la zona alfa 2 de la electroforesis de proteínas. La función discriminante obtenida con el grupo B en los estadios I y II, según la S de Turkey G (I-II) B (ST) contiene las 4 pruebas de laboratorio mencionadas, excluyéndose en ambos discriminantes la eritrosedimentación. Al evaluar las 2 funciones discriminantes tabla 5; la G (I-II) B (ST), mostró el 92,2 % de diagnóstico correcto para

$Y = 0,4$ y la G (I-II) A (ST) el 87,7 % de diagnóstico correcto para $Y = 0,4$, tomando en cuenta estos resultados y que la G (I-II) B (ST) contiene la pro

teína C-reactiva se consideró la mejor función discriminante y se utilizó en la elaboración de las figuras.

En la tabla 3 las funciones discriminantes obtenidas con los grupos en los estadios I-II y III-IV contienen pruebas de laboratorio similares como la proteína C-reactiva, el cobre y la zona alfa 2 de la electroforesis de proteína y diferentes como la zona alfa 1 de la electroforesis de proteínas y la zona beta, el calcio la eritrosedimentación y la deshidrogenasa láctica; esto es un indicativo de su relación con la evolución de la enfermedad y la posibilidad de la medición bioquímica de los estadios.

Tabla 4. *Linfoma de Hodgkin. Funciones discriminantes con grupos de pacientes en los estadios I-II y III-IV.*

G (I-II) A (ST): función discriminante obtenida del grupo A en los estadios I y II, según la S de Turkey	
$Y = 0,80576 \text{ Mg} - 0,50353 \text{ Ca} + 0,00544 \text{ Cu} + 0,81964 \text{ alfa } 2 \text{ g } \% - 0,40306$	
G (I-II) A 8 variables = función discriminante obtenida del grupo A en los estadios I y II de 8 variables	
$Y = 0,0014 \text{ LDH} + 0,74995 \text{ Mg} - 0,39147 \text{ Ca} + 0,00426 \text{ Cu} + 0,00185 \text{ Erit.} + 0,61369 \text{ alfa } 1 \text{ g } \% + 0,69364 \text{ alfa } 2 \text{ g } \% - 0,38192 \text{ Beta } \text{ g } \% - 0,50655$	
G (I-II) B (ST) = función discriminante obtenida del grupo B en estadios I y II, según la S de Turkey	
$Y = - 0,4855 \text{ Ca} + 0,00431 \text{ Cu} - 0,56089 \text{ alfa } 2 \text{ g } \% + 0,24393 \text{ PCR} + 0,49480$	
G (I-II) B 7 variables = función discriminante obtenida del grupo B en I y II de 7 variables	
$Y = 0,43224 \text{ Mg} - 0,42955 \text{ Ca} + 0,00366 \text{ Cu} - 0,04356 \text{ Alb. } \text{ g } \% + 0,53742 \text{ Alfa } 2 \text{ g } \% + 0,1377 \text{ gamma } \text{ g } \% + 0,25331 \text{ PCR} + 0,11466$	
G (III-IV) A (ST) = función discriminante obtenida del grupo A en estadios III y IV, según la S de Turkey	
$Y = 0,00079 \text{ LDH} + 0,00163 \text{ Cu} + 0,00475 \text{ Cp} + 0,00401 \text{ Erit.} + 0,17476 \text{ PCR} - 0,46906$	
G (III-IV) A 7 variables = función discriminante obtenida del grupo A en estadios III y IV de 7 variables	
$Y = 0,00064 \text{ LDH} - 0,01062 \text{ Ca} + 0,00173 \text{ Cu} + 0,00507 \text{ Cp} + 0,00323 \text{ Erit} - 0,05416 \text{ Alb. } \text{ g } \% + 0,19466 \text{ PCR} - 0,20764$	
Leyenda:	
Mg = magnesio	LDH = deshidrogenasa láctica
Ca = calcio	PCR = proteína C-reactiva
Cu = cobre	Cp = ceruloplasmina
Erit. = Eritrosedimentación	Alb = albúmina
St = S de Turkey	

Tabla 5. Evaluación de las funciones discriminantes obtenidas de los grupos A y B, linfoma de Hodgkin

