

Semiología de la citometría hemática

Rafael Hurtado Monroy^a, Yokary Mellado Ortiz^b,
Gabriela Flores Rico^c y Pablo Vargas Viveros^d



La interpretación cuidadosa de los exámenes de laboratorio que se solicitan con base en la orientación clínica, se determina por la historia y el examen físico. Éstos son los principales elementos que conducen al diagnóstico desde el estudio inicial de todos los pacientes.

La evaluación correcta de los parámetros citomorfológicos de la citometría hemática completa (CHC) ofrece información acerca de los padecimientos primarios del tejido hematopoyético, y de otros trastornos no hematológicos y permite ampliar la variedad de diagnósticos diferenciales.

La CHC incluye el estudio morfológico y cuantitativo de los elementos celulares de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y la evaluación de parámetros como el tamaño, forma y volumen celular.

Es indispensable considerar que los valores de referencia normales que señalan la mayoría de los laboratorios en los resultados de los estudios no se ajustan a los validados para la ciudad de México (2,240 m sobre el nivel del mar) o en diferentes altitudes.

SERIE ROJA

Los 3 valores principales son la determinación de la cifra de hemoglobina (Hgb) en gramos por 100

ml (dl); la proporción del hematocrito (Hto), que es el volumen empacado de eritrocitos por litro de sangre, y la cuenta de reticulocitos (por ciento).

La anemia es la alteración más frecuente que se encuentra en la citometría hemática. Los valores de referencia para la ciudad de México (2,240 m sobre el nivel del mar) se anotan en la **tabla 1**. Para lugares con diferente altitud se pueden utilizar los valores de la **tabla 2**.

Tabla 1. Valores de referencia de la biometría hemática

Mujeres	DE	Parámetro	Varones	DE
4.62	0.31	GR (1012/l)	5.2	0.3
14.3	0.68	Hgb (g/dl)	16.1	0.8
42.4	2.13	Hto (%)	47.6	2.5
91.3	4.2	VGM (fl)	90.5	3.5
30.8	1.5	HCM (PE)	30.6	1.3
33.7	0.51	CMHC (g/dl)	33.8	0.5
12.8	0.7	ADE (%)	12.6	0.7

Límites de referencia ($x \pm 1.96 \times DE$) en individuos sanos residentes a 2,240 m sobre el nivel del mar. ADE: amplitud de la distribución del volumen de los eritrocitos, DE: desviación estándar, GR: glóbulos rojos, HCM: hemoglobina corpuscular media, Hgb: hemoglobina, Hto: hematocrito, VGM: volumen globular medio.

Tabla 2. Valores de hemoglobina (g/dl) en México

Mujeres	DE	Altitud (m)	Varones	DE
13.8	1.12	Nivel del mar	15.8	1.18
14.1	0.95	1,000	16.0	0.92
14.5	0.88	1,860	16.8	1.08
15.3	1.10	2,670	17.61	1.18

DE: desviación estándar.

^aJefe del Departamento de Hematología, Hospital Ángeles del Pedregal (HAP). Egresado UNAM. Miembro de la American Society of Hematology; American Society of Oncology; American College of Internal Medicine

^bResidente de Medicina Interna HAP. Egresada Universidad La Salle

^cResidente de Medicina Interna HAP. Egresada UNAM

^dMedicina Interna en HAP. Hemato-oncología y Medicina Interna. Egresado UAG

*Solicitud de sobretiros: rafahurtado@prodigy.net.mx, www.hematoncologia.com

Es importante conocer el tamaño de los eritrocitos, así como la cantidad de Hgb y su concentración en cada célula. En la actualidad estas mediciones se realizan de manera automatizada, ya que miden de forma directa la cuenta de eritrocitos, la Hgb y el volumen globular medio (VGM), y a partir de éstos se calculan otros índices.

