

UNIVERSIDAD NACIONAL FEDERICO VILLARREAL
FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA
ESCUELA PROFESIONAL DE LABORATORIO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA
ESPECIALIDAD DE LABORATORIO Y
ANATOMÍA PATOLÓGICA



TESIS

**“REPORTE DE LAS DIFERENTES VARIACIONES CITOMORFOLOGICAS
BENIGNAS DE LOS LINFOCITOS PARA SU CORRECTA INTERPRETACION
CLINICA 2016”**

Para optar el Título Profesional de Licenciado de Tecnología Médica

AUTOR: NÚÑEZ OSCO STEVEN SILES

ASESOR: AVELINO CALLUPE, PAUL

LIMA- PERU

2018

TESIS

**“REPORTE DE LAS DIFERENTES VARIACIONES CITOMORFOLOGICAS
BENIGNAS DE LOS LINFOCITOS PARA SU CORRECTA INTERPRETACION
CLINICA 2016”**

DEDICATORIA

A Silvana María Osco Garrido,

Siles Núñez Sánchez,

Ezio Rodrigo Núñez Quispe,

a mi asesor Paul Avelino Callupe y a

Dios por su inmensa sabiduría y guiarme en su camino.

AGRADECIMIENTOS

A mi alma mater y a todos los profesores
por darnos esas enseñanzas que hoy en día nos sirven para
afrontar la vanguardia de las dificultades de nuestra querida profesión.

A mis padres por darme todo su apoyo y a mi hijo por ser
mi mayor motivación.

ÍNDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	11
1.2. FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS GENERAL Y ESPECÍFICAS.....	13
1.3. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	14
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	15
1.5 LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO	17
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	
2.1. ANTECEDENTES.....	18
2.2. BASES TEÓRICAS.....	22
2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS RELACIONADOS AL TEMA.....	36
CAPÍTULO III MÉTODO	
3.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	37
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	37
3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES Y MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	38

3.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	39
CAPÍTULO IV RESULTADOS.....	41
CAPÍTULO V DISCUSIÓN.....	47
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES.....	49
CAPÍTULO VII RECOMENDACIONES.....	50
CAPÍTULO VIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
APENDICE A.....	55
APENDICE B.....	66
APENDICE C.....	74
ANEXO 1.....	76
ANEXO 2.....	78
ANEXO 3.....	80
ANEXO 4.....	82

RESUMEN

INTRODUCCION: Las diferentes variaciones citomorfológicas benignas de los linfocitos se asocian a trastornos infecciosos virales no neoplásicos. Poder nombrar y reportar adecuadamente a estas células coadyuvara al hematólogo a poder diagnosticar cual es el grado de complicación hematológica real que presenta su paciente. Diferentes términos empleados como Linfocito Reactivo, Activado, Atípico, Variante y hasta células de Downey son utilizados para nombrar a una misma célula. **OBJETIVOS:** Consensuar el reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos utilizando como herramienta principal la metodología Delphi. **MATERIALES Y METODOS:** Investigación de tipo descriptiva, retrospectiva de corte longitudinal. Tuvo como participación la presencia de 12 profesionales entre Tecnólogos Médicos, Químicos y Microbiólogos, especialistas en citomorfología hematológica en sus respectivos países con la finalidad de consensuar el correcto reporte de las diferentes variaciones citomorfológicas benignas del linfocito. **RESULTADOS:** Se consensuo que predomina el término “linfocito reactivo” en la mayoría de países de Sudamérica para reportar a este linfocito con variaciones citomorfológicas benignas. A su vez se realizó una conceptualización de los demás términos poco empleados en el reporte hematológico. **CONCLUSIONES:** En Perú y en los distintos países de Sudamérica predomina en los reportes el término “linfocito reactivo”, por ser un término que literalmente tiene como concepto la reacción que tiene este linfocito ante estímulos antigénicos y por ello resaltan las conocidas características citomorfológicas que este presenta.

PALABRAS CLAVE: Linfocito Reactivo, Consenso, variación citomorfológica, trastornos infecciosos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The different benign cytomorphological variations of lymphocytes are associated with viral non-neoplastic infectious disorders. Being able to name and report appropriately to these cells will help the hematologist to diagnose the degree of real haematological complication that his patient presents. Different terms used as reactive, activated, atypical, variant lymphocyte and even Downey cells are used to name the same cell. **OBJECTIVES:** To agree on the report of the different benign morphological variations of the lymphocytes using the Delphi methodology as a main tool. **MATERIALS AND METHODS:** Descriptive research, retrospective longitudinal cut. It had as participation the presence of 12 professionals among Medical Technologists, Chemists and Microbiologists, specialists in hematological cytomorphology in their respective countries with the purpose of agreeing the correct report of the different benign cytomorphological variations of the lymphocyte. **RESULTS:** It was agreed that the term "reactive lymphocyte" predominates in most countries of South America to report this lymphocyte with benign cytomorphological variations. At the same time, a conceptualization of the other terms little used in the hematological report was carried out. **CONCLUSIONS:** In Peru and in the different countries of South America, the term "reactive lymphocyte" predominates in the reports, as it is a term that literally has as a concept the reaction that this lymphocyte has before antigenic stimuli and for this reason the known cytomorphological characteristics stand out presents.

KEY WORDS: Reactive lymphocyte, Consensus, cytomorphological variation, infectious disorder.

INTRODUCCION

Actualmente, uno de los problemas trascendentales en el área de Hematología en el Perú y en los diversos países de Latinoamérica, es que existe una amplia variedad de términos para referirse a las diferentes variaciones citomorfológicas benignas de los linfocitos. Todos estos términos (linfocito atípico”, “linfocito activado”, “linfocito reactivo”, “linfocito variante”, “célula de Downey”, “virocito” y “célula de irritación”) que se utilizan en los reportes hematológicos, a pesar que hagan referencia a una misma célula, no expresan el mismo grado de benignidad celular. Por consiguiente, esta variedad de términos, se evidencian en reportes hematológicos poco confiables; y que no orientan adecuadamente al clínico sobre la situación hematopatológica real del paciente (Deyi, Goubau, Bodeus , 2000). A consecuencia de esto, en el año 1992; el CLSI “*Clinical and Laboratory Standards Institute*” elaboró el documento estandarizado llamado: “*Reference Leukocyte Differential Count Proportional and Evaluation of Instrumental Methods*” (llamado también; guía “H20-A”). El CLSI en su guía H20-A lo clasifica al linfocito de dos maneras: “Linfocito forma normal” y “linfocito forma variante”. El término “linfocito forma variante” hace descripción a toda aquella variación fisiológica normal o anormal del linfocito. La descripción que el CLSI brinda acerca del linfocito forma normal, es la siguiente: “Célula pequeña de 7 a 12 micras cuyo citoplasma podría tener o no pequeños gránulos azurofilos, basofilia citoplasmática entre escasa y abundante y con un núcleo que puede variar en tamaño y forma, aunque generalmente suele ser redondo u otras veces arriñonado. El patrón de cromatina generalmente dispuesta en bloques, densamente compacto”. Estos patrones citomorfológicos lo diferenciaban del linfocito forma variante, ya que este último es una célula mucho más grande, con citoplasma abundante y muchas veces vacuolado, con basofilia citoplasmática periférica (zona de contacto con células adyacentes); por lo general la tinción citoplasmática varía de azul gris a

azul claro, la cromatina suele ser densa, aunque con más zonas claras de paracromatina”. Sin embargo, este término; “linfocito forma variante”, propuesto por el CLSI en el año 1992; hasta la actualidad, en nuestro país no ha sido totalmente aceptado por los profesionales de la salud especialistas en citomorfología hematológica para ser usado en sus reportes hematológicos (Vergaray en el 2010). Esta realidad no solo se aplica en nuestro contexto, sino que también la observamos en los distintos reportes hematológicos de diversos países de Latinoamérica, donde se emplean términos como: “Linfocito atípico” (Perú-Brasil); “linfocito reactivo” (Chile-México-Perú), “linfocito activado” (México- Perú), célula de irritación (Argentina), célula de Downey y virocito. Todos estos términos; actualmente se observan en los reportes hematológicos de los profesionales de Hematología para hacer mención a las diferentes variaciones citomorfológicas de los linfocitos. Entonces, a pesar que existen organismos internacionales de referencia en Hematología; tales como el CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), el CAP (*College of American Pathologist*), el ISPCH (*Instituto de Salud Pública de Chile*), la ASH (*American Society of Hematology*) y el ICSH (*International Council for Standardization*) que brindan documentos estandarizados producto de un consenso entre especialistas en Hematología de diversos países del mundo, donde proponen ciertos términos para nombrar a este tipo de linfocitos; actualmente en Perú y en Latinoamérica no existe un reporte hematológico uniforme inter-observador para referirse a estas células ; por ello, cabe la necesidad, de realizar un consenso entre especialistas en Hematología de los distintos países de Latinoamérica, con la finalidad de realizar un adecuado reporte hematológico de las diferentes variaciones citomorfológicas de los linfocitos que ayude a una mejor interpretación clínica de la hematopatología real del paciente.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Los linfocitos son las células sanguíneas que ocupan una posición de elite dentro de la celularidad hematopoyética tras demostrarse su tremenda plasticidad inmunológica. En la década de 1960 se descubrieron dos tipos de linfocitos, los linfocitos T responsables de la inmunidad celular, y los linfocitos B, responsables de la inmunidad humoral, los cuales a su vez constan de diversas subpoblaciones que pueden diferenciarse mediante características inmunológicas, enzimáticas, morfológicas y funcionales (Sans, Besses & Vives 2007). Son las células responsables de la respuesta inmune adaptativa, la cual se inicia cuando un estímulo antigénico produce una respuesta inmunológica, como consecuencia a esto los linfocitos expresan cambios funcionales, genéticos y morfológicos. Morfológicamente se evidencia ciertas variaciones características en su estructura (Gardner, 1997). Estas variaciones citomorfológicas en los linfocitos fueron observadas desde hace mucho tiempo y reportadas en los ensayos hematológicos (hemogramas); algunas veces de acuerdo a las características morfológicas que estas presentaban, o fueron acuñadas con el nombre del mismo observador o investigador que las observaba (Lanzkowsky, 1993). Es así que surgen una variedad de términos en los reportes hematológicos para citar a estas células. En nuestro país; el término que más se utilizaba años atrás para reportar a estos linfocitos con variaciones citomorfológicas benignas fue el término; Linfocito atípico (Vergaray, M 2010). Sin Embargo, en la actualidad tanto en Perú, como en los diversos de países de Sudamérica y Europa existen otros términos usados para hacer referencia a estos linfocitos con variaciones citomorfológicas benignas, términos tales como: Linfocito reactivo, linfocito activado,

linfocito variante, célula de turk, célula de irritación o células de downey tipo 1, 2 o 3 (Zini et al., 2015).

Es por ello que el CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institut*) en su documento estandarizado llamado: “*Reference Leukocyte Differential Count Proportional and Evaluation of Instrumental Methods*” (H20-A); divide al linfocito y sus variaciones morfológicas en 2 grupos: “Linfocito forma normal” y “linfocito forma variante” y posteriormente en el año 2007 publica la actualización de esta guía H20 A, llamada “*Reference Leukocyte (WBC) Differential Count(Proportional) and evaluation of instrumental methods; Approved Standard- Second Edition*”, En donde sigue proponiendo el uso del término linfocito forma variante para referirse a todas las variaciones normales o anormales de los linfocitos (Koepke, 2007). Sin embargo, este término; “linfocito forma variante”, no ha sido totalmente aceptado por los profesionales de la salud especialistas en citomorfología hematológica para ser usado en sus reportes hematológicos; por el contrario, el termino más usado hace un par de años en Perú, fue “linfocito atípico” (Vergaray, 2010). En Sudamérica; el Laboratorio Nacional de Referencia de Hematología del “Instituto de Salud Pública de Chile” rechaza el uso del término “linfocito atípico” (ISPCH 2015) para ser usado en los reportes hematológicos; por ser un término muy inespecífico, debido a que su interpretación podría darse en procesos benignos (linfocito reactivo) o malignos (célula neoplásica). A su vez propone el uso del término Linfocito Reactivo tomando como referencia las células de Downey tipo 1 ,2 o 3.

1.2 FORMULACION DE LAS PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1.2.1 PREGUNTA GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

- ✓ ¿Cuál es el procedimiento que se debe emplear para que las diferentes variaciones citomorfológicas benignas de los linfocitos tengan un adecuado reporte hematológico e interpretación clínica por los profesionales de la Salud que laboran en el área de Hematología?

1.2.2 PREGUNTAS ESPECÍFICAS DE LA INVESTIGACIÓN

- ✓ ¿Qué se debe realizar; para saber el grado de benignidad celular que expresa cada término emitido en los reportes hematológicos de los distintos países de Latinoamérica haciendo mención a las diferentes variaciones citomorfológicas benignas de los linfocitos?
- ✓ ¿Qué se debe realizar en conjunto con el reporte adecuado del linfocito forma variante para una mejor orientación del clínico sobre la hematopatología del paciente?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

1.3.1 OBJETIVOS GENERALES:

- ✓ Consensuar el reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos utilizando como herramienta principal la metodología Delphi.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- ✓ Conceptualizar los términos que actualmente se utilizan en los reportes hematológicos para hacer mención al linfocito, tales como: “linfocitos atípicos”, “linfocitos activados”, “linfocitos reactivos”, “células de downey”, “virocito” y “célula de irritación”.
- ✓ Verificar la importancia de la descripción citomorfológica de las células evaluadas como ayuda al reporte hematológico.

1.4 JUSTIFICACIÓN

En nuestro país y en Latinoamérica; actualmente existen una serie de diversos términos que utilizan los distintos profesionales de la salud que trabajan en el área de Hematología para referirse a las diferentes variaciones citomorfológicas benignas de los linfocitos en su reporte hematológico. Desde el año 1900 fueron surgiendo una diversidad de términos que englobaban a una célula en particular. Todos estos términos que surgieron; fueron denominados de acuerdo a las características citomorfológicas propias de las células o muchas veces llamadas a partir de los nombres de los investigadores que las estudiaron (células de Turk).

