

Programa Integral de Formación Continuada en Atención Primaria

TEMA 4

Importancia de la fórmula leucocitaria

Alonso Flores López

Servicio de Hematología. Hemoterapia. Institut Català d'Oncologia.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Objetivos de aprendizaje

- ▶ ¿Qué importancia tiene una cifra de leucocitos que se aleja de la normalidad?
- ▶ ¿Qué valor tiene el escueto dato numérico, sin lectura clínica del paciente?
- ▶ ¿Qué datos citológicos deben ser criterio de derivación al especialista?



Temas disponibles en:
www.sietediasmedicos.com

Evaluación y diplomas en:
www.aulamayo.com

Cada tema está acreditado por el
Consell Català de Formació Continuada
de les Professions Sanitàries-
Comisión de Formación Continuada del
Sistema Nacional de Salud con
5,5 créditos



El médico de atención primaria como hematólogo

Coordinador: Dr. Jordi Juncà

Servicio de Hematología. Institut Català
d'Oncologia. Hospital Universitari Germans
Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

1. Algunos avances en hematología

SÓLO DISPONIBLES EN

www.sietediasmedicos.com

2. Enfoque diagnóstico
de las anemias

3. Alteraciones en las pruebas
de coagulación y tratamiento
anticoagulante

4. Importancia de la fórmula
leucocitaria

5. La transfusión de componentes
sanguíneos

6. Caso clínico interactivo



Los leucocitos son los elementos nucleados de la sangre. Morfológica y funcionalmente heterogéneos, ofrecen una enorme cantidad de información clínica, pero para ello la sangre debe pasar por una serie de procesos de distorsiones, fijaciones, tintes y lavados, que concluyen en algunas de las imágenes más vistosas de la medicina.

Los leucocitos tienen su origen en la médula ósea, se encuentran en tránsito por la sangre y ejercen su función en los espacios tisulares. Los dividimos en dos categorías fundamentales, dependiendo de si actúan como una defensa específica con función inmune basada en la producción de anticuerpos o citocinas (linfocitos), o como un mecanismo de defensa a través de la interiorización (endocitosis) inespecífica (monocitos y granulocitos). Los granulocitos se diferencian por sus aptencias tintoriales en neutrófilos (la población más abundante), eosinófilos (hasta un 5% de todos los leucocitos) y basófilos (menos de un 2%).

Los distintos tipos de leucocitos se encuentran en la sangre periférica en concentraciones diferentes y sólo relativamente constantes, por un equilibrio dinámico entre los que ya han llegado, los que se incorporan y los que abandonan la circulación. Tanto en situaciones fisiológicas como patológicas, pueden experimentar importantes variaciones en número y categoría.

Existen cuatro compartimentos fisiológicos donde localizar los granulocitos y, en general, las células con actividad macrofágica. El primero es el medular, donde se generan y maduran, antes de pasar al compartimento marginal, en la parte más periférica y alejada del flujo sanguíneo, en los capilares y sinusoides esplénicos, donde terminan su maduración y quedan dispuestos para ejercer su función. El tercero es el espacio circulante, que es el que vemos reflejado en el hemograma, y el cuarto es el tisular, que es donde realmente ejercen su función y son destruidos. Esta distribución es básica pa-

ra intentar comprender qué está pasando en el paciente, pues a partir del hemograma sólo vemos una pequeña parte del proceso leucocitario y debemos extraer consecuencias a partir de estos únicos datos.

En muy raras situaciones, el organismo recupera funciones fetales y es capaz de producir elementos hemáticos fuera de la médula ósea; es la llamada hematopoyesis extramedular. El hígado y el bazo recuperan funciones del periodo fetal, asociadas generalmente a una insuficiencia o un exceso de actividad medular. Prácticamente sólo se observa en síndromes mieloproliferativos crónicos (leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática) muy evolucionados, en metástasis tumorales en la médula ósea y en procesos con hipoxia tisular prolongada.

Pese al transcurso de los años y a la llegada de tecnología cada vez más sofisticada, la fórmula leucocitaria sigue siendo la piedra angular del diagnóstico y de la evolución clínica de los pacientes.

