



Universidad
Norbert Wiener

Powered by **Arizona State University**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA
MÉDICA EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA

Trabajo Académico

Parámetros posicionales en linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio del instituto nacional de enfermedades neoplásicas, enero a julio, 2023

Para optar el Título de
Especialista en Hematología

Presentado por:

Autora: Vidarte Sánchez, Auxilia Angelica Caridad

Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2261-8728>

Asesor: Dr. Avelino Callupe, Paul Fortunato

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3133-1390>

Lima – Perú

2024

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, Auxilia Angelica Caridad Vidarte Sánchez egresada de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico “PARAMETROS POSICIONALES EN LINFOCITOS ANORMALES SEGÚN EL ESTADIAJE DIAGNOSTICO DEL REGISTRO DE PACIENTES CON LINFOMA INFILTRANTE DE SANGRE PERIFERICA EN EL LABORATORIO DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS, ENERO A JULIO,2023” Asesorado por el docente: Dr. Avelino Callupe Paul Fortunato, DNI 41043323, ORCID 0000-0003-3133-1390, tiene un índice de similitud de ...(8) (ocho) % con código 14912:281845452_verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:


1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor
 Auxilia Angelica Caridad Vidarte Sánchez
 DNI: 45454296



.....
 Firma
 Dr. Avelino Callupe Paul Fortunato
 DNI: 41043323

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Es obligatorio utilizar adecuadamente los filtros y exclusión del turnitin: excluir las citas, la bibliografía y las fuentes que tengan menos de 1% de palabras. EN caso se utilice cualquier otro ajuste o filtros, debe ser debidamente justificado en el siguiente recuadro.

En el reporte turnitin se ha excluido manualmente como se observa en la parte final del mismo lo que compone a la estructura del modelo de tesis de la universidad, como instrucciones o material de plantilla, redacción común o material citado, que no compromete la originalidad de la tesis.

Lima, 08 de mayo del 2024

ÍNDICE

ÍNDICE	ii
ÍNDICE DE TABLAS.....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iv
1. EL PROBLEMA.....	6
1.1 Planteamiento del problema	6
1.2 Formulación del problema	8
1.2.1 Problema General.....	8
1.2.2 Problemas Específicos	8
1.3 Objetivos de la investigación	9
1.3.1 Objetivo General.....	9
1.3.2 Objetivos Específicos.....	9
1.4 Justificación de la investigación.....	9
1.4.1 Teórica	9
1.4.2 Metodológica	10
1.4.3 Práctica.....	11
1.5 Limitaciones de la investigación	11
2. MARCO TEÓRICO.....	12
2.1 Antecedentes	12
2.2 Bases teóricas	15
2.3 Definición de términos	35
2.4 Formulación de hipótesis	35
2.4.1 Hipótesis General.....	35
3. METODOLOGÍA.....	36
3.1 Método de la investigación	36
3.2 Enfoque de la investigación	36
3.3 Tipo de investigación	36

3.4	Diseño de la investigación.....	36
3.5	Población, muestra y muestreo.....	37
3.6	Variables y operacionalización:	39
3.7	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	39
3.8	Plan de procesamiento y análisis de datos	40
3.9	Aspectos éticos.....	41
4.	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	43
4.1	Cronograma de actividades	43
4.2.	Presupuesto.....	44
5.	REFERENCIAS.....	45
	Anexo 1: Matriz de consistencia.....	55
	Anexo 2. Matriz de operacionalización de las variables.....	57
	Anexo 3: Ficha de recolección de datos	59
	Anexo 4. Validación del instrumento de medición a través de juicio de expertos	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Ann Arbor según estadios del linfoma.....	24
Tabla 2. Clasificación de Lugano para los linfomas ganglionares primarios	27
Tabla 3. Neoplasias de células B periféricas.....	28
Tabla 4. Parámetros posicionales RUO de la serie blanca.....	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de Ann Arbor de los estadios del linfoma.	26
Figura 2. Parámetros posicionales linfocitarios en el analizador Sysmex XN-10.....	33

1. EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

Los linfomas se originan a partir de células tumorales en un proceso de proliferación calificados como “linfocíticas anormales” según la propuesta de reporte internacional ICSH, los cuales proliferan de manera descontrolada a nivel de sangre periférica, pudiendo infiltrar diferentes tejidos y órganos del sistema hematológico (1), y se han reconocido más de ochenta entidades distintas, cada una con características genéticas, inmunológicas, histológicas y clínicas únicas (2). Grisol et al.(3), señalan que, según los reportes, los linfomas representan aproximadamente el 3,4% de todos los casos de neoplasias a escala global.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) divide a los linfomas en dos categorías primordiales: linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no-Hodgkin (LNH). El LNH es el más frecuente y comprende aproximadamente el 87% de los trastornos linfoides, a comparación del LH que representa aproximadamente el 13 % de los linfomas y se distingue principalmente por la existencia de células multinucleadas de Reed-Sternberg en un entorno polimorfo (4). La incidencia de los LNH experimentó un incremento constante del 3% al 4% anual entre las décadas de 1970 y 1990, tras lo cual mostró una disminución del 1% al 2% anual. En 2014, se diagnosticaron alrededor de 70,800 nuevos casos en los Estados Unidos. Actualmente, se estima que más de 500,000 personas viven con linfoma en dicho país.

La diversidad de linfomas hace que su estudio sea complejo y requiera una evaluación minuciosa de los parámetros posicionales en los linfocitos anormales (5). Así mismo, la prevalencia de estas neoplasias varía conforme a la ubicación geográfica y la etnia. En Europa y América del Norte, los linfomas T más habituales abarcan los

ganglionares, que engloban el linfoma T angioinmunoblástico (LTAI), el linfoma T periférico sin especificar (LTPNE) y el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) (positivo/negativo para ALK). En contraste, en Asia, prevalecen el linfoma de células NK/T y la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL) (6).

La identificación precoz de células con características de malignidad en sangre periférica y su manejo oportuno son fundamentales para mejorar el bienestar y la supervivencia de los pacientes (7). Sin embargo, el reconocimiento de células neoplásicas en el contexto de los linfomas infiltrantes del sistema periférico puede ser un desafío, y en el contexto de los linfomas infiltrantes del sistema periférico, se ha observado que la caracterización del parámetro posicional en los linfocitos anormales desempeña un papel crucial en el diagnóstico y monitoreo de los pacientes (8). Aunque las células sanguíneas en estado normal se distinguen e identifican sin dificultad, las células neoplásicas exhiben disparidades cito-morfológicas entre diversas variantes celulares neoplásicas, lo cual requiere una amplia experiencia y habilidad por parte de los profesionales médicos y tecnólogos (9).

Es así que la evaluación de la caracterización del parámetro posicional en los linfocitos anormales es esencial para alcanzar un apoyo diagnóstico consistente en los casos de linfomas infiltrantes del sistema periférico (10). Estos parámetros, que incluyen la ubicación y distribución de las células neoplásicas en tejidos o muestras sanguíneas, pueden proporcionar valiosa información para diferenciar entre diversos tipos de linfomas y determinar el grado de agresividad de la enfermedad; sin embargo, la problemática radica en la complejidad de esta tarea.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema General

¿Cuáles son las características del parámetro posicional de linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio del INEN, enero – julio, 2023?

1.2.2 Problemas Específicos

- ¿Cuáles son las características de la intensidad media de la dispersión lateral de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?
- ¿Cuáles son las características de la intensidad media de dispersión frontal de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?
- ¿Cuáles son las características de la intensidad media de luz fluorescente lateral de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?
- ¿Cuáles son las características del posicionamiento de linfocitos de fluorescencia alta según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?
- ¿Cuáles son las características demográficas según el registro de los pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo General

Caracterizar el parámetro posicional del linfocito anormal según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar el parámetro posicional intensidad media de la dispersión lateral de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.
- Caracterizar el parámetro posicional intensidad media de luz fluorescente lateral de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.
- Caracterizar parámetro posicional intensidad media de dispersión frontal de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.
- Caracterizar el posicionamiento de linfocitos de fluorescencia alta según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.
- Describir las características demográficas según el registro de los pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1 Teórica

El linfoma infiltrante de sistema periférico es un tipo de cáncer que afecta el sistema linfático y se distingue por la presencia de linfocitos anormales en los tejidos periféricos del

cuerpo (5). El entendimiento de las propiedades y el comportamiento de estos linfocitos anormales resulta esencial para el diagnóstico, manejo y monitoreo de los pacientes con esta enfermedad. La caracterización del parámetro posicional en los linfocitos anormales implica la localización y distribución de los elementos linfoides de una serie de linfomas infiltrantes; esto puede proporcionar información crucial sobre la forma en que los linfocitos anormales interactúan con su entorno micro-ambiental, así como su relación con otras células y estructuras tisulares (11). Además, el análisis de los patrones de posición de los linfocitos anormales puede revelar posibles correlaciones con la progresión de la enfermedad, la reacción al tratamiento y la supervivencia de los pacientes (11).

La justificación teórica de este trabajo se basa en la importancia de comprender la distribución y localización de los linfocitos anormales en el linfoma infiltrante de sistema periférico. Obtener información detallada sobre el parámetro posicional de estas células, ayudará a los profesionales de la salud a realizar una presunción diagnóstica del tipo de linfoma desde el primer control de muestra del paciente, permitiendo establecer un pronóstico y tratamiento adecuado. Además, esta caracterización podría sentar las bases para la formulación de enfoques terapéuticos novedosos dirigidos a los linfocitos anormales y su entorno micro-ambiental.

1.4.2 Metodológica

El uso de parámetros posicionales para el diagnóstico en linfocitos anormales en pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica aún presenta complejidades y existe poca literatura científica nacional que lo respalde (7,10); por lo que, este estudio con un diseño observacional descriptivo transversal permitirá una captura instantánea de la situación actual, además permitirá identificar patrones y tendencias en las características de los parámetros posicionales. Adicionalmente, se anticipa que los hallazgos de este análisis puedan tener

utilidad como base para futuras investigaciones, permitiendo establecer correlaciones preliminares y generar hipótesis que podrían ser exploradas en estudios más extensos.

1.4.3 Práctica

La caracterización del parámetro posicional en linfocitos anormales podría tener un impacto directo en la práctica de la ayuda diagnóstica, pues identificar patrones específicos de distribución y localización de estas células podría proporcionar un aporte en el diagnóstico oportuno al permitir un tamizaje temprano en el caso de nuevos pacientes que lleguen a la institución con sospecha de linfoma infiltrante de sangre periférica. Además, esta información podría ayudar a personalizar el tratamiento y seleccionar estrategias terapéuticas más efectivas para cada paciente, mejorando así los resultados clínicos (12).