Actualmente solo en algunas instituciones especializadas en neoplasias hematológicas; En Perú o en distintos países de Latinoamérica se tiene una forma de reporte estandarizada y avalada por comités internacionales que rigen estándares para el laboratorio clínico. Sin embargo, otros centros de salud siguen utilizando en sus reportes hematológicos términos que se utilizaban muchos años atrás para referirse al linfocito con variación fisiológica normal o anormal. Algunos de esos términos aun utilizados actualmente son: “Linfocito atípico”, “linfocito reactivo”, “linfocito activado”, “célula de irritación” etc.; alguno de estos términos tienen mayor relevancia que otros en ciertos países; sin embargo, en nuestro medio se puede encontrar diversos términos en un reporte hematológico de un mismo paciente para referirse a una misma célula. Un profesional de un centro de salud puede reportar una célula de linaje linfoide con ciertas características citomorfológicas como “linfocito forma variante” de acuerdo a ciertos criterios citomorfológicos que este emplea para caracterizar a esta célula, sin embargo, profesionales de otra institución pueden emplear otro término (para el reporte de esta misma célula) como: “linfocito activado”, “linfocito reactivo”, “linfocito atípico” o quizás “célula de irritación” para reportar esa misma célula de ese mismo paciente. Como

podemos observar todos estos términos podrían referirse a la misma célula; sin embargo, cada término antes mencionado no expresa el mismo grado de benignidad celular. El término “linfocito atípico” podría estar relacionado a inicios de procesos neoplásicos hematológicos (Leucemias, linfomas, síndrome linfoproliferativos, etc.) como también podría estar relacionado a una estimulación antigénica por algún microorganismo que está provocando alguna infección, como por ejemplo el virus de Eipsten Bar en una Mononucleosis Infecciosa o tal vez por el virus de la Hepatitis B (Crawford et al 2006). Al término “linfocito activado” o “linfocito reactivo” se le relaciona mayormente a procesos infecciosos de tipo benignos (estimulación antigénica) que a procesos de tipo malignos (neoplasias hematológicas). Otros profesionales discrepan la similitud entre estas dos células; “linfocito activado” y “linfocito reactivo”. Es por ello la importancia de este trabajo que pretende consensuar entre especialistas en citomorfología hematológica de Perú y Latinoamérica el término adecuado para hacer mención a todos aquellos linfocitos que presentan cambios citomorfológicos benignos, con el objetivo que todos esos términos mencionados anteriormente sean conceptualizados y unificados con la intención que no haya diferencias en el reporte de profesional a profesional cuando se refieran a una misma célula en particular. Entonces, al consensuar, unificar conceptos, términos y obtener un adecuado reporte hematológico en torno a estos linfocitos con cambios citomorfológicos benignos, este reporte emitido por los profesionales de la salud que se desempeñan en el área de Hematología, se aproxime mejor al diagnóstico clínico del paciente y por lo tanto disminuya el rango de probabilidades de alguna hematopatología o neoplasia que esta pueda estar iniciando el paciente y por consiguiente tenga un diagnóstico más rápido, veraz y las probabilidades de un tratamiento oportuno y específico sea mayor para contrarrestar dicha patología.

1.5 LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO

Una de las primeras limitaciones fue el poder encontrar a nivel de los distintos países de Latinoamérica profesionales especializados o expertos en el tema a tratar que cumplan con los criterios de inclusión para la realización de este trabajo. Existieron muchos profesionales que quisieron participar en el consenso Latinoamericano, sin embargo para darle mayor trascendencia a lo que se pretende realizar en este estudio decidimos hacer un filtro de todos estos profesionales y poder seleccionar solo aquellos que poseen un perfil específico (10 años de experiencia como mínimo, que tengan especializaciones en el área de Hematología, que utilicen guías estandarizadas de instituciones internacionales para el reporte hematológico). En la búsqueda de quienes serían los expertos o especialistas en citomorfología hematológica con los cuales se realizaría este trabajo, nos topamos con dos grandes problemas. En primer lugar la difícil localización de estos profesionales en los distintos países de Latinoamérica, sabiendo que muchos de ellos viven en zonas alejadas de las ciudades de sus propios países, y en segundo lugar encontrar el tiempo disponible que pueda coincidir con los demás participantes para poder realizar el consenso Latinoamericano.

Otra limitación para poder realizar este plan de tesis fue el acceso a guías o estándares internacionales actualizadas para poder enfocar el presente estudio, ya que muchas veces es difícil poder llegar a ellas a través de buscadores básicos en la web, lo pudimos hacer únicamente teniendo acceso a una plataforma virtual, utilizando estas plataformas pudimos obtener ciertas guías de instituciones internacionales tales como el ICSH, ASH, CLSI, NCCLS, CAP, OMS, OPS. Al poder superar estas limitaciones, se desarrolló con normalidad la viabilidad del presente estudio.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES

Inicialmente Biale, J (1985); mencionó que Turk, en el año 1907, observó en sangre periférica de un paciente, ciertas variaciones citomorfológicas en los linfocitos; la descripción que hizo Turk fue la siguiente: “Presencia de células atípicas con núcleo relativamente inmaduro y citoplasma basófilo parecido al de una célula plasmática”. Inicialmente estas variaciones citomorfológicas se relacionaron con una entidad neoplásica (leucemia aguda); sin embargo, el paciente se recuperó y se supo que probablemente era uno de los primeros casos de lo que hoy se conoce como Mononucleosis Infecciosa (MI) ocasionada por el virus de Epstein Bar. Posterior a esto, se adquirió carta de naturaleza en la bibliografía médica con el nombre de “célula de Turk”.

Años más tarde Downey & McKinlay (1923); hicieron una clasificación detallada de estas células (diferentes citomorfológicamente del “linfocito maduro normal”), que inicialmente Turk describió en el año 1907. Su clasificación se basaba en los diversos grados de variabilidad citomorfológica que presentaban estos linfocitos; y en base a criterios específicos (tamaño celular, basofilia citoplasmática, forma nuclear, grado de condensación de la cromatina) que compartían estas células, se las clasificó en tres grupos y las nombrarían de la siguiente manera: “Células Downey Tipo I, Tipo II y Tipo III”. Cada conjunto de linfocitos que pertenecían a un grupo según esta clasificación expuesta por Downey y McKinlay (células Downey tipo I, II, III), compartían características citomorfológicas semejantes.

Gonzales, F (1976) publicaron un estudio llamado: “Morfología, tamaño de leucocitos y formula leucocitaria en Rubeola”; en este estudio se utilizó el término “Virocito” para

referirse a ciertos linfocitos con características citomorfológicas similares a las descritas por Turk, Downey y McKinlay. Estas células fueron descritas citomorfologicamente en el reporte hematológico, como: “Linfocitos fusiformes, que poseen un diámetro promedio que varía entre 7 y 10 micras, con núcleo central de cromatina gruesa e irregularmente distribuida, el citoplasma basófilo colocado en ambos extremos de la célula.

El CLSI (1992), publicó su guía de estándares para el laboratorio llamada “H20-A2”, también conocida como: “*Reference Leukocyte Differential Count Proportional and Evaluation of Instrumental Methods*”; en donde estableció un nuevo término para referirse a estas células que muchos investigadores hasta ese entonces, habrían nombrado en sus reportes hematológicos con una variedad de términos (Células de Turk, Virocito, Célula de Downey tipo I, II y III). En esta guía “H20-A”, el CLSI propuso el término: “Linfocito Forma Variante” para hacer mención a toda variación fisiológica normal o anormal propia del linfocito. En la actualidad, después de 23 años que el CLSI propusiera este término; en nuestro país y en muchos otros países de Latinoamérica, aún lo siguen desconociendo y es pocas veces usado en los reportes hematológicos.

Vergaray (2010) realizó un estudio llamado “Criterios citomorfológicos y términos empleados en el reporte de linfocitos variantes entre tecnólogos médicos de laboratorios de lima y callao 2010”; que se realizó en diversos centros de salud públicos y privados, con el objetivo de saber cuál es el término más empleado por los Tecnólogos Médicos para hacer mención al linfocito con características citomorfológicas diferentes al linfocito maduro normal (linfocito forma variante); se concluyó que el término “Linfocito Atípico”, es ampliamente usado con mucha mayor frecuencia que el término “Linfocito Forma Variante”. Seguido en frecuencia, por términos como “Linfocito reactivo” y “Linfocito activado” respectivamente. Cabe recalcar que este trabajo realizado en nuestro país, fue muy importante; ya que dio a conocer, cuáles eran los términos más usados por los Tecnólogos

Médicos que se desempeñan en el área de Hematología, para referirse a aquellos linfocitos citomorfologicamente diferentes a un linfocito maduro normal (“linfocito forma variante” – Según CLSI). Según este estudio; podemos conocer que en Lima y Callao la gran mayoría de profesionales de la salud que se desempeñan en el área de Hematología, utilizan el término “linfocito atípico” al momento de hacer su reporte hematológico. Por consiguiente, no toman como referencia lo propuesto por el CLSI en su guía H20-A publicada en el año 1992.

El Laboratorio Nacional de Referencia de Hematología del “Instituto de Salud Pública de Chile”, ISPCH (2017) publicó su última actualización llamada: *“Recomendación para la interpretación del Hemograma; Serie roja, blanca y plaquetaria”*. En esta actualización, el ISPCH rechaza el uso del término “linfocito atípico” para ser usado en los reportes hematológicos; por ser un término muy inespecífico, debido a que su interpretación podría darse en procesos benignos (linfocito reactivo) o malignos (célula neoplásica). En esta publicación, el ISPCH reconoce y recomienda el uso del término “linfocito reactivo”, tomando como referencia a las células Downey tipo I, II y III antes mencionadas. Aquí podemos ver dos realidades distintas, se sabe que en Chile actualmente se está trabajando para realizar un consenso nacional a través del Instituto de Salud Pública de Chile; para unificar el reporte hematológico usando esta terminología (linfocito reactivo o célula de Downey). Sin embargo, en la mayoría de centros de salud estatales o privados de nuestro país, los profesionales que laboran en el área de Hematología, utilizan el término “linfocito atípico” en sus reportes hematológicos. Sólo en algunas instituciones especializadas en neoplasias hematológicas como el INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas), se rigen a la propuesta establecida por el CLSI (1992) para llamar a estas células como “linfocito forma variante”. Otro organismo internacional que publica estándares para el laboratorio clínico en el área de hematología es: “The College of American Pathologist” (CAP). Esta sociedad médica internacional, que brinda programas y documentos de calidad

para el Laboratorio Clínico; no concuerda con el término propuesto por el CLSI en su guía H20 A.

Según lo referido por “College of American Pathologist”; CAP (2015) en su glosario de términos llamado: “Hematology and Clinical Microscopy Glossary 2015”; este organismo internacional; a diferencia del CLSI propone el uso del término: “linfocito reactivo”, para ser emitido en los reportes hematológicos, y desconoce el término “linfocito forma variante”. A través de esta guía; el Colegio Americano de Patólogos, nombra como “linfocitos reactivos” a todos aquellos linfocitos que poseen cierta variación fisiológica y citomorfológica que los diferencia del linfocito maduro normal.

“American Society of Hematology”; ASH (2015) ; sociedad americana que reúne a profesionales de todo el mundo expertos en Hematología, en su última actualización en diciembre del 2015; publicó en su revista de noticias hematológicas llamada: “The Hematologist ash new and reports 2015”; donde resaltan las diferencia citomorfológicas entre las linfocitosis reactivas y las linfocitosis neoplásicas, señalando como linfocitos reactivos a todos aquellos linfocitos que presenten cambios celulares, nucleares y citoplasmáticos. Este organismo internacional, propone el término “linfocito reactivo” y desconoce totalmente el término propuesto por el CLSI.

2.2 BASES TEORICAS:

2.2.1 EL LINFOCITO:

Los linfocitos y las células plasmáticas se describieron por primera vez en los años 1774 y 1875 respectivamente. A partir de ahí y hasta los años 70, los investigadores trataron de definir mejor su morfología, fisiología y genética. Luego se observó que los linfocitos sintetizaban inmunoglobulinas y que eran necesarios para la inmunidad mediada por células. Con la aparición de los anticuerpos monoclonales y la citometria de flujo, se profundizo más al estudio de los linfocitos. Actualmente se han identificado los antígenos de membrana para ayudar a la designación de los subgrupos de linfocitos y su función (Beuler et al., 1995).

2.2.2 COMPOSICION INTERNA DEL LINFOCITO:

El linfocito en reposo tiene un volumen celular medio de 200 un y contiene 71 % por peso de agua. El contenido total de cationes del linfocito es de 35 femtomoles por célula, de los cuales entre 22 y 28 femtomoles por célula es potasio y 7.9 femtomoles por célula es sodio. La membrana plasmática del linfocito está compuesta por partes iguales de proteínas y lípidos y el 6 % en peso de carbohidratos. La proporción molar entre el colesterol y los fosfolípidos es de aproximadamente 0.5. La fosfatidilcolina es el fosfolípido predominante en la membrana plasmática del linfocito. Aproximadamente la mitad de los ácidos grasos de la membrana son saturados. Las proteínas de la membrana normalmente son glicosiladas. Por debajo de la membrana plasmática del linfocito existe un citoplasma completamente desarrollado con diversas proteínas estructurales y mecánicas diferentes, incluyendo la tubulina, la actina, la miosina, la tropomiosina, la α -actinina y una proteína similar a la espectrina. Están

organizados en microfilamentos típicos, microtubulos y filamentos intermedios. La activación de los linfocitos mediante antígenos o mitógenos puede provocar cambios en la interacción de los componentes de la membrana con el citoesqueleto celular, de esta manera, permitiendo el procesamiento de antígenos, la secreción de inmunoglobulinas y las reacciones citotóxicas mediadas por células (Beuler et al., 1995).

2.2.3 LINFOPOYESIS

El saco vitelino y posteriormente el hígado fetal son los focos de la hematopoyesis temprana y contienen células con capacidad de diferenciación en múltiples linajes. Posteriormente la hematopoyesis y exclusivamente la linfopoyesis ocurre dentro de los órganos generadores o tejidos linfoides primarios, donde los linfocitos expresan por primera vez los receptores antigénicos y alcanzan la madurez fenotípica y funcional. Comprende la médula ósea, generadora de todos los linfocitos, y el timo donde las células T maduran y alcanzan su funcionalidad; las células B lo hacen en la médula ósea (Lee et al, 1999).

. Las características definitorias de una célula B madura es la expresión de inmunoglobulinas en la superficie celular. La inmunoglobulina de la superficie celular consiste en cadenas pesadas μ (u), δ (d), γ (y) α (a) o ϵ (épsilon) unidas mediante puentes disulfuro a cadenas ligeras κ (k) o λ (l). Las inmunoglobulinas de la superficie celular y las moléculas de señalización asociadas a menudo se denominan BCR. Las células (pre-)B precursoras normalmente se definen por la presencia de cadenas pesadas u citoplasmáticas en ausencia de inmunoglobulinas en la superficie celular. Las células (pro-) B precursoras normalmente se definen por la ausencia de cadenas pesadas u citoplasmáticas y de superficie. Esta definición de las células pro-B y pre B y B forma la base actual del modelo detallado de células B humanas. A expensas de las Células Madre hematopoyéticas pluripotenciales

CMPH se diferencian los distintos Progenitores, entre los que está el progenitor linfoide común (PLC), a partir del que se generan los linfocitos B y T (Hoffbrand, Pettit & Moss, 2001).