El mayor déficit de la fórmula leucocitaria tal y como se analiza en la actualidad estriba en su escaso rendimiento en los grandes laboratorios, que procesan largas series de análisis automatizados, sin revisión microscópica. Por otro lado, dicha revisión comportaría un elevado coste en personal altamente cualificado y un retraso en la transmisión de resultados. Por este motivo, la situación actual es de un cierto equilibrio: se proporciona a los lectores automáticos una serie de criterios de análisis, más allá de los cuales la fórmula debería ser analizada directamente al microscopio, sin perder de vista que el gran polimorfismo de las líneas celulares, sobre todo la linfocitaria, hace necesario contar con personal altamente tecnificado para evitar errores diagnósticos.

De una fórmula leucocitaria debemos conocer la descripción de una serie de generalidades y sus consecuencias,

así como aquello que nos están indicando, dejando todo lo demás en manos y ojos de los especialistas hematólogos.

Morfología leucocitaria

En un frotis de sangre periférica podemos distinguir tres grandes grupos de elementos nucleados, que corresponden a las series polinuclear, linfocitaria y monocito-macrófago.

Los polinucleares son células, en realidad mononucleadas, de unos 10-12 μm de diámetro, en las que el núcleo, a medida que va madurando, va disminuyendo su tamaño respecto al citoplasma, estrechándose hasta formar un rosario de 2-5 fragmentos nucleares unidos entre sí, a la vez que su cromatina se condensa cada vez más. Una maduración correcta pero con hiposegmentación es típica de la anomalía denominada «de Pelger-Huët», una alteración que puede aparecer también en procesos degenerativos como los síndromes mielodisplásicos. El proceso contrario, la hipersegmentación nuclear (pleocariocitosis), suele acompañarse de elementos celulares más grandes y traduce un trastorno de la maduración nuclear que acompaña a la megaloblastosis, como la que se observa en los déficits de folatos y de cobalaminas.

El polinuclear o polimorfonuclear neutrófilo (PMN) tiene una granulación fina distribuida por todo el citoplasma junto con las organelas correspondientes. Hasta llegar a este grado de maduración, pasa por procesos de maduración progresiva que delimitan los distintos tipos de neutrófilos observables (mieloblastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos, bandas y segmentados), aunque en una sangre periférica normal sólo se observarán los elementos más maduros (segmentados), acompañados a veces de un porcentaje inferior a un 5% de bandas.

Una alteración que se puede observar en procesos infecciosos es la granulación tóxica: consiste en un aumento de la granulación propia de los polinuclea-

res, la cual se tiñe intensamente con los colorantes habituales para teñir los frotis sanguíneos. Aparte de en las infecciones, puede darse también durante las gestaciones, tras la toma de algunos fármacos y en grandes quemaduras. El fenómeno contrario, la desgranulación del citoplasma, es un signo característico de los procesos mielodisplásicos y las leucemias agudas.

Otra alteración de la morfología leucocitaria son los cuerpos de Döhle, unas inclusiones de color azul claro, de forma ovalada o rectangular, que se corresponden con el retículo endoplásmico rugoso y que pueden observarse en la gestación, las infecciones, las quemaduras, las mielodisplasias y los síndromes mieloproliferativos crónicos. También pueden observarse vacuolas citoplasmáticas, producto de la acción fagocítica de los neutrófilos. Pueden llegar a verse bacterias fagocitadas en su interior.

Los bastones de Auer son bastoncillos formados por la fusión de diversos gránulos primarios. Son típicos de los mieloblastos y promielocitos leucémicos.

Los eosinófilos y los basófilos también sufren la misma maduración que los polinucleares, pero la granulación de los citoplasmas de estas células se tiñen con colorantes específicos que los individualizan en la fórmula leucocitaria. Con los colorantes habituales el eosinófilo se tiñe de color naranja y los basófilos de color violáceo.

Los linfocitos se nos muestran como células mononucleadas de unos 7-8 μm , con citoplasma escaso, con una fina banda perinuclear y prácticamente exentas de organelas citoplasmáticas, aunque en ocasiones pueden tener una fina granulación azurófila. Por último, los monocitos son células de 14-20 μm que se desparraman por la extensión mostrando un núcleo de aspecto arriñonado, lobulado y con cromatina laxa. El citoplasma es abundante, de color gris pálido, con una finísima granulación, y puede tener abundantes vacuolas.

