

## Valores normales del hemograma: ¿cuándo hay que alarmarse?

Anna Merino

Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. Hospital Clínic (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

### ¿ En qué hay que fijarse en un hemograma ?

La fórmula leucocitaria se define como el recuento porcentual de las diferentes subpoblaciones leucocitarias. El hemograma incluye la fórmula leucocitaria y la determinación de otras magnitudes celulares sanguíneas, como el recuento de leucocitos, hematíes y plaquetas, la concentración de hemoglobina, hematócrito y volumen medio de los hematíes, entre otras. La determinación de los parámetros hematológicos básicos mediante contadores hematológicos especializados, junto al examen morfológico de los elementos sanguíneos en sangre periférica, son de gran utilidad para la detección de alteraciones cuantitativas y cualitativas de estas células sanguíneas, lo que contribuye al diagnóstico de enfermedades hematológicas y no hematológicas.

El término *hemograma* tiene su origen en la clasificación de los neutrófilos en subgrupos en función del número de lobulaciones realizada por J. Arneth en el año 1904. Posteriormente, en 1930 J. Schilling definió la desviación a la izquierda del hemograma como un aumento de los neutrófilos juveniles o en banda, así como el procedimiento para el recuento de las diferentes subpoblaciones leucocitarias. Por ello, la fórmula leucocitaria realizada a 100 elementos se conoce con el término "hemograma de Schilling". A partir de 1980, con la llegada de los analizadores hematológicos automatizados, que determinan otras magnitudes importantes de las células sanguíneas (concentración de las diferentes células sanguíneas y de hemoglobina [Hb], hematócrito [Hto], volumen corpuscular medio [VCM], etc.), se ha denominado hemograma a toda la información que proporcionan estos instrumentos.

El hemograma, junto al recuento diferencial manual de los diferentes leucocitos o fórmula leucocitaria, es una de las pruebas diagnósticas más solicitadas, dado que forma parte del estudio inicial de la gran mayoría de pacientes y tiene una gran utilidad diagnóstica no sólo en las hemopatías, sino también en muchas otras enfermedades.

### Alteraciones cuantitativas de las células sanguíneas

Tradicionalmente, el recuento de las células sanguíneas se realizaba de forma manual en una cámara cuentaglobulos adecuada, siendo la cámara de Neubauer la más utilizada, a partir de una muestra diluida de sangre. En la actualidad, la mayoría de los recuentos celulares se realizan mediante aparatos automáticos. Con la automatización, se ha conseguido una rapidez y fiabilidad mayores de los valores cuantitativos de las células sanguíneas.

La mayoría de autoanalizadores utilizan la citometría de flujo para determinar los recuentos celulares y se basan en la medida del tamaño u otras propiedades físicas de las células sanguíneas resuspendidas en un medio líquido de acuerdo con determinados principios, como la impedancia o resistencia eléctrica y la dispersión de luz o campo oscuro. Los resultados del recuento de hematíes se expresan en  $\times 10^{12}/l$  y del recuento de leucocitos y plaquetas  $\times 10^9/l$ . Los valores normales en adultos se expresan en la tabla I.

### Leucocitosis

Las causas más frecuentes del hallazgo de una leucocitosis son los procesos infecciosos e inflamatorios agudos y crónicos. Determinadas infecciones muy graves, como neumonía, meningitis o tuberculosis, pueden incluso dar lugar a lo que se denomina como reacción leucemoide. En una reacción leucemoide se observa: una leucocitosis (cifra de leucocitos superior a  $20 \times 10^9/l$ ), un aumento del número absoluto de neutrófilos y una desviación a la izquierda y/o *mielemia* (presencia en sangre periférica de precursores granulocíticos, como metamielocitos, mielocitos, promielocitos, e incluso algún elemento blástico). Una reacción leucemoide puede deberse a infecciones bacterianas muy graves, a neoplasias e incluso a anemias hemolíticas. Debe realizarse el diagnóstico diferencial entre las reacciones leucemoides y los síndromes mieloproliferativos crónicos, especialmente con la leucemia mieloide crónica (LMC). Las reacciones leucemoides son reversibles y, a diferencia de la LMC, el estudio citogenético no muestra la translocación entre los cromosomas 9 y 22 o t(9;22). En un síndrome leucoeritroblástico,

Tabla I. Valores de los recuentos de células sanguíneas normales en adultos		
	Varones	Mujeres
Hemáties ( $\times 10^{12}/l$ )	4,32-5,66	3,88-4,99
Leucocitos ( $\times 10^9/l$ )	3,7-9,5	3,9-11,1
Plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	143-332	169-358

además de la neutrofilia y la mielema en sangre periférica, se observa la presencia de eritroblastos.