. Parece que la señal generada a través de un receptor de membrana (llamado Notch 1) induce la diferenciación hacia la línea T, mientras que la falta de esta señal lleva, por defecto, a los linfocitos B. A lo largo de su vida, cada linfocito B pasa por una serie de estados de maduración y diferenciación. Las células Pro-B, que son células progenitoras con capacidad limitada de auto-renovación y que derivan directamente de las células pluripotenciales. Se caracterizan por la unión D-J (Pro-B tempranas) y V-DJ (Pro-B tardías). Esta unión se intenta primero con un cromosoma. A partir de estas se forman las células pre-B grandes, existentes tan sólo en los tejidos hematopoyéticos, y que ya expresan a nivel citoplasmático cadenas pesadas μ constituidas por una región variable productiva y una constante. Hay que resaltar que estos pre-B grandes no expresan IgM de membrana y por tanto son incapaces de reaccionar con el antígeno. Estas cadenas se asocian a unas proteínas homologas a las cadenas ligeras pero que carecen de la región variable y que son idénticas en todas las células pre-B. Los complejos formados por esas cadenas pesadas y las proteínas homologas, denominadas cadenas ligeras sustitutivas, ($\lambda 5$) se pueden expresar en pequeñas cantidades en la superficie celular formando el Receptor pre-B. Este complejo receptor Pre-B se expresa solo transitoriamente, posiblemente porque la producción de $\lambda 5$ cesa inmediatamente después de su formación. Este complejo es un punto de chequeo importante en el desarrollo de las células B; si no se forma se bloquea el desarrollo tras el reordenamiento de los genes de la cadena pesada, es decir, proporciona las señales necesarias para la maduración de los linfocitos B, aunque no se conoce, aún, el modo como dicha acción se efectúa. Esto permite a la célula dividirse para dar lugar a las células Pre-B pequeñas, en las que comienza el reordenamiento de las cadenas Ligeras. En este aspecto la cadena λ , solo se produce cuando

falla la cadena k. Una vez terminado el proceso, la molécula de IgM resultante se expresa en la superficie celular junto a las cadenas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. En general el 65% de los linfocitos B expresa la kappa y el 35% restante la lambda. Una vez completada su maduración los linfocitos B se convierten en Linfocitos B maduros vírgenes. Las células B pasan a los órganos linfoides secundarios (a través de las vénulas endoteliales altas), para comenzar su recirculación entre los órganos linfoides y la sangre. En esta fase los linfocitos coexpresan en su membrana los receptores IgM e IgD, estando, ahora si preparados para interactuar con el antígeno. De hecho la mayoría de los linfocitos B circulantes son IgM e IgD positivos. Si estos linfocitos no encuentran un antígeno entran en apoptosis en pocas semanas. Los linfocitos representan un grupo de células heterogéneas desde el punto de vista morfológico y funcional. Morfológicamente en la sangre se diferencian células de distinto tamaño, denominadas linfocitos pequeños y grandes. Estos, a la vez, son granulares o no granulares. Funcionalmente, acorde con el fenotipo, se identifican dos poblaciones: las células B y T y varias subpoblaciones de linfocitos T, las cuales no son distinguibles morfológicamente entre sí, por las técnicas de tinción corriente usadas en hematología. Su identificación fenotípica es posible hacerla por metodologías inmunológicas basadas en el uso de anticuerpos monoclonales, que reconocen la presencia de marcadores y receptores celulares específicos de superficie, entre los que están los linfocitos T *helper*, supresores y citotóxicos. Los marcadores celulares de los linfocitos son en su mayoría receptores para distintos tipos de elementos como antígenos, fragmentos de inmunoglobulinas y del complemento, mitógenos y virus. Los linfocitos T proceden de la célula primitiva linfoide ubicada en la médula ósea. El estadio inicial en la formación del linfocito T se ha denominado protimocito. Este último, al ponerse en contacto con el epitelio tímico y bajo la influencia hormonal, evoluciona hacia los diferentes estadios de diferenciación. Se reconocen tres poblaciones de timocitos: los inmaduros o iniciales, los corticales tardíos y los medulares. Los linfocitos T llegan con la

sangre a los órganos linfoides periféricos, y bajo la influencia de un primer estímulo antigénico dan lugar al inmunoblasto T, que origina posteriormente los linfocitos T dotados de memoria inmunológica. Los linfocitos T se relacionan con la inmunidad celular. Sus distintas subpoblaciones de células actúan en la iniciación de la respuesta inmune (linfocitos inductores o *helper*), regulación de ella (linfocitos supresores) y citotoxicidad celular (linfocitos citotóxicos). Ambos tipos de linfocitos B y T participan en la respuesta inmune específica, con una población heterogénea de células con funciones diversas. Los linfocitos B, responsables de la inmunidad humoral, estimulados frente a un antígeno, se transforman en células plasmáticas que son las responsables de la síntesis de las distintas clases de inmunoglobulinas o anticuerpos específicos contra ese antígeno. Los linfocitos B derivan también de una célula germinal linfoide pluripotente y adquieren su competencia inmunológica. En el hombre, en la médula ósea, el hígado fetal y, posiblemente, la placenta. Los diferentes estadios madurativos que se reconocen son: progenitores linfoides pro-B, pre-pre-B y pre-B, linfocito B intermedio y linfocito B maduro. Los linfocitos B constituyen la minoría del *pool* linfocitario circulante, pues se asientan en los órganos linfáticos periféricos en las zonas B-dependientes. Los linfocitos maduros pasan de la médula ósea a la sangre periférica y se dirigen a los órganos linfáticos periféricos para ubicarse en los folículos linfoides. Aquí, bajo un estímulo antigénico adecuado, se activan y proliferan formando el centro germinal en el interior del folículo linfoide. Los linfocitos B, que han seguido el proceso de estimulación y transformación en el centro del folículo linfoide hasta el estadio de células no hendidas de gran tamaño, salen del centro del folículo y se sitúan en los cordones medulares, donde siguen aumentando de tamaño hasta transformarse en inmunoblastos. Estos pueden seguir el proceso de estimulación hasta las células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, o bien regresar al estado de pequeño linfocito B con memoria inmunológica. Las células plasmáticas, secretoras de inmunoglobulinas, representan el

estadio final de la transformación antigénica del pequeño linfocito B. En este estadio las inmunoglobulinas, en lugar de expresarse en la membrana, pasan a ser secretadas y pueden ser fácilmente detectadas en el citoplasma. Una vez que reconocen un antígeno, experimentan una transformación blástica y producen una serie de efectores o linfocinas que amplifican y modulan la respuesta inmune. El movimiento activo de los linfocitos se estudia mediante el microscopio de contraste de fase o de contraste- interferencia. Los linfocitos se mueven despacio a modo de “espejo de mano”. No existe extensión citoplasmática, sin embargo, durante el movimiento celular tiene lugar un engrosamiento en el borde citoplasmático (región de Hof), una región que recoge la mayor parte de los orgánulos celulares, incluyendo el Golgi (Abbas, Lichtman, & Shiv, 2008)

2.2.4 TIPOS DE LINFOCITOS EN SANGRE PERIFERICA

a) LINFOCITO PEQUEÑO

Tienen un tamaño de 7 a 10 μ . Estas células tienen el núcleo del tamaño aproximado de un eritrocito y ocupa cerca del 90 % del área celular. La cromatina está intensamente condensada y en grumos, y se tiñe de un color morado oscuro intenso. Este se encuentra rodeado por una cantidad reducida de citoplasma de color azul cielo. Se pueden observar unos cuantos gránulos azurófilos (Manascero, 2014).

b) LINFOCITO GRANDE

Los linfocitos grandes son heterogéneos y de un tamaño que varía de 11 a 16 μ de diámetro. La cromatina nuclear es de un aspecto parecido a la de los linfocitos pequeños. El citoplasma

es abundante con un color azul más claro que se puede presentar con mayor basofilia periférica. En ocasiones, los linfocitos grandes pueden presentar gránulos, que corresponden a un porcentaje pequeño de la población de linfocitos. Su aspecto es similar al linfocito grande con la diferencia que presenta gránulos azurófilos que se tiñen con la eosina: gránulos grandes y gruesos, que por lo general son contables. En el adulto normal, aproximadamente el 3 % de los linfocitos, son linfocitos granulares grandes. Estas células son una población mixta consistente en células NK y algunas del subgrupo CD8 de las células T maduras. Sin embargo, la mayoría de los linfocitos T maduros muestran un patrón de tinción en un “punto” localizado para la fosfatasa acida, las esterasas no específicas y la N- acetil-B-glucosaminidasa. Mientras que los linfocitos B carecen de esterasa y fosfatasa acida y además a esto, muestran una tinción granular dispersa (Manascero, 2014)

2.2.5 METODO DELPHI

En las diversas disciplinas de las ciencias de la salud además del conocimiento construido a partir de la aplicación del método científico a su objeto de estudio, expresado en los resultados de investigaciones, que resuelven problemas prácticos o interrogantes teóricas, existe un valioso patrimonio intelectual atesorado en cada uno de sus profesionales. La utilización del bagaje teórico práctico de los especialistas se convierte en un requerimiento para el desarrollo de cada campo del saber y en ocasiones, en una necesidad para el investigador que precisa apoyarse en la experticia de los colegas. Es parte del diseño de múltiples estudios realizar consultas a sujetos que participan en calidad de *experto*. Se ha destacado la utilización del método Delphi como un caso especial de método de consenso. El Delphi se ha empleado para investigar diversos campos: en la defensa, la educación, la agricultura, la salud, el turismo y los negocios (en los dos últimos fundamentalmente estudios de tipo predictivos). En la investigación en el ámbito de la salud, ha sido utilizado para

obtener consenso sobre la evaluación de la tecnología, los criterios para el diagnóstico y para las intervenciones médicas en enfermedades o situaciones específicas, la selección de indicadores de calidad de los servicios, el establecimiento de prioridades de la investigación para varias disciplinas y en el desarrollo del plan de estudios en la educación. Las principales características del método están dadas por: el anonimato de los participantes (excepto el investigador); iteración (manejar tantas rondas como sean necesarias); retroalimentación (*feedback*) controlada, sin presiones para la conformidad; respuesta de grupo en forma estadística (el grado de consenso se procesa por medio de técnicas estadísticas) y justificación de respuestas. El objetivo de la técnica es lograr un consenso fiable entre las opiniones de un grupo de expertos, por medio de una serie de cuestionarios que se responden anónimamente. La técnica ha pasado de un enfoque predictivo sobre situaciones futuras posibles, a uno basado en identificar y/o priorizar preferencias o soluciones a problemas prácticos por parte de un grupo de expertos (García & Suarez, 2011).

2.2.6 CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO DELPHI

El Delphi es una metodología estructurada para recolectar sistemáticamente juicios de expertos sobre un problema, procesar la información y a través de recursos estadísticos, construir un acuerdo general de grupo. Permite la transformación durante la investigación de las apreciaciones individuales de los expertos en un juicio colectivo superior. El término de experto es ambiguo, por ello definimos como tal a aquel cuya formación y experiencia previa le ha permitido alcanzar un dominio sobre un asunto que excede el nivel promedio de sus iguales, y que está en disposición de exponer sus opiniones sobre dicho asunto para que sean utilizadas como juicios conclusivos. Se le considera apto para emitir criterios certeros, por quien se los solicita. El rótulo de experto se extiende para referirse además de a un individuo, a un grupo de personas o a una organización, lo que no consideramos acertado, ya que es

siempre un individuo en particular en última instancia, el que ofrece su opinión como miembro del grupo o la organización en cuestión y en dicho caso, es su pertenencia a esta agrupación el criterio de su selección. Los *principios* que rigen la realización de un estudio Delphi son:

1. Es un *proceso iterativo*: consistente en la realización de rondas sucesivas *de consultas* para que los participantes revisen sus opiniones.
2. Requiere *retroalimentación*: los expertos reciben las valoraciones de todos los participantes antes de cada ronda, para contrastar sus criterios con los del resto del grupo y ofrecer nuevamente su juicio.
3. Requiere del *anonimato* para las respuestas individuales.
4. Tiene como propósito la *construcción de un consenso*: este es un acuerdo general de grupo a partir del procesamiento estadístico de las diferencias y coincidencias entre las apreciaciones individuales y sus modificaciones a través de las rondas.

Con respecto al tercer requisito, aunque la literatura insiste en el anonimato de los participantes y en ocasiones enfatiza que ninguno debe conocer la identidad del resto; puede ocurrir que en la práctica, ello no esté al alcance del control del investigador. Los expertos en tópicos determinados pueden ser pocos y tener interacciones frecuentes entre sí que propicien contar acerca de su inclusión en el estudio, principalmente en territorios pequeños, en estos casos es poco probable el anonimato. Se le reconocen ventajas al Delphi para obtener el acuerdo grupal entre otras formas de consulta a expertos:

- a) Reúne y sintetiza el conocimiento de un grupo de participantes que geográficamente esparcidos o no, nunca podrían reunirse para construir un consenso grupal.

b) Los expertos del mundo actual pueden participar por la vía del correo electrónico con la consecuente disminución en los costos.

c) Un mayor número de individuos de situaciones diversas y áreas de especialización puede ser incluido.

d) Favorece libertad de opiniones.

f) Reduce la influencia del líder en la interacción del grupo y evita el dominio en el acuerdo general de lo que considere la minoría o aquellos que supuestamente tienen mayor autoridad.

g) La confidencialidad de las respuestas permite a los expertos disentir a la luz de un nuevo análisis, incluso de opiniones sostenidas públicamente durante años, sin tener que enfrentarlo ante sus colegas (García & Suarez, 2011).

2.2.7 FASES DE SU APLICACIÓN: SISTEMATIZACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE REALIZACIÓN DEL DELPHI:

Una vez tomada la decisión de valerse de este procedimiento, la realización del Delphi conlleva tareas progresivas constituidas por una secuencia de acciones a lo largo de fases o etapas, todas de gran trascendencia ya que aseguran la solidez metodológica y la calidad de los resultados.

2.2.7.1 FASE PREPARATORIA

1.1 Selección de expertos: El grupo es denominado comúnmente panel, su composición exacta es crucial ya que puede afectar los resultados obtenidos. Para conformarlo es importante decidir y fundamentar el número de participantes que se requiere consultar y los

criterios para ser incluidos o excluidos del panel. No existe regla al respecto, está relacionado con el tipo de información a recoger, pero puede incluirse hasta a usuarios de sistema de salud. Depende además de la disponibilidad de posibles sujetos a considerar expertos y está en relación con lo más o menos inexplorado por la ciencia o la profesión del asunto a investigar. Son criterios habitualmente evaluados: profesión, cargo, años de experiencia, categoría docente, grado científico, pertenencia a determinado grupo o centro, vínculo actual con actividad, tipo de capacitación específica. Pueden exigirse estándares más elevados de inclusión en un panel según lo sensible del tema a estudiar: cantidad de investigaciones afines, número de publicaciones sobre el tema fundamentalmente de impacto y de citas que se hacen a sus trabajos. También para seleccionarlos se ha empleado con menos aceptación un Coeficiente de Competencia calculado a partir de una escala de autoevaluaciones solicitadas a los posibles candidatos. En relación con el número óptimo, antiguos estudios realizados por la *Rand Corporation* informan que a partir de un mínimo de siete expertos el error disminuye notablemente por cada experto añadido, pero que no es aconsejable recurrir a más de 30 expertos, pues el aumento en la previsión es muy pequeño y el incremento en costo de investigación no compensa la mejora. En la práctica, se encuentra mucha variación y una tendencia a paneles formados por un número mayor. Es recomendable iniciar con un número mayor que el deseado pues es de esperar que ocurran deserciones. Es posible en algunos estudios incluir a nuevos expertos en otras rondas lo que debe ser fundamentado. Esta primera tarea implica además decidir la procedencia geográfica de los participantes según las posibilidades de convocatoria y los objetivos de investigación, en correspondencia de que se trate de un panel internacional, nacional, regional o limitado a una institución u organización. Si la selección se basa en Coeficiente de Competencia se requiere de un contacto previo a las rondas de consulta para que el experto evalúe su propio nivel de competencia y luego informarle de su elección. (García & Suarez 2011).