- **Hemoglobina corpuscular media (HCM).** Es la cantidad de Hgb por célula. Se obtiene de la relación entre la cifra de Hgb (g/dl) y el número de eritrocitos por microlitro; su valor se expresa en picogramos (pg). Este resultado es de gran utilidad como prueba presuntiva de deficiencia de hierro, clasifica los eritrocitos como normocrómicos o hipocrómicos.
- **VGM.** Mide el tamaño de los eritrocitos y se calcula por la relación entre el Hto y el recuento de eritrocitos, su valor se expresa en fentolitros (fl). Con este valor, las anemias se clasifican en microcíticas (volumen corpuscular medio [VCM] disminuido) y macrocíticas (VCM aumentado).
- **Reticulocitos.** Es el precursor inmediato del eritrocito y su concentración permite conocer de manera indirecta el grado de eritropoyesis en la médula ósea (MO). Se le conoce como reticulocito, por tener un fino retículo basófilo que se hace evidente con tinciones supravitales (para células vivas), sin embargo en las tinciones habituales se infiere su presencia por eritrocitos de aspecto mayor a lo normal (falsa macrocitosis) y se informa como basofilia difusa, ya que las células se tiñen de color azul claro o gris. La cifra normal de reticulocitos en la sangre periférica (SP) es de 1 a 2.5%, pero antes de interpretar el valor de la cuenta conviene corregir la cifra mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Reticulocitos corregidos (R)} = \% R \times \frac{\text{Hto. del paciente}}{\text{Hto. ideal (45\%)}}$$

Se recomienda usar el índice de reticulocitos para conocer la eficiencia de la eritropoyesis y esto se logra al dividir el resultado de la fórmula anterior entre 2 (vida media del reticulocito). El valor normal de este índice es de 1 a 2, e indica que por cada célula que se destruye, se produce otra (eritropoyesis eficaz). Cuando el valor es mayor de 2, indica que hay un aumento de la producción en la MO, ya sea por hemólisis, hemorragia o respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis, pero cuando su valor se reporta menor a 1 indica eritropoyesis mínima (ineficaz) o nula, como ocurre en la anemia aplásica, la aplasia pura de la serie roja, la anemia megaloblástica sin tratamiento y los síndromes mielodisplásicos.

- **Amplitud de la distribución del volumen de los eritrocitos (ADE).** Se grafica en forma de histograma y se calcula como el coeficiente de variación (desviación estándar promedio x 100) de la distribución del volumen de los eritrocitos. Su valor normal se indica en la tabla 1.

Otro aspecto importante en el análisis de los eritrocitos, es la revisión de la SP en el microscopio porque la información de los cambios citomorfológicos es de gran valor para lograr un diagnóstico de certeza, ya que en ocasiones los índices eritrocitarios no son lo suficientemente informativos para reconocer los cambios. En la **tabla 3** se anotan las alteraciones citomorfológicas más frecuentes de la serie roja y el significado diagnóstico.

Tabla 3. Anormalidades citomorfológicas de la serie roja







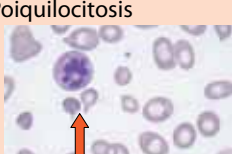
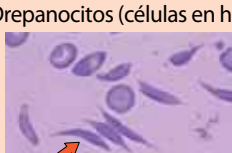

Anormalidad	Descripción	Diagnóstico
Acantocitos 	Células pequeñas con proyecciones espinosas regulares en su superficie	Abetalipoproteinemia

Tabla 3. Continuación...

<p>Anisocitosis</p> 	<p>Variación anormal del tamaño de los eritrocitos (diámetro normal 6 a 8 μ)</p>	<p>Ninguno específico, cualquier anemia</p>
<p>Células en "casco"</p> 	<p>Células parecidas a un casco militar</p>	<p>Hemólisis, CID, quemaduras, microangiopatías trombóticas, saturnismo</p>
<p>Células en "tornillo"</p> 	<p>Células espiculadas, adelgazadas, irregulares, "espinosas"</p>	<p>Déficit de piruvatoquinasa, hepatopatías graves</p>
<p>Células en blanco de tiro</p> 	<p>Células con centro y periferia de color intenso con anillo claro entre ellos</p>	<p>Talasemia, hemoglobinopatías S y SC, hepatopatías</p>
<p>Crenocito</p> 	<p>Células especulares regularmente desde forma discoide (I) hasta esférica (IV)</p>	<p>Uremia, carcinoma gástrico, postransfusión</p>
<p>Poiquilocitosis</p> 	<p>Células en "lágrima"</p>	<p>Mielofibrosis, hematopoyesis extramedular</p>
<p>Drepanocitos (células en hoz)</p> 	<p>Células alargadas de extremos adelgazados en forma de "plátano"</p>	<p>Hemoglobina S</p>
<p>Esferocitos</p> 	<p>Células esféricas sin centro pálido</p>	<p>Esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune, postransfusión</p>