Las infecciones virales, como la mononucleosis infecciosa, también son causa de leucocitosis, acompañada de linfocitosis. Procesos inflamatorios agudos o crónicos, entre los que destacan la artritis reumatoide juvenil, la periarteritis nudosa y la fiebre reumática, son asimismo causa de leucocitosis, pero en estos casos se acompaña de neutrofilia. Las enfermedades hematológicas agudas (leucemias) o crónicas (síndromes mieloproliferativos) son también causa de leucocitosis. En las leucemias agudas, la leucocitosis suele acompañarse de plaquetopenia y/o anemia, mientras que en las hemopatías crónicas suele observarse una trombocitosis. La leucocitosis también se asocia a otras neoplasias hematológicas, como el mieloma múltiple o el linfoma de Hodgkin, o no hematológicas, como por ejemplo los carcinomas epiteliales.

## Leucopenia

El hallazgo de una leucopenia, o disminución del número de leucocitos, cuando es secundaria a una insuficiencia medular grave o aplasia se acompaña además de anemia y plaquetopenia. La insuficiencia medular puede ser idiopática o secundaria (leucemia, neoplasia). Cuando la insuficiencia medular afecta únicamente a la granulopoyesis se denomina neutropenia y se manifiesta por una disminución absoluta de la cifra de granulocitos neutrófilos en sangre periférica ( $<2 \times 10^9/l$ ). En la agranulocitosis la cifra de granulocitos en sangre periférica es inferior a  $0,5 \times 10^9/l$ .

Una leucopenia aislada constituye un signo de alarma, ya que puede ser el primero en manifestarse en una enfermedad hematológica maligna (como p. ej., una leucemia o un síndrome mielodisplásico).

## Aumento de una subpoblación leucocitaria

Los leucocitos se dividen en granulocitos o polimorfonucleares (neutrófilos segmentados y no segmentados, eosinófilos y basófilos) y células mononucleadas (linfocitos y monocitos). Los neutrófilos segmentados están elevados en sangre periférica (neutrofilia) en determinadas situaciones patológicas, como infecciones bacterianas, síndromes mieloproliferativos crónicos (LMC o policitemia vera), enfermedades autoinmunitarias, neoplasias, necrosis hística, neutrofilia congénita (excepcional), neutrofilia transitoria después de la esplenectomía o de una intensa hemorragia, o neutrofilias medicamentosas.

## Eosinofilia

Hay eosinofilia cuando la cifra de eosinófilos en sangre periférica es superior a  $0,5 \times 10^9/l$ . Los eosinófilos circulan durante unas 6 h en sangre periférica antes de migrar hacia los tejidos.

Fagocitan microorganismos y desempeñan un papel relevante en la defensa contra ciertos parásitos. Los eosinófilos también están implicados en las reacciones alérgicas. Otras causas de eosinofilia son las parasitosis, las enfermedades de la piel, la ingesta de determinados medicamentos y las neoplasias, como el linfoma de Hodgkin u otros linfomas, o síndromes mieloproliferativos crónicos, como por ejemplo la LMC o la policitemia vera. El síndrome hiperseosinofílico se acompaña de una eosinofilia persistente sin que haya una causa que la justifique.

## Basofilia

Los basófilos circulan en sangre periférica en pequeño número (0-1%) y después migran a los tejidos. Están implicados en respuestas inflamatorias y alérgicas. El término basofilia se refiere a una cifra total de basófilos circulantes en sangre periférica superior a  $0,15 \times 10^9/l$ . La basofilia se asocia con frecuencia a un síndrome mieloproliferativo crónico y, muy especialmente, a la LMC.

## Linfocitosis

El hallazgo de una linfocitosis (aumento de la cifra de linfocitos en sangre periférica superior a  $4,5 \times 10^9/l$ ) puede ser fisiológica en la infancia, o debida a infecciones bacterianas o virales. La leucemia linfática crónica (LLC) es también una causa de linfocitosis ( $> 5 \times 10^9/l$ ). Los leucocitos suelen registrar cifras superiores a  $10 \times 10^9/l$  y, en ocasiones, pueden ser muy elevados ( $300 \times 10^9/l$ ). La Hb y las plaquetas pueden ser normales o estar disminuidas. La anemia, cuando existe, suele ser normocítica y normocrómica.