1.5 Limitaciones de la investigación

Una potencial limitación de este estudio es la disponibilidad y precisión de los datos documentales y de diagnóstico, los cuales podrían variar entre los pacientes, o podrían encontrarse incompletos. Además, al utilizar un diseño observacional descriptivo transversal, no se podrán establecer relaciones de causalidad.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1. Antecedentes internacionales

Van Pelt et al. (13), publicaron el 2022 una investigación que tenía como objetivo “obtener intervalos de referencia para todos los parámetros del analizador hematológico Sysmex XN” utilizando datos de un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo que recopilaba información sobre el estado de salud de la población del norte de Países Bajos. Se incluyeron en el análisis los datos de 15 803 personas sin comorbilidades, aparentemente sanas, con una distribución de 40,9% de hombres y 59,1% de mujeres, con un intervalo de edad predominantes de 40 a 59 años (en ambos grupos). Los resultados mostraron que, en el caso de los parámetros posicionales RUO de la población de linfocitos, la intensidad media de la luz difusa lateral (LY-WX) fue de 531 [Intervalo: 455 – 614], la intensidad media de la luz fluorescente (LY-WY) fue de 870 [Intervalo: 752 – 1,011], y la intensidad media de la luz dispersa frontal (LY-WZ) fue de 647 [Intervalo: 465 – 800]. En base a los resultados del análisis, los autores proporcionaron intervalos de referencia los parámetros del analizador hematológico Sysmex XN.

Dhanani et al. (14), presentaron el 2022 en una conferencia una investigación en la que evaluaban los parámetros de referencia de las células leucocitarias en el analizador hematológico “Mindray Instrument BC-6800”, con la finalidad de proporcionar datos de referencia en cuanto a la morfología automatizada de leucocitos. Los autores recolectaron datos de 466 personas sanas, siendo 291 mujeres y 275 hombres, con una edad promedio de 51 años, y en los resultados se reportaron los valores de la mediana y el percentiles 2,5 y 97,5. En cuanto a la población linfocitaria, observó que el la intensidad media de la luz difusa lateral (Lym-X) fue de 92,34 [Intervalo: 85,1 – 101,1], la intensidad media de la luz fluorescente (Lym-Y) fue de 630 [Intervalo: 573,2 – 678,7], y la intensidad media de la luz dispersa frontal (Lym-Z) fue

de 970 [Intervalo: 906,2 – 1019,8]. Si bien estos resultados no mostraron diferencias entre el sexo de los participantes, sí se encontró diferencia significativa al comparar los grupos etarios.

Mishra et al. (15) presentaron en una conferencia del 2019 un estudio piloto que tenía como finalidad “comparar las variaciones en los parámetros posicionales proporcionados por el analizador Sysmex XN con la naturaleza de los blastos determinada por citometría de flujo multicolor”. Este estudio llevado a cabo en Bhubaneswar recabó información de 54 pacientes con diagnóstico en sangre periférica o aspirado de médula ósea de leucemia aguda. Los resultados de los parámetros posicionales de la población linfocitaria mostraron alteraciones en los valores de LY-WY y LY-YZ en el caso de la leucemia promielocítica aguda en comparación con las leucemias mieloides agudas y las leucemias mieloides agudas con diferenciación monocítica. En base a los resultados observados en el estudio piloto, los autores concluyen que, los parámetros posicionales pueden ser utilizados como indicadores de la naturaleza de las células blásticas.

Seghezzi et al. (16), publicaron el 2018 un estudio que tuvo como objetivo “evaluar el grado actual de armonización de los datos de las poblaciones celulares entre módulos del Sysmex XN separados y asignados al mismo laboratorio”. Se incluyeron en el estudio un total de 78291 registros de pacientes sanos. Para la serie linfocitaria, la mediana del LY-X fue de 77,7 [Intervalo: 76,0 – 78,2], del LY-Y fue de 71,6 [Intervalo: 68,5 – 73,1], del LY-Z fue de 55,1 [Intervalo: 54,6 – 62,7], del LY-WX fue de 486 [Intervalo: 460 – 502], del LY-WY fue de 854 [Intervalo: 808 – 898], y del LY-WZ fue de 543 [Intervalo: 527 – 578]. y se encontró que la variabilidad dentro de una misma corrida de los parámetros de los datos de las poblaciones celulares se situó en un rango que iba del 0,4 % al 14,1 %; además, se observó una buena concordancia entre los resultados de cinco módulos XN diferentes.

Furundarena et al. (17), publicaron el 2017 una investigación cuyo propósito principal era “investigar la utilidad de los parámetros posicionales de los linfocitos en el analizador

hematológico Sysmex XN para detectar cambios en los linfocitos y diferenciar entre los diversos trastornos linfoproliferativos, el síndrome de mononucleosis (SNM) y otras linfocitosis no neoplásicas”. Este estudio fue desarrollado en España, utilizando 301 registros del analizador Sysmex-XN10 y XN20. En el caso de los linfomas periféricos, se incluyeron datos de 7 pacientes con linfoma folicular (LF), 14 pacientes con linfoma de células del manto (LCM), 33 pacientes con linfoma esplénico marginal con linfocitos vellosos (LME), y 11 pacientes con Síndrome de Sézary (SS), la cual es una variante avanzada del linfoma cutáneo de células T. Los resultados de los parámetros posicionales linfocitarios RUO mostraron que en el caso del LF, la media del parámetro LY-WX fue de 664 [416 – 783], del parámetro LY-WY fue de 1191 [942 -1543] y del parámetro LY-WZ fue de 525 [470 – 708]. Asimismo, en los casos de LCM, el valor del parámetro LY-WX fue 556 [397 – 680], del parámetro LY-WY fue de 926 [601 – 1627], y del parámetro LY-WZ fue de 585 [383 -1043]. En el caso del LME, el valor del parámetro LY-WX fue de 522 [379 – 717], del parámetro LY-WY fue de 990 [677 – 1347], del parámetro LY-WZ fue de 588 [413 – 735]. Por último, en el caso del SS, la media del parámetro LY-WX fue de 587 [491 – 701], del parámetro LY-WY fue de 1040 [697 – 1678], del parámetro LY-WZ fue de 849 [466 – 1409]. En base a los resultados presentados en el artículo, se concluye que, en el caso del LF y el LCM, no se encontraron diferencias en los parámetros RUO evaluados con el grupo control, mientras que el LME y el SS mostraron diferencias en los valores del parámetro LY-WZ en comparación con el grupo control.

Brisou et al. (18), el año 2014 publicaron un artículo que tenía como objetivo “evaluar la relevancia de los parámetros y/o alarmas generadas por el analizador Sysmex XN1000 para detectar células de Sézary”. En este estudio se incluyeron datos de 9 pacientes con Síndrome Sezary (SS) 51 pacientes con enfermedad linfoproliferativa crónica de células B y un grupo control conformado por 47 pacientes. En los resultados se pudo observar que, aunque el recuento total de linfocitos no hubo diferencia significativa entre el grupo de pacientes con SS

y el grupo control, todos los casos de SS mostraron valores incrementados (≥ 100) del índice de alarma blastos/linfocitos anormales. En cuanto a los parámetros posicionales de la población linfocitaria en los casos de SS, el valor de intensidad media de la luz difusa lateral (Ly-X) fue de 89.9 [88.5 - 91.2], el valor de intensidad media de la luz fluorescente (Ly-Y) fue de 70 [62,6 – 87,3], y el valor de intensidad media de la luz dispersa frontal (Ly-Z) fue de 72,6 [69 – 73,3]. En base a estos resultados se pudo concluir que, el uso conjunto del índice de alarma blastos/linfocitos anormales y los parámetros posicionales podrían servir para detectar células de Sézary circulantes.

2.1.2. Antecedentes nacionales

Después de una búsqueda exhaustiva, no se han encontrado antecedentes nacionales que hayan evaluado los parámetros posicionales RUO de linfocitos en pacientes con neoplasias hematológicas.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Linfocitos

Un linfocito constituye un leucocito que forma parte del sistema inmunológico, se dividen en tres subtipos principales: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citolíticos naturales (NK). En el caso de los B, sirven para defenderse de las bacterias, virus y algunas toxinas invasoras, mientras que las células T erradican las células del cuerpo que han sido infectadas por un virus o que han sufrido una transformación maligna (19).

Los linfocitos T y B, también conocidos como células T y células B, juegan un papel fundamental en la respuesta inmune adquirida o específica, ya que son las exclusivas células del cuerpo con la capacidad de reconocer y reaccionar de manera precisa a cada epítipo antigénico. Las B tienen la capacidad de transformarse en plasmocitos y desempeñan el papel

de generar anticuerpos; por lo tanto, la inmunidad humoral depende de las células B, mientras que la inmunidad celular depende de las células T (20).

En el contexto de la morfología, los linfocitos T y B son similares, ya que ambos son células pequeñas con un diámetro de 8 a 10 micrones. Cada uno tiene un núcleo grande con heterocromatina densa y un borde citoplasmático que contiene pocas mitocondrias, ribosomas y lisosomas. Cuando se activan debido a un estímulo antigénico, pueden experimentar un aumento en su tamaño, lo que resulta en un incremento del citoplasma y de la cantidad de orgánulos. Los linfocitos presentan en su superficie receptores específicos para el reconocimiento de antígenos (TCR para células T y BCR para células B) con diferentes especificidades. Los genes que llevan la información para estas estructuras se someten a una serie de recombinaciones de ADN, lo que genera una inmensa diversidad fenotípica (20).

2.2.1.1. Fisiopatología de los linfocitos

La activación de los linfocitos es un aspecto fundamental de la respuesta inmunitaria. Cuando los linfocitos encuentran antígenos -moléculas que desencadenan reacciones inmunitarias- se activan. Este proceso implica la proliferación y diferenciación de los linfocitos para organizar una respuesta inmunitaria potente. Sin embargo, una activación patológica puede conducir a una inflamación crónica y a enfermedades autoinmunes, en las que el sistema inmunitario ataca erróneamente a los propios tejidos del organismo.

Althwaiweb y Bordoni (21) señalan que la disfunción de las células B se manifiesta de manera significativa en diversos trastornos, que incluyen inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes y tumores malignos. Estas células B tienen un impacto determinante en la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos y la regulación y mantenimiento del sistema inmunológico. A lo largo de varias décadas de investigación, se ha acumulado evidencia que demuestra que cualquier alteración en estas vías estrictamente reguladas y

controladas podría llevar a la autoinmunidad, la malignidad u otras enfermedades bien conocidas.