1.2 Preparación del instrumento: Es el documento que va a ser sometido a la consideración de los expertos, es denominado habitualmente en la literatura *cuestionario*, sus características dependen del objetivo de la investigación. Puede ser uno preexistente, de evidencias de investigación, su experiencia práctica o se construye con la participación de los mismos expertos, a través de entrevistas grupales o individuales, cuando el conocimiento previo es reducido y no ha sido un asunto descrito a través de investigaciones publicadas.

1.3 Decisión de la vía de consulta: En la actualidad es frecuente el empleo del correo electrónico, también se envía por fax o por correo convencional con la inclusión del sobre y el sello para la respuesta o entrevistas telefónicas. Es posible la entrega directa, cuando el tamaño del panel y su cercanía lo permiten. Con el desarrollo de Internet se han desarrollado herramientas para responder en la web y realizar todo el proceso *online*. (García & Suarez 2011).

2.2.7.2 FASE DE CONSULTA

1.1 REALIZACIÓN DE LAS RONDAS DE CONSULTA:

Se efectúan todas las que sean necesarias hasta llegar al consenso, habida cuenta de que el acuerdo grupal es buscado a través de la retroalimentación. Comúnmente se realizan 2 o 3 y hasta 4 rondas. El número de rondas es otro asunto crucial, no debe precipitarse el final realizando pocas o pretender un acuerdo perfecto a través de muchas, lo que puede agotar al panel y provocar el abandono de participantes. Decidir *a priori* la cantidad de rondas que se van a realizar consideramos que compromete la calidad del estudio, ello es una decisión metodológica que debe ser tomada en el proceso (Carreño, 2009).

a) *Primera ronda* : Incluye el primer contacto con los expertos, según sea la vía elegida debe ir acompañado por una nota o una explicación verbal de presentación que incluya los

objetivos del Delphi, las condiciones prácticas del desarrollo de la encuesta (plazo de respuesta, garantía de anonimato y otras), y precisiones sobre el tema a evaluar si fuera necesario. Si el instrumento va a ser elaborado por los expertos en esta ronda se realizan entrevistas o encuestas individuales.

b) Segunda Ronda: Cada experto recibe nuevamente el cuestionario (o una versión de este si se le hacen modificaciones) acompañado de sus respuestas y de los resultados del análisis estadístico de las respuestas grupales en la primera ronda; a partir de aquí se le pide que reevalúe sus valoraciones teniendo en cuenta las opiniones del resto y que puede mantener o cambiar su respuesta según lo considere. Puede solicitársele o no que argumente su cambio de opinión, ello se hace imposible si el instrumento cuenta con un elevado número de expertos, pero es recomendable incluir al final que comente lo que considere necesario.

c) Tercera y subsiguientes rondas. El objetivo de las consultas sucesivas es disminuir la dispersión o aumentar la convergencia de las opiniones y delimitar la opinión consensuada.

1.2 PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO SUCESIVO:

Al final de cada ronda se procesan reiteradamente las respuestas a los cuestionarios, los principales análisis estadísticos que se emplean son las medidas de tendencia central y de dispersión: media, mediana, moda, máximo, mínimo y desviación típica. Habitualmente (si las desviaciones típicas no son excesivas) se utiliza la media. En los estudios de pronóstico, se considera que la opinión de los divergentes es más interesante que aquella de los que entran en el rango. En correspondencia al tipo de preguntas que se realicen, en el procesamiento de las respuestas pueden utilizarse otros análisis por ejemplo: coeficiente de concordancia *Kendall W* si se piden respuestas de ponderaciones ascendentes o descendentes

de los acápites. Aisladamente se notifica el uso de la prueba *de Wilcoxon* y *el coeficiente alfa de Cronbach*.

1.3 RETROALIMENTACIÓN DE RESULTADOS DEL PROCESAMIENTO DE LAS RESPUESTAS:

En cada ronda subsiguiente se le devuelve a cada experto el cuestionario con su respuesta anterior, acompañado del análisis estadístico de la respuesta grupal. Pueden presentarse los datos numéricos directos de la media de la repuesta grupal en cada pregunta y la dispersión de las respuestas del grupo o de la concordancia según coeficiente, lo que les permite a los participantes que vean donde su respuesta está ubicada en relación con la del grupo. Esto significa que se presupone que los miembros deben ser experimentados en la interpretación de elementos básicos de estadística, si no lo fueran, pueden modificar su respuesta en base a una errónea interpretación de los datos numéricos recibidos, por lo que es recomendable realizar la retroalimentación devolviendo la interpretación realizada por los investigadores traducida a categorías nominales más comprensibles y no el dato directo o llevando el dato a su forma más simple, por ejemplo porcentaje. Debe garantizarse la comprensión, pues de esta tarea dependen los cambios individuales de opinión y la convergencia grupal en un consenso. Es un proceso más sencillo cuando lo que ocurre en cada ronda es solo la exclusión o inclusión de preguntas en cuestionarios más cerrados. La retroalimentación puede ser solo cualitativa, informando sobre las respuestas y los comentarios de los participantes cuando el instrumento es más breve (Carreño, 2009).

2.2.7.3 FASE DE CONSENSO

El acuerdo general grupal es el objetivo final de todo Delphi, los investigadores requieren saber cómo lo definen. Si entendemos por consenso en este tipo de estudios la existencia de

un acuerdo general grupal obtenido por el procesamiento estadístico, es obvio que se requiere precisar cuál es el valor numérico a partir del cual se va a considerar. Este nivel de acuerdo varía para diferentes asuntos y encontramos que los que se utilizan con frecuencia van del 75 % al 85 % y cuando el asunto a dirimir tiene implicaciones éticas más fuertes, pueden ser del 100 %. Se puede realizar análisis de la consistencia o no del comportamiento de las respuestas de los expertos, lo que estimamos deseable. En este parámetro es donde consideramos que aún quedan aspectos por definir para el perfeccionamiento del método, que se beneficiaría con el incremento de investigaciones dirigidas al seguimiento de los estudios realizados a través del Delphi (Carreño, 2009).

2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS RELACIONADOS AL TEMA

- ✓ **CONSENSO:** Acuerdo producido por consentimiento entre todos los miembros de un grupo o entre varios grupo sobre un tema en particular.(RAE)

- ✓ **LINFOCITO FORMA VARIANTE:** Linfocito con actividad fisiológica anormal, que posee variaciones citomorfológicas y fisiológicas (CLSI).

- ✓ **MÉTODO DELPHI:** Metodología sistemática para realizar consensos entre especialistas, que pueden o no estar presentes al momento de realizar dicho consenso.

- ✓ **CLSI:** Organización sin fines de lucro compuesto por profesionales de todo el mundo, que emite estándares, normas y guías que regulan la correcta actividad en el laboratorio.

- ✓ **CAP:** El colegio americano de patólogos es una organización internacional que tiene entre sus miembros patólogos certificados que fomentan la excelencia en la práctica de la patología y la medicina de laboratorio en todo el mundo.

2.4 HIPOTESIS

El presente estudio no amerita hipótesis.

CAPITULO III : DISEÑO METODOLOGICO

3.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION:

3.1.1 TIPO DE ESTUDIO: Estudio de tipo descriptivo, prospectivo y de corte longitudinal.

3.1.2 DISEÑO DE ESTUDIO: Estudio de diseño observacional.

3.2 POBLACION Y MUESTRA

3.2.1 POBLACION:

Personal de salud especialistas en citomorfología hematológica de Perú o Latinoamérica.

3.2.2 MUESTRA

La muestra estuvo conformada por 10 profesionales especialistas en citomorfología hematológica. El muestreo será no probabilístico por conveniencia al estudio, donde los expertos serán Hematólogos, Patólogos y Tecnólogos Médicos en Laboratorio y Anatomía Patológica especialistas en citomorfología hematológica.

3.3 VARIABLES

3.3.1 VARIABLE INDEPENDIENTE :

- ✓ Reporte de las diferentes variaciones citomorfológicas benignas de los linfocitos.

3.3.2 VARIABLE DEPENDIENTE.

- ✓ Correcta interpretación clínica.

3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	CATEGORIA Y ESCALA
Reporte de las diferentes variaciones citomorfológicas benignas de los linfocitos	Acuerdo producido por consentimiento entre todos los miembros de un grupo.	Reportes hematológicos estandarizados	Cuantitativa de razón
		Guías internacionales	Cuantitativa de razón
		Publicaciones	Cuantitativa de razón
Correcta interpretación clínica	Propiedad de aquello que es variable, cambia o se modifica.	Reporte hematológico inadecuado	Cualitativa ordinal

3.5 RECOLECCION DE DATOS:

La información obtenida producto de cada una de las 4 series de preguntas o cuestionarios (utilizando la metodología Delphi) que se realizó a cada experto o especialista en citomorfología hematológica sobre cuál es el término correcto para el adecuado reporte de las diferentes variaciones citomorfológicas benignas de los linfocitos se almacenó en una base de datos de un software. A partir de este se fue filtrando la información más importante y se organizó una nueva serie o ronda de interrogantes.

3.6 PROCEDIMIENTO:

Al realizar este consenso Latinoamericano hemos resumido todo el presente trabajo, en diez pasos trascendentales:

- 1) Inicialmente; se programó una serie de eventos (4) con fechas fijas donde todos los especialistas en citomorfología hematológica de Perú y del extranjero se reunieron para realizar el consenso.
- 2) En cada reunión realizada, se organizó una mesa redonda, con todos los especialistas en citomorfología hematológica del Perú y del extranjero.
- 3) Un coordinador de esta mesa redonda, detalló a todos los participantes, cuáles son las bases y normas para el presente estudio.
- 4) Los especialistas en citomorfología hematológica que sean extranjeros, participaron el consenso a través de una plataforma virtual; donde se transmitió en vivo todos los acontecimientos en tiempo real.

- 5) El coordinador de este foro fue el que organizó, dirigió y realizó las rondas de preguntas a cada especialista, cabe recalcar que estas preguntas fueron en base al tema en consenso: “Correcto reporte de las diversas variaciones citomorfológicas de los linfocitos”.
- 6) A través de un software se almacenó toda esta información obtenida producto de cada ronda de preguntas. Se seleccionó la información más importante y fundamentada de cada ronda realizada.
- 7) En base a la información seleccionada de la primera ronda de preguntas, se formó las nuevas interrogantes para la segunda ronda, con la intención de ir acortando toda esta información generalizada hacia el objetivo de este trabajo.
- 8) Cabe recalcar que tras cada ronda de preguntas, la información se fue filtrando. En la tercera y cuarta ronda de preguntas se siguió con la misma temática.
- 9) El coordinador se encargó de recopilar la información obtenida de las cuatro series de preguntas y en base a toda la información seleccionada, centró el objetivo principal de este estudio: “El consenso sobre el adecuado uso del término linfocito forma variante en el reporte hematológico”.
- 10) Los resultados de este evento fueron recopilados en un software y se emitió los resultados.

CAPITULO IV:

RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

En el periodo de Enero a Diciembre 2016 durante todas las reuniones que se realizaron por videoconferencia utilizando la metodología Delphi, se pudo encontrar lo siguiente:

- Los países participantes fueron: Perú, Venezuela, México, Brasil, Argentina y Chile.
- Los Participantes del consenso latinoamericano fueron 10 profesionales altamente capacitados en citomorfología hematológica, docentes universitarios y profesionales dedicados a la investigación. (**APENDICE A**).
- A todos los participantes seleccionados se les pidió poder resolver un cuestionario antes validado por juicio de expertos para poder orientar la investigación hacia nuestros objetivos. El instrumento de consenso se construyó en base a preguntas orientadas a los linfocitos y su reporte hematológico. (**APENDICE B**).
- A su vez como herramientas de información se les compartió guías internacionales de organismos líderes que brindan estándares para el laboratorio clínico. Tales como:
 - ✓ International Council for Standardization in Hematology (ICSH) (**ANEXO 1**)
 - ✓ College of American of Pathologist (CAP) (**ANEXO 2**)
 - ✓ Clinical and Laboratory Standars Institute (CLSI) (**ANEXO 3**)
 - ✓ American Society of Hematology (ASH) (**ANEXO 4**)

En las primeras rondas de consenso, se enfocó principalmente en orientar a los distintos profesionales al objetivo principal de la investigación, que fue consensuar el término correcto para nombrar al linfocito con alteraciones citomorfológicas benignas y reportarlo correctamente. De todos los términos pudimos obtener los siguientes resultados (**Tabla 1**).

1. El **72 %** de los profesionales coincidió en base al consenso el uso del término linfocito reactivo como término idóneo para utilizarlo en su reporte hematológico para nombrar al linfocito con alteraciones citomorfológicas benignas.
2. El **14 %** de los profesionales coincidió en base al consenso el uso del término linfocito atípico para utilizarlo en su reporte hematológico para nombrar al linfocito con alteraciones citomorfológicas benignas.
3. El **10 %** de los profesionales coincidió en base al consenso el uso del término linfocito Variante para utilizarlo en su reporte hematológico para nombrar al linfocito con alteraciones citomorfológicas benignas.
4. El **4 %** de los profesionales coincidió en base al consenso el uso del término linfocito activado para utilizarlo en su reporte hematológico para nombrar al linfocito con alteraciones citomorfológicas benignas.

