



# Sensibilidad y especificidad de morfología, inmunofenotipo e histopatología para el diagnóstico de leucemias agudas en un centro del noreste de México

Sensitivity and specificity of morphology, immunophenotype and histopathology for the diagnosis of acute leukemias in a northeast center in Mexico

Aldama, D. ; Sotomayor, G. 

*Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del IMSS, Monterrey, NL., México.*

dora.aldama@udem.edu

Fecha recepción: 27/2/2023  
Fecha aprobación: 13/9/2023



ARTÍCULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 27 n° 2: 29-35  
Mayo - Agosto 2023

**Palabras claves:** leucemia, linfoblástica, mieloblástica, inmunofenotipo, histopatología.

**Keywords:** leukemia, lymphoblastic, myeloblastic, immunophenotype, histopathology.

## Resumen

**Introducción.** La leucemia aguda constituye un padecimiento agresivo que requiere un diagnóstico oportuno. Existen diversos métodos para integrar el diagnóstico de leucemia aguda, no todos disponibles o a la brevedad necesaria en los distintos centros de referencia en México.

**Material y métodos.** Estudio de pruebas diagnósticas desarrollado en la UMAE No. 25 IMSS en Monterrey, México. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años con diagnóstico reciente de leucemia aguda de enero 2020 a marzo 2022. Se revisaron expedientes clínicos y se recabó la valoración inicial mediante frotis de sangre periférica o médula ósea, citometría de flujo y biopsia de médula ósea. Se excluyeron pacientes en quienes no se documentó resultado de

frotis o citometría de flujo. Se realizaron tablas de comparación para determinar sensibilidad y especificidad de cada una de las pruebas.

**Resultados.** Se incluyeron 135 pacientes. La mediana de edad fue de 40 años (15-85 años). El 56% fueron mujeres y el 44% hombres. El 58% tuvo diagnóstico de LLA-B, 2% de LLA-T y 42% LMA por inmunofenotipo. Se obtuvo una concordancia de 85% entre el diagnóstico morfológico y por inmunofenotipo, y de un 63% entre diagnóstico histopatológico y por inmunofenotipo. El análisis morfológico para LLA obtuvo una sensibilidad del 89% y especificidad del 78%, y para LMA 78% y 89%, respectivamente. La biopsia de médula ósea obtuvo una sensibilidad del 60% y especificidad de 68% para el diagnóstico de LLA y de 68% y 60%, respectivamente, para LMA.

**Discusión.** En nuestro centro, el análisis morfológico presentó una sensibilidad y especificidad igual o mayor al 80% en relación con el patrón oro y resultó superior que el análisis histopatológico. Al no contar con todas las herramientas diagnósticas a la brevedad y pronósticas a la mano, aún ante el gran desarrollo tecnológico, la morfología continúa siendo un aliado importante para el médico hematólogo.

### Summary

**Introduction.** Acute leukemia constitutes an aggressive disease that requires a timely diagnosis. There are various methods to integrate the diagnosis of acute leukemia, not all of them available or with the necessary brevity in the different referral centers in Mexico.

**Materials and methods.** Diagnostic tests study developed at the UMAE No. 25 IMSS in Monterrey, Mexico. Patients older than 15 years of age with a recent diagnosis of acute leukemia were included from January 2020 to March 2022. Clinical records were reviewed and the initial assessment was obtained through peripheral blood or bone marrow smears, flow cytometry and bone marrow biopsy. Patients in whom no smear or flow cytometry result was documented were excluded. Comparison tables were made to determine the sensitivity and specificity of each of the tests.

**Results.** We included 135 patients. The median age was 40 years (15-85 years). 56% were female and 44% male. 58% had a diagnosis of ALL-B, 2% ALL-T and 42% AML by immunophenotype. An 85% concordance was obtained between the morphology and immunophenotype, and 63% between histopathology and immunophenotype. The morphological analysis for ALL obtained a sensitivity of 89% and a specificity of 78%, and for AML 78% and 89%, respectively. The bone marrow biopsy obtained a sensitivity of 60% and a specificity of 68% for the diagnosis of ALL and 68% and 60%, respectively, for AML.

**Discussion.** In our center, the morphological analysis presented a sensitivity and specificity close to or equal to 80% in relation to the gold standard and was higher than the histopathological analysis. Even in the face of great technological development, morphology continues to be an important ally tool for the hematologist.