Uno de los rasgos característicos de la autoinmunidad es la producción inapropiada de autoanticuerpos y la pérdida de tolerancia de las células B. Mutaciones genéticas en el linaje de células B pueden dar lugar a trastornos intrínsecos en estas células y, en consecuencia, inducir autoinmunidad en el compartimento de células T. Por ende, estos descubrimientos han revelado la importancia de abordar las células B como una estrategia terapéutica en trastornos autoinmunes y otras enfermedades. Por ejemplo, un rol de las células B en el desarrollo o inicio de ciertos trastornos se evidencia con gran cantidad de neoplasias, que incluyen leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma folicular, LH y LNH y cánceres de células plasmáticas como el mieloma múltiple (22)

2.2.1.2. Linfocitos anormales

A lo largo del tiempo se han empleado diversos términos, como linfocitos variantes, reactivos, anormales, activados y atípicos, para describir este grupo celular; también se les ha denominado células Downey tipo 1-3, células Turk, inmunoblastos y linfocitos monocitoides, lo que puede llevar a cierta confusión. En este contexto, el Consejo Internacional para la Estandarización de la Hematología (ICSH) recomienda utilizar el término "linfocito reactivo" para describir a los linfocitos con una etiología benigna y "linfocito anormal" con una descripción detallada para aquellos con una etiología maligna o clonal sospechada (23).

La morfología de los linfocitos puede variar ampliamente debido a diversas influencias inmunológicas, tanto en enfermedades inflamatorias e infecciosas (particularmente virales) como en trastornos neoplásicos (leucemias y linfomas), lo que da lugar a linfocitos circulantes con anomalías morfológicas en diversas cantidades (23) . Estos linfocitos son más grandes que los linfocitos típicos y tienen características distintas; con frecuencia están relacionados

con la respuesta inmunitaria del organismo a infecciones, enfermedades autoinmunitarias y otras afecciones médicas. Cuando se observan al microscopio, los linfocitos anormales tienen formas irregulares, diámetros mayores y estructuras nucleares alteradas (24).

Los linfocitos anormales se asocian a veces con linfomas y leucemia, que son neoplasias malignas del sistema linfático y la médula ósea, respectivamente, en el contexto del cáncer. En estos casos, los linfocitos atípicos son malignos, lo que significa que han perdido sus mecanismos reguladores normales y son anormales. Los linfocitos anormales pueden acumularse de forma incontrolada, dando lugar al desarrollo de crecimientos malignos y comprometiendo la capacidad del organismo para mantener un sistema inmunitario en equilibrio (24).

Cuando el 20% o más de las células mononucleares son linfocitos anormales, se confirma el diagnóstico de linfocitosis, y para evaluar con precisión la morfología de los linfocitos, es preferible utilizar sangre periférica (25). Ahora se dispone de parámetros posicionales de leucocitos que pueden utilizarse para diagnosticar enfermedades específicas, como distinguir entre linfocitos anómalos en la leucemia y afecciones víricas (11).

Se ha demostrado recientemente que los parámetros posicionales de los leucocitos, obtenidos a través de tecnologías como VCS (Volumetric Cell Separator) y dispersión de luz, pueden ser útiles en el diagnóstico clínico de enfermedades específicas. Esto se debe a que estas tecnologías permiten cuantificar y analizar poblaciones de células anómalas que anteriormente podrían haber causado resultados inusuales en ciertos instrumentos (11).

Cada tipo de glóbulo blanco tiene valores normales y desviaciones típicas asociadas con su volumen, conductividad y dispersión luminosa; por lo que, las desviaciones de los valores normales en estos parámetros indicarían diferencias en el tamaño y la complejidad celular específica para cada tipo de célula, sugiriendo la presencia de un proceso de enfermedad

o características morfológicas particulares. En situaciones clínicas específicas, estos nuevos parámetros pueden utilizarse como indicadores avanzados de enfermedades o afecciones particulares (11).

2.2.2. Linfomas

Los linfomas representan un conjunto de neoplasias que afectan al sistema linfático y se caracterizan por su diversidad morfológica, inmunofenotípica y genética. Estas neoplasias malignas se originan en los sistemas mononucleares fagocítico y linfático, es decir, en diversos progenitores de células B, células T o células T/NK (5).

2.2.2.1. Etiología de los linfomas

La etiología de los linfomas es multifactorial y, en la mayoría de los casos, no se identifica una causa subyacente específica. Sin embargo, se han identificado diversos factores ambientales, infecciosos y genéticos que pueden predisponer al desarrollo de esta enfermedad (26). Es así que, en ciertas regiones geográficas, como el sur de Asia y partes de América Latina, se ha observado un aumento en el linfoma NK/T extranodal de tipo nasal (27).

Entre los riesgos ocupacionales se incluyen la exposición a herbicidas y pesticidas, además, ciertos agentes infecciosos se han asociado a linfomas específicos. De igual manera, la exposición crónica a estímulos antigénicos, como ocurre en infecciones persistentes como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV), también puede incrementar el riesgo de linfoma (28).

Es importante destacar que la incidencia de linfomas es mayor en personas con estados de inmunodeficiencia, ya sea de origen infeccioso, iatrogénico o genético. Además, algunos medicamentos que afectan el sistema inmunológico, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa, se han relacionado con un mayor riesgo de linfoma, especialmente de células T (28).

2.2.2.2. Fisiopatología

El LH es una neoplasia que afecta principalmente a las células B, aunque en casos raros involucra a las células T. Las células de Reed Sternberg (RS), características del LH, son anormales y se desarrollan a partir de células de Hodgkin debido a un proceso de división celular incompleto. Estas células no pueden expresar genes específicos de las células B y, por lo tanto, no pueden producir anticuerpos. La activación de la vía NF- κ B, a menudo desencadenada por la infección por el VEB, evita que las células HRS se sometan a apoptosis y promueve su proliferación. Aunque las células RS presentan una mezcla de marcadores de diferentes tipos de células sanguíneas, se ha confirmado que son células B transformadas mediante análisis genético. Las células HRS dependen de la actividad constante de vías de señalización como NF- κ B, JAK/STAT y PI3K/AKT para su supervivencia, y las mutaciones en reguladores de estas vías son comunes en la HL. En general, esta neoplasia carece de una lesión genética definitoria y puede resultar de la combinación de alteraciones genéticas (29).

Por otro lado, el LNH es un tipo de cáncer que se origina en las células B, células T o células T/NK debido a cambios en los cromosomas o mutaciones en los genes. Se han identificado translocaciones cromosómicas específicas en diferentes tipos de linfomas, como la t (14;18) en el linfoma folicular, la t (11;14) en el linfoma de células del manto, y la t (8;14) en el linfoma de Burkitt. Estas alteraciones genéticas activan genes que promueven el crecimiento celular descontrolado (30).

Desde el punto de vista histológico, el LNH puede presentar patrones foliculares o difusos. En el linfoma folicular, se observa una nodularidad uniforme en los ganglios linfáticos, mientras que, en el patrón difuso, la estructura normal del ganglio se ve alterada por la infiltración de linfocitos. En el linfoma de Burkitt, el ganglio se encuentra completamente infiltrado por un tipo específico de linfocitos. Además, el linfoma de células del manto puede

tener varios patrones histológicos, y generalmente está compuesto por células linfoides pequeñas a medianas (30).

2.2.2.3. Clasificación de los linfomas

El sistema de categorización de la Organización Mundial de la Salud reconoce más de 90 subtipos distintos (31). Sin embargo, si tenemos en cuenta las neoplasias linfoides maduras, estas se clasifican ampliamente en tres grupos: neoplasias de células B maduras, neoplasias de células T maduras o asesinas naturales (NK) y LH. En conjunto, las neoplasias de células B y T/NK comprenden los LNH, un grupo heterogéneo de más de 60 subtipos. El LH surge de las células B, pero se distingue morfológicamente del LNH por la presencia de células tumorales clonales de Reed-Sternberg, que son grandes y, a menudo, multinucleadas (26).

- *Linfoma Hodgkin (LH)*

Se trata de un tipo de cáncer poco común que afecta los ganglios linfáticos y el sistema linfático. La mayoría de los pacientes reciben el diagnóstico entre los 15 y los 30 años, aunque también se observa otro pico de incidencia en adultos mayores de 55 años. La clasificación de la OMS divide este tipo de cáncer en dos tipos principales: el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y el linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL). En países occidentales, el LHC representa aproximadamente el 95 % de todos los linfomas de Hodgkin, mientras que el NLPHL constituye aproximadamente el 5 % restante (32).

El LHC se subdivide en cuatro subtipos: esclerosis nodular CHL, CHL de celularidad mixta, CHL con depleción de linfocitos y CHL rico en linfocitos. Se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg en un contexto inflamatorio. En cambio, el NLPHL carece de células de Reed-Sternberg, pero se destaca por la presencia de células con predominio de linfocitos, que a veces se denominan células popcorn (33).

- *Linfoma no Hodgkin (LNH)*

Este tipo de cáncer se origina en los tejidos linfoides a partir de células precursoras de células B, células B maduras, células precursoras de células T y células T maduras. Comprende diversas variantes con características epidemiológicas, etiológicas, inmunofenotípicas, genéticas, clínicas y respuestas terapéuticas diferentes. Se divide en dos grupos, denominados "indolente" y "agresivo", según el pronóstico de la enfermedad.

Entre las neoplasias de células B maduras más comunes se encuentran el linfoma folicular, el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma de células del manto, el linfoma de la zona marginal y el linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) (34). Por otro lado, los linfomas de células T maduras más frecuentes son el linfoma de células T adultas y la micosis fungoide. El tratamiento del LNH varía considerablemente según el estadio del tumor, su grado, el tipo específico de linfoma y diversos factores del paciente, como síntomas, edad y estado funcional.

La evolución natural de estos tumores muestra una variación significativa. Los linfomas indolentes se caracterizan por el crecimiento y disminución progresivos de adenopatías durante muchos años, mientras que los linfomas agresivos presentan síntomas B específicos, como pérdida de peso, sudores nocturnos y fiebre, y pueden llevar a la muerte en unas pocas semanas si no se tratan. Entre los linfomas que generalmente tienen presentaciones indolentes se encuentran el linfoma folicular, la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños y el linfoma de la zona marginal esplénica. Por otro lado, los linfomas agresivos incluyen el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma de Burkitt, la leucemia/linfoma linfoblástico de células T y B precursoras, la leucemia/linfoma de células T del adulto y algunos otros linfomas de células T periféricas (30).