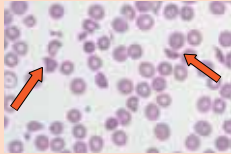
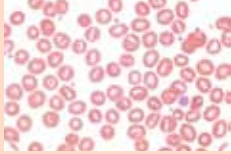


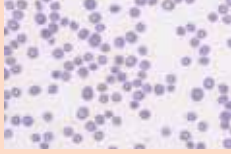



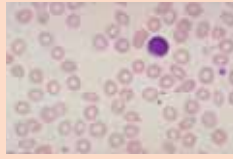


<p>Esquistocitos</p> 	<p>Células espiculadas (contraídas)</p>	<p>Uremia, carcinomatosis, microangiopatías trombóticas (PTT, síndrome hemolítico urémico, HELLP).</p>
<p>Estomatocitos</p> 	<p>Claridad central en forma de hendidura</p>	<p>Talasemia, hemoglobinopatías, hepatopatías, lupus, quemaduras</p>
<p>Hipocromia</p> 	<p>Células pálidas, centro claro y mayor a 2/3 del diámetro celular (HCM < 28)</p>	<p>Deficiencia de hierro, talasemia, anemia sideroblástica, saturnismo, padecimientos crónicos</p>
<p>Leptocito</p> 	<p>Célula aplanada con la Hgb en la periferia</p>	<p>Talasemia, enfermedad hepática obstructiva</p>
<p>Macrocitosis</p> 	<p>Eritrocitos grandes > 8 μ</p>	<p>Anemia megaloblástica, anemia hemolítica, hepatopatías, hipotiroidismo</p>
<p>Macroovalocitos</p> 	<p>Células ovaes grandes > 8 μ</p>	<p>Anemia megaloblástica</p>
<p>Microcitosis</p> 	<p>Eritrocitos pequeños (VCM < 85 fl)</p>	<p>Deficiencia de hierro, anemia sideroblástica, talasemia, saturnismo</p>
<p>Ovalocitos</p> 	<p>Células ovaes elípticas</p>	<p>Ovalocitosis, deficiencia de hierro, talasemia</p>

Tabla 3. Continuación...

<p>Poiquilocitosis</p> 	<p>Variación anormal de la forma de los eritrocitos</p>	<p>Ninguno específico, cualquier anemia</p>
<p>Querocito</p> 	<p>Una sola espícula como resultado de la ruptura de una parte de la membrana</p>	<p>CID, prótesis valvulares</p>
<p>Rouleaux</p> 	<p>Cúmulos de eritrocitos en "pila de monedas"</p>	<p>Mieloma múltiple, hiperproteinemia, macroglobulinemia, anemias hemolíticas</p>

CID: coagulación intravascular diseminada, CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular, HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas, μ : micras, PTT: púrpura trombocitopénica trombótica, VCM: volumen corpuscular medio.

Inclusiones eritrocitarias:

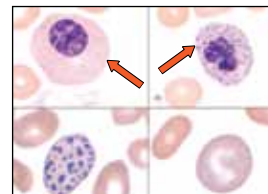
- **Cuerpos de Howell-Jolly.** Son remanentes nucleares con color de núcleo pignótico, tienen forma esférica no mayor de 0.5 μ m, pueden ser únicos o múltiples y se localizan cerca de la periferia de la célula. Se observan en pacientes con historia de esplenectomía, anemias hemolíticas, anemia megaloblástica y estados hipoesplénicos.



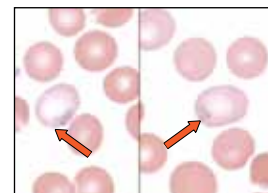
- **Anillos de Cabot.** Son figuras anulares purpúreas vistas en los reticulocitos, algunas veces adquieren la forma del número 8 y se pueden observar en anemias megaloblásticas.



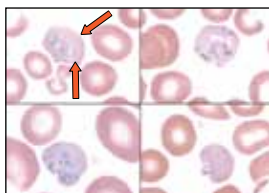
- **Punteado basófilo.** Es una granulación de tamaño variable teñida de azul intenso que se distribuye en forma difusa y le da aspecto punteado. Son restos ribosomales y se encuentran en pacientes con intoxicación por plomo y talasemias.