Leucocitosis

Por acuerdo denominamos leucocitosis a unos valores de leucocitos superiores a $11 \times 10^9/L$, mientras que la leucopenia corresponde a unos valores inferiores a $4 \times 10^9/L$. La cifra de leucocitos viene dada por la suma total de los elementos nucleados circulantes, excluyendo los eritroblastos (precursores de la serie roja), si estuvieran presentes. Para evaluar su importancia es imprescindible diferenciar la cifra total de cada uno de sus componentes. Tener en cuenta sólo el porcentaje es un error –frecuentísimo–, ya que no siempre las alteraciones porcentuales se traducen en una alteración de las cifras absolutas por microlitro de sangre.

Ante una leucocitosis deberemos valorar el tipo de célula predominante. Las leucocitosis neutrofilicas casi siempre son indicativas de proceso infeccioso-inflamatorio, mientras que una leucocitosis linfoide sin clínica, en un adulto, obliga a descartar un síndrome linfoproliferativo.

El proceso más exagerado que puede observarse sin ser una leucemia (neoplasia) es la presencia de una reacción leucemoide (proceso reactivo). Puede ser granulocitaria, linfoide o monocitaria, y siempre está relacionada con alguna noxa importante: infecciones, inflamaciones, hemorragias, hemólisis, intoxicaciones, grandes quemaduras, neoplasias de mama, gástricas o renales, síndrome hipereosinofílico, etc. Dichos neutrófilos (o monocitos o linfocitos) no deben tener ninguna alteración citogenética o molecular. La dotación enzimática en fosfatasa alcalina, en el caso de los neutrófilos, es elevada. En suma, ante una reacción leucemoide, sea granulocítica, linfoide o monocítica, es obligado descartar una leucemia. Cuando la reacción es neutrofilica, normalmente la simple morfología permite descartarla en la mayoría de casos. En el caso de las reacciones linfoides o monocíticas puede ser necesario el estudio por citometría de flujo para establecer la normalidad de las células.

Tabla 1. Principales causas de leucocitosis

1. Fisiológicas

- Embarazo, parto y puerperio
- Emociones, esfuerzo, calor
- Hereditarias

2. Infecciosas

- Bacterianas (excepto fiebre tifoidea)
- Víricas: mononucleosis
- Micóticas
- Sobreinfecciones

3. No infecciosas

- Inflamación, estrés
- Hemorragia aguda, hemólisis
- Esplenectomía, neoplasias
- Dolor, quemaduras, tóxicos
- Necrosis, leucemias, linfomas

Patología de las células con capacidad fagocítica

Neutrofilia

La neutrofilia (polimorfonucleares [PMN] superiores a $7,5 \times 10^9/L$) probablemente sea la principal causa de consultas al hematólogo. Parece que no es significativa hasta no sobrepasar los $10 \times 10^9/L$ neutrófilos. Es básica la información que proporciona el laboratorio, especificando si existe desviación a la izquierda (presencia de formas inmaduras, como bandas o elementos aún más inmaduros) o si se evidencian alteraciones nucleares citoplasmáticas, como las formas Pelger o la granulación tóxica. Rara vez llamará la atención la presencia de parásitos intraleucocitarios, dado que es un proceso excepcionalísimo.

Las neutrofilias pueden deberse a múltiples situaciones fisiológicas. Así, por ejemplo, la mujer fértil suele tener más PMN que el varón, y la digestión, las horas de luz diurna, el calor y el ejercicio incrementan la cifra de PMN.

Existen múltiples procesos que cursan con neutrofilia: infecciones, inflamaciones, insuficiencia renal, diabetes, eclampsia, traumatismo agudo, hemorragia aguda, hemólisis aguda, síndromes mieloproliferativos, estrés, taquicardia, corticoides, adrenalina, taba-

quismo, humo, grupos étnicos o familiares, hipotermia, radiaciones ultravioleta, administración de gammaglobulinas, de hierro parenteral, de proteínas extrañas, vacunación, tóxicos y venenos, colagenosis, recuperación de una agranulocitosis... Sólo ciertas situaciones extremas (infecciones o inflamaciones y procesos mieloproliferativos) se acompañan de una «desviación a la izquierda» con presencia de formas inmaduras. Los procesos convulsivos, el dolor, los vómitos, las emociones intensas y la gestación elevan las cifras de leucocitos a expensas de los polinucleares.