2.2.2.4. Diagnóstico

En el historial de los pacientes se debe precisar la presencia de síntomas B, así como la existencia de agrandamiento de ganglios linfáticos y órganos como el hígado o el bazo. En el momento del diagnóstico, se realizan análisis de laboratorio estándar, que incluyen un hemograma completo, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la deshidrogenasa láctica, los niveles de albúmina, y se evalúa la función renal y hepática (5). Además, se efectúa una tomografía por emisión de positrones (PET) o, en su defecto, una tomografía axial computarizada con contraste para evaluar la extensión de la enfermedad. Si se identifican lesiones positivas en la PET en sitios que no concuerdan con la localización inicial de la enfermedad o que son atípicas en su presentación, se lleva a cabo una evaluación adicional, ya sea de naturaleza clínica, patológica o ambas. Para determinar la infiltración de la médula ósea, se considera presente si la PET muestra múltiples lesiones óseas dispersas (tres o más) (35).

El diagnóstico confirmatorio de linfoma se realiza mediante una biopsia tisular. Este procedimiento incluye la aspiración con aguja pequeña, la biopsia central, la biopsia por incisión/cuña y la biopsia por escisión, clasificadas según la cantidad de material recuperado, siendo lo mejor es extraer la mayor cantidad de tejido posible, es así que, una de las ventajas de la biopsia por escisión es que permite evaluar la arquitectura de todo el ganglio linfático. Cuando es factible, es preferible extraer tejido de las zonas con mayor actividad de la enfermedad (35). Este tejido biopsiado es enviado al área de patología, donde se procede a realizar pruebas de inmunohistoquímica con CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, CD79a, BCL6, PAX-5 y otros marcadores dependiendo del subtipo de linfoma sospechado por el médico especialista (5).

2.2.2.5. Estadios clínicos de los linfomas

Los linfomas se pueden clasificar según la etapa de la enfermedad, lo que constituye un paso importante para establecer el tratamiento adecuado para el paciente, por lo

que este estadiaje debe ser exhaustivo, y se realiza utilizando la clasificación de Ann Arbor, la cual se basa en factores como el tamaño y la localización de los ganglios linfáticos afectados, la presencia de síntomas y la afectación extraganglionar (36).

La clasificación Ann Arbor permite evaluar la extensión anatómica de la enfermedad, los sufijos A o B se recomienda utilizarlos en el contexto de pacientes con LH. Los síntomas B comprenden la presencia de fiebre que sobrepasa los 38.5 °C (5), donde destaca la fiebre de Pel-Ebstein, una fiebre intermitente característica vinculada a la enfermedad de Hodgkin que se manifiesta de manera variable en intervalos de días o semanas y persiste durante al menos 1 o 2 semanas antes de remitir (37). Además, se incluye la sudoración, especialmente nocturna, así como la pérdida de peso involuntaria que supera el 10% del peso corporal normal en un periodo de 6 meses o menos. Por otro lado, se hace uso del sufijo “A” cuando no se presentan los síntomas B (5).

Tabla 1.

Clasificación de Ann Arbor según estadios del linfoma (36).

Estadio clínico	Características y áreas afectadas
Estadio I	Afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE)
Estadio II	Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE)
Estadio III	Afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III), que también puede ir acompañada de la afectación localizada

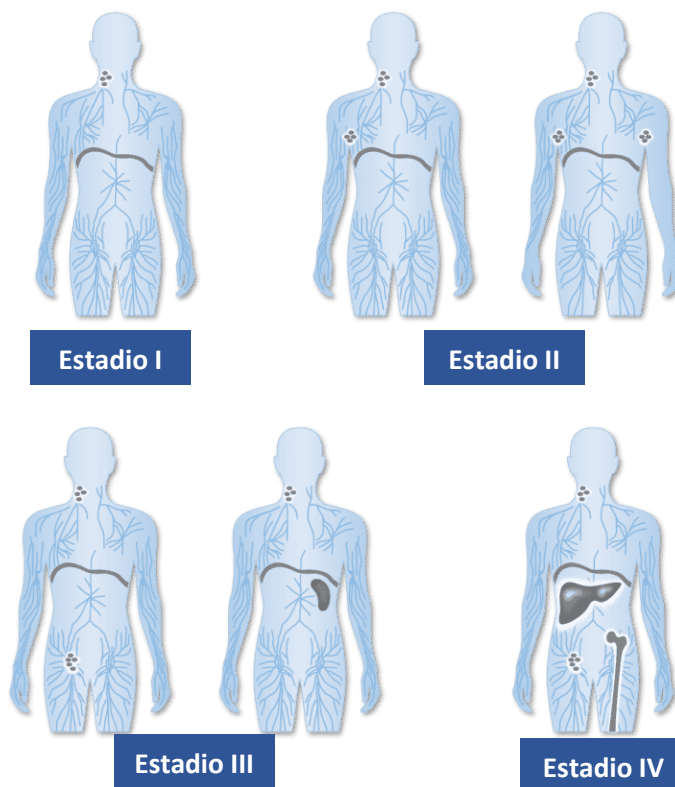
de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), de la complicación de bazo (IIIS), o de ambos, (IIIS+E)

Estadio IV

Afectación diseminada de uno o más sitios extralinfáticos asociada de ganglio linfático o sin ella, o con afección aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).

La designación E se usa cuando las malignidades linfoides extraganglionares surgen en tejidos separados, pero cercanos, de los conglomerados linfáticos principales. Puede subclasificarse como A o B, dependiendo de la existencia de síntomas B

Figura 1. Clasificación de Ann Arbor de los estadios del linfoma. (59)



Por otro lado, el sistema de clasificación de Lugano (Tabla 2) realizó una modificación adicional en el estadiaje de Ann Arbor al incorporar los resultados de la PET para determinar el estadio del linfoma. La PET se utiliza para los subtipos de linfoma que son ávidos por fluorodesoxiglucosa, mientras que los síntomas por sí solos se emplean para estadiar los subtipos restantes. Actualmente, ya no se considera necesario realizar una biopsia de médula ósea de forma rutinaria para determinar el estadiaje de la enfermedad de Hodgkin ni para la mayoría de los linfomas difusos de células B grandes (38).

Tabla 2.*Clasificación de Lugano para los linfomas ganglionares primarios (5)*

Estadio	Afectación ganglionar	Afectación extraganglionar
Limitado		
I	Un ganglio o grupo de ganglios adyacentes.	Lesiones extraganglionares únicas, sin afectación ganglionar.
II	Dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma.	Etapa I o II por extensión ganglionar con afectación contigua extraganglionar limitada.
II voluminoso	Estadio I o II, con enfermedad “voluminosa”	No aplica.
Avanzado		
III	Ganglios en ambos lados del diafragma; ganglios sobre el diafragma con afectación del bazo	No aplica.
IV	Afectación adicional no contigua extralinfática	No aplica.

2.2.2.6 Linfomas con infiltración periférica

El origen del linfoma está estrechamente relacionado con el grado de maduración de las células involucradas, es decir, puede surgir a partir de células precursoras en los órganos linfáticos primarios, como la médula ósea y el timo, o de células B maduras; también puede originarse de neoplasias de células T/NK maduras, trastornos linfoproliferativos pos-trasplante, Linfoma de Hodgkin y tumores de células dendríticas y de histiocitos (36). Sin embargo, se debe considerar que la mayoría de los focos linfomatosos en la médula ósea no se asocian con la presencia de células anormales circulantes, pero la presencia de estas células en la sangre periférica aumenta la probabilidad de afectación linfomatosa de la médula (39).

La clasificación según la OMS y el Registro Europeo de Linfomas (REAL) (36) ha definido las distintas entidades clínicas de las neoplasias de células B periféricas. En este sentido refieren que las células del manto afectan sobre todo el área interfolicular, mientras que el linfoma de la zona marginal, el linfoma MALT, el linfoma de células grandes B difuso y el Mieloma afectan el área perifolicular. Además, dentro de los linfomas que afectan el área folicular se encuentran el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso, el LH y el linfoma folicular, siendo este último el que presenta con mayor frecuencia presencia de linfocitos anormales en sangre periférica.

Tabla 3

Neoplasias de células B periféricas (36)

Tejido linfoide periférico (Células B maduras periféricas)		
Área interfolicular	Área folicular	Área perifolicular
Células B Nativas Blastos B extrafoliculares Célula plasmática de vida corta	Células del manto Centroblastos Centrocito	Células plasmáticas Células B de memoria zona marginal
Neoplasias pre centro germinales	Neoplasias centro germinales	Neoplasia post centro germinales
Linfoma de células del manto	Linfoma folicular Linfoma de Burkitt Linfoma Difuso Linfoma de Hodgkin	Linfoma de la zona marginal Linfoma MALT Linfoma de células grandes B difuso Mieloma

En este sentido, se describe a continuación algunas características del linfoma folicular:

- ***Linfoma folicular***

El LF es una neoplasia sistémica del tejido linfático que muestra diferenciación de células B del centro germinal, caracterizada por linfadenopatía difusa, infiltración de la médula ósea y esplenomegalia, siendo la afectación extranodal menos común. Aunque las citopenias son relativamente frecuentes, la presencia de síntomas B es inusual en ausencia de una transformación a linfoma difuso de células B grandes. Además, este tipo de neoplasia hematológica tiene una naturaleza indolente, con resultados en su mayoría favorables; no obstante, una fracción de pacientes está en riesgo de progresión de la enfermedad y resultados adversos (40).

Por otro lado, los linfomas de células T maduras son una entidad heterogénea de neoplasias linfoides malignas que pueden afectar significativamente la sangre periférica. En el ámbito de los LNH de células T maduras o periféricas (LCTP) y células NK, se han identificado en la actualidad 29 entidades distintas, incluyendo algunas que aún son consideradas de forma provisional; entre estas, la más común es conocida como el "linfoma de células T periférico sin especificación adicional" (LCTP-NOS), sin embargo, existen otros subtipos que puede manifestarse con la presencia de células atípicas, conocidas como células de Sézary o células cerebriformes (41). A continuación, se describen algunos de estos tipos de linfomas T con afectación de sangre periférica.