- **Cuerpos de Heinz.** Son inclusiones compuestas por proteínas desnaturalizadas (primariamente Hgb) y también se observan con tinciones supravitales. Se presentan en pacientes con defectos enzimáticos hereditarios, síndromes de hemoglobinas inestables y en células drepanocíticas irreversibles.



- **Siderosomas y cuerpos de Pappenheimer.** Son gránulos de distribución dispareja que contienen hierro. Los primeros se reconocen por la reacción positiva con el azul de Prusia, mientras que los otros son siderosomas que se tiñen con colorante de Wright.



SERIE BLANCA

Su valoración inicial consiste en la interpretación cuantitativa total y los subtipos celulares. En México los valores normales de la cifra de leucocitos en adultos sanos es de 3,800 a 11,000/mm³ (3.8-11 X 10⁹/l). Los neutrófilos segmentados (NS) varían de 40 a 82%, los linfocitos de 13 a 50%, los monocitos de 2 a 13%; los eosinófilos y los basófilos de 0 a 3%. En las variaciones de la cuenta de leucocitos se debe tomar en cuenta el efecto del ejercicio y de algunos fármacos (esteroides, adrenalina y carbonato de litio) que inducen leucocitosis por aumento en la liberación marginal (demarginación) de los sitios de almacenamiento. Al contrario, cuando la sangre entra en contacto con superficies extrañas (filtros, líneas de hemodiálisis) y pentobarbital producen “seudoneutropenia”.

Granulocitos

La vida media de los neutrófilos en SP, es de 7 a 10 horas y en los tejidos hasta de 24 horas (en con-

diciones normales). Se calcula que la MO puede producir un recambio total diario de la serie granulocítica de 2 a 3 veces, y por otro lado, el almacenamiento en MO se calcula de 15 a 20 veces el valor de la SP. En caso de consumo en los tejidos, se liberan del almacenamiento en MO en forma de células con núcleo en banda (células en banda).

- **Leucocitosis con neutrofilia.** Ocurre por estímulo de la producción, en casos de inflamación o infección (aguda o crónica), o en casos de padecimientos mieloproliferativos. La *reacción leucemoide* se refiere a leucocitosis mayor a 30 X 10⁹/l con predominio de formas maduras y es un término que se usa para distinguir de los casos de leucemia, en la cual, hay predominio de una sola línea celular o presencia de formas inmaduras.
- **Leucopenia con neutropenia.** Se define así a la disminución de la cifra de leucocitos (< 3.8 X 10⁹/l) y neutrófilos (< 1,500/mm³). La neutropenia es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de infecciones. El riesgo se puede catalogar como discreto cuando la cifra de neutrófilos es de 1 a 1.5 x 10⁹/l; moderado, entre 0.5 y 1 X 10⁹/l, y grave, con cifras menores de 0.5 X 10⁹/l. Las causas principales de neutropenia se enlistan en la **tabla 4**.
- **Eosinofilia.** El incremento de eosinófilos se observa en los procesos alérgicos, dermatosis (pénfigo, dermatitis herpetiforme), parasitosis y se asocia a enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide crónica, micosis fungoides, anemia perniciosa,

Tabla 4. Principales causas de neutropenia

Causa	Entidad clínica
Producción disminuida	Anemia aplástica, leucemia, síndromes mielodisplásicos, neutropenia congénita, neutropenia cíclica, neutropenia crónica idiopática, anormalidades genéticas (síndrome de Chediak-Higashi), mieloptosis
Medicamentos	Alquilantes, antimetabolitos, antibióticos (cloramfenicol, penicilinas), fenotiazinas, tranquilizantes, tiazidas, AINE, antitiroideos
Infecciones	Tuberculosis, tifoidea, brucelosis, parotiditis, mononucleosis, hepatitis viral, paludismo, histoplasmosis, fiebre amarilla, sarampión, leishmaniasis, tularemia
Deficiencia nutricional	Vitamina B12, ácido fólico
Destrucción periférica	Autoanticuerpos (lupus), secuestro esplénico, medicamentos (aminopirina, alfa-metildopa, fenilbutazona, diuréticos mercuriales, fenotiazinas)
Marginación periférica	Infección piógena grave, hemodiálisis, fistulas cardiopulmonares

policitemia vera, carcinoma metastático, artritis reumatoide, poliarteritis nodosa, dermatomiositis, sarcoidosis y estimulación con factores de crecimiento (GM-CSF, G-CSF).