A diferencia de estos procesos reactivos, en los que aumenta la cifra de neutrófilos a veces con una ligera desviación a la izquierda (algunas bandas o incluso metamielocitos), las leucemias mieloides crónicas presentan también leucocitosis neutrofilica, pero con presencia de formas claramente inmaduras, hasta mieloblastos, junto con un incremento de los eosinófilos y, sobre todo, de los basófilos.

¿Cómo puede presentarse una leucemia aguda en el hemograma? Las leucemias agudas pueden cursar con leucocitosis pero van acompañadas de elementos ajenos a la sangre periférica normal, ya que aparecen células muy inmaduras (blastos) de características anormales, que muy difícilmente pueden confundirse con elementos habituales de la sangre. Sin embargo, existen leucemias que se presentan justamente con leucopenia, consecuencia del empaquetamiento de la médula ósea, que no permite a las células leucémicas abandonar el espacio medular.

Neutropenia

Llamamos neutropenia a un hemograma con valores de PMN inferiores a $2,0 \times 10^9/L$, aunque no suele tomarse en cuenta hasta que se alcanzan unas cifras inferiores a $1,5 \times 10^9/L$, debido a que este parámetro presenta muchas variaciones (constitucionales, raciales, etc.). Se considera que el proceso es importante cuando los valores son inferiores a $1,0 \times 10^9/L$, ya que a

partir de esta cifra se incrementa el riesgo de padecer infecciones bacterianas, y unos valores por debajo de $0,5 \times 10^9/L$ se consideran de riesgo, aunque teniendo en cuenta las posibles variaciones raciales (los individuos de raza negra, los judíos, jordanos, palestinos, yemenitas, etc. pueden presentar valores estables inferiores a $0,5 \times 10^9/L$ sin historia de procesos infecciosos). La menstruación y la menopausia también disminuyen la cifra leucocitaria.

Puede existir neutropenia en infecciones bacterianas como la tifoidea, la brucelosis o la tuberculosis miliar, y en infecciones víricas como la gripe, la hepatitis, la rubéola, la infección por citomegalovirus o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); en procesos que impliquen a fármacos, tras recibir quimioterapia o radioterapia, en el lupus sistémico, la artritis reumatoide o el síndrome de Felty, y tras hemodiálisis. En estos casos deben descartarse procesos poco frecuentes, como la neutropenia cíclica o la pseudoneutropenia por marginación, que excluiríamos mediante la revisión de otros hemogramas y comprobando una respuesta normal a procesos infecciosos comunes. Ni que decir tiene que las insuficiencias medulares y el hiperesplenismo cursan con neutropenias más o menos evidentes.

La granulocitopenia crónica idiopática es un proceso que suele afectar a mujeres jóvenes que sufren procesos infecciosos de repetición, habitualmente de condiciones y características frecuentes (cistitis, amigdalitis) con aftas mucosas granulopénicas. Cursa con neutropenia con las mismas características que la neutropenia cíclica, pero sin ritmo establecido en su clínica infecciosa. El caso extremo de neutropenia es la agranulocitosis ($0-0,5 \times 10^9/L$), casi siempre inducida por fármacos o tóxicos que bloquean la maduración granulocitaria en la médula ósea. Es habitual ver hemogramas con agranulocitosis sin la presencia de un solo neutrófilo. Constituye una situa-

ción de máximo riesgo infeccioso, que debe confirmarse con la realización de un aspirado medular. Por ello, es un proceso que requiere consulta hematológica inmediata.

Basofilia

Así denominamos a una cifra de basófilos superior a $0,25 \times 10^9/L$. Puede observarse tanto en enfermedades no neoplásicas (como el mixedema, el síndrome nefrótico, la diabetes, la cirrosis o la esplenectomía) como en enfermedades neoplásicas, como los ya citados síndromes mieloproliferativos, principalmente la leucemia mieloide crónica. También puede producirse basofilia tras la ingesta de algunos fármacos, como los antitiroideos y los estrógenos.

Eosinofilia

Se define por unos valores superiores a $0,54 \times 10^9/L$. Los eosinófilos están aumentados fisiológicamente en la raza negra, durante la noche, con el ejercicio violento y el estrés, en la infancia y en la menstruación.