Funciones y datos a evaluar	Controles		Pacientes Linf. Hodgkin		DC %	Y = 0,3			Y = 0,4			Y = 0,5	
	No.	Y ± ds	No.	Y ± ds		FP %	FN %	DC %	FP %	FN %	DC %	FP %	FN %
Función G (I-II) A (ST) Vs. datos G (I-II)	40	0,16±0,21	32	0,89±0,39	77,2	19,3	3,5	87,7	7,0	5,3	93,0	1,8	5,3
Función G (I-II) A 8 variab. Vs. datos G (I-II) A	40	0,14±0,19	32	0,91±0,42	86,0	10,5	3,5	91,2	5,3	3,5	91,2	3,5	5,3
Función G (I-II) B (ST) Vs. datos G (I-II) A	40	0,10±0,11	31	0,69±0,32	92,9	1,8	5,4	92,9	0,0	7,1	87,5	0,0	12,5
Función G (I-II) B (ST) Vs. datos G (III-IV) A+B	80	0,30±0,23	51	0,88±0,42	66,7	31,6	1,7	68,4	25,6	6,0	72,6	18,8	8,6
Función G (I-II) B 7 variables Vs. datos G (I-II) A	40	0,12±0,12	31	0,71±0,31	92,9	3,6	3,6	94,6	0,0	5,4	89,3	0,0	10,7
Función G (III-IV) A (ST) Vs. datos G (I-II) A+B	80	0,09±0,80	63	0,56±0,33	89,4	2,7	8,0	83,2	0,0	12,4	83,2	0,0	16,8
Función F (III-IV) A 7 variables Vs. datos G (I-II) A+B	80	0,08±0,08	63	0,55±0,33	89,4	2,7	8,0	88,5	0,0	11,5	83,2	0,0	16,8
Función G (III-IV) A variables Vs. datos G (III-IV) B	40	0,14±0,98	26	0,27±1,89	64,4	18,6	16,9	66,1	19,3	14,6	69,5	11,9	18,6

Leyenda:

DC = diagnóstico correcto

FP = falsos positivos

FN = falsos negativos

Los resultados de las 6 funciones discriminantes seleccionadas se muestran en la tabla 5. Nótese cómo las V medias y las Y desviaciones estándares de los grupos controles y pacientes presentan valores distintos, lo cual es un índice de la capacidad de la función discriminante para diferenciar un paciente con la enfermedad de un paciente negativo o sujeto sano. Es de interés comparar cómo 2 funciones discriminantes obtenidas del mismo grupo, G (III-IV) A (ST) y G (III-IV) A, 7 variables muestran similares porcentajes de diagnósticos correctos al evaluarlas contra un mismo grupo, cumpliéndose lo indicado por la S de Turkey.

Nótese cómo la función discriminante G (I-II) B (ST) al evaluar a un grupo de pacientes con linfoma de Hodgkin, en los estadios I y II presenta un poder diagnóstico del 92,9 %, para $Y = 0,4$ y al evaluar un grupo en los estadios III-IV muestran menor poder diagnóstico (68,4%, para $Y = 0,4$); lo contrario se observa con la función discriminante G (III-IV) A, 7 variables que al evaluar a un grupo de pacientes con linfoma de Hodgkin en los estadios I y II presentan un poder diagnóstico del 88,5 %, para $Y = 0,4$ y al evaluar un grupo de pacientes con linfoma de Hodgkin en los estadios III y IV, tiene un poder diagnóstico de 66,1 %, para $Y = 0,4$.

Se presenta esta situación por el interés de discutir la posibilidad de estadiar al paciente, esto sucede en la práctica, al evaluar nuevos pacientes con linfoma de Hodgkin con lo cual se dispondrá de más elementos de análisis. En este caso se podría esperar que una función obtenida de un grupo de pacientes con linfoma de Hodgkin en los estadios III-IV, tuviera mayor poder diagnóstico para los pacientes en estadios avanzados y resultó lo contrario, se podría considerar el discriminante no adecuado o la muestra no representativa.

La función discriminante presenta mayor poder diagnóstico que las pruebas que contienen por separado (tabla 6), cómo se demuestra esto con el cobre, que fue la variable mejor asociada

Tabla 6. Comparación de capacidad de clasificación correcta de la función discriminante y de la variable más asociada

Grupo de porcentajes	Variable mejor asociada (cobre) (%1)	Función discriminante (cinco determinaciones) (%1)
Linfoma de Hodgkin Estadio >	42	73
Linfoma de Hodgkin Estadio n	48	90
Linfoma de Hodgkin Estadio III-IV	100	100

Se observan los porcentajes de diagnóstico correcto que se obtienen en diferentes grupos de pacientes, empleando como elemento de discriminación solamente la determinación de cobre y la del discriminante, obte

nida a partir de determinaciones de calcio, cobre, la zona alfa 2 de la electroforesis de proteína, la proteína C-reactiva y la eritrosedimentación.