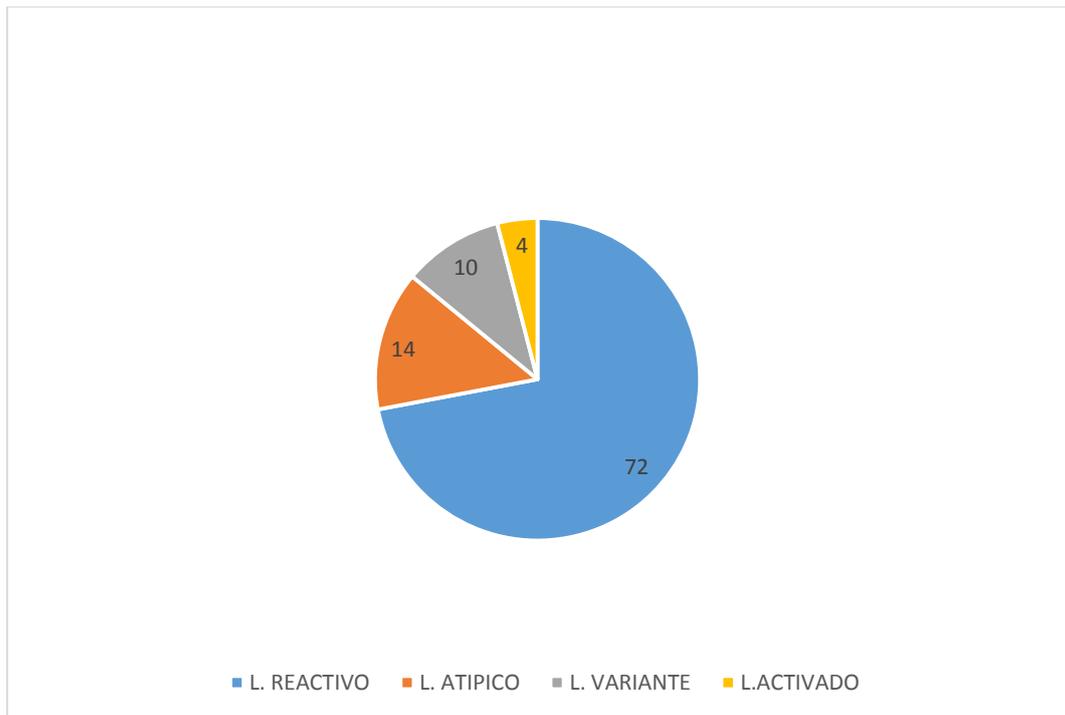


Figura 1. Incidencia en el uso de los diferentes términos en el reporte hematológico para nombrar al linfocito con variaciones citomorfológicas benignas.

En base a estos resultados, y utilizando la metodología Delphi pudimos construir conceptos claros de cada termino antes mencionados, en base a toda la información antes brindada y en a la experiencia de los distintos profesionales capacitados que participaron en la investigación. Estas recomendaciones fueron hechas con el fin de saber en qué situaciones nombrar a estas células, y poder discrepar al momento de usarlas. Se pudo conceptualizar los términos :

a) LINFOCITO REACTIVO:

Termino muy utilizado para relacionar la respuesta inmunológica de los linfocitos frente a procesos infecciosos tipo viral, como por ejemplo mononucleosis infecciosa, dengue, hepatitis, etc.

Se relaciona íntimamente con alteraciones morfológicas de etiología benigna en los linfocitos. Las alteraciones citomorfológicas que adoptan estos linfocitos son características y se relación también con el término linfocito activado. Estos dos términos pueden utilizarse como sinónimos para referirse a la misma célula, ya que los dos tienen las mismas alteraciones citomorfológicas.

b) LINFOCITO ATIPICO:

Termino que se relaciona directamente al inicio de trastornos no benignos tipo neoplásico donde las células afectadas se expresan morfológicamente a través de un patrón maligno, ya sea nuclear, nucleolar o citoplasmático. Se aleja completamente al concepto de variación citomorfológica de etiología benigna y aunque hay algunos profesionales que aún lo sigan utilizando para referirse a linfocitos con variaciones citomorfológicas benignas, actualmente hay instituciones internacionales que no recomiendan el uso de este término, ya que generalmente es asociado a inicios de trastornos hematológicos malignos.

c) LINFOCITO ACTIVADO:

Termino muy utilizado para relacionar a los linfocitos con alteraciones morfológicas de etiología benigna. Este término junto al término linfocito reactivo se utilizan como sinónimos para expresar benignidad en las alteraciones citomorfológicas de los linfocitos.

d) LINFOCITO VARIANTE:

Termino que se utiliza para nombrar a los linfocitos que presenten cualquier tipo de alteraciones citomorfológicas que lo diferencien de un linfocito maduro normal. Esta

terminología propuesta por el CLSI puede presentar algunas variantes. Se utiliza también el término Linfocito variante de aspecto plasmocito de, Linfocito variante de aspecto monocito de y célula neoplásica.

e) OTROS TERMINOS:

- ✓ Célula de irritación
- ✓ Célula de downey
- ✓ Célula de turk.

Para el presente estudio, estos términos no serán considerados importantes ya que no tienen una incidencia alta en el reporte hematológico. Probablemente sean términos que se utilicen aisladamente en ciertas clínicas u hospitales. Sin embargo no tuvieron una relevancia como para ser considerados parte de este estudio.

4.9) TERMINOS USADOS EN SUDAMERICA PARA NOMBRAR AL LINFOCITO CON ALTERACIONES MORFOLOGICAS BENIGNAS.

Una vez consensuado el término correcto para el reporte del linfocito con variaciones citomorfológicas benignas y habiendo conceptualizado cada uno de estos términos. Pudimos saber cuál es término que más se utiliza en cada país participe de esta investigación (**Tabla 2**). En algunas instituciones estos términos son usados en base a guías internacionales como la del Colegio Americano de Patólogos (CAP). Siendo esta institución la más reconocida en la gran mayoría de países de América Latina.

1. México : Linfocito reactivo.
2. Argentina : Linfocito reactivo.
3. Chile : Linfocito reactivo.
4. Brasil : Linfocito atípico.
5. Perú : Linfocito reactivo / linfocito variante/ Linfocito atípico
6. Venezuela : Linfocito reactivo.

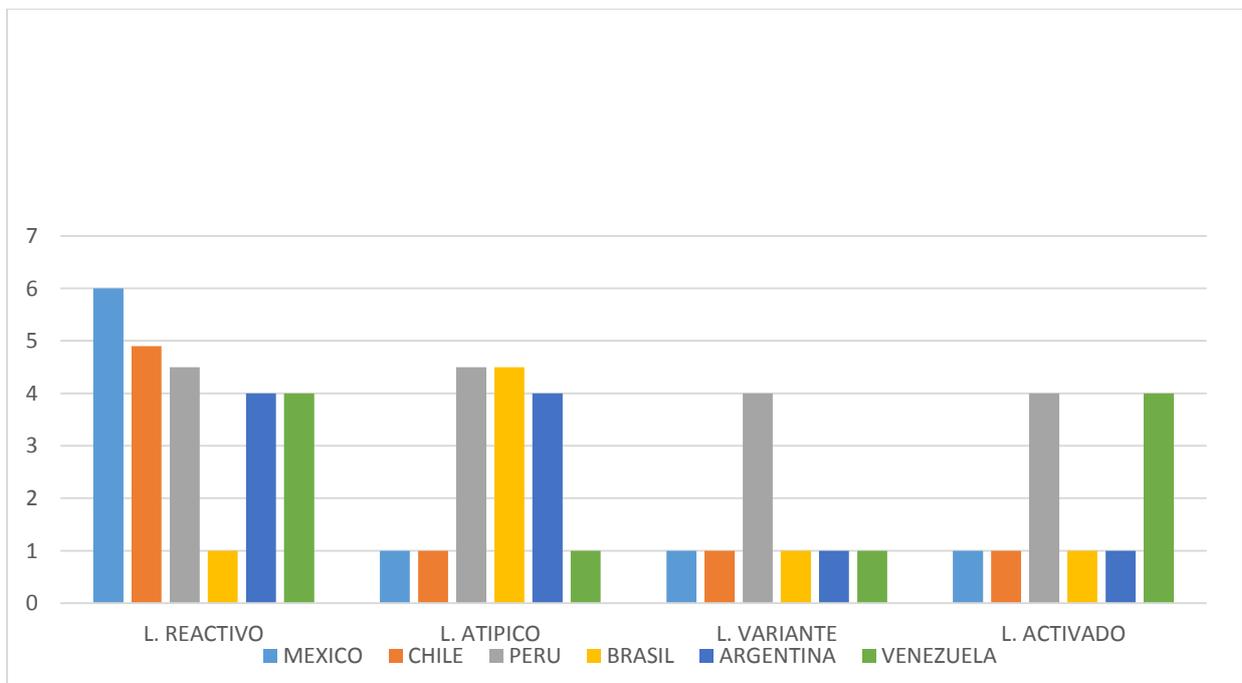


Figura 2: Términos usados en los diferentes países de Sudamérica.

CAPITULO V

DISCUSION

Actualmente en plena época de la automatización y los estudios moleculares, la revisión del frotis sanguíneo sigue siendo el método más importante para evaluar la morfología sanguínea (Bain 2005). Poder reconocer y reportar adecuadamente a los linfocitos anormales en el frotis sanguíneo contribuirá enormemente al diagnóstico rápido de esta enfermedad, ya sea en un proceso infeccioso o tal vez en una neoplasia pre maligna (Van der Meer et al 2001). Por lo tanto, la morfología de los linfocitos es un tanto compleja para poder reconocer adecuadamente; el tamaño de la célula, la cantidad y el color del citoplasma, así como la forma y estructura de la cromatina se deben combinar para obtener una buena caracterización de los linfocitos (Brigden M., 1999). Desde las primeras décadas de los años noventa y en adelante hubo un término que se relacionó y utilizó mucho con estas alteraciones citomorfológicas que presentaban los linfocitos; este término fue: “linfocito atípico”. Estos “linfocitos atípicos” se podían visualizar en muestras de niños con hepatitis B, en la actualidad este término aún se sigue utilizando para reportar a estos linfocitos, sin embargo para algunas instituciones internacionales, este término no es el adecuado para referirse a estos linfocitos, ya que este término se usaría mejor en procesos pre- neoplásicos malignos que en procesos infecciosos benignos (Simon 2003).

Nuestro estudio reporta que el 72 % de todos los profesionales que participaron en esta investigación, sugieren que el término ideal para reportar al linfocito con variaciones citomorfológicas de etiología benigna, por ejemplo en la virosis; es “linfocito reactivo”. El “termino linfocito” reactivo es respaldado por instituciones internaciones (*College of American Pathologist, International Council for Standardization, Instituto de Salud*

Pública de Chile y American Society of Hematology) que en base a un consenso global también sugirieron este término para reportar a todo aquel linfocito con variaciones citomorfológicas benignas.

El 72 % de profesionales (especialistas en citomorfología sanguínea e investigadores en hematología) coinciden en base a sus conocimientos y experiencia que los cambios citomorfológicos que adopta un linfocito en base a un estímulo antigénico, como por ejemplo en la mononucleosis infecciosa ocasionada por el virus Epstein Barr, es característico y está conceptualizado en guías internacionales. Entre los cambios clásicos que un linfocito adopta ante un antígeno están por ejemplo; agrandamiento celular, Pleomorfismo citoplasmático, basofilia citoplasmática intensa, núcleo con cromatina laxa a intermedia y presencia o no, de nucléolos. Antiguamente solo se conocía que estos linfocitos poseían ciertas características citomorfológicas y ante la presencia de estos en un paciente nuevo, estas células se reportaban como virocito o linfocito atípico. Sin embargo hoy en día conocemos que estos linfocitos que adoptan estos cambios citomorfológicos son generalmente linfocitos T CD 8 activados (Dunmire 2015). Estos linfocitos con variaciones citomorfológicas ya conocidas no solo se presentan en casos de mononucleosis infecciosa, sino también en otras enfermedades virales, como por ejemplo la hepatitis B, el dengue, el VIH o ante la infección de HTLV (Liu 1991). El presente estudio revela una discrepancia con el término “linfocito atípico”; ya que este término era el más usado por los Licenciados en Tecnología Médica en los distintos hospitales nacionales en Perú cuando se querían referir al linfocito con variaciones citomorfológicas (Vergaray 2015). Hoy en día el termino más usado no solo en Lima sino también en los diversos países de Sudamérica es “linfocito reactivo”, porque este supone una reactividad, o activación de esta célula en contra de una estimulación antigénica y los cambios citomorfológicos que esta presenta es producto justamente de esta estimulación.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

- Linfocito reactivo fue el término ideal para ser utilizado en los reportes hematológicos para nombrar a las diversas variaciones citomorfológicas del linfocito. Se obtuvo mediante el consenso utilizando la metodología Delphi entre 10 profesionales especialistas en citomorfología hematológica de 6 países de América Latina (Argentina, Chile, Perú, Venezuela, México y Brasil).
- Se conceptualizó todos los términos utilizados en los 6 países de América Latina (Linfocito Reactivo, Variante, Atípico, Activado) para poder relacionarlos a procesos infecciosos benignos de tipo viral, o procesos malignos tipo neoplásico. Solo el reporte del linfocito atípico se relaciona a inicios de procesos malignos tipo neoplásico y el resto de términos con procesos infecciosos benignos de tipo viral.
- En el Perú, México, Chile, Argentina y Venezuela el término linfocito reactivo es el más utilizado por los profesionales especialistas en citomorfología hematológica para referirse a las diversas variaciones morfológicas benignas de los linfocitos. Seguido por los términos linfocito atípico y linfocito forma variante.
- El Perú es el país donde más términos se emplean para nombrar a esta célula. Incluso existen instituciones que forman su propio consenso en base a guías internacionales como la del CLSI. Es por ello que el término linfocito forma Variante, en el Perú el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas lo utiliza pero modificándolo a través de un consenso interno.