### Introducción

Las leucemias agudas son desórdenes malignos de naturaleza clonal caracterizados por proliferación de blastos, involucrando el 20% o más de la celularidad de la médula ósea. Estos blastos progresivamente desplazan la hematopoyesis normal provocando falla medular e infiltración a otros órganos<sup>(1)</sup>. La leucemia aguda se encuentra dentro de las principales causas de cáncer en todas las edades. En la edad pediátrica se trata de la causa más frecuente y en la edad adulta se encuentra dentro de las principales diez causas y dentro de las primeras cinco de mortalidad por cáncer<sup>(2)</sup>.

El cuadro clínico de este padecimiento es de inicio súbito, usualmente menor a 4 semanas, acompañado de síntomas constitucionales graves y falla medular progresiva, la cual se manifiesta con citopenias<sup>(3)</sup>. Muchos de los pacientes cursan con urgencia oncológica, la cual amerita de un diagnóstico certero, así como un manejo oportuno.

Es conocido que actualmente, con el potencial tecnológico, las herramientas que aportan más información para estratificación y pronóstico son las que se basan en la biología molecular<sup>(4-5)</sup>. Para muchos hospitales del país existe poco acceso a los métodos de vanguardia de las leucemias agudas.

En nuestro centro contamos de primera instancia con el análisis morfológico mediante frotis de sangre periférica o médula ósea de forma casi inmediata. El resto de los auxiliares como lo es la citogenética y biología molecular no son accesibles para nuestros pacientes. En consecuencia, aunado a la morfología, se depende de la citometría de flujo para diagnóstico inmunológico y con la biopsia de médula ósea para diagnóstico histopatológico como complemento. En nuestro caso, además, la citometría de flujo es un estudio que se subroga, por lo cual tenemos tiempo de espera para resultados de hasta 7 días, y de hasta 30 días como mínimo para la histopatología. Por lo anterior, es relevante conocer la utilidad diagnóstica de estos métodos en nuestro medio y comparar los números a los de otros equipos de trabajo.

El objetivo de este trabajo fue conocer la concordancia, sensibilidad y especificidad de las herramientas diagnósticas con las que tenemos disponibilidad en nuestro centro para la evaluación de las leucemias agudas.

## Materiales y métodos

El diseño de este estudio obedece a uno de análisis de pruebas diagnósticas, además de ser observacional, retrospectivo y transversal. Se realizó en el Hospital Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, México, a cargo del servicio de Hematología.

Se incluyeron todos los casos de pacientes mayores de 15 años que hayan ingresado a nuestro servicio con sospecha clínica de leucemia aguda en el período de enero 2020 a marzo 2022. Se definió esta sospecha como un cuadro clínico de <1 mes de evolución, acompañado de sudoración nocturna persistente, fiebre >38°C de predominio vespertino-nocturno y pérdida de peso no intencionada >10 kg en 6 meses, además de pancitopenia o leucocitosis en los parámetros. Al momento de encontrar blastos en sangre periférica o médula ósea aunado a esta sospecha clínica, se incluyeron a los pacientes en nuestra base de datos.

La definición operacional que se utilizó para leucemia aguda fue la presencia de blastos en sangre periférica o médula ósea de >20%.

Se incluyó a todo paciente cumpliendo con la definición operacional, >15 años de edad y que contara con un análisis inicial mediante morfología y resultado encontrado de citometría de flujo.

Se excluyeron pacientes con expediente clínico incompleto. En el caso de no contar con análisis por biopsia de médula ósea al diagnóstico, se incluyó este grupo de pacientes en un subanálisis, mas no se excluyó.

Se recabó del expediente clínico de cada paciente su fecha de ingreso, edad, sexo y la evaluación realizada mediante frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea, citometría de flujo y biopsia de médula ósea a su ingreso.

El análisis del diagnóstico morfológico se realizó por el médico hematólogo asignado a cada caso. El médico observó la muestra de sangre periférica o médula ósea con tinción de Wright y posteriormente emitió una impresión diagnóstica.