Como puede observarse en la tabla 7, las funciones discriminantes obtenidas con grupos en distintos estadios retienen distintos predictores que indican cambios bioquímicos al evolucionar la enfermedad, lo cual le confiere a la función discriminante la posibilidad de uso en el estadio bioquímico.

Tabla 7. Variables retenidas por el método de progresión paso a paso

Determinación de:	Estadios I y II		Determinación de:	Estadios III y IV	
	Coefficiente de regresión	Varianza explicada		Coefficiente de regresión	Varianza explicada
Cobre	0,00660	53,76	Eritrosedimentación	0,01094	60,67
Zona alfa 2 (EFP)	0,81481	61,97	Deshidrogenasa		
Calcio	— 0,43885	64,45	Láct.	0,00188	69,52
Zona beta (EFP)	— 0,34203	65,79	Zona alfa 2 (EFP)	0,04285	73,34
Proteína C-reactiva	0,14141	66,50	Ceruloplasmina	0,00361	74,93
Zona alta 1 (EFP)	— 0,03173	67,13	Proteína C-reactiva	0,23559	76,37
Término independiente	0,29023		Término independiente	- 0,54592	

EFP = electroforesis de proteína

Se observan los valores del coeficiente de regresión obtenidos en cada paso al incluir una nueva variable y el porcentaje de la varianza explicada en ese paso. Se incluyen las variables obtenidas en la ecuación que minimizan la S de Turkey, obtenida respectivamente de los grupos de muestras de pacientes en los estadios I-II y III-IV.

En la figura 1 se observa la eficiencia del diagnóstico de los casos del grupo A en los estadios I y II y de los grupos (A + B) en los estadios III y IV, al evaluarlos con la ecuación obtenida del grupo B en los estadios I-II, según la S de Turkey (tabla 4). Nótese cómo a medida que aumenta el nivel de discriminación disminuye el porcentaje de falsos positivos a expensas de un aumento de falsos negativos. El porcentaje de diagnóstico correcto hace un máximo nivel de discriminación en $Y = 0,3$, para el grupo en los estadios I-II y de $Y = 0,7$, para los grupos en los estadios III-IV. Esta figura se relaciona con las figuras 2 y 3 que nos muestran las distribuciones en porcentajes (ordenadas) de los diferentes valores de la función Y (abscisa) en el grupo de 63 pacientes en los estadios I y II; 51 pacientes en los estadios III y IV con linfoma de Hodgkin en el grupo de 80 controles que no presentan esta enfermedad y en la muestra agrupada de 143 individuos y 131 individuos. Se puede observar la distribución estrecha de los controles y la dispersión de los valores de los pacientes con linfoma de Hodgkin. La figura 3 muestra cómo los controles alcanzan hasta valores de $Y = 0,5$ y el grupo de pacientes con linfoma de Hodgkin en los estadios III-IV, el 36 % tienen una $Y > 1$ y más del 50 % tiene una $Y > 0,7$.

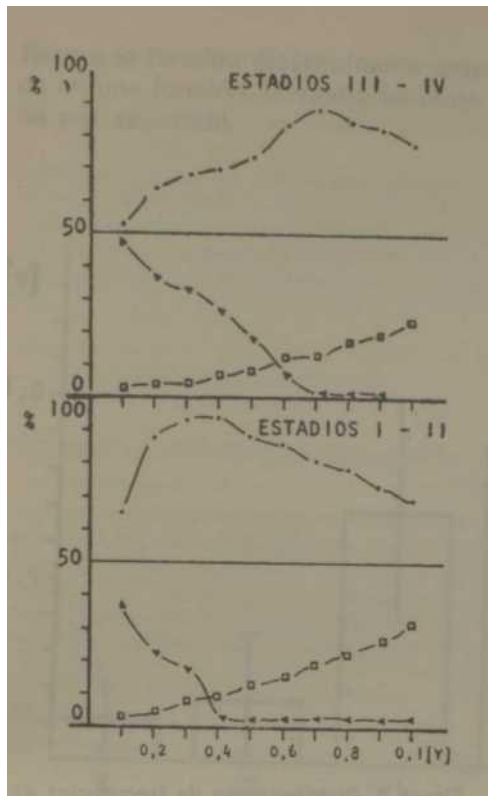


Figura 1. Índice de clasificación en dependencia del límite de discriminación. Muestra los porcentajes de diagnóstico correcto (O—O), falsos positivos (A—A) y falsos negativos (□—□) que se obtienen cuando se toma como límite para la clasificación en uno u otros grupos (con neoplasia maligna o sin ella) diferentes valores del discriminante Y. Las figuras se confeccionaron con los resultados obtenidos al aplicar la ecuación del grupo B, según la S de Tukey, a los grupos en los estadios I-II y III-IV.