CAPITULO VII

RECOMENDACIONES

- Es necesario poder reportar adecuadamente al linfocito y sus variantes morfológicas benignas como lo realizado en este trabajo. Sin embargo se necesita otros estudios complementarios que abarquen la parte maligna de estas células. Por ejemplo, los linfomas, leucemias linfocíticas, síndromes linfoproliferativos etc.
- Es importante conocer los genes implicados que promueven el desarrollo de estas características citomorfológicas benignas, para complementar la información global de estos procesos infecciosos benignos y obtener un buen diagnóstico hematológico.
- Recomendamos el uso de la citometria de flujo para poder detectar los CDs (Clúster of diferentation) de estas células y compararlas con las células malignas de tipo neoplásico y así complementar el diagnóstico certero de este tipo de alteraciones hematológicas.
- Es necesario realizar un consenso nacional, para saber la realidad de nuestro país referente al reporte de estas células. Una misma célula es llamada de diferentes maneras. En provincia no se profundiza sobre como reportar adecuadamente y muchas veces esos reportes poco certeros llegan a instituciones de referencia como el INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas)

CAPITULO VIII: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abbas A., Lichtman H & Shiv P. (2008) *Inmunología celular y molecular*. (6° Ed). Philadelphia, EE.UU: Sanunders-Elsevier.
2. American Society of Hematology (2015) *The Hematologist ash new and reports 2015*. Malignant or benign leukocytosis. ASH. Tracy, G. (2015)
3. Bain B. (2005) *Diagnosis from the blood smear*. N Engl J Med.
4. Beutler E., Barry C., Marshall L., Thomas K., & Uri S. (1995) *Williams Hematology*. New York, EE.UU: Editorial Mc Graw- Hill.
5. Biale J. (1985) *Laboratory medicine Hematology*. (6 Ed). Barcelona, España: Editorial Reberté S.A. (1985).
6. Brigden M., Au S & Thompson S. (1999) *Infectious mononucleosis in a outpatient population*. Arch Pathol Lab Med 1999;123:875–881
7. Carreño M. (2009). *The Delphi Technique: When Two Heads Think Better than One*” in the *Development of Guidelines for Clinical Practice*. Revista Colombiana de psiquiatría, 38(1): 35-42.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. (1992). *Reference Leukocyte (WBC) Differential Count Proportional and Evaluation of Instrumental Methods*. Approved Standard—first Edition. CLSI document H20-A. Wayne, PA; 1992

9. College of American Pathologist. (2016) Hematology and Clinical Microscopy Glossary 2016. CAP document. Perkins, SL.: Chicago – EE.UU.
10. Crawford D., Macsween K., Higgins C., Thomas R., McAulay K. (2006) A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 276–282.
11. Deyi Y, Goubau P, Bodeus M. (2000) False positive IgM antibody tests for Cytomgalovirus in patients with acute Epstein-Barr virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*;19:557–560
12. Downey H. & McKinlay (1923) Acute lymphadenosis compared with acute leukemia. *Arch. Intern. Med.*: 32-82.
13. Dunmire K., Hogquist K., & Balfour, H. (2015) Infectious Mononucleosis. *Curten Topics in Microbiology and Immunology*, 390, 211–240. http://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9
14. García V & Suárez M (2013) El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica. *Revista Cubana de Salud Pública*, 39 (2). 253-267.
15. Gardner L & Hiatt J (1997) Texto y atlas de histología. (Tercera edición). México: Editorial Mac Graw Hill.
16. Gonzales F. (1976). Morfología, tamaño de linfocitos y formula leucocitaria en rubeola. (Primera Edición). Caracas-Venezuela, p.147.
17. Hoffbrand A., Pettit J & Moss (2001). *Essential Hematology*. 4th ed. Oxford: Blackwell.

18. Instituto de Salud Pública de Chile (2015) Recomendaciones para la interpretación del Hemograma: Serie roja, plaquetaria y blanca. [Recommendations for the interpretation of the hemograma: red, White and platelet series] Santiago de Chile.
19. Instituto de Salud Pública de Chile (2017) Recomendaciones para la interpretación del Hemograma: Serie roja, plaquetaria y blanca. [Recommendations for the interpretation of the hemogram: red, white and platelet series] Santiago de Chile.
20. Koepke J., Van Assendelft O., Brindza L., Davis B., Fernandes B., Gewirtz A., Rabinovich A. CLSI H20 A-2. (2007) Reference Leukocyte (WBC) Differential Count (Proportional) and evaluation of instrumental methods; Approved Standard-Second Edition. Koepke 2007
21. Lanzkowsky S. (1993) Disorders of the white blood cell. En: Lanzkowsky, Pediatric Hematology Oncology, Mc Graw Hill 224-249.
22. Lee G., Foerster J., Lukens J., Paraskevas F., Greer J & Rodgers M (1999) Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott,
23. Liu T., Chan Y & Han P (. Lymphocyte changes in secondary dengue fever: Use of the technicon H*1 to monitor progress of infection. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 1991;22:332–336
24. Manascero A. (2014) “Atlas de Hematología” (Primera edición). Colombia: Editorial Pontificia Universidad Javeriana.
25. Sans- Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J. (2007). Hematología clínica. (Quinta edición). España, Madrid: Elsevier.
26. Simon M. (2003) The atypical lymphocyte. Int. Pediatr. 2003

27. Van der Meer, W., Jakobs, B., Bocca, G., Smeitink, J., Schuurmans, S., & de Keijzer, M. H. (2001). Peripheral blood lymphocyte appearance in a case of I cell disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54(9), 724–726.
28. Vergaray M. (2010) Criterios citomorfológicos y términos empleados en el reporte de linfocitos variantes, entre tecnólogos médicos de laboratorios de Lima y Callao. (Tesis para Licenciatura en Tecnología Médica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos).
29. Zini G, Bain B, Bettelheim P, Cortez J, d’Onofrio G, Faber E, Haferlach T, Kacirkova P, Lewandowski K, Matutes E, Maynadie M, Meletis J, Petersen BL (2010) A European consensus report on blood cell identification: terminology utilized and morphological diagnosis concordance among 28 experts from 17 countries within the European LeukemiaNet network WP10, on behalf of the ELN Morphology Faculty. *Br J Haematol*. 2010; 151, 359–64.

APENDICE A



Área de Investigación – Grupo Hematología

Lima, 04 de julio del 2017

Carta P. 601 – 2017 AIGH – Lima

Sr/Sra:

Lic. /Mg. /Dr. JESUS ALBERTO HERNANDEZ REYES

Hospital de Alta Especialidad Juan Graham – México

Atención:

Jefe del laboratorio

De nuestra consideración:

Es grato dirigernos a usted para presentar EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORPOLÓGICO y comente la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

**Registro de las diferentes variaciones morfológicas hemáticas de los
defectos para su correcta interpretación clínica**

Por tanto, luego de formalizar la invitación a su alguna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de reservar las plazas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,


Mg. Peter Treviño Carrasco
Director de Investigación de Grupo Hematología


Lic. Henry Paz Quijada
Administrador de Grupo Hematología


Lic. Carlos Linares Albornoz
Consejero del Grupo Hematología


Bich. Steven Nolasco Oca
Técnico asistente del Grupo Hematología

Firmar y recibir la aceptación a la investigación.


Jesús Alberto Hernández Reyes
Investigador participante de México

NOTA: Enviar su Carta de Aceptación a psimil@unp.edu.pe

Área de Investigación – Grupo Hematología

Lima, 04 de julio del 2017

Carta P. 601 – 2017 AIGH – Lima

Sr/Sra.:

Lic. /Mg. /Dr: Nilda Fink

Atención:

Fundación Bioquímica Argentina

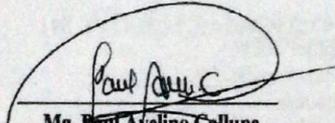
De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para presentar **EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORFOLÓGICO** y extenderle la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

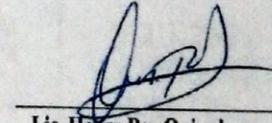
"Reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica"

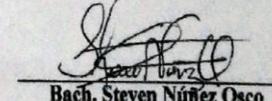
Por tanto, luego de formalizar la invitación a su digna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de remitirle las pautas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,

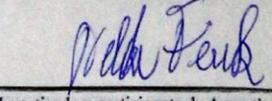

Mg. Paul Ayelino Callupe
Director de investigación de Grupo hematología


Lic. Carlos Llanos Albornoz
Consultor del Grupo Hematología


Lic. Henry Paz Quiquia
Administrador de Grupo Hematología


Bach. Steven Núñez Osco
Tesista emérito del Grupo Hematología

Firmar y reenviar la aceptación a la investigación


Investigadora participante de Argentina
Dra. Nilda Fink

Área de Investigación – Grupo Hematología

Lima, 04 de julio del 2017

Carta P. 601 – 2017 AIGH – Lima

Sr/Sra.:

Lic. /Mg. /Dr: HARRY ANDRES ESPINOZA ALVARADO

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil – Ecuador

Atención:

Jefe del laboratorio

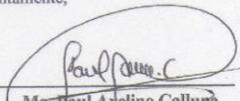
De nuestra consideración:

Es grato dirigirnos a usted para presentar **EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORFOLÓGICO** y extenderle la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

"Reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica"

Por tanto, luego de formalizar la invitación a su digna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de remitirle las pautas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,

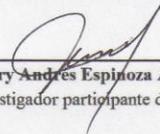

Mg. Paul Avelino Callupe
Director de investigación de Grupo hematología


Lic. Carlos Llanos Albornoz
Consultor del Grupo Hematología


Lic. Henry Paz Quiquia
Administrador de Grupo Hematología


Bach. Steven Núñez Osco
Tesisista enérito del Grupo Hematología

Firmar y reenviar la aceptación a la investigación.


Harry Andrés Espinoza Alvarado
Investigador participante de Ecuador

NOTA: Enviar su Curriculum Vitae a pavelino@unfv.edu.pe

Área de Investigación – Grupo Hematología

Lima, 04 de julio del 2017

Carta P. 601 – 2017 AIGH – Lima

Sr/ Sra.:

Lic. /Mg. /Dr: APARECIDA CIDA BERTONI

Hospital de Cancer Goias - Brazil

Atención:

Jefe del laboratorio

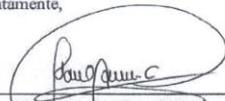
De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para presentar **EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORFOLÓGICO** y extenderle la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

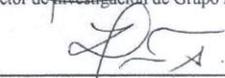
"Reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica"

Por tanto, luego de formalizar la invitación a su digna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de remitirle las pautas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,



Mg. Paul Avelino Callupe
Director de Investigación de Grupo hematología



Lic. Carlos Llanos Albornoz
Consultor del Grupo Hematología



Lic. Henry Paz Quiquia
Administrador de Grupo Hematología



Bach. Steven Núñez Osco
Tesisista emérito del Grupo Hematología

Aparecida Junqueira Bertoni
Biomédica - CRBM-3 - 667



Aparecida Cida Bertoni
Investigadora Participante de Brazil

Firmar y reenviar la aceptación a la investigación

NOTA: Enviar su Curriculum Vitae a pavelino@unfv.edu.pe

Área de Investigación – Grupo Hematología

Lima, 29 de julio del 2017
Carta P. 601 – 2017 AIGH – Lima

Sr/ Sra:

Lic. /Mg. /Dr: ANGELICA MENDIVIL PEDRAZA
HOSPITAL DEL NIÑO - PERU

Atención:

LIC. EN HEMATOLOGIA

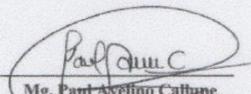
De nuestra consideración:

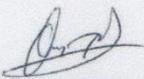
Es grato dirigirnos a usted para presentar **EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORFOLÓGICO** y extenderle la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

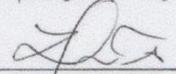
"Reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica"

Por tanto, luego de formalizar la invitación a su digna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de remitirle las pautas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,

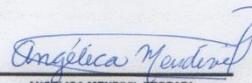

Mg. Paul Avelino Callupe
Director de Investigación de Grupo hematología


Lic. Henry Paz Quiquia
Administrador de Grupo Hematología


Lic. Carlos Llanos Albornoz
Consultor del Grupo Hematología


Bach. Steven Núñez Osco
Tesisista emérito del Grupo Hematología

NOTA: Enviar su Curriculum Vitae a pavelino@unfv.edu.pe


ANGÉLICA MENDIVIL PEDRAZA
Investigadora Participante de PERU

Área de Investigación – Grupo Hematología

Lima, 04 de julio del 2017

Carta P. 601 – 2017 AIGH – Lima

Sr/ Sra.:

Lic. /Mg. /Dr. NATALY ABIGAIL CAMACHO FLORES

Laboratorio Santiago - Bolivia

Atención:

Jefe del laboratorio

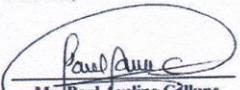
De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para presentar **EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORFOLÓGICO** y extenderle la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

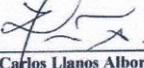
"Reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica"

Por tanto, luego de formalizar la invitación a su digna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de remitirle las pautas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,


Mg. Paul Avelino Callupe
Director de Investigación de Grupo hematología


Lic. Henry Paz Quiquia
Administrador de Grupo Hematología


Lic. Carlos Llanos Albornoz
Consultor del Grupo Hematología


Bach. Steven Núñez Osco
Tesisista emérito del Grupo Hematología

Firmar y reenviar la aceptación a la investigación


Nataly Abigail Camacho Flores
Investigadora Participante de Bolivia

NOTA: Enviar su Curriculum Vitae a pavelino@unfv.edu.pe

Área de Investigación – Grupo Hematología

Lima, 04 de julio del 2017

Carta P. 601 – 2017 AIGH – Lima

Se/ Sra.:

Lic. /Mg. /Dr: ROMAN IGLESIAS

Hospital Universitario Pedro Emilio Carrillo – Venezuela

Atención:

Jefe del laboratorio

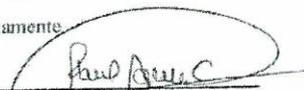
De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para presentar **EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORFOLÓGICO** y extenderle la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

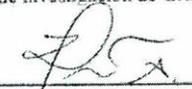
"Reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica"

Por tanto, luego de formalizar la invitación a su digna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de remitirle las pautas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,


Mg. Paul Avellino Callupe
Director de Investigación de Grupo hematología


Lic. Henry Paz Quiquia
Administrador de Grupo Hematología


Lic. Carlos Llanos Albornoz
Consultor del Grupo Hematología


Bach. Steven Núñez Osco
Tesisista emérito del Grupo Hematología

Firmar y reenviar la aceptación a la investigación


Roman Iglesias
Investigador Participante de Venezuela

NOTA: Enviar su Curriculum Vitae a paavellino@unfv.edu.pe

Área de Investigación – Grupo Hematología

Lima, 04 de julio del 2017

Carta P. 601 – 2017 AIGH – Lima

Sr/Sra.:

Lic. /Mg. /Dr: **JHINNA PAOLA MENDOZA LOPEZ**

Atención:

Clínica APAP – Colombia

Jefe del laboratorio

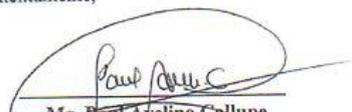
De nuestra consideración:

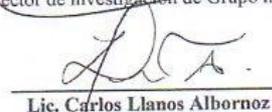
Es grato dirigimos a usted para presentar **EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORFOLÓGICO** y extenderle la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

"Reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica"

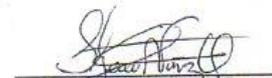
Por tanto, luego de formalizar la invitación a su digna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de remitirle las pautas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,

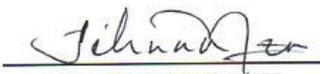

Mg. Paul Ayelino Callupe
Director de investigación de Grupo hematología


Lic. Carlos Llanos Albornoz
Consultor del Grupo Hematología


Lic. Henry Paz Quiquia
Administrador de Grupo Hematología


Bach. Steven Núñez Osco
Tesisista emérito del Grupo Hematología

Firmar y reenviar la aceptación a la investigación.