- **Basofilia.** Se observa en trastornos hematológicos (enfermedad de Hodgkin, policitemia vera, leucemia mieloide crónica y mielofibrosis) y en los procesos inflamatorios crónicos (colitis ulcerosa, sinusitis crónica) y en mixedema.

Linfocitos

La actividad inmunológica del organismo gira en torno al linfocito, el cual se encarga de la modulación adecuada de todo el sistema de defensa, vigilancia y memoria inmunológica, no sólo contra agentes agresores externos sino también contra la proliferación neoplásica.

- **Linfopenia.** Es un valor de linfocitos totales en SP menor a $1,500/\text{mm}^3$. Existen varios mecanismos responsables en esta alteración y su estudio se puede abordar dividiendo las causas en dos grandes grupos: *a)* estados de inmunodeficiencia y *b)* estados en que la inmunodeficiencia no es el único factor (**tabla 5**).
- **Linfocitosis.** Cuenta de linfocitos totales en SP mayor a $4,000/\text{mm}^3$. Se presenta en forma secundaria en infecciones agudas y crónicas (tos ferina, hepatitis, mononucleosis infecciosa, brucelosis, citomegalovirus y tuberculosis). Las de origen maligno (leucemia, linfoma) son monoclonales y en general la cifra es mayor a $10,000/\text{mm}^3$, se deberá acompañar de otros criterios clínicos y de laboratorio especial que indica el hematólogo. Puede ser persistente en tirotoxicosis, inflamación crónica, enfermedades autoinmunes, cáncer; además, se observa linfocitosis transitoria en trauma severo, infarto agudo de miocardio, estatus epiléptico y en insuficiencia cardíaca.

Monocitos

Los monocitos constituyen el 1 al 9% de los leucocitos en SP, con un promedio absoluto de $0.4 \times 10^9/\text{l}$ en el adulto.

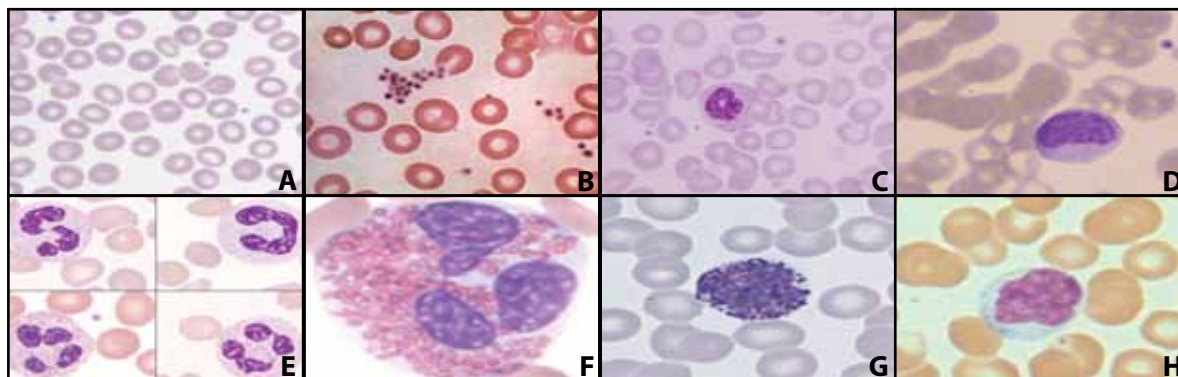
Tabla 5. Causas de linfopenia

Estados de inmunodeficiencia	<p><i>Congénita:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia combinada severa • Ataxia telangiectásica • Síndrome de Wiskott-Aldrich • Inmunodeficiencia con timoma <p><i>Adquirida:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SIDA
Estados en que la inmunodeficiencia no es el único factor	<p><i>Neoplasia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Hodgkin • Carcinoma • Leucemia • Linfoma <p><i>Iatrogenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia • Quimioterapia • Globulina antitímocito • Glucocorticoides • Cirugía <p><i>Enfermedades autoinmunes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LES • Síndrome de Felty • Miastenia gravis • Sarcoidosis <p><i>Infecciones:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis • Virosis • Infecciones bacterianas <p><i>Otros:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Desnutrición • Aféresis plaquetaria • Falla renal crónica • Anemia aplásica • Deficiencia de zinc