## Monocitosis

La monocitosis (cifra de monocitos en sangre periférica superior a  $0,8 \times 10^9/l$ ) puede ser fisiológica en el recién nacido, y es muy frecuente en la fase de recuperación hematopoyética después del tratamiento con agentes antineoplásicos. La monocitosis también puede deberse a infecciones bacterianas de tipo crónico, linfoma de Hodgkin, enfermedades del colágeno, como la artritis reumatoide, o el lupus eritematoso sistémico. En la leucemia mielomonocítica crónica la cifra absoluta de monocitos en sangre periférica es superior a  $1 \times 10^9/l$ .

## Células atípicas

La presencia de células atípicas en sangre periférica es detectada por los autoanalizadores, que muestran las alarmas correspondientes. En los autoanalizadores que utilizan la tinción de peroxidasa para diferenciar las células sanguíneas, las células atípicas corresponden a las de tamaño grande y negativas para dicha tinción (*large unstained cells* o LUC). En esta subpoblación se engloban los linfocitos reactivos, las células plasmáticas y las células blásticas peroxidasa negativas.

Se consideran valores elevados de LUC los superiores a 5%, que cuando se asocian a citopenia/s en sangre periférica constituyen signos de alarma. La observación de leucocitosis y plaquetopenia, junto a un aumento de las LUC en un hemograma, indica que probablemente el paciente presenta una enfermedad hematológica. En los casos en los que se detecta un aumento aislado del porcentaje de las LUC, éste probablemente se debe a un déficit adquirido de peroxidasa granulocitarias, lo que se confirmará mediante la observación de las células sanguíneas al microscopio, que en estos casos pondrá de manifiesto la ausencia de células atípicas.

## Hemoglobina, hematócrito e índices eritrocitarios

Si los hematíes se lisan, la Hb es liberada de los hematíes y forma una solución en el plasma. La concentración de Hb se determina bioquímicamente mediante espectrofotometría a una determinada longitud de onda. Para ello, se precisa de una reacción química que convierte la Hb en cianmetahemoglobina. Su cuantificación se expresa en g/dl o g/l y su disminución pone de manifiesto que el paciente presenta algún tipo de anemia.

El Hto se define como el volumen que ocupan los hematíes en el total del volumen sanguíneo. La determinación del Hto junto a la cuantificación de la Hb nos permite la detección de una anemia. Se determina mediante la centrifugación de una pequeña cantidad de sangre total en un tubo capilar y midiendo el espacio de éste que ocupan los hematíes. Diversos aparatos automáticos, y a través de diferentes métodos, determinan el equivalente al Hto manual. Este suele expresarse en porcentaje (%) o en l/l.

Los hematíes pueden presentar diferente tamaño, así como un variable contenido de Hb. La medida de estas características nos pone de manifiesto anomalías, que pueden ser consecuencia de determinadas enfermedades. El tamaño de los hematíes (VCM) se obtiene a través del cociente entre el Hto y el número de hematíes.

El contenido de Hb en cada hematíe (hemoglobina corpuscular media) se calcula dividiendo la Hb por el número de hematíes. El valor medio del contenido eritrocitario de Hb (concentración corpuscular media de Hb [CCMH]) se obtiene mediante el cociente entre la Hb y el Hto.

## Anemias

La anemia se define como una disminución de la concentración de Hb (< 130 g/l en varones y < 120 g/l en mujeres) en sangre periférica, que se acompaña de un descenso del Hto y, en la mayoría de los casos, de una disminución del número de hematíes. La causa más frecuente de anemia es la ferropenia, que predomina en mujeres y en niños en edad de crecimiento. La anemia ferropénica debe diferenciarse de la anemia que aparece en el curso de neoplasias o procesos inflamatorios crónicos debida a un bloqueo del hierro en el sistema mononuclear fagocítico. Los hallazgos más representativos de la anemia ferropénica en los parámetros del hemograma, junto a otros bioquímicos, se expresan en la tabla II.

La anemia megaloblástica se produce por un déficit de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>. En la tabla III se resumen los hallazgos que se observan en el hemograma asociados a este tipo de anemias. Asimismo, es frecuente la observación al microscopio de pleocariocitos, o neutrófilos de gran tamaño e hipersegmentados.