- ***Linfoma T periférico sin especificación adicional***

Con respecto a sus características clínicas, Pleri et al. (42) mencionan que LCTP-NOS ocurre con mayor frecuencia a nivel ganglionar, aunque cualquier sitio anatómico puede estar involucrado. La presentación en estadio III-IV ocurre en el 85% de los casos, con compromiso secundario de la médula ósea, el bazo y sitios extraganglionares. De hecho, una propagación

leucémica es rara, al igual que la eritrodermia. El tumor puede presentarse principalmente en la piel, el tracto gastrointestinal, los pulmones y el sistema nervioso central. Bajo estas circunstancias, debe excluirse una de las distintas entidades que ocurren principalmente en la piel o el tracto. La eosinofilia, el prurito o hemofagocitos se observan de forma variable y la anemia (coombs negativa) se detecta en aproximadamente el 35% de los casos, mientras que la hipergammaglobulinemia (≥ 16 g/dL) se registra en menos de una cuarta parte de los pacientes.

- Linfoma cutáneo primarios de células T

Los linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT) son un conjunto diverso de linfomas que se manifiestan en la piel sin evidencia de enfermedad en otros órganos al momento del diagnóstico. Estos subtipos de LCCT presentan una amplia variedad de características clínicas, histológicas y moleculares, lo que se traduce en cursos de enfermedad que pueden ser desde indolentes hasta altamente agresivos. Aunque los mecanismos subyacentes de su desarrollo no se comprenden completamente, se sabe que la fisiopatología del LCCT es compleja y multifactorial. El diagnóstico se basa en una cuidadosa correlación entre los hallazgos clínicos y patológicos, y generalmente requiere la colaboración de un equipo médico interdisciplinario. El enfoque terapéutico varía según los objetivos a corto y largo plazo, abarcando desde tratamientos dirigidos a la piel, como los esteroides tópicos o la fototerapia, hasta terapias sistémicas, como los anticuerpos monoclonales y la quimioterapia. A pesar de los avances, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas sigue siendo la única opción curativa (43).

- Síndrome de Sézary

El SS es una forma rara y agresiva de linfoma cutáneo de células T, que se caracteriza por la presencia de células Sézary atípicas en la sangre periférica y una erupción cutánea

generalizada. Su etiopatogenia no está completamente comprendida, pero se cree que está relacionada con la proliferación anormal de linfocitos T CD4+ y su migración a la piel. Clínicamente, se manifiesta con eritema, prurito intenso y descamación en gran parte del cuerpo, además de linfadenopatía y hepatosplenomegalia en algunos casos. A nivel sistémico, puede causar síntomas sistémicos, como fatiga y pérdida de peso. El pronóstico del SS es desafiante, ya que es una enfermedad agresiva y difícil de tratar. La supervivencia a largo plazo es variable, y el tratamiento suele incluir terapias dirigidas y quimioterapia, con resultados variables según la respuesta individual al tratamiento. Se requiere un manejo multidisciplinario y un seguimiento cercano para abordar adecuadamente esta enfermedad compleja (44).

2.2.3. Parámetros posicionales RUO

La introducción de nuevos parámetros clínicos en los analizadores de hematología en las últimas décadas, el uso de nuevos métodos de diferenciación y las innovaciones en la tecnología de citometría de flujo han dado lugar a un aumento de la cantidad de información proporcionada en comparación con un analizador convencional; sin embargo, la posible aplicación clínica de la información sólo ha recibido una atención superficial, o se desconoce su utilidad pronóstica o diagnóstica, como en el caso de los parámetros RUO (Research Use Only) (45).

2.2.3.1. Tecnología de los dispersogramas en la ubicación posicional

Los dispersogramas, también denominados diagramas de dispersión; constituyen un tipo de gráfico que muestra datos de dos o más variables como coordenadas en un sistema cartesiano de dos o más ejes, que a menudo aparecen como puntos dispersos o agrupados. En el caso de los estudios hematológicos, el análisis de imágenes computarizado permite cuantificar la ubicación y la distribución de células en muestras de sangre.

La citometría de imagen es una técnica que combina los principios de la citometría de flujo y la microscopía para analizar células y objetos biológicos a nivel microscópico mientras proporciona información sobre varias características, incluyendo la ubicación posicional, morfología y distribución de proteínas en las muestras. En esta técnica, las muestras se etiquetan con fluorocromos o sondas específicas que se unen a las proteínas de interés en las células o las muestras biológicas, luego se utilizan microscopios de alta resolución, como la microscopía confocal, la microscopía de fluorescencia de múltiples canales y la microscopía de superresolución, para observar detalladamente las muestras. Esta técnica es especialmente útil en investigaciones biomédicas y en aplicaciones clínicas donde se requiere un análisis detallado de la ubicación y la morfología de las células, así como la distribución de proteínas específicas en las muestras (46).

Se adquieren múltiples imágenes de las muestras a través de la exploración sistemática de la superficie de la muestra o el escaneo de campos de visión para capturar información de múltiples regiones de interés, posteriormente el software de análisis de imágenes se utiliza para procesar y analizar las imágenes capturadas, lo que incluye la segmentación de células o estructuras de interés, la medición de intensidades de fluorescencia y la determinación de la ubicación y la distribución de las proteínas marcadas (46).

2.2.3.2. Parámetros posicionales RUO de la serie blanca

Los parámetros posicionales RUO de la serie blanca más utilizados, que se pueden evaluar mediante un analizador automático BC-6800Plus (47) se muestran en la Tabla 4. De igual manera, el equipo Sysmex XN-10 ofrece información detallada sobre los parámetros celulares linfocitarios (Figura 1) que no suele proporcionar un analizador de forma automática, lo que permite al operador realizar un estudio más exhaustivo (17).

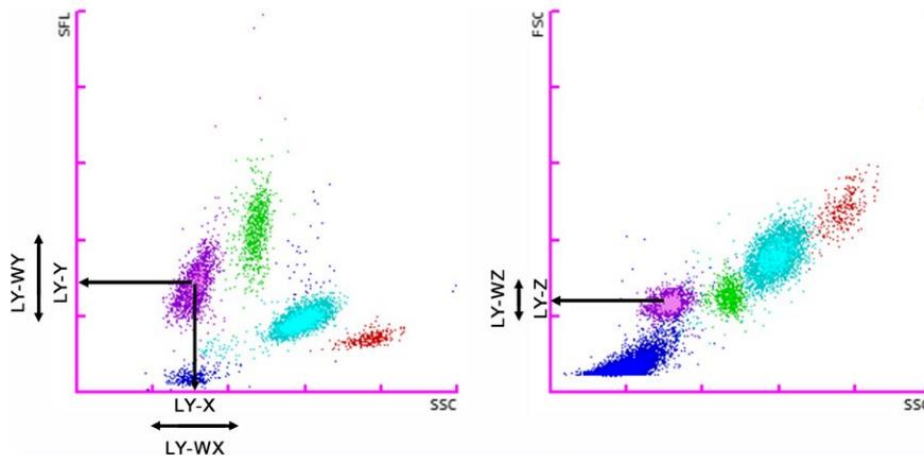


Figura 2. Parámetros posicionales linfocitarios en el analizador Sysmex XN-10 (17)

La medición del cociente neutrófilos/linfocitos (NLR) es una opción nueva, fácil y barata, adecuada para el uso rutinario para mostrar la inflamación y algunos estudios muestran que permite diferenciar la bacteriemia de la septicemia temprana, reduciendo la morbimortalidad en los pacientes (48). Por otro lado, el cociente plaquetas/linfocitos (PLR) se considera un biomarcador que combina el estado pre-inflamatorio y profiláctico aparente del cáncer con la resistencia residual endógena al cáncer (49).

En cuanto a las poblaciones celulares de neutrófilos, linfocitos y monocitos, se puede analizar en los dispersogramas el eje X, el cual da información sobre la complejidad de la célula, el eje Y, el cual brinda información sobre el contenido de ADN, y el eje Z, el cual brinda información sobre el tamaño de la célula (47). En este sentido, los valores más altos de la intensidad media de dispersión de la dispersión lateral de neutrófilos (Neu-X) y la intensidad

media de luz fluorescente lateral de neutrófilos (Neu-Y) en pacientes con anemia macrocítica, a pesar de un VCM bajo o normal y un RDW alto, pueden utilizarse no sólo para identificar casos enmascarados de anemia macrocítica con deficiencia de hierro concomitante, sino también para distinguirlos del grupo de anemia macrocítica más amplio (50); sin embargo, el uso de los parámetros posicionales RUO de las poblaciones de linfocitos y monocitos merecen un estudio más profundo, que podrían estar en relación a la alteración de la morfología y la constitución interna de estas células.

Tabla 4.

Parámetros posicionales RUO de la serie blanca (47)

Nombre	Abreviación
Cociente neutrófilos/linfocitos	NLR
Cociente plaquetas/linfocitos	PLR
Intensidad media de dispersión de la dispersión lateral de neutrófilos	Neu-X
Intensidad media de luz fluorescente lateral de neutrófilos	Neu-Y
Intensidad media de dispersión frontal de neutrófilos	Neu-Z
Intensidad media de dispersión de la dispersión lateral de linfocitos	Lym-X
Intensidad media de luz fluorescente lateral de linfocitos	Lym-Y
Intensidad media de dispersión frontal de linfocitos	Lym-Z
Intensidad media de dispersión de la dispersión lateral de monocitos	Mon-X
Intensidad media de luz fluorescente lateral de monocitos	Mon-Y
Intensidad media de dispersión frontal de monocitos	Mon-Z

2.3 Definición de términos

- **Linfocitos:** son un tipo de leucocito que forma parte del sistema inmunológico, y se dividen en tres subtipos principales: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citolíticos naturales (NK) (19).
- **Linfocitos anormales:** término utilizado para hacer referencia a células del sistema inmunológico que muestra cambios estructurales o funcionales con características de malignidad (23).
- **Linfoma:** son neoplasias que afectan al sistema linfático y se destacan por su diversidad morfológica, inmunofenotípica y genética (5).
- **Parámetros RUO:** son parámetros nuevos de ciertas poblaciones celulares, usados solamente con propósitos de investigación (research use only) obtenidos mediante analizadores automáticos (45).

2.4 Formulación de hipótesis

2.4.1 Hipótesis General

Las hipótesis de investigación son afirmaciones provisionales que anticipan los posibles resultados que un estudio puede arrojar en relación a las variables que se están investigando (51). En este caso no aplica por ser un estudio descriptivo.

3. METODOLOGÍA

3.1 Método de la investigación

Será hipotético-inductivo, dado que se seguirán una serie de pasos para la investigación, los cuales incluyen la observación y recopilación de datos, el análisis y generación de resultados y finalmente el planteamiento de conclusiones. A través de este proceso, será posible derivar una generalización inductiva a partir de los hechos observados (51).