La elevación patológica de los niveles de eosinófilos se produce en los estados de hipersensibilidad (alergias), el asma, las parasitosis, las enfermedades exantemáticas infantiles, la escarlatina o en la disentería amebiana. Encontrar la causa de una eosinofilia puede ser uno de los objetivos más difíciles en hematología, ya que puede responder a múltiples causas, desde enfermedades cutáneas y exantemas farmacológicos hasta el síndrome de Löffler, el síndrome hipereosinofílico, la leucemia mieloide crónica o neoplasias metastásicas, las vasculitis, la panarteritis, el síndrome de Churg-Strauss, la artritis reumatoide, la sarcoidosis, las micosis (aspergilosis, coccidioidomycosis), la neumonía eosinofílica (incluida la tropical) y la hemodiálisis.

También existe eosinofilia en la enfermedad de Hodgkin y en la mastocitosis (urticaria pigmentosa), así como en los carcinomas mucosos o diseminados. Nunca servirán para diagnosticar el cuadro, pero pueden confirmar la sos-

Tabla 2. Causas de leucocitosis según el tipo de leucocito implicado

1. Neutrofilia
<ul style="list-style-type: none"> • Fisiológica • Patológica – Infecciones bacterianas, inflamaciones – Neoplasias, necrosis, esplenectomía – Síndromes mieloproliferativos, necrosis – Fármacos: digital, corticoides, litio – Tabaquismo
2. Linfocitosis
<ul style="list-style-type: none"> • Fisiológica – Neonatología, infancia • Patológica – Infecciones víricas, mononucleosis – Síndromes linfoproliferativos – Leucemias, linfomas leucemizados – Linfocitosis de la fumadora
3. Monocitosis
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones crónicas • Fase de recuperación de infecciones • Síndromes mielodisplásicos • Leucemia mielomonocítica crónica
4. Eosinofilia
<ul style="list-style-type: none"> • Fisiológica – Raza negra, ejercicio intenso – Estrés, infancia, menstruación • Patológica – Alergias, asma, parasitosis – Enfermedades exantemáticas – Esplenectomía, hemodiálisis – Artritis reumatoide, neumonía eosinofílica – Enfermedad de Hodgkin – Síndrome hipereosinofílico
5. Reacción leucoeritroblástica
<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes mieloproliferativos: mielofibrosis • Síndromes mielodisplásicos • Hemorragias y hemólisis • Metástasis tumorales en la médula ósea • Infecciones: tuberculosis miliar, micosis • Enfermedad de Gaucher, sarcoidosis
6. Reacción leucemoide
<ul style="list-style-type: none"> • Infección, inflamación, hemorragia • Hemólisis, intoxicación, quemaduras • Neoplasias (gástrica, mama, riñón)

pecha. En las parasitosis pueden llegar a representar el 80% de los leucocitos circulantes, e incluso presentarse como reacciones leucemoides. En infestaciones crónicas, de larga evolución, la cifra de eosinófilos puede decaer, hasta el

punto de invertirse la respuesta y encontrarnos con la paradoja de una parasitosis intensa sin eosinofilia. Esta situación es frecuente en las oxiuriasis.

Aunque, como ya se ha dicho, la causa de una eosinofilia puede ser muy difícil de establecer, en el ámbito de la asistencia primaria suele obedecer a procesos de tipo inmunoalérgico, o parasitario en niños.

Eosinopenia

La desaparición de los eosinófilos de la fórmula leucocitaria es habitual en las infecciones agudas durante la fase de «lucha» y es muy característica de la fiebre tifoidea. También desaparecen con el estrés, el parto, la administración de epinefrina o de glucocorticoides, en endocrinopatías como las crisis hipoglucémicas, la enfermedad de Cushing y el hipertiroidismo. También la ovulación induce eosinopenia, al igual que las infestaciones parasitarias de muy larga evolución.

Monocitosis

Hablamos de monocitosis ante unas cifras de monocitos superiores a $0,85 \times 10^9/L$. Los monocitos son células en tránsito por la sangre, desde la médula ósea hacia los tejidos de todo el organismo, donde se diferencian funcionalmente en macrófagos. Contienen organelas en su citoplasma que son las causantes de su función macrófaga. Amén de regular los mecanismos de la inflamación, procesan y presentan los antígenos a los linfocitos, durante la respuesta inmunitaria específica. Siempre indican actividad del sistema mononuclear fagocítico. Se habla de monocitosis franca cuando los valores son superiores a $1,0 \times 10^9/L$.