LES: lupus eritematoso sistémico; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

- **Monocitosis.** Cuenta absoluta mayor a $0.8 \times 10^9/\text{l}$. En el 50% de las causas se asocia con padecimientos hematológicos (síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, neutropenia crónica, mieloma múltiple, linfomas, enfermedad de Hodgkin, histiocitosis), 10% con enfermedades autoinmunes y en el 8% con enfermedades malignas. Las enfermedades infecciosas son la causa más común de monocitosis (tonsilitis, infección dental, abscesos hepáticos recurrentes, candidiasis, tuberculosis, endocarditis bacteriana, sífilis secundaria y neonatal.)
- **Monocitopenia.** Puede ocurrir en las enfermedades de las células madre como la anemia aplásica y siempre ocurre en la leucemia de células peludas. Ocurre en forma aguda después de la administración de esteroides, radioterapia y en ansiedad.

Figura 1. Morfología celular de elementos reportados en la citometría hemática



A: eritrocitos, B: plaquetas, C: banda neutrófilo, D: linfocito, E: neutrófilo, F: eosinófilo, G: basófilo, H: monocito.

OTRAS ALTERACIONES

- **Neutrófilos hipersegmentados (macropolicitos).** Son células que muestran mas de 5 lobulaciones en el núcleo y se asocian con anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico en los síndromes mielodisplásicos y secundario al tratamiento con metotrexate.
- **Células de Turk.** Son células de aspecto plasmocitoide y se observan en enfermedades virales, tuberculosis, linfomas, mieloma múltiple y carcinoma.
- **Linfocitos atípicos (irritativos).** Células mononucleares con citoplasma vacuolado, núcleo lobulado y con nucléolo y cromatina condensada. Según el grado de anormalidad se clasifican en células Downey tipo I a IV. Son frecuentes en mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, tos ferina, crup y posvacunación.
- **Anomalía de Chediak-Higashi.** Son inclusiones color verde-grisáceo en los neutrófilos de los pacientes con éste síndrome.
- **Anomalía de Alder Reilly.** Presencia de granulación azurófila gruesa en los neutrófilos de pacientes con mucopolisacaridosis (gargolismo).
- **Cuerpos de Döhle.** Inclusiones azurófilas en el citoplasma de neutrófilos que se observan en quemaduras, infecciones y leucemias mieloides.
- **Cuerpos de Auer.** Inclusiones en forma de aguja fina o gruesa que se observan en los blastos de pacientes con leucemia mieloide aguda, promieloicítica o mielomonoblástica.
- **Reacción leucoeritroblástica.** Se refiere a la leucocitosis con la presencia de formas jóvenes de la serie roja (eritroblastos) y de la serie granulocítica (mielocitos, metamielocitos y bandas). Se observa en anemia megaloblástica, hemofilia, hemorragia aguda, carcinomatosis, mieloptisis y en recuperación de aplasia de MO.
- **Carcinocitemia.** Presencia de células malignas no hematopoyéticas en SP como ocurre en el cáncer de mama avanzado, pulmón y neuroblastoma. ●

BIBLIOGRAFÍA

- Loria A, Palacios D. La fórmula Leucocitaria en adultos normales de la ciudad de México. 1986. Rev Inv Clin (Méx). 15:43-53.
- Piedras RJ, Reyes S. Valores de referencia de serie roja obtenidos con STKR en individuos residentes a 2240 m sobre el nivel del mar. Rev Inv Clin (Méx).
- Ruiz A GJ. Red cell indices in normal adults residing at altitudes from sea level to 2679 m. 1980, Am J Hematol. 8: 565-2/1.
- Rafael Hurtado M, Beatriz Espinoza M. Semiología de la biometría hemática. En: Tratado de Medicina Interna Vol. 1, 2ª Edición. Eds. Misael Uribe E, Rafael Hurtado M, Badillo H, Lavalle MC. Editorial Panamericana, 1995, p. 60-4.
- Blood film examination. En: Mc Pherson & Pincus: Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21 Edición. 2006. Consulta en línea en MD consults.
- Brain B, F. R. A. C. P., F. R. C Path. Diagnosis from the blood smear. N Engl J Med. 2005;353:498-507.
- Examination if the peripheral bloods smear. En: Hoffman. Hematology: Basic Principles and Practice. 5a Edición. 2009. Consulta en línea en Md Consult.