El análisis por citometría de flujo se realizó en todos los pacientes con leucemia aguda. La muestra analizada fue de sangre periférica si el paciente debutó con leucocitosis de > 20,000/mm<sup>3</sup> y se encontraba viable, o bien, de médula ósea de no cumplir con lo anterior. Se realizó el análisis de inmunofenoti-

po mediante citometría de flujo con el instrumento FACSCanto II con 3 láser y 8 colores. El programa informático utilizado para el análisis fue el Infinicyt v2.0. El químico citometrista fue el encargado de la interpretación de los resultados. Se utilizó el panel de análisis ALOT con el uso de los siguientes anticuerpos: HLA-DR, CD3c, CD3s, MPOc, CD79acy, CD7, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD22, CD33, CD34, CD35, CD36, CD38, CD45, CD56, CD64, CD71, CD105, CD117 e IREM-2.

La biopsia de médula ósea, en caso de contar con ella, se realizó igualmente al ingreso del paciente y se recabó el resultado del expediente. El procedimiento realizado fue una toma de muestra con aguja Jamshidi y punción en área de cresta iliaca posterior para toma de muestra de hueso y análisis histopatológico de médula ósea. El análisis de la biopsia de médula ósea fue realizado por el médico patólogo asignado al caso.

Al tener los resultados de las tres pruebas diagnósticas, fueron sometidas a análisis de sensibilidad y especificidad. Se realizó un subanálisis en aquellos pacientes que contaban con biopsia de médula ósea para también obtener sensibilidad y especificidad para morfología y citometría de flujo.

Se elaboraron tablas de 2 x 2 utilizando la citometría de flujo como diagnóstico confirmatorio para los pacientes y fue comparado con morfología y médula ósea para obtener los cálculos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.

Se registró la información obtenida en el programa Excel para su estudio y como programa informático se usó el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*). Para el análisis descriptivo de los resultados se utilizaron medias y medianas con rangos, frecuencias absolutas y porcentajes.

El tamaño de la muestra se calculó utilizando el programa informático de la Universidad de California en San Francisco para calcular tamaños de muestra en investigación clínica. Se determinó el tamaño de la muestra con base en intervalos de confianza para proporciones; este método permite obtener aproximaciones del tamaño de la muestra para estudios descriptivos con variables de respuesta dicotómicas (i.e., presencia o ausencia de leucemia aguda por morfología). La técnica de muestreo para este estudio fue de tipo no probabilístico.

Este estudio de investigación se ajusta a los principios

de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) y en apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio. El estudio seguirá estrictamente los principios de la Directriz tripartita del ICH titulada “Recomendaciones para Buenas Prácticas Clínicas”.

### Resultados

En total se reunieron 135 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en el periodo de enero 2020 a marzo 2022 atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del IMSS.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años (15-85 años). El 44% de estos pacientes fueron de edad 15-35 años y el 56% de ellos fueron de los grupos de edades 36-85 años. El 56% de la población fue de sexo femenino y el 44% del sexo masculino. El 58% de los pacientes tuvo diagnóstico de LLA por inmunofenotipo, siendo de linaje B en un 56% y linaje T en un 2%, respectivamente. El restante 42% de los pacientes fue diagnosticado como LMA por inmunofenotipo (Tabla 1).

El 61% de los pacientes obtuvo una impresión diagnóstica morfológica de LLA y el 39% de LMA. El 73% de estos pacientes recibió tratamiento en base

al diagnóstico morfológico, en forma de ventana esteroidea o quimioterapia.

Se obtuvo un 85% de concordancia entre diagnóstico morfológico y por inmunofenotipo. En un subanálisis de los 44 pacientes en quienes se tomó biopsia de médula ósea para el diagnóstico de la enfermedad, 63% tuvo una concordancia con el diagnóstico por citometría de flujo.

Se calculó una sensibilidad de 89% y especificidad de 78% para la prueba de morfología para diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, así como un valor predictivo positivo de 85% y valor predictivo negativo de 84%.

Se calculó una sensibilidad del 78% y especificidad de 89% para la prueba de morfología para el diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Esta prueba, además, obtuvo un valor predictivo positivo de 84% y valor predictivo negativo de 85%.

En cuanto a la biopsia de médula ósea, se obtuvo una sensibilidad de 60% y especificidad de 68% para el diagnóstico de LLA, además de un valor predictivo positivo de 71% y valor predictivo negativo de 56%. La biopsia de médula ósea para el diagnóstico de LMA obtuvo una sensibilidad de 68% y especificidad de 60%, así como un valor predictivo positivo de 56% y valor predictivo negativo de 71%.