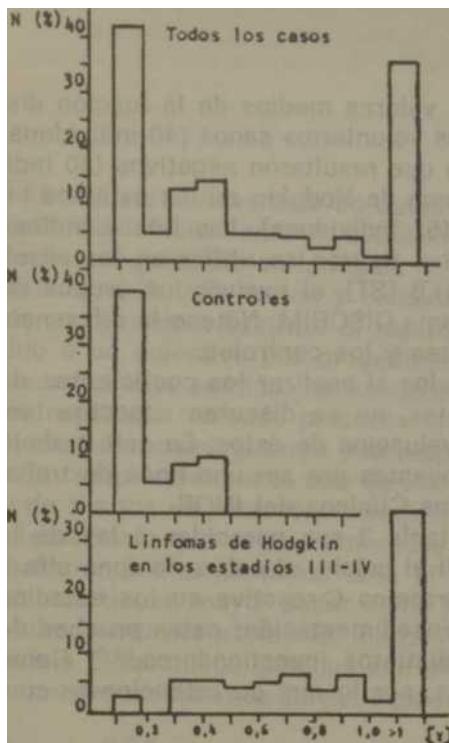


Figura 2. Distribución de frecuencias de los valores de la función discriminante Y

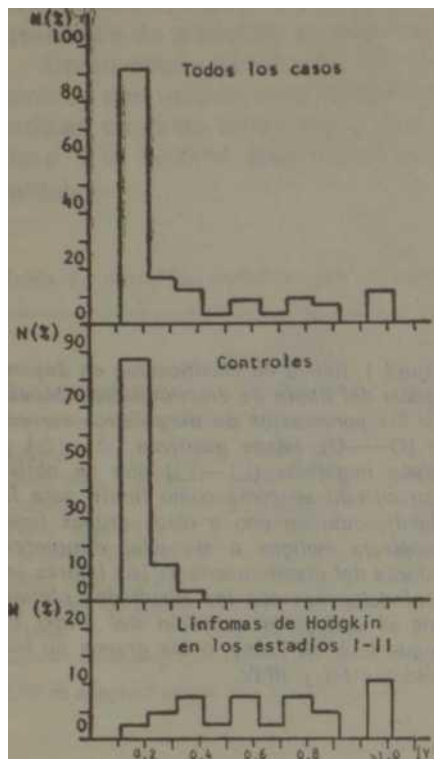


Figura 3. Distribuciones de frecuencias de los valores de la función discriminante Y.

En la figura 4, las barras indican los valores medios de la función discriminante Y (ordenadas) de los donantes voluntarios sanos (40 individuos) de los casos sospechosos de neoplasias que resultaron negativos (40 individuos) y de los casos positivos de linfoma de Hodgkin en los estadios I-II (63 pacientes) y en los estadios III-IV (51 individuos). Las líneas indican las desviaciones estándares. En todas las figuras se utilizaron los resultados de la función discriminante G (I-II) B (ST), al evaluar los grupos de pacientes y controles mediante el programa DISCRIM. Nótese la diferencia significativa entre los grupos de pacientes y los controles.

En el trabajo se muestran los resultados al analizar los coeficientes de correlación y las funciones discriminantes, no se discuten aspectos bioquímicos, se obtienen resultados y la evaluación de éstos. En este trabajo no se aspira presentar resultados concluyentes por ser una línea de trabajo del Laboratorio de Análisis Bioquímicos Clínicos del INOR.

Las funciones discriminantes de la tabla 3 son parecidas a las de la tabla 4, pues retienen en los estadios I-II el calcio, el cobre, la zona alfa 2 de la electroforesis de proteínas y la proteína C-reactiva en los estadios III-IV, la deshidrogenasa láctica y la eritrosedimentación; estas pruebas de laboratorio han sido consideradas por distintos investigadores.^{25,28} Como significativas en las neoplasias malignas, por lo que su retención le con-

fiere a la función discriminante mayor contabilidad, así como estar asociada en una función, aumenta su poder diagnóstico con respecto a cada prueba por separado.