JHINNA PAOLA MENDOZA LÓPEZ
Investigadora Participante de Colombia

NOTA: Enviar su Curriculum Vitae a pavellno@unfv.edu.pe

Área de Investigación - Grupo Hematología

LIMA 10/10/2017

Carta P. 601 - 2017 AIGH - Lima

Sr/Sra.:

Lic./Mg./Dr: MENDEZ DAUZON, GILDARDO
QUIMICO CLINICO

Atención:

Jefe del laboratorio

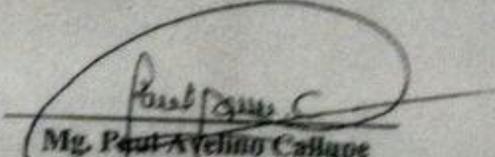
De nuestra consideración:

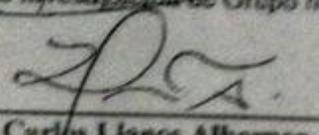
Es grato dirigirnos a usted para presentar EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORFOLÓGICO y extenderle la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

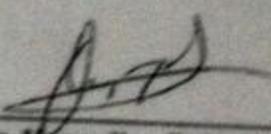
"Reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica"

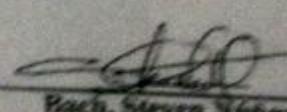
Por tanto, luego de formalizar la invitación a su digna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de remitirle las pautas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,

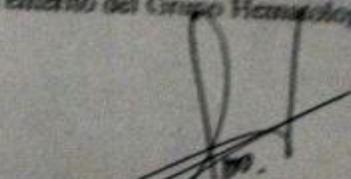

Mg. Paul Avelino Callape
Director de investigación de Grupo hematología


Lic. Carlos Llanos Albornoz
Consultor del Grupo Hematología


Lic. Henry Paz Quiquia
Administrador de Grupo Hematología


Bach. Steven Nieñez Osco
Tesisista emérito del Grupo Hematología

NOTA: Enviar su Curriculum Vitae a pavelino@unfv.edu.pe


MENDEZ DAUZON, GILDARDO
QUIMICO CLINICO

Área de Investigación – Grupo Hematología

LIMA 10/10/2017

Carta P. 601 – 2017 AIGH – Lima

Sr/Sra.:

Lic. /Mg. /Dr: **FERNANDEZ DIAZ HUGO**
QUIMICO CLINICO

Atención:

Jefe del laboratorio

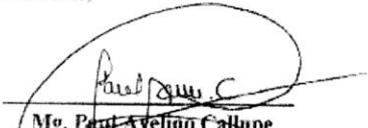
De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para presentar **EL PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN INTERLATINOAMERICANO EN CONSENSO MORFOLÓGICO** y extenderle la cordial invitación para formar parte del grupo de expertos de más de 5 países de Latinoamérica y desarrollar la investigación correspondiente a:

“Reporte de las diferentes variaciones morfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica”

Por tanto, luego de formalizar la invitación a su digna persona solicitamos tenga a bien confirmar su participación, a fin de remitirle las pautas para el proceso de inducción y desarrollo de la investigación. Sin otro en particular, quedamos de usted.

Atentamente,


Mg. Paul Arvelino Calupe
Director de investigación de Grupo hematología


Lic. Carlos Llanos Albornoz
Consultor del Grupo Hematología


Lic. Henry Paz Quiquia
Administrador de Grupo Hematología


Bach. Steven Núñez Osco
Tesisista emérito del Grupo Hematología

NOTA: Enviar su Curriculum Vitae a pavelino@unfv.edu.pe


FERNANDEZ DIAZ HUGO
QUIMICO CLINICO

APENDICE B

INSTRUMENTO DE CONSENSO

1. ¿Con qué frecuencia utiliza el término “**Linfocito Variante**” para nombrar aquellos linfocitos que poseen ciertas alteraciones morfológicas como consecuencia de un trastorno linfoide benigno?

0: Nunca lo utilizo.

1: Es poco frecuente que lo utilice.

2: Frecuentemente lo utilizo.

3: Siempre lo utilizo.

2. ¿Con qué frecuencia utiliza el término “**Linfocito Atípico**” para nombrar aquellos linfocitos que poseen ciertas alteraciones morfológicas como consecuencia de un trastorno linfoide benigno?

0: Nunca lo utilizo.

1: Es poco frecuente que lo utilice.

2: Frecuentemente lo utilizo.

3: Siempre lo utilizo.

3. ¿Con qué frecuencia utiliza el término “**Linfocito Reactivo**” para nombrar aquellos linfocitos que poseen ciertas alteraciones morfológicas como consecuencia de un trastorno linfoide benigno?

0: Nunca lo utilizo.

1: Es poco frecuente que lo utilice.

2: Frecuentemente lo utilizo.

3: Siempre lo utilizo.

4. ¿Con qué frecuencia utiliza el término “**Linfocito Activado**” para nombrar aquellos linfocitos que poseen ciertas alteraciones morfológicas como consecuencia de un trastorno linfoide benigno?

0: Nunca lo utilizo.

1: Es poco frecuente que lo utilice.

2: Frecuentemente lo utilizo.

3: Siempre lo utilizo.

5. ¿Para UD., El término **Linfocito Variante**, está relacionado a trastornos hematológicos linfoides benignos?

0: No guarda relación a trastornos hematológicos linfoides benignos

1: No necesariamente lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

2: A veces lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

3: Siempre lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

6. ¿Para UD., El término **Linfocito Atípico**, está relacionado a trastornos hematológicos linfoides benignos?

0: No guarda relación a trastornos hematológicos linfoides benignos

1: No necesariamente lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

2: A veces lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

3: Siempre lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

7. ¿Para Ud. El término **Linfocito Reactivo**, está relacionado a trastornos hematológicos linfoides benignos?

0: No guarda relación a trastornos hematológicos linfoides benignos

1: No necesariamente lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

2: A veces lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

3: Siempre lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

8. ¿Para Ud., El término **Linfocito Activado**, está relacionado a trastornos hematológicos linfoides benignos?

0: No guarda relación a trastornos hematológicos linfoides benignos

1: No necesariamente lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

2: A veces lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

3: Siempre lo relaciono a trastornos hematológicos linfoides benignos.

9. ¿Qué tan **importante cree Ud., que es reportar adecuadamente** a este Linfocito problema (linfocito con alteraciones morfológicas)?

0: No tiene importancia el adecuado reporte de esta célula.

1: Poca importancia el adecuado reporte de esta célula.

2: Es importante reportar adecuadamente esta célula.

3: Es muy importante reportar adecuadamente esta célula.

10. Ante la presencia de este linfocito problema en el frotis sanguíneo y a causa de su variado patrón morfológico. ¿Considera Ud. complicado poder relacionar a esta célula a procesos linfoides benignos o malignos?

0: No es complicado poder clasificarla como una alteración linfoide benigna o maligna.

1: Algunas veces es complicado poder asociarla a una alteración linfoide benigna o maligna.

2: Frecuentemente es complicado asociarla a una alteración linfoide benigna o maligna

3: Siempre es difícil poder asociarla a una alteración linfoide benigna o maligna.

11. ¿Considera Ud., Una dificultad al momento de realizar el reporte hematológico de un hemograma, el no tener un **término consensuado** para referirse adecuadamente a este “Linfocito problema”?

- 0: Nunca lo considero una dificultad.
- 1: Es poco frecuente que lo considere una dificultad.
- 2: Frecuentemente lo considero una dificultad.
- 3: Siempre es una dificultad.

12. Dada las siguientes características morfológicas: “Tamaño celular grande, citoplasma con bordes irregulares e intensamente basófilos, cromatina laxa y presencia de nucléolos. Con que frecuencia asocia estas características al término **“Linfocito Reactivo”**”.

- 0: Nunca lo asocio a este término.
- 1: Poco frecuente que lo asocie a este término.
- 2: Frecuentemente lo asocio a este término.
- 3: Siempre lo asocio a este término.

13. Dada las siguientes características morfológicas: “Tamaño celular grande, citoplasma con bordes irregulares e intensamente basófilos, cromatina laxa y presencia de nucléolos. Con que frecuencia asocia estas características al término **“Linfocito Variante”**”

- 0: Nunca lo asocio a este término.
- 1: Poco frecuente que lo asocie a este término.
- 2: Frecuentemente lo asocio a este término.
- 3: Siempre lo asocio a este término.

14. Dada las siguientes características morfológicas: “Tamaño celular grande, citoplasma con bordes irregulares e intensamente basófilos, cromatina laxa y presencia de nucléolos. Con que frecuencia asocia estas características al término **“Linfocito Activado”**”

- 0: Nunca lo asocio a este término.
- 1: Poco frecuente que lo asocie a este término.
- 2: Frecuentemente lo asocio a este término.

3: Siempre lo asocio a este término.

15. Dada las siguientes características morfológicas: “Tamaño celular grande, citoplasma con bordes irregulares e intensamente basófilos, cromatina laxa y presencia o no de nucléolos. Con que frecuencia asocia estas características al término **“Linfocito Atípico”**

0: Nunca lo asocio a este término.

1: Poco frecuente que lo asocie a este término.

2: Frecuentemente lo asocio a este término.

3: Siempre lo asocio a este término.

16. ¿Considera Ud., que existe alguna diferencia morfológica entre un linfocito reactivo y un linfocito activado?

0: No, no existe diferencia morfológica.

1: Poco frecuente que exista diferencia morfológica.

2: Frecuentemente existe una diferencia morfológica.

3: Si, existe diferencia morfológica.

17. ¿Considera Ud. que los cambios morfológicos presentes en un linfocito con alteraciones hematológicas linfoides benignas sean diferentes ante alteraciones hematológicas linfoides malignas?

0: No, no existe diferencia morfológica.

1: Poco frecuente que exista diferencia morfológica.

2: Frecuentemente existe una diferencia morfológica.

3: Si, si existe diferencia morfológica.

18. A nivel de su CENTRO DE LABORES, ya sea hospital, clínica o cualquier institución pública o privada de salud. ¿Considera Ud., importante contar con un

CONSENSO INTERNO entre profesionales en hematología para llamar adecuadamente a esta célula problema?

0: No tiene importancia.

1: Poca importancia.

2: Es importante.

3: Es muy importante.

19. ¿A nivel de su País o región. ¿Considera Ud., importante contar con un **CONSENSO NACIONAL** a través de un organismo de salud, para llamar adecuadamente a esta célula en sus reportes hematológicos?

0: No tiene importancia.

1: Poca importancia.

2: Es importante.

3: Es muy importante.

20. ¿Considera al **CAP** (College of American Of Pathologist) como institución de referencia en hematología para nombrar adecuadamente a las células linfoides?

0: Nunca considero a esta institución como referencia en hematología.

1: Es poco frecuente que considere esta institución como referencia en hematología.

2: Frecuentemente considero esta institución como referente en hematología.

3: Siempre considero a esta institución como referente en hematología.

21. ¿Considera al **CLSI** (Clinical and Laboratory Standars Institute) como institución de referencia en hematología para nombrar adecuadamente a las células sanguíneas?

0: Nunca considero a esta institución como referencia en hematología.

1: Es poco frecuente que considere esta institución como referencia en hematología.

2: Frecuentemente considero esta institución como referente en hematología.

3: Siempre considero a esta institución como referente en hematología.

22. ¿Considera al **ASH** (*American Society of Hematology*) como institución de referencia en hematología para nombrar adecuadamente a las células sanguíneas?

- 0: Nunca considero a esta institución como referencia en hematología.
- 1: Es poco frecuente que considere esta institución como referencia en hematología.
- 2: Frecuentemente considero esta institución como referente en hematología.
- 3: Siempre considero a esta institución como referente en hematología.

23. Considera al **ICSH** (*International Council for standardization in Hematology*) como institución de referencia en hematología para nombrar adecuadamente a las células sanguíneas?

- 0: Nunca considero a esta institución como referencia en hematología.
- 1: Es poco frecuente que considere esta institución como referencia en hematología.
- 2: Frecuentemente considero esta institución como referente en hematología.
- 3: Siempre considero a esta institución como referente en hematología.

24. ¿Qué tan importante es para Ud., nombrar correctamente a una célula linfoide, en base a instituciones estandarizadas internacionales?

- 0: Nunca lo considero, no es importante.
- 1: Es poco importante.
- 2: Frecuentemente lo considero importante
- 3: Siempre lo considero muy importante.

25. Ante un diagnóstico de Mononucleosis infecciosa u otras enfermedades virales, las alteraciones citomorfológicas presentes en los linfocitos son: Tamaño celular grande, basofilia citoplasmática intensa, citoplasma con bordes irregulares, cromatina intermedia o laxa y con presencia de nucléolos. ¿Reportaría esta célula como “**Linfocito Reactivo?**”.

- 0: Nunca lo asocio a este término.
- 1: Poco frecuente que lo asocie a este término.
- 2: Frecuentemente lo asocio a este término.

3: Siempre lo asocio a este término.

26. Ante un diagnóstico de Mononucleosis infecciosa u otras enfermedades virales, las alteraciones citomorfológicas presentes en los linfocitos son: Tamaño celular grande, basofilia citoplasmática intensa, citoplasma con bordes irregulares, cromatina intermedia o laxa y con presencia de nucléolos. ¿Reportaría esta célula como **“Linfocito Activado?”**.

0: Nunca lo asocio a este término.

1: Poco frecuente que lo asocie a este término.

2: Frecuentemente lo asocio a este término.

3: Siempre lo asocio a este término.

27. Ante un diagnóstico de Mononucleosis infecciosa u otras enfermedades virales, las alteraciones citomorfológicas presentes en los linfocitos son: Tamaño celular grande, basofilia citoplasmática intensa, citoplasma con bordes irregulares, cromatina intermedia o laxa y con presencia de nucléolos. Reportaría esta célula como **“Linfocito Variante”**.

0: Nunca lo asocio a este término.

1: Poco frecuente que lo asocie a este término.

2: Frecuentemente lo asocio a este término.

3: Siempre lo asocio a este término.

28. Ante un diagnóstico de Mononucleosis infecciosa u otras enfermedades virales, las alteraciones citomorfológicas presentes en los linfocitos son: Tamaño celular grande, basofilia citoplasmática intensa, citoplasma con bordes irregulares, cromatina intermedia o laxa y con presencia de nucléolos. Reportaría esta célula como **“Linfocito Atípico”**.

0: Nunca lo asocio a este término.

1: Poco frecuente que lo asocie a este término.

2: Frecuentemente lo asocio a este término.

3: Siempre lo asocio a este término.

APENDICE C: VALIDACION DEL INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

UNIVERSIDAD NACIONAL FEDERICO VILLAREAL - GRUPO HEMATOLOGIA PERÚ																												
ESIS:	"REPORTE DE LAS DIFERENTES VARIACIONES CITOMORFOLOGICAS BENIGNAS DE LOS LINFOCITOS PARA SU CORRECTA INTERPRETACION CLINICA"																											
OBJETIVO:	VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVEZ DE JUICIO DE EXPERTO UTILIZANDO V DE AIKEN																											
CLARIDAD																												
	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
EXPERTO 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
EXPERTO 2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
EXPERTO 3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
SUMATORIA	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1																												
PERTINENCIA																												
	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
EXPERTO 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
EXPERTO 2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
EXPERTO 3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
SUMATORIA	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
RELEVANCIA																												
	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
EXPERTO 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
EXPERTO 2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
EXPERTO 3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
SUMATORIA	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

EXP. LIC. TEC MED CARLOS LLANOS ALBORNOZ
 EXP. LIC. TEC MED HENRY PAZ QUIQUIA
 EXP. LIC. TEC MED PAUL AVELINO CALLUPE

- ✓ EXPERTO N° 1: LIC. PAUL AVELINO CALLUPE (INEN).
- ✓ EXPERTO N° 2: LIC. HENRY PAZ QUIQUIA (INEN).
- ✓ EXPERTO N° 3: LIC. CARLOS LLANOS ALBORNOZ (INEN).