3.2 Enfoque de la investigación

Se aplicará el enfoque cuantitativo, pues los datos recolectados serán analizados de manera numérica mediante un análisis estadístico, el cual posibilitará obtener resultados objetivos y medibles que te permitan generalizar conclusiones sobre una población más amplia (51).

3.3 Tipo de investigación

Será básica, ya que busca la adquisición de conocimiento en el área de hematología, centrado en la búsqueda y adquisición de conocimiento en el campo de la hematología, sin una orientación inmediata hacia su aplicación práctica. Este enfoque permite profundizar en la comprensión de los principios y fenómenos fundamentales en hematología, lo que contribuirá al desarrollo teórico de esta disciplina (52).

3.4 Diseño de la investigación

Según la intervención, se realizará un estudio observacional. Según Arias (53), este diseño de estudio se caracteriza por la observación y medición de variables sin manipulación deliberada de las mismas, es decir, no se realiza cambios controlados en las variables, sino que las observa tal como son en su contexto natural.

Según el control de medición, será retrospectivo, dado que se analizarán las variables en base a información existente en los registros médicos de los pacientes (53).

Según el número de mediciones, tendrá un corte transversal, dado que se recopilarán datos de múltiples muestras en un único punto en el tiempo; no se realizará un seguimiento a lo largo del tiempo (53).

Según el nivel de investigación, este estudio será descriptivo, ya que no busca establecer relaciones de causa y efecto entre las variables, sino que busca recopilar información para poder caracterizarlas (53).

3.5 Población, muestra y muestreo

Población

Este estudio abarcará los 10 500 registros obtenidos desde enero a julio de 2023 en el software SISINEN de pacientes con linfoma, dado que en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se reciben aproximadamente 15000 muestras de frotis sanguíneo de sangre periférica, de las cuales el 5 - 10 % corresponde a pacientes con linfoma, lo que representa un registro mensual aproximadamente 1500 pacientes.

Muestra

La muestra es una subparte de la población que puede ser determinado mediante una fórmula matemática establecida (54). En este estudio la unidad muestral son los registros incluidos en el software SISINEN de pacientes con linfoma infiltrante de sistema periférico, y se utilizó la fórmula para poblaciones finitas para calcular el tamaño mínimo de muestra (55):

$$n = \frac{N * Z^2 * p(1 - p)}{(N - 1) * e^2 + Z^2 * p(1 - p)}$$
$$n = \frac{10500 * 1.96^2 * 0.5 * (1 - 0.5)}{(10500 - 1) * 0.05^2 + 1.96^2 * 0.5 * (1 - 0.5)}$$
$$n = \frac{10500 * 3.84 * 0.25}{(10500 - 1) * 0.0025 + 3.84 * 0.25}$$

$$n = \frac{10080}{26.25 + 0.96}$$

$$n = 372$$

En esta fórmula el tamaño de la población (N) es de 10 500 registros de pacientes, se estableció un nivel de confianza al 95 % (Z), una estimación máxima de error esperada de 5 %, y una probabilidad a favor (p) del 50 %, dando como resultado al reemplazar los valores un total de 372 pacientes.

Criterios de inclusión

- Registro de pacientes en el software SISINEN con nuevo ingreso y diagnóstico de linfoma infiltrante en sangre periférica.
- Registro del paciente en el software del equipo “Mindray BC-6800 plus” que presenta información de los parámetros posicionales RUO.
- Registros de pacientes de casos nuevos en el laboratorio que se atendieron entre los meses de enero a julio de 2023.
- Evaluación de la trazabilidad en el registro de pacientes considerando que aún no recibieron tratamiento oncológico para el linfoma infiltrante diagnosticado.
- Registros de pacientes en el software SISINEN que contengan información sobre el linfoma infiltrante diagnosticado o linfomas leucemizados.

Criterios de exclusión

- Registro de pacientes en el software del equipo que no presenten información de los parámetros posicionales RUO.
- Registros de pacientes en el software SISINEN que no muestre la historia clínica acerca del estadio diagnóstico del linfoma
- Registros de pacientes con leucemias de células precursoras.

Muestreo

Se realizará un muestreo probabilístico, aleatorio simple. Este tipo de muestreo es un método de selección de una muestra de una población en el cual cada elemento de la población tiene una probabilidad conocida e igual de ser seleccionado (54).

3.6 Variables y operacionalización:

Las variables hacen referencia a elementos que pueden cambiar o variar, y que se estudian para comprender su relación con fenómenos específicos; en este sentido, la operacionalización de variables implica definir con precisión cómo se medirán estos elementos en el estudio, estableciendo los métodos, instrumentos y criterios que se utilizarán para obtener datos concretos y cuantificables.

Las variables consideradas para este estudio son:

- **Variable 1:** Parámetro posicional de linfocitos anormales
- **Variable 2:** Estadiaje diagnóstico de linfoma infiltrante
- **Variable 3:** Sexo
- **Variable 4:** Edad

El detalle de la operacionalización de estas variables se muestra en el Anexo 2.

3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica

Se usará la técnica documental, la cual implica la búsqueda, selección y evaluación crítica de diversos tipos de documentos, como informes técnicos e historias clínicas, con el fin de obtener datos relevantes para el estudio en cuestión (56). En este estudio se usarán datos de registros incluidos en el software SISINEN de pacientes con linfoma infiltrante de sistema periférico.

Descripción de instrumentos

Se usará una ficha de recolección de datos, la cual es un formulario diseñado para recopilar información específica de manera sistemática y organizada (53). Este instrumento se muestra en el Anexo 3.

Validación de instrumentos

La validación cualitativa o de contenido, forma parte de la validez interna de un instrumento, y busca determinar si este es adecuado, seguro y eficaz para su propósito; en este sentido, antes de llevar a cabo este estudio, el instrumento será sometido a un juicio de expertos, para corroborar que la ficha de recolección de datos permite recopilar de manera adecuada la información de las variables de estudio (57), el documento de validación se muestra en el Anexo 3. Además, se verificará que se haya realizado un control de calidad de los datos obtenidos y recolectados del software SISINEN, asegurando la fiabilidad de los resultados clínicos (58).

Confiability

Se refiere al grado de consistencia en las mediciones realizadas por el instrumento, es decir, se evalúa la reproducibilidad, que es la consistencia en las mediciones en diferentes momentos, y la fiabilidad, que es la precisión en las mediciones en diferentes momentos, mediante un estudio piloto que se llevará a cabo en una pequeña muestra de la población (57). Estos controles externos permitirán asegurar que la ficha de recolección de datos sea un instrumento confiable para ser aplicado en este estudio.

3.8 Plan de procesamiento y análisis de datos

Autorizaciones

Inicialmente el proyecto de este estudio será presentado al Comité de Investigación y ética de la Universidad Norbert Wiener para su evaluación y aprobación. De igual manera, se enviará una solicitud al comité de ética del hospital para que admitan la realización de la

investigación. Cuando se hayan obtenido los permisos, se coordinará con el área de la jefatura del departamento de patología clínica para acceder a la base de datos de los pacientes con hallazgos de linfocitos anormales, registrado en el software SISINEN.

Procesamiento y recolección de datos

Se accederá al registro de datos del software SISINEN del equipo “Mindray BC-6800 plus”, y se recopilarán los datos de sexo (femenino, masculino) y edad del paciente (18 – 35 años, 36 -59 años, 60 a más años), así como las dimensiones del parámetro posicional de linfocitos en el canal diferencial, en el canal baso, y el posicionamiento de linfocitos de fluorescencia alta. También se registrará información acerca del diagnóstico concluyente del paciente y se categorizará utilizando la clasificación de Ann Arbor (Estadio I, Estadio II, Estadio III, Estadio IV).

Con los datos recopilados se diseñará una base de datos en Excel donde se realizará un primer control de calidad para verificar que se cuentan con los datos completos. En tal sentido, esta será la forma de gestionar la recolección de datos.

Plan de análisis de datos

Para analizar los datos resultantes del control de calidad, se usará el software SPSS 26, para realizar las pruebas de normalidad de las variables estudiadas y posteriormente realizar un análisis descriptivo de las características de los parámetros posicionales mediante cuadros y gráficos de frecuencia y porcentaje, así como medidas de tendencia central, como la media y mediana, dependiendo de la distribución que presenten las variables.

3.9 Aspectos éticos

En la investigación se está considerando los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Adicionalmente a ello, la investigación al ser retrospectiva

no conlleva perjuicios para la muestra. Cabe resaltar que no se recopilará información sobre el nombre y apellido de los pacientes, ni dato alguno que permita su identificación: además, los datos obtenidos serán confidenciales y se encriptarán bajo contraseñas de seguridad procurando que solo sean usados para fines investigativos.

4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Cronograma de actividades

N°	ACTIVIDADES	2023					
		Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
1	Diseño y creación del protocolo de investigación.	■					
2	Consulta de fuentes primarias y secundarias.	■	■				
3	Redacción de todo el proyecto		■				
4	Aprobación del proyecto			■			
5	Recojo de datos.				■		
6	Desarrollo, estudio, análisis y representación de los datos de investigación.				■	■	
7	Preparación y redacción final del informe de Investigación.					■	
8	Exposición y defensa final.						■

4.2. Presupuesto

Rubro	Detalles del rubro	Costo parcial (Soles)	Costo Total (Soles)
Recursos humanos	Asesoría estadística	400.00	
	Asesoría teórica - metodológica	3000.00	
			3400.00
Bienes materiales	Materiales de escritorio	300.00	
	USBs	150.00	
	Laptop implementada con office básico y programa estadístico.	3000.00	
			3450.00
Servicios	Transporte	400.00	
	Internet	700.00	
	Línea telefónica	600.00	
	Refrigerio	400.00	
	Impresiones y fotocopias	250.00	
	Pruebas de frotis de sangre periférica	444.00	
			2750.00
TOTAL			9600.00

5. REFERENCIAS

1. Moreno Y, Laguna L, Larquin J, León C, Hernández Y, González M. Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Rev Arch Méd Camagüey [Internet]. 2019;23(3):1-19 [Consultado 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552019000300415&script=sci_arttext
2. Swerdlow S, Campo E, Harris N. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4.a ed. Vol. 2. IARC Press; 2017.
3. Grisold W, Grisold A, Marosi C, Meng S. Neuropathies associated with lymphoma. Neurooncol Pr [Internet]. 2015;2(4):167-78 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093%2Fnop%2Fnpv025>
4. Pérez J, Aguilar C, Álvarez J, Pachecho A, Cervantes R. Linfoma de Hodgkin. Rev Hematol [Internet]. 2019;20(2):1-19 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re192i.pdf>
5. Pérez J, Aguilar C, Álvarez J, Pachech M. Generalidades sobre linfomas. Rev Hematol [Internet]. 2018;4(19):1-19 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83528>
6. Manso R. Búsqueda y caracterización de nuevas alteraciones moleculares en Linfoma de célula T Periférico [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2018 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/10486/683404>
7. Galindo R. Descriptores geométricos en células plasmáticas usando un sistema en morfología digital hematológico en un hospital de Lima- Perú 2019 [Tesis para optar el título profesional de Licenciado en Tecnología Médica en la especialidad en Laboratorio y Anatomía Patológica]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2021 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de:

<https://hdl.handle.net/20.500.13084/5409>

8. Suárez Y, Noraida Y, Pelaez M. OncoHodgk: Aplicación interactiva para el aprendizaje del diagnóstico y tratamiento de los Linfomas. *Rev Cuba Informática Médica* [Internet]. 2019;11(1):1-19 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcim/v11n1/1684-1859-rcim-11-01-75.pdf>
9. Herráez I. Estrategias de mejora de la estratificación pronóstica en linfoma de Hodgkin tratado con ABVD con o sin radioterapia [Tesis Doctoral]. Islas Baleares: Universitat de les Illes Balears; 2022 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/11201/159318>
10. Crispin B. Descriptores geométricos en linfocitos reactivos usando un sistema digital de hemotología en un hospital general de Lima - 2019 [Internet] [Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica con especialidad en Laboratorio y Anatomía Patológica]. Lima: Universidad Nacional Federico Villareal; 2021 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://hdl.handle.net/20.500.13084/5443>
11. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2009;31(3):277-97 [Consultado el 14 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2009.01160.x>
12. Poutakidou D, Ruth I, Gulbis B. Differential diagnosis of lymphocytosis in routine laboratory practice: Contribution of lymphocyte parameters using the Sysmex-XN9000 haematology analyzer. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2023;45(1):1751 [Consultado el 14 de agosto de 2023]. Recuperado de : <https://doi.org/10.1111/ijlh.14104>
13. Van Pelt JL, Klatte S, Hwandih T, Barcaru A, Riphagen IJ, Linssen J, et al. Reference intervals for Sysmex XN hematological parameters as assessed in the Dutch Lifelines cohort. *Clin Chem Lab Med CCLM* [Internet]. 2022;60(6):907-20 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0094>

14. Dhanani H, Tandel B, Dhanani N, Kothia J, Tandel P, Simon-Lopez R. References values of Leukocyte Cell Population data (leukocyte automated morphology) in the Instrument BC-6800 Mindray hematology analyzer. En Bologna, Italia: ISLH; 2022.
15. Mishra S, Mohamedali R, Jash D, Chhabra G. A Comparative Study of Research Parameters on Sysmex XN with the Immuno-Phenotype of Blasts. En India: Indian J Hematol Blood Transfus; 2019. p. S20.
16. Seghezzi M, Buoro S, Previtali G, Moioli V, Manenti B, Simon-Lopez R, et al. A Preliminary Proposal for Quality Control Assessment and Harmonization of Leukocytes Morphology-structural Parameters (cell Population Data Parameters). J Med Biochem [Internet]. 2018;37(4):486-98 [Consultado 27 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.2478%2Fjomb-2018-0005>
17. Furundarena JR, Uranga A, Sainz MR, González C, Uresandi N, Argoitia N, et al. Usefulness of the lymphocyte positional parameters in the Sysmex XN haematology analyser in lymphoproliferative disorders and mononucleosis syndrome. Int J Lab Hematol [Internet]. 2018;40(1):41-8 [Consultado el 14 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12726>
18. Brisou G, Manzoni D, Dalle S, Felman P, Morel D, Boubaya M, et al. Alarms and Parameters Generated by Hematology Analyzer: New Tools to Predict and Quantify Circulating Sezary Cells. J Clin Lab Anal [Internet]. 2015;29(2):153-61 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/jcla.21744>
19. Siachoque H, Satisfizo N, Gamarra A. Linfocitos T reguladores: Subpoblaciones, mecanismo de acción e importancia en el control de la autoinmunidad. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2018;18(1):203-20 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(11\)70054-8](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(11)70054-8)
20. Cano L, Lopera D. Autoimmunity: From Bench to Bedside. En: Introduction to T and B

- lymphocytes. Editorial Universitaria El Rosario; 2013.
21. Althwaiqeb S, Bordoni B. Histology, B Cell Lymphocyte. Treasure Island [Internet]; 2023 [Consultado 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560905/>
 22. Anaya JM, Shonenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R. Autoimmunity: From Bench to Bedside. En: Introduction to T and B lymphocytes [Internet]. Bogotá: Editorial Universitaria El Rosario; 2013 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
 23. Palmer L, Briggs C, McFadden S, Zini G, Burthem J, Rozenberg G, et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2015;37(3):287-303 [Consultado el 3 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12327>
 24. Simon M. The atypical lymphocyte. *Int Pediatr* [Internet]. 2009;18(1):20-2 [Consultado el 22 de agosto de 2023]. Recuperado de: https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/8244721
 25. Wood TA, Frenkel EP. The atypical lymphocyte. *Am J Med* [Internet]. 1967;42(6):923-36 [Consultado el 22 de agosto de 2023]. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(67\)90073-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90073-3)
 26. Baeker J, Pinheiro P, Kobetz E. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2020;10(6):1-19 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20034819>
 27. Moscona-Nissan A, Mancilla-Osuna MF, Bardán-Duarte A, Rendón-Macías ME. Classical Hodgkin lymphoma histologic subtypes distribution among geographical regions and correlation with Human Development Index. *Health Sci Rev* [Internet]. 2023;9(100117):1-7 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de:

<https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100117>

28. Ghazawi FM, Alghazawi N, Le M, Netchiporouk E, Glassman SJ, Sasseville D, et al. Environmental and Other Extrinsic Risk Factors Contributing to the Pathogenesis of Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL). *Front Oncol* [Internet]. 2019;9(00300):1-8 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00300>
29. Munir F, Hardit V, Sheikh IN, AlQahtani S, He J, Cuglievan B, et al. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future—A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(12):10095 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/ijms241210095>
30. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
31. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2016;127(20):2375-90 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1182%2Fblood-2016-01-643569>
32. Quintero Y, Teruel A, Hernández C, Concepción Y, Romero A. Caracterización del linfoma de Hodgkin en los pacientes adultos. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2019;35(3):1-19 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v35n3/1561-2996-hih-35-03-e1027.pdf>
33. Hoppe R, Advani R, Ai W. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* [Internet]. 2021;18(1):1-12 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0026>
34. Calderón J, Castro N, Reynaldo G. Linfomas no Hodgkin indolentes y terapia anti-CD20:

- una revisión de la literatura. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2022;38(2):1-19 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892022000200012&script=sci_arttext&tlng=pt
35. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2016;43(4):661-75 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: [https://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095-4543\(16\)30052-5/fulltext](https://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095-4543(16)30052-5/fulltext)
36. Quintana Truyenque S, Villena Lazo MJ, Lopez Chavez J, Pacheco Romero C, Alcarraz Molina C, Mallma Soto VI, et al. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de los linfomas de células B [Internet]. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2015 [Consultado el 22 de agosto de 2023]. Recuperado de: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_legales/NUEVA_Resoluciones_Jefaturales/2015/03032016_doc07476120160303144849.pdf
37. Khanna P, Malluru N, Pyada R, Gupta M, Akkihal K, Varkey TC. Fever of Unknown Origin: The Workup and Diagnosis of Pel-Ebstein Fever. *Cureus* [Internet]. 2022;14(2):e21959 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.7759/cureus.21959>
38. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(27):3059-67 [Consultado el 22 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
39. Hernandez AM. Peripheral blood manifestations of lymphoma and solid tumors. *Clin Lab Med* [Internet]. 2002;22(1):215-52 [Consultado el 26 de octubre de 2023]. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/S0272-2712\(03\)00073-8](https://doi.org/10.1016/S0272-2712(03)00073-8)

40. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2020;95(3):316-27 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/ajh.25696>
41. Barrionuevo C, Dueñas D, Casavilca S, Mantilla R, Villa R. Linfoma de células T periférico, no especificado. Estudio clínico-patológico en una cohorte de pacientes peruanos. *Rev Peru Cienc Salud* [Internet]. 2019;1(4):1-8 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <http://200.37.135.59/index.php/RPCS/article/view/31e/100>
42. Pileri S, Tabanelli V, Fiori S, Calleri A, Melle F, Motta G, et al. Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Future Treatment. *Cancers Basel* [Internet]. 2021;13(18):1-19 [Consultado el 11 de agosto de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390%2Fcancers13184535>
43. Dummer R, Vermeer MH, Scarisbrick JJ, Kim YH, Stonesifer C, Tensen CP, et al. Cutaneous T cell lymphoma. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 2021;7(1):1-22 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de : <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00296-9>
44. Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, et al. Sézary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011;64(2):352-404 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.037>
45. Khodaiji S. Newer CBC parameters of clinical significance. En: Saxena R, Pati HP, editores. *Hematopathology: Advances in Understanding* [Internet]. Singapore: Springer; 2019 [Consultado el 24 de julio de 2023]. p. 3-25. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/978-981-13-7713-6_1
46. Rees P, Summers HD, Filby A, Carpenter AE, Doan M. Imaging flow cytometry. *Nat Rev*

- Methods Primer [Internet]. 2022;2(1):1-13 [Consultado el 6 de setiembre de 2023].
Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s43586-022-00167-x>
47. BC-6800 Plus Auto Hematology Analyzer Operator's Manual. Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics; 2017.
48. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. Crit Care [Internet]. 2010;14(5):R192 [Consultado el 6 de setiembre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/cc9309>
49. Xu H, He A, Liu A, Tong W, Cao D. Evaluation of the prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol [Internet]. 2019;77:105957 [Consultado el 6 de setiembre de 2023]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105957>
50. Dhanani H, Simon-Lopez R, Tandel B, Kothia J, Dhanani N, Tandel P. Utility of of the hematology cell automated morphology (WBC CPD) in the detection of megaloblastic anemia. En: International Journal of Laboratory Hematology. Bologna, Italia: Wiley Online Library; 2023. p. 54-5.
51. Hernández-Sampieri, Mendoza Torres CP. Metodología de la investigación. Ciudad de México: Mc Graw Hill Education; 2018. 753 p.
52. Cohen N, Gómez Rojas G. Metodología de la investigación, ¿para qué? : la producción de los datos y los diseños [Internet]. Teseo; 2019 [Consultado el 1 de agosto de 2023]. 274 p. Recuperado de: <https://www.torrossa.com/en/resources/an/5402197>
53. Arias Gonzáles JL, Holgado Tisoc J, Tafur Pittman T, Vasquez-Pauca MJ. Metodología de la investigación: El método ARIAS para desarrollar un proyecto de tesis [Internet].