**Tabla 1.** Características de los pacientes

Edad		
Mediana (rango)	40 años	(15-85 años)
Por grupos	0-15 años	3%
	16-35 años	41%
	36-55 años	31%
	56-75 años	23%
	76-95 años	2%
Sexo		
	Femenino	56%
	Masculino	44%
Diagnóstico		
	LLA-B	58%
	LLA-T	2%
	LMA	42%
<b>Total</b>	<b>135 pacientes</b>	

LLA-B, leucemia linfoblástica aguda B, LLA-T, leucemia linfoblástica aguda T, LMA leucemia mieloblástica aguda

## Discusión

Las leucemias agudas comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas malignas que se caracterizan por un cuadro clínico súbito y progresivo de falla medular secundaria a la expansión clonal de células precursoras en médula ósea y eventualmente en sangre periférica. Su clasificación ha cursado por una importante evolución conforme el avance científico.

La evaluación morfológica como abordaje de la leucemia aguda durante muchos años permaneció como la herramienta más accesible y útil, permitiendo una distinción inicial entre leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica. Esta evaluación requiere una amplia preparación, entrenamiento y experiencia por parte del médico hematólogo.

La clasificación inmunológica y citogenética han brindado mayor precisión en el diagnóstico y permite una caracterización más amplia de la enfermedad, con un valor predictivo de pronóstico agregado<sup>(4,5)</sup>.

Este estudio analizó de forma retrospectiva a los pacientes con diagnóstico *de novo* de leucemia aguda y evaluó el valor diagnóstico que aportan la morfología y la biopsia de médula ósea, en comparación con el patrón oro en nuestro centro, la citometría de flujo.

Existen pocos reportes en la literatura de la concordancia entre la morfología y citometría de flujo para el diagnóstico de la leucemia aguda, así como la concordancia entre biopsia de médula ósea y citometría de flujo. No se encontró ningún reporte de la concordancia de estas tres pruebas diagnósticas. Existen algunos trabajos relacionados en población pediátrica enfocados a LLA y en adultos a LMA<sup>(6,7)</sup>.

En cuanto al género, se encontró un predominio del sexo femenino respecto al masculino, lo cual difiere con los resultados de otros registros<sup>(8)</sup>.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años, similar a lo reportando por otros trabajos<sup>(8,9)</sup>.

La leucemia aguda linfoblástica de estirpe B fue la más frecuente dentro del grupo de pacientes en un 56%, seguido de mieloblástica en un 42% y finalmente un 2% siendo de linaje linfoide T. Si bien la leucemia mieloide aguda es la más frecuente en el grupo de edad de adultos, este trabajo incluye en un 44% la población de adolescentes y adultos jóvenes (15-35 años), lo cual explicaría mayor prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en este estudio<sup>(10)</sup>.

Se encontró una concordancia de 85% entre el diagnóstico morfológico y por inmunofenotipo para leucemia aguda, resultados comparables a otros grupos de trabajo<sup>(6,7,11)</sup>. Además, se evaluó la concordancia entre el diagnóstico histopatológico y por inmunofenotipo, siendo ésta de un 63%.

El grupo de estudio de Parra-Ortega et al. describen un trabajo comparativo entre la caracterización morfológica e inmunofenotípica por medio de aspirado de médula ósea en 59 pacientes de la edad pediátrica con leucemia aguda. Se obtuvo en este análisis un porcentaje de concordancia entre ambos métodos de 79.6% y un índice de kappa de 0.352<sup>(11)</sup>.

En otro estudio, Marsán-Suárez et al. presentan 150 pacientes de población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda, encontrando un 81.3% de correspondencia entre morfología linfoide y marcadores inmunológicos pertinentes<sup>(12)</sup>. Este último estudio solamente enfocado en el diagnóstico de LLA.

Los autores Salem et al. describe 200 casos de leucemia aguda con análisis morfológico y por inmunofenotipo antes de recibir algún tratamiento. Reportan en este trabajo un 91% de concordancia completa para LMA y 92% para LLA, y una concordancia en general de 84%<sup>(6)</sup>.