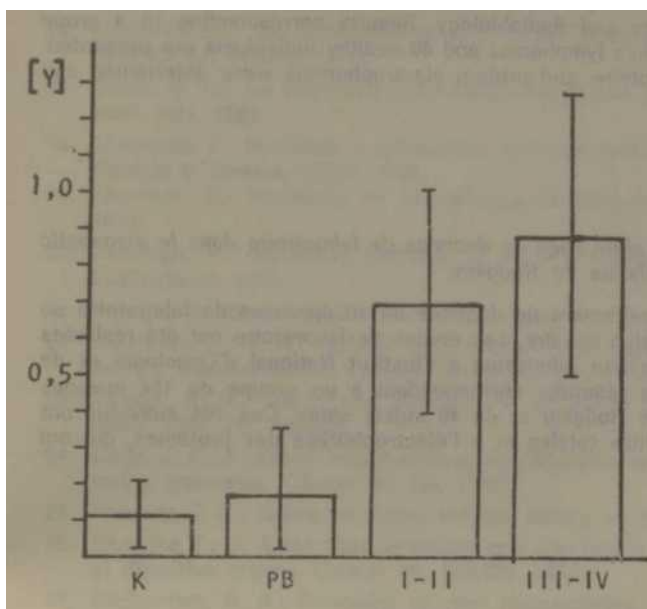


Figura 4. Valores de la función discriminante en diferentes tipos de individuos. Muestra los valores medios de la función discriminante Y , y sus desviaciones estándares resectivamente en sujetos sanos ($I < j$), pacientes negativos (PB) y pacientes que padecen de linfoma de Hodgkin en los estadios I-II y III-IV.

El análisis multivariado de datos es un proceso psíquico que el médico asistencial efectúa ante la evaluación de un paciente. Actualmente, todo aquello comprendido en la lógica formal²⁸ es objeto de investigación por la estadística, la informática y computación, con las que se buscan algoritmos que permitan sustituir el razonamiento de la lógica formal de un individuo o un colectivo por procedimiento de computación,⁶ este trabajo se orienta en este sentido. No se debe olvidar que siempre hay que evaluar todo resultado teniendo presente la lógica dialéctica,²⁹ el médico asistencial tiene la compleja tarea y la responsabilidad de decir la última palabra.

Se comprende que el uso de una función discriminante puede dar valores de Y altos en pacientes con diferentes enfermedades pues las pruebas de laboratorio que están contenidas en ésta, no son específicas, hay que considerar por el momento ante el diagnóstico, que las funciones discriminantes tienen mayor poder como medio de diagnóstico, que las pruebas de laboratorio por separado, los resultados obtenidos en el Laboratorio de Análisis Bioquímicos Clínicos son eficaces para el seguimiento de pacientes, mostrando la eficacia del tratamiento y monitoreo.

SUMMARY

Grueiro Azcano, L. et al. *Multivariate analysis of laboratory data in the diagnosis of malignant neoplasias. V. Hodgkin's lymphoma.*

Results from data processing of 10 laboratory tests by multilinear regression technique are showed. Laboratory studies were performed to 3 300 patients at the registration in the National Institute of Oncology and Radiobiology. Results corresponding to a group of patients with or without Hodgkin's lymphomas and 40 healthy individuals are presented. To these 194 individuals, total proteins and protein electrophoresis were determined and also processed.

RÉSUMÉ

Grueiro Azcano, E. et al. *Analyse plurivariée de données de laboratoire dans le diagnostic de néoplasies malignes. V. Lymphome de Hodgkin.*

Il est rapporté les résultats du traitement de données de 10 épreuves de laboratoire au moyen de la technique de régression linéaire. Les études de laboratoire ont été réalisées sur 3 300 patients au moment de leur admission à l'Institut National d'Oncologie et de Radiobiologie. Il est présenté les résultats correspondant à un groupe de 154 malades porteurs ou non de lymphome de Hodgkin et de 40 sujets sains. Ces 194 individus ont été soumis au dosage des protéines totales et à l'électrophorèse des protéines, qui ont aussi été traitées.