- Puno, Perú: Editorial Inudi; 2022 [Consultado el 1 de agosto de 2023]. Recuperado de:
<http://hdl.handle.net/20.500.12390/3109>
54. Otzen T, Manterola C. Técnicas de muestreo sobre una población a estudio. *Int J Morphol* [Internet]. 2017;35(1):227-32 [Consultado el 5 de octubre de 2023]. Recuperado de:
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000100037>
55. Camacho Sandoval J. Tamaño de muestra en estudios clínicos. *Acta Médica Costarric.* 2010;52(6):20-1
56. Dulzaides Iglesias ME, Molina Gómez AM. Análisis documental y de información: dos componentes de un mismo proceso. *ACIMED.* 2004;12(2):1-5 [Consultado el 18 de agosto de 2023]. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1024-94352004000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
57. López Fernández R, Avello Martínez R, Palmero Urquiza DE, Sánchez Gálvez S, Quintana Álvarez M. Validación de instrumentos como garantía de la credibilidad en las investigaciones científicas. *Rev Cuba Med Mil* [Internet]. 2019;48(1):441-50 [Consultado el 4 de octubre de 2023]. Recuperado de;
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-65572019000500011&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
58. Baptista González H, Santamaría-Hernández MC, Martínez-Reyes CS, Muñoz-Carmona M. Validación y verificación de métodos de laboratorio aplicados al Banco de Sangre. *Rev Mex Med Transfusional* [Internet]. 2009;2(1):20-9 [Consultado el 4 de octubre de 2023]. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=21829>
59. Staging for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas [Internet]. Lymphoma Research Foundation. 2022 [citado 29 de octubre de 2023]. Disponible en:

<https://lymphoma.org/understanding-lymphoma/diagnosing-lymphoma/staging-and-prognosis/>

Anexo 1: Matriz de consistencia

Título de la investigación: “Parámetros posicionales en linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, enero a julio, 2023”

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico
<p>Problema general ¿Cuáles son las características del parámetro posicional de linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio del INEN, enero – julio, 2023?</p> <p>Problemas específicos ¿Cuáles son las características de la intensidad media de la dispersión lateral de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?</p> <p>¿Cuáles son las características de la intensidad media de dispersión frontal de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?</p> <p>¿Cuáles son las características de la intensidad media de luz fluorescente lateral de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?</p>	<p>Objetivo general Caracterizar el parámetro posicional del linfocito anormal según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.</p> <p>Objetivos específicos Caracterizar el parámetro posicional intensidad media de la dispersión lateral de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.</p> <p>Caracterizar el parámetro posicional intensidad media de luz fluorescente lateral de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.</p> <p>Caracterizar parámetro posicional intensidad media de dispersión frontal de los linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de</p>	<p>Hipótesis general No aplica</p>	<p>Variable 1: Parámetro posicional de linfocitos anormales</p> <p>Variable 2: Estadiaje diagnóstico de linfoma infiltrante</p> <p>Variable 3: Sexo</p> <p>Variable 4: Edad</p>	<p>Tipo de investigación Básica, transversal, retrospectivo, descriptiva.</p> <p>Método y diseño de investigación: Deductivo de diseño no experimental, observacional.</p> <p>Población/ Muestra: La población está conformada por 10500 registros de pacientes con linfoma infiltrante de sistema periférico. La muestra se calculó utilizando la fórmula para poblaciones finitas, dando un total de 372 registros. Se realizará un muestreo aleatorio simple.</p>

<p>¿Cuáles son las características del posicionamiento de linfocitos de fluorescencia alta según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?</p>	<p>pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023 Caracterizar el posicionamiento de linfocitos de fluorescencia alta según el estadiaje diagnóstico del registro de</p>
<p>¿Cuáles son las características demográficas según el registro de los pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023?</p>	<p>pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023. Describir las características demográficas según el registro de los pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio INEN, enero-julio, 2023.</p>

Anexo 2. Matriz de operacionalización de las variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa
Variable 1: Parámetro posicional de linfocitos anormales	Los parámetros posicionales son usados para interpretar de forma cuantitativa e intuitiva los patrones patológicos de los linfocitos.	Parámetros posicionales de los linfocitos anormales evaluados de forma cuantitativa en el dispersograma	<ul style="list-style-type: none"> • Posicionamiento de linfocitos en canal diferencial • Posicionamiento de linfocitos en canal baso • Posicionamiento de linfocitos de fluorescencia alta 	<ul style="list-style-type: none"> • Lym-X • Lym-Y • Lym-Z • LY-WX • LY-WY • LY-WZ • HFLC 	Cuantitativa de razón	Numérico
Variable 2: Estadaje diagnóstico de linfoma infiltrante	Se caracteriza por la infiltración de linfocitos anormales asociados con la progresión ganglionar y/o extra ganglionar de la enfermedad.	Clasificación de los linfomas según el estadaje de Ann Arbor	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio I • Estadio II • Estadio III • Estadio IV 	No IMO-1 No IMO-2 No IMO-3 IMO-4	Cualitativa nominal	<p>Estadio I y II:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: Sin afectación de sitio extralinfático 2. Con afectación de un sitio extralinfático <p>Estadio III:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: Sin afectación de sitio extralinfático 2. Con complicación del bazo 3: Con afectación de un sitio extralinfático y afectación del bazo <p>Estadio IV:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: Con infiltración de médula ósea (IMO) 2: Con infiltración de hígado 3: Con infiltración de pulmones

						4: Con infiltración de más de un órgano extralinfático
Variable 3: Sexo	Características biológicas que delimitan a varones y mujeres.	Se categorizará conforme al fenotipo del paciente en femenino y masculino en la ficha de recolección.	Femenino Masculino	Fenotipo del paciente	Nominal	1: Femenino 2: Masculino
Variable 4: Edad	Tiempo que ha vivido un individuo que se contabiliza desde el momento de su nacimiento	Se registrará conforme a la edad del individuo en la ficha de recolección de datos	Joven Adulto Adulto mayor	Años	Ordinal	1: Joven: 18-35 años 2: Adulto: 36-59 años 3: Adulto mayor: 60 a más años

Anexo 3: Ficha de recolección de datos

ID	Datos demográficos		Parametros RUO (linfocitos anormales)						Estadaje diagnóstico (Clasif. Ann Arbor)				
	Edad	Sexo	Lym-X	Lym-Y	Lym-Z	Lym-WX	Lym-WY	Lym-WZ	HFLC	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													

Anexo 4. Validación del instrumento de medición a través de juicio de expertos

CARTA DE PRESENTACIÓN

Magíster/Doctor:

Presente

Asunto: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTO.

Es muy grato comunicarme con usted para expresarle mi saludo y, asimismo, hacer de su conocimiento que siendo estudiante de la escuela académico profesional de tecnología médica, requiero validar los instrumentos a fin de recoger la información necesaria para desarrollar mi investigación, con la cual optaré el grado de especialista en hematología.

El título nombre de mi proyecto de investigación es *“Parámetros posicionales en linfocitos anormales según el estadiaje diagnóstico del registro de pacientes con linfoma infiltrante de sangre periférica en el laboratorio del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, enero a julio, 2023”* y, debido a que es imprescindible contar con la aprobación de docentes especializados para aplicar los instrumentos en mención, he considerado conveniente recurrir a usted, ante su connotada experiencia en temas de tecnología médica.

El expediente de validación que le hago llegar contiene:

- Carta de presentación
- Matriz de consistencia (anexo 1)
- Matriz de operacionalización de las variables (anexo 2)
- Certificado de validez de contenido de los instrumentos
- Instrumentos de recolección de datos

Expresándole los sentimientos de respeto y consideración, me despido de usted, no sin antes agradecer por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,

Auxilia Angelica Caridad Vidarte Sánchez

Tabla de validación de Juicio de expertos del proyecto

N°	DIMENSIONES/ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
V1	Variable 1: Parámetro posicional de linfocitos anormales	Si	No	Si	No	Si	No	
D1	Dimensión 1: Posicionamiento de linfocitos en canal diferencial							
1	Lym-X							
2	Lym-Y							
3	Lym-Z							
D2	Dimensión 2: Posicionamiento de linfocitos en canal baso							
4	LY-WX							
5	LY-WY							
6	LY-WZ							
D3	Dimensión 3: Posicionamiento de linfocitos de fluorescencia alta							
7	HFLC							
V2	Variables 2: Estadaje diagnóstico de linfoma infiltrante	Si	No	Si	No	Si	No	Sugerencias
D1	Dimensión 1: Estadio I							
8	Sin afectación de sitio extralinfático							
9	Con afectación de un sitio extralinfático							
D2	Dimensión 2: Estadio II							
10	Sin afectación de sitio extralinfático							
11	Con afectación de un sitio extralinfático							
D3	Dimensión 3: Estadio III							
12	Sin afectación de sitio extralinfático							
13	Con complicación del bazo							
14	Con afectación de un sitio extralinfático y afectación del bazo							
D4	Dimensión 4: Estadio IV							
15	Con infiltración de médula ósea (IMO)							
16	Con infiltración de hígado							
17	Con infiltración de pulmones							
18	Con infiltración de más de un órgano extralinfático							
V3	Variabales 3: Sexo	Si	No	Si	No	Si	No	Sugerencias
19	Sexo							
V4	Variable 4: Edad	Si	No	Si	No	Si	No	Sugerencias
20	Edad							

1 Pertinencia: el ítem corresponde al concepto teórico formulado.

2 Relevancia: el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

3 Claridad: se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota. Suficiencia: se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión.

Observaciones (precisar si hay suficiencia): _____

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [] Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador: Dr./Mg. _____

DNI: _____ **Correo electrónico institucional:** _____

Especialidad del validador: Metodólogo [] Temático [] Estadístico []

..... de de 2023

Firma del experto informante

● 8% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 8% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 2% Base de datos de trabajos entregados
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	docplayer.es Internet	2%
2	repositorio.uwiener.edu.pe Internet	<1%
3	medigraphic.com Internet	<1%
4	repositorio.uam.es Internet	<1%
5	uwiener on 2023-02-05 Submitted works	<1%
6	Mestre Mestre, Francisco Jesús, Universitat Autònoma de Barcelona. ... Internet	<1%
7	archive.org Internet	<1%
8	cancer.gov Internet	<1%