Las talasemias se deben a un defecto hereditario que tiene como consecuencia alteraciones cuantitativas en alguna de las cadenas de globina. Se debe sospechar una betatalasemia menor por el hallazgo en el hemograma de una poliglobulia microcítica con cifras normales de Hb (tabla IV).

Entre las anomalías estructurales de las cadenas de globina, destaca la anemia falciforme o drepanocitosis, en la que hay una incapacidad para la formación de HbA siendo mayoritaria la HbS. La HbS confiere una mayor rigidez al hematíe en condiciones de desoxigenación, lo que dificulta su paso a través de la microcirculación de los tejidos, con la consiguiente he-

**Tabla II. Hallazgos más significativos en sangre periférica en la anemia ferropénica**

Hemoglobina disminuida  
Número de hematíes disminuido  
VCM disminuido (< 80 fl)  
Hipocromía/CCMH disminuida  
Reticulocitos normales o aumentados  
Sideremia disminuida  
Ferritina disminuida  
Transferrina aumentada  
Receptor soluble de la transferrina aumentado

CCMH: concentración corpuscular media de hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla III. Hallazgos más significativos en sangre periférica en la anemia megaloblástica**

Hemoglobina disminuida  
Disminución del número de hematíes  
VCM elevado (> 100 fl)  
Reticulocitos disminuidos  
CCMH disminuida  
Pleocariocitos

CCMH: concentración corpuscular media de hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla IV. Hallazgos más significativos en sangre periférica en la betatalasemia menor**

Hemoglobina normal o ligeramente disminuida  
VCM disminuido (< 80 fl)  
Aumento del número de hematíes  
Hipocromía/CCMH disminuida  
Dianocitos  
Aumento de la HbA<sub>2</sub>  
HbF normal

CCMH: concentración corpuscular media de hemoglobina; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla V. Hallazgos más significativos en sangre periférica en la drepanocitosis homocigota**

Hemoglobina disminuida (70-90 g/l)  
VCM normal o ligeramente aumentado  
Disminución del número de hematíes  
CCMH normal  
Reticulocitos aumentados  
Hematíes falciformes  
Ausencia de HbA/presencia de HbS  
HbF normal o aumentada

CCMH: concentración corpuscular media de hemoglobina; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

mólisis y oclusión de los vasos pequeños. En el hemograma destaca una Hb muy disminuida (70-90 g/l) y la observación al microscopio pone de manifiesto la presencia de hematíes falciformes (tabla V).

Alteraciones en la deformabilidad eritrocitaria por defectos estructurales intrínsecos de la membrana del hematíe (la mayoría de origen congénito) son causa de anemia por una disminución de la vida media de los hematíes en la circulación sanguínea. Determinados defectos enzimáticos, como por ejemplo el

**Tabla VI. Hallazgos más significativos en sangre periférica en las anemias hemolíticas**

Anemia normocrómica  
VCM aumentado  
Disminución del número de hematíes  
CCMH normal o aumentada  
Reticulocitos aumentados  
Bilirrubina indirecta aumentada  
LDH aumentada  
Haptoglobina disminuida

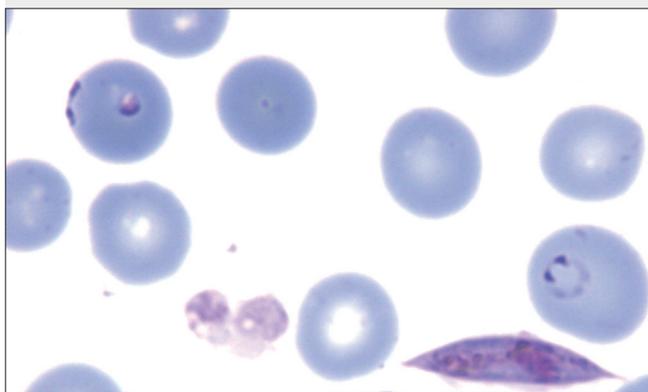
CCMH: concentración corpuscular media de hemoglobina; LDH: lactatodeshidrogenasa; VCM: volumen corpuscular medio.

déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, provocan una mayor susceptibilidad de los hematíes a la hemólisis frente a infecciones o a la exposición a ciertos fármacos o alimentos. Por otra parte, las anemias hemolíticas pueden deberse a causas adquiridas. Entre ellas, la más frecuente es la anemia hemolítica autoinmunitaria. Las anemias hemolíticas de tipo no inmunitario se deben a: *a*) un mecanismo de hemólisis extracorpúscular de origen plasmático o vascular (síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica trombocitopénica), o *b*) un mecanismo de hemólisis intracorpúscular (hemoglobinuria paroxística nocturna). En la anemia hemolítica, el hemograma suele mostrar una anemia normocrómica, reticulocitosis, aumento del VCM y, en determinados casos, incremento de la CCMH (tabla VI). La observación de la morfología eritrocitaria es de gran utilidad para el diagnóstico. Así la observación, de esquistocitos o hematíes fragmentados sugiere una anemia hemolítica extracorpúscular de origen vascular. La observación de la morfología eritrocitaria es de gran utilidad para el diagnóstico.

### Poliglobulia

La poliglobulia se asocia a un aumento en el recuento de hematíes en el hemograma y con contenido hemoglobínico normal. Las poliglobulias pueden ser de tipo primario (policitemia vera) o reactivas a otras situaciones patológicas, como hipoxia, tumores renales, estenosis de la arteria renal, tumor hepático, poliglobulias secundarias en fumadores, hemoglobinopatías, neumopatías crónicas, etc.

**Figura 1. Extensión de sangre en paciente con paludismo.**



Hematíe que contiene un anillo con doble núcleo de cromatina. Obsérvese la presencia de un gametocito característico del *Plasmodium falciparum*.

La policitemia vera es un síndrome mieloproliferativo crónico que se caracteriza por una elevación de la cifra de hematíes, que suele superar el valor de  $6 \times 10^{12}/l$ . Se debe a una sobreproducción eritrocitaria con un aumento absoluto de la masa eritroide. El contenido de Hb de los hematíes está muy aumentado (180-240 g/l) y en la mayoría de los casos se observa una leucocitosis, con ocasional presencia de algunos granulocitos inmaduros, y una trombocitosis.

### Crioaglutininas

La observación de una falsa disminución del número de hematíes, junto a una elevación del VCM y una marcada elevación de la CCMH ( $> 460$  g/l) en el hemograma, puede deberse a la presencia de anticuerpos fríos o crioaglutininas (inmunoglobulinas que precipitan a temperaturas inferiores a  $37^\circ\text{C}$ ).

Las crioaglutininas plasmáticas producen la aglutinación de los hematíes, por lo que pasan varios hematíes a la vez a través del orificio capilar del autoanizador que erróneamente da un recuento bajo de hematíes y un aumento del VCM. La presencia de crioaglutininas puede asimismo originar recuentos falsamente elevados de leucocitos y plaquetas. Para prevenir que la presencia de crioaglutininas altere los parámetros mencionados del hemograma, el tubo de sangre debe calentarse en el laboratorio al menos durante 15 min a  $37^\circ\text{C}$ .

### Parásitos intracelulares

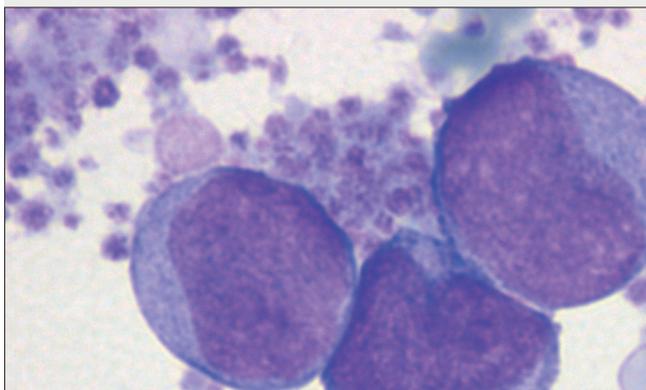
El paludismo es endémico en aproximadamente unos 100 países y su incidencia está aumentando, por lo que se considera la malaria como una enfermedad reemergente. En países no endémicos, la incidencia del paludismo también ha experimentado un aumento considerable debido fundamentalmente a casos de paludismo importado. En España, se registran entre 120 y 180 casos anuales. Las infecciones por *Plasmodium* que se observan más frecuentemente son las debidas a las variedades *vivax* y *falciparum*. En el hemograma se suele observar anemia, leucopenia y plaquetopenia. La observación del frotis de sangre periférica nos permite la detección de los parásitos intraeritrocitarios. Cabe destacar que la presencia de varias formas en anillo en el interior del hematíe, junto a 2 núcleos finos de cromatina en algunos de los trofozoitos y gametocitos que muestran una forma alargada "en media luna" característica (fig. 1), definen la infección por *Plasmodium falciparum*. La presencia de esquizontes, o formas más maduras del parásito, en la infección por *Plasmodium falciparum* es un signo de mal pronóstico, ya que indican una infección grave.