APENDICE C: VALIDACION DEL INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

OBJETIVO	VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVEZ DE JUICIO DE EXPERTO UTILIZANDO V DE AIKEN				
RESULTADOS					
ITEM	CLARIDAD	RELEVANCIA	PRECISIÓN	SUMATORIA	V Aiken
1	3	3	3	9	1
2	3	3	3	9	1
3	3	3	3	9	1
4	3	3	3	9	1
5	3	3	3	9	1
6	3	3	3	9	1
7	3	3	3	9	1
8	3	3	3	9	1
9	3	3	3	9	1
10	3	3	3	9	1
11	3	3	3	9	1
12	3	3	3	9	1
13	3	3	3	9	1
14	3	3	3	9	1
15	3	3	3	9	1
16	3	3	3	9	1
17	3	3	3	9	1
18	3	3	3	9	1
19	3	3	3	9	1
20	3	3	3	9	1
21	3	3	3	9	1
22	3	3	3	9	1
23	3	3	3	9	1
24	3	3	3	9	1
25	3	3	3	9	1
26	3	3	3	9	1
27	3	3	3	9	1
28	3	3	3	9	1

FORMULA $V \text{ Aiken} = S/N(c-1)$

VALORACION	
0.00-0.81	RECHAZA
0.81-0.90	ACEPTA
0.91-1.00	VALIDEZ

CONCLUSION: EL INSTRUMENTO TIENE VALIDEZ POR EL JUICIO DE EXPERTOS

ANEXO 1: (ICSH)



“RECOMMENDATIONS FOR THE STANDARDIZATION OF NOMENCLATURE AND GRADING OF PERIPHERAL BLOOD CELL MORPHOLOGICAL FEATURES”

ANORMALIDADES CUALITATIVAS EN LINFOCITOS:

La morfología de los linfocitos está sujeta a una gran variabilidad debido a diversos estímulos inmunológicos tanto en enfermedades inflamatorias como infecciosas (virales), así como las que se dan en trastornos neoplásicos (leucemias y linfomas). Como resultado de esto, se encuentra en sangre periférica linfocitos circulantes con anomalías morfológicas en distintas cantidades. La terminología para estos linfocitos es variada y confundida, existen muchos términos diferentes que se utilizan para describir la misma célula. Términos como Variantes, reactivos, activados, atípicos, células de Downey, células de Turk e incluso combinaciones de nombres de células, por ejemplo, linfocito monocitoide. Esto pone de relieve la necesidad de simplificar esta terminología.

a) *LINFOCITO ATIPICO SOSPECHOSO DE REACTIVIDAD (LINFOCITO REACTIVO)*

Se recomienda el uso del término **linfocito atípico** sospechoso de reactividad (linfocito Reactivo) para describir a los linfocitos con una etiología benigna y de sospecha de reacción reactiva por procesos inmunológicos o inflamatorios.

CARACTERÍSTICAS CITOMORFOLÓGICAS:

Estas células presentan las siguientes características: Aumento de tamaño celular; inmadurez del núcleo, incluyendo el nucléolo visible; cromatina laxa o inmadura, contorno nuclear irregular y el citoplasma puede ser abundante con tinción que varía de azul pálido a basófilo marcadamente Especialmente en los puntos de contacto con las células adyacentes.

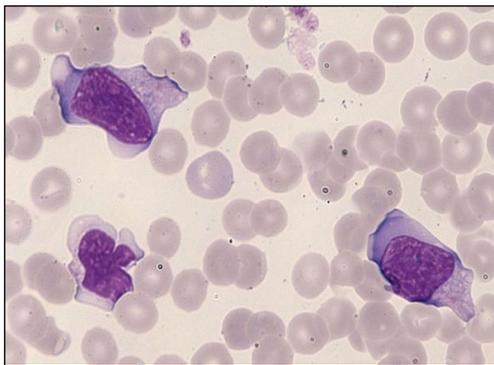


Image S27: reactive lymphocytes

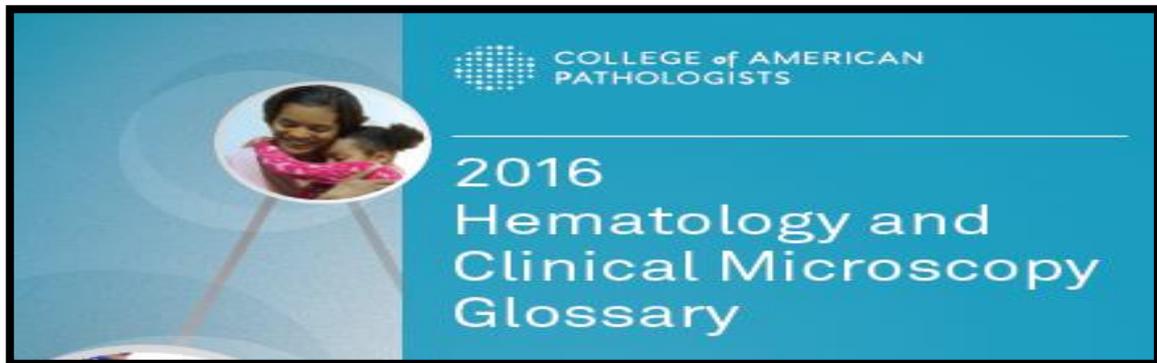
Infectious mononucleosis – typical reactive lymphocytes with flowing basophilic cytoplasm

J. Burthem, M. Brereton

2015 John Wiley & Sons Ltd, Int. Jnl. Lab. Hem. 2015, 37, 287–303

ANEXO 2: (CAP)

“COLLEGE OF AMERICAN OF PATHOLOGIST”



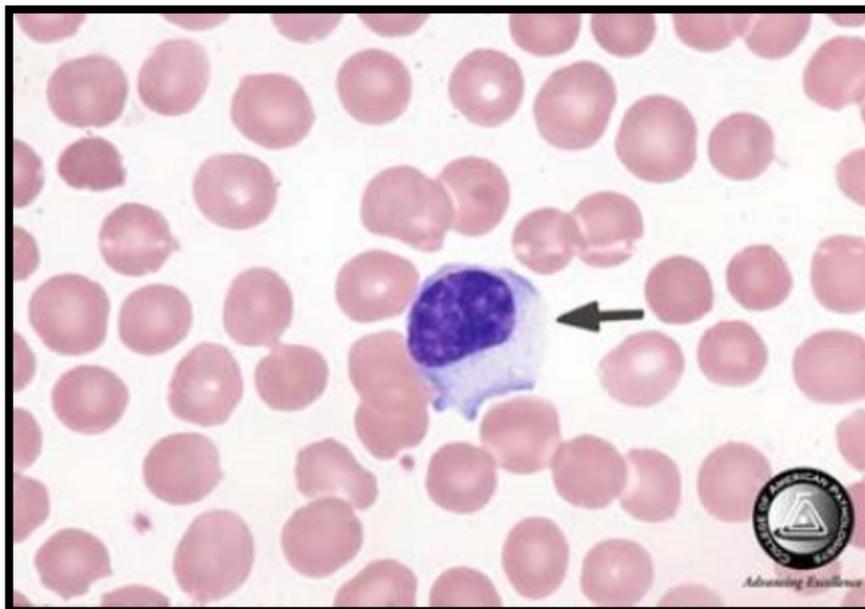
“HEMATOLOGY AND CLINICAL MICROSCOPY GLOSSARY 2016”

En este glosario de términos para Hematología va a ayudar a los profesionales en la correcta identificación de las células sanguíneas a través de fotografías y diapositivas virtuales. Las descripciones son para células que se encuentran en frotis de sangre o partículas de aspirado de médula ósea teñidas con Wright-Giemsa a menos que se indique lo contrario.

LINFOCITO REACTIVO:

La característica fundamental que diferencia a los linfocitos reactivos es su amplia gama de tamaños y formas celulares, así como nuclear tamaños, formas y patrones de cromatina. Estas células son estimuladas ante un estímulo inmunológico y se incrementan con frecuencia en las enfermedades virales. El ejemplo clásico es infecciosa mononucleosis (virus de Epstein-Barr infección aguda). El tipo más común de linfocitos reactivos es a un linfocito grande y corresponde a un tipo de célula Downey II: Estas células tienen núcleos redondos u ovalados,

cromatina moderadamente condensada (dándole un aspecto manchado), nucléolo ausente o indistinto. Contienen abundante citoplasma gris-azul pálido. Gránulos, si están presente, suelen ser pequeñas y poco numerosas. Con frecuencia estos linfocitos reactivos tienen un citoplasma ameboide que rodea parcialmente las células rojas de la sangre y tiene una coloración más oscura, el margen plegado.



GUIA DE REFERENCIA: "HEMATOLOGY AND CLINICAL MICROSCOPY GLOSSARY 2016"

AÑO: 2016

INSTITUCION: CAP

“CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE”

Approved Standard
March 1992

NCCLS Document H20-A
VOL. 12 NO. 1

Reference Leukocyte Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods

*“REFERENCE LEUKOCYTE DIFFERENTIAL COUNT AND EVALUATION OF
INSTRUMENTAL METHODS- H20 A”*

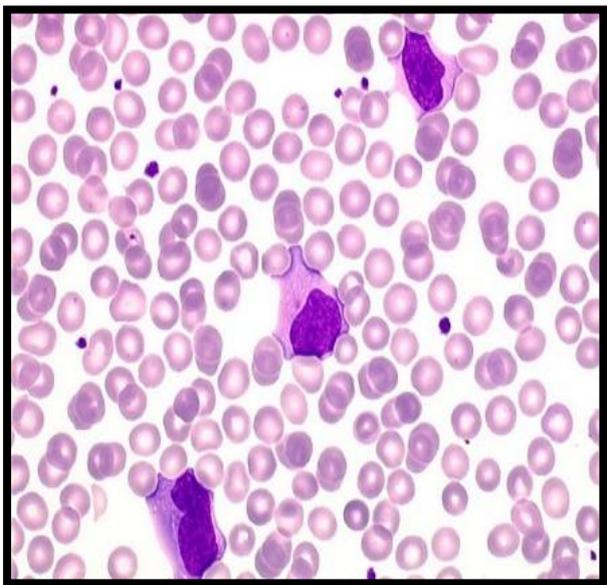
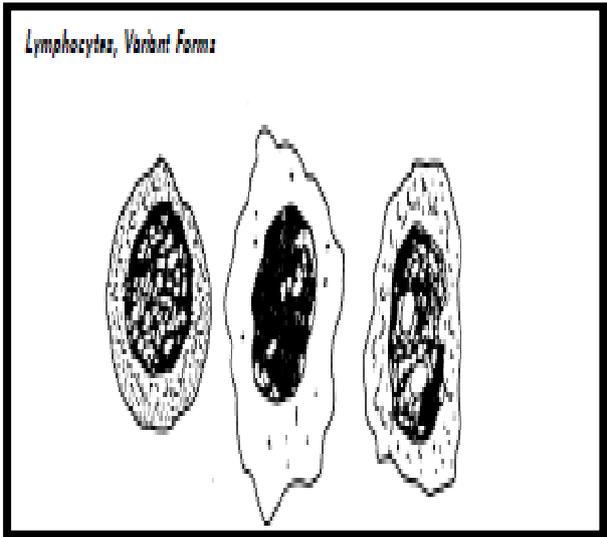
LINFOCITO FORMA VARIANTE:

Estas células son variantes fisiológicas o anormales de los linfocitos. Los términos "atípico, reactiva, Downey celular, virocito ", etc. se han utilizado para identificar estas células. Debido a confusión acerca de la relación de estas células, ya sea benigno o procesos malignos, el CLSI propone un nuevo termino para llamar a estas células, LINFOCITO FORMA VARIANTE.

CARACTERISTICAS CITOMORFOLOGICAS:

Célula grande, con citoplasma abundante y muchas veces vacuolado, con basofilia citoplasmática periférica (zona de contacto con células adyacentes); por lo general la tinción citoplasmática varia de azul gris a azul claro, la cromatina suele ser densa, aunque con más zonas claras de paracromatina.

Lymphocytes, Variant Forms



GUIDA DE REFERENCIA: "REFERENCE LEUKOCYTE DIFFERENTIAL COUNT (PROPORTIONAL) AND EVALUATION OF INSTRUMENTAL METHODS"

AÑO: 1192

INSTITUCION: CLSI

ANEXO 4: (ASH)



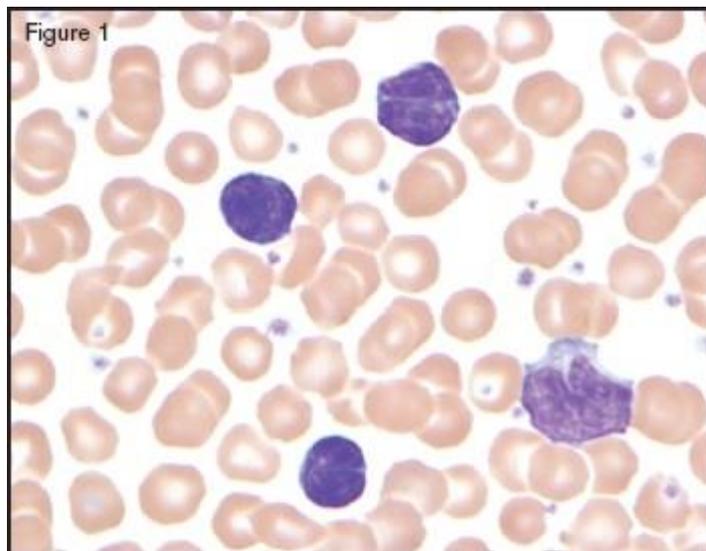
“American Society of Hematology”

LINFOCITO REACTIVO:

Los linfocitos que reciben estímulos antigénicos adoptan una variada morfología, estos se deben de separar de aquellos linfocitos con una actividad neoplásica.

Las linfocitosis reactivas adoptan un patrón morfológico clásico, las células son más grandes, el citoplasma es mayor con una intensa basofilia citoplasmática sobre todo por los bordes

celulares. La cromatina es intermedia y el borde nuclear irregular.



Bordetella pertussis infection in a child showing three reactive lymphocytes that are small with deeply cleaved nuclei and scant cytoplasm, in contrast with the monocyte in the lower right-hand corner. Reprinted with permission from I Pereira, TI George, DA Arber. *Atlas of Peripheral Blood. The Primary Diagnostic Tool*. Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, Inc., Philadelphia, PA (2012), page 130, Figure 13.5.

cromatina es intermedia y el borde nuclear irregular.