BIBLIOGRAFIA

1. Grueiro, E.; S. Esquenazi; A. Lage: Análisis multivariado de datos de laboratorio en el diagnóstico de neoplasias malignas I. Cáncer mamario. Rev Cub Obstet Ginec 9: 41-57, 1983.
2. Grueiro, E.; S. Esquenazi; A. Lage: Análisis multivariado de datos de laboratorio en el diagnóstico de neoplasias malignas III. Adenocarcinoma de endometrio en estadio I. Rev Cub Obstet Ginec 9 (4): 1983.
3. Grueiro, E.; S. Esquenazi; A. Lage: Análisis multivariado de datos de laboratorio en el diagnóstico de neoplasias malignas. II. Cáncer broncopulmonar. Rev Cub Med 23(2). 1984.
4. Solberg, H. E.: Discriminant Analysis in clinical chemistry. Scand J Clin Lab Invest 35: 711, 1975.
5. Solberg, H. E.; S. Skrede; J. P. Blomhoff: Diagnosis of liver disease by laboratory results and discriminant analysis Scand J Clin Lab Invest 35: 713-721, 1975.
6. Afanaseiv, V. G.: Dirección Científica de la Sociedad. Experimento de Investigación en Sistema. Moscú, Editorial Progreso, 1975.
7. Grupo Nacional de Laboratorios Clínicos: Manual de Técnicas para laboratorios clínicos. La Habana, Editorial Ciencia y Técnica, 1969. P. 76.
8. Grueiro, E.; S. Esquenazi; V. Grueiro, G. Hechavarría: Ceruloplasmina Técnica Modificada. (Pendiente de publicación).
9. Grueiro, E.: Determinación de las proteínas de Bence Jones en 2 469 pacientes. Rev Cub Med 22: (6), 1983.
10. Grueiro, E.; J. L. Cabo: Nueva técnica de la catalasa. Múltiples aplicaciones. Tesis de Diploma del Doctor en Veterinaria Alberto Castellanos, USCHV, 1983.
11. Bermeyer, H. U.; E. Bernt: Methods of enzymatic analysis. Hans Ulrich Berneyer (ed.) 2da. ed. Vol. 2. New York, Academic Press Inc., 1969. Pp. 578.

12. Espectrofotometría de Absorción Atómica. Manual de Pye Unícam. Inglesa.
13. Técnica establecida por el MINSAP. Set distribuido por EPB "Carlos J. Finlay".
14. *Henry, R. J.*: Química Clínica. Principios y Técnicas. 2da. ed. T. 1 Barcelona Editorial Jims, 1980. Pp. 705-706.
15. *Gas Leavell, O. A.; Thorup*: Fundamental of Clinical Hematology Philadelphia W B Saunders Co. 1960. Pp. 442.
16. *Proteínas en acetato de celulosa*. Manual de la casa comercial SHANDOM. Inglesa, 1976.
17. *Ravin, H. H.*: An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmina Lab Clin Med. July, 1961.
18. *Marinello, Z.*: Nociones y reflexiones sobre el cáncer. Ciudad de La Habana Editorial Ciencia y Técnica, Cuba, 1983.
19. *Principios de metodología en Bioquímica*. La Habana, Ed. Organismos.
20. *Armitage, P.*: Statistical methods in medical research. Oxford, Black well Scientific Publications, 1971.
21. *Pascual, R.*: Centro Nacional de Investigaciones Científicas. (Comunicación personal.)
22. *Masteller, F.; J. W. Turkey*: Data analysis and regression. A; second course statics adison. Massachusetts, Wesley Publishing Co., 1977.
23. *Spiegel, R. M.*: Theory and problems of statistics. La Habana, ICL, Edición Revolucionaria, 1966. Pp. 253-268.
24. *Child, J. A.; B. Speti*: Serum beta a macroglobulin and C-reactive protein in the mono- toring lyphomas. Cáncer 45 (2), 1980.
25. *Thorling, E. B.*: Cobre en suero, utilidad clínica en Hodgkin. Cáncer 38: 225-231, 1976
26. *Inutsuka, E.; S. Araki*: Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumors of digestive organs. Cáncer 42: 626-631, 1978.
27. *Herberman, R. B.*: Overview on new immunologyc markers for diagnosis of cáncer Cáncer 42: 1590-1600, 1978.
28. *Gorski, D. P.; P. V. Tavants*: Lógica. La Habana, Imprenta Nacional de Cuba, 1961.
29. *Rosental, M. M.*: Principios de Lógica Dialéctica. Montevideo, Ediciones Pueblos Unidos, 1962.

Recibido: 16 de marzo de 1984

Aprobado: 8 de enero de 1985

Lic. *Emilio Grueiro Azcano*

Instituto Nacional de Oncología y Radiología

Calle E y 29 Vedado

Municipio Plaza

Ciudad de La Habana

Cuba