### Trombocitosis y trombocitopenias

La trombocitosis o aumento de la cifra de plaquetas en sangre periférica puede deberse a: *a*) un fenómeno reactivo, es decir de forma secundaria a determinados procesos, como infecciones, ferropenia, o después de una hemorragia, y *b*) un síndrome mieloproliferativo crónico (fig. 2).

La trombocitopenia o la disminución en el recuento de plaquetas debida a causas adquiridas obedece a un defecto de su producción en médula ósea (trombocitopenia central), o por un aumento de su destrucción (trombocitopenia periférica). Una toxicidad medicamentosa o una infección pueden causar alteración de los megacariocitos. Un trastorno medular más

**Figura 2.** Extensión de sangre con presencia de trombocitosis.



Trombocitosis superior a  $1.000 \times 10^9/l$  y células inmaduras en sangre periférica en un síndrome mieloproliferativo crónico, tipo leucemia mieloide crónica.

generalizado, como por ejemplo una infiltración medular por células leucémicas o un tratamiento con drogas citotóxicas, puede ser también causa de trombocitopenia. La presencia de autoanticuerpos antiplaquetarios puede causar la sensibilización de éstas, con la consecuente destrucción temprana por las células del sistema mononuclear fagocítico, lo que ocurre en la trombocitopenia autoinmunitaria idiopática. La trombocitopenia de la púrpura trombótica trombocitopénica se asocia a una anemia hemolítica microangiopática y se debe a la agregación de las plaquetas a nivel intravascular. Algunas alteraciones congénitas raras pueden acompañarse de trombocitopenia y morfología atípica de las plaquetas, como ocurre en el síndrome de Bernard-Soulier, las macrotrombocitemias relacionadas con el gen *MYH9* (anomalía de May-Hegglin, síndrome de Sebastian, síndrome de Fetchner y síndrome Epstein) y la macrotrombocitemia mediterránea familiar.

Cuando el recuento plaquetario proporcionado por el autoanalizador es inesperadamente bajo, se recomienda repetirlo en una muestra de sangre recogida en presencia de citrato como anticoagulante, ya que, en ocasiones, se trata de una falsa plaquetopenia. La falsa plaquetopenia puede deberse, entre otras causas, al efecto aglutinador del anticoagulante sobre las plaquetas (mecanismo inmunitario por anticuerpos EDTA dependientes), o a satelitismo plaquetario o adhesión de las plaquetas a la superficie de los polimorfonucleares neutrófilos. ]

## A tener en cuenta

- Ante la detección de una leucocitosis junto a plaquetopenia y/o anemia, debe descartarse una hemopatía.
- Una leucocitosis acompañada de trombocitosis indica un posible síndrome mieloproliferativo crónico.
- El hallazgo de una leucopenia aislada puede ser el primer signo de una enfermedad hematológica maligna (leucemia aguda o síndrome mielodisplásico).
- Frecuentemente el diagnóstico de una leucemia linfática crónica se realiza por el hallazgo casual de un aumento de linfocitos en sangre periférica ( $> 5 \times 10^9/l$ ). Los leucocitos suelen registrar cifras superiores a  $10 \times 10^9/l$  y, en ocasiones, pueden ser muy elevados ( $300 \times 10^9/l$ ).
- En la leucemia mielomonocítica crónica se observa una monocitosis superior a  $1 \times 10^9/l$  en sangre periférica.
- La seudopoliglobulia microcítica con valores normales de hemoglobina indica una probable beta-talasemia menor.
- Ante una poliglobulia con cifras de hematíes superiores a  $6 \times 10^{12/l}$  y de hemoglobina entre 180 y 240 g/l, debe descartarse el diagnóstico de policitemia vera.

## Bibliografía recomendada

- Bain BJ. Blood Cells: A Practical Guide. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
- Merino A. Manual de citología de sangre periférica. Madrid: Ed. Acción Médica; 2005.
- Vives Corrons JL, Aguilar JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. Barcelona: Masson; 2002.
- Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part II: white blood cells, red blood cells, haemoglobin, red cell indices and reticulocytes. Int Jnl Lab Hem. 2007;29:21-41.