En nuestro estudio, el frotis de sangre periférica o médula ósea con análisis morfológico para el diagnóstico de LLA obtuvo una sensibilidad de 89% y especificidad de 78%, y un 78% de sensibilidad y 89% de especificidad para LMA, similar a lo reportado en otros estudios<sup>(13)</sup>. Los autores Ridha y Daud también reportan esta discrepancia en LMA con menor sensibilidad<sup>(7)</sup>.

El 73% de los pacientes de este análisis recibió tratamiento en base a la sospecha morfológica inicial, lo cual indica que el médico hematólogo de este centro, ante la necesidad, siente confianza en este recurso. Cabe mencionar que el tiempo promedio en nuestro hospital en el que se recibe el resultado de citometría de flujo es de 5-7 días hábiles.

En cuanto a la biopsia de médula ósea, nuestro análisis obtuvo una sensibilidad de 60% y especificidad de 68% para el diagnóstico de LLA, y una sensibilidad de 68% y especificidad de 60% para el diagnóstico de LMA, siendo éstos inferiores a lo reportado en la literatura<sup>(13,14)</sup>.

Este análisis retrospectivo de pruebas diagnósticas con distintos observadores brinda un panorama general del rendimiento de los auxiliares diagnósticos

con los que cuenta nuestro centro. No se encontró en la literatura un estudio comparativo de estos métodos diagnósticos.

### Conclusión

El análisis morfológico en nuestro centro presentó una sensibilidad y especificidad cercana o igual al 80% en relación con el patrón oro y resultó superior al análisis histopatológico.

Estos resultados son favorables para un centro de entrenamiento y referencia en Hematología, ya que es de suma importancia establecer un diagnóstico temprano y oportuno para los resultados en los pacientes con leucemia aguda.

Al no contar con todas las herramientas diagnósticas a la brevedad, aún ante el gran desarrollo tecnológico, la morfología continúa siendo un aliado importante en la evaluación de las leucemias agudas.

No obstante, este recurso requiere una constante preparación, entrenamiento y experiencia por parte del hematólogo. Por todo lo anterior, consideramos que la morfología no debe verse diluida ante el desarrollo de todas las demás pruebas diagnósticas, ya que cada una de ellas aporta información fundamental en todos los casos.

Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### References

1. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers (Basel)*. 2021;8;13(9):2256.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures (2022). *Cancer Facts & Figures 2022*. Recuperado de la página web: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022>.
3. de Haas V, Ismaila N, Zhang L. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement Summary of the CAP and ASH Guideline. *J Oncol Pract*. 2019 Feb;15(2):101-5.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R y cols. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 ;127(20):2391-405.
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577-e577.
6. Jambhulkar S, Shende N, Kodate P y cols. Correlation of Cytomorphology with Flowcytometric Immunophenotyping of Acute Myeloid Leukemia in Tertiary Care Hospital. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2019;6(2):B19-22.
7. Ridha NR, Daud D. Comparison of Bone Marrow Aspiration Interpretation with Immunophenotyping in Children's Leukemia Diagnosis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(B):748-51.
8. Santoyo A, Ramos CO, Saavedra A y cols. The age and sex frequencies of patients with leukemia seen in two reference centers in the metropolitan area of Mexico City. *Gac Med Mex*. 2016;152:186-9.

9. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020;10(6):a034819.
10. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F y cols. Acute Myeloid Leukemia in Mexico: The Specific Challenges of a Developing Country. Results From a Multicenter National Registry. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20(6):e295-303.
11. Marsán-Suárez V, O del Valle-Pérez L, Díaz-Domínguez G y cols. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfocítica Aguda Infantil. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2016.
12. Salem AK, Al-hag AY, Aljaber N y cols. Correlation of cyto-morphology with flow cytometric immunophenotyping in acute leukemia's: A Comparative study. Hematol Blood Disord. 2020;3(3):38-41.
13. Chauhan S, Pradhan S, Mohanty R y cols. Evaluation of sensitivity and specificity of bone marrow trephine biopsy tests in an Indian teaching hospital. Alexandria Journal of Medicine. 2018;54:161-6.
14. Goyal S, Singh UR, Rusia U. Comparative evaluation of bone marrow aspirate with trephine biopsy in hematological disorders and determination of optimum trephine length in lymphoma infiltration. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1):e2014002.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.