Encontramos monocitosis en algunas infecciones, generalmente subagudas o crónicas (tuberculosis, endocarditis, sífilis, brucelosis, listeriosis), en la recuperación de infecciones o de agranulocitosis, en las hepatopatías crónicas, en el paludismo, la fiebre tifoidea, el sarampión, la varicela, la tripanosomiasis, la leishmaniasis, las neoplasias,

Tabla 3. Evolución de la leucocitosis en una infección bacteriana

1.ª fase. Infección aguda: leucocitosis neutrofilica con desviación a la izquierda y granulación tóxica. Eosinopenia
2.ª fase. Recuperación/cronicidad: monocitosis
3.ª fase. Curación/regeneración: recuperación de eosinófilos y linfocitos. Excepción: fiebre tifoidea

el lupus eritematoso, la artritis reumatoide, la sarcoidosis o la corticoterapia.

Hay que intentar descartar una mononucleosis infecciosa en caso de monocitosis. En realidad, las células características de la mononucleosis no tienen nada que ver con los monocitos. Son linfocitos T reactivos, de tamaño superior al normal y con más citoplasma del habitual, hiperbasófilos, y que reciben el nombre de «virocitos» porque también se detectan en la fase aguda de otros procesos víricos, como la infección por VIH, citomegalovirus, sarampión, toxoplasmosis, etc.

Una vez descartados los procesos previos, una monocitosis acompañada de disgranulopoyesis, de anemia con diseritropoyesis o trombocitopenia podría corresponder a una leucemia mielomonocítica crónica. La monocitosis prácticamente nunca aparecerá de forma aislada, pero es muy probable que no se acompañe de ningún signo clínico, salvo astenia o hiperplasia gingival.

Monocitopenia

Se considera que existe monocitopenia ante unos valores inferiores a $0,24 \times 10^9/L$. Es característica de la infección aguda, del estrés, de la corticoterapia y en yatrogenia (quimioterapia). En procesos muy poco habituales (leucemias agudas, tricoleucosis, síndrome de inmunodeficiencia humana) puede existir también una monocitopenia.

Patología linfocitaria

Los linfocitos se generan en los órganos linfoides, diseminados por todo el organismo, incluida la médula ósea. Son células altamente específicas. Existe una gran diferenciación funcio-

Tabla 4. Neutropenias

1. Congénitas
<ul style="list-style-type: none"> • Cíclicas • Agranulocitosis de Kostmann
2. Adquiridas
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia crónica idiopática • Neutropenia autoinmune
3. Secundarias
<ul style="list-style-type: none"> • Agranulocitosis • Tóxicas • Yatrógenas

nal (T, B, null, NK...), que no es reconocible sólo con determinaciones morfológicas. A menudo se requieren estudios inmunofenotípicos para conseguir su correcta filiación. Aun así, es el elemento de la sangre periférica que puede provocar más errores en su dación morfológica.

Linfocitosis

Denominamos así a unos valores de linfocitos superiores a $4,0 \times 10^9/L$. Los linfocitos aumentan desde el nacimiento hasta el primer año de vida, pudiendo llegar a la forma de leucemioide sin presentar anomalía física en el niño. Más tarde van disminuyendo, hasta la pubertad. A partir de edades cercanas a los 65 años sucede al revés. Mayoritariamente son linfocitos T (65-75%), algunos con granulación escasa en su citoplasma. El resto son linfocitos B y linfocitos grandes granulares con actividad NK.

Vemos linfocitosis fisiológicas en lactantes, niños y adolescentes, en evolución progresivamente decreciente. También la encontramos en personas que viven a grandes alturas y con calor seco, al inicio de la madrugada; en infecciones víricas agudas (mononucleo-

sis infecciosa, citomegalovirus, hepatitis víricas, primoinfección por VIH, herpes tipo 6, procesos exantemáticos infantiles) y en infecciones crónicas (brucelosis, tuberculosis, sífilis, dengue, fiebre Q), en las tirototoxicosis y en otros procesos endocrinos (mixedema, enfermedad de Basedow, enfermedad de Addison). También puede darse en las intoxicaciones por benzol o arsénico, en la hipersensibilidad a fármacos y en las carencias de vitaminas B y C.

La linfocitosis postinfecciosa, con reaparición de eosinófilos, es un buen signo de respuesta positiva a la infección.

La linfocitosis de la leucemia linfática crónica, casi siempre sin clínica acompañante, algunas veces con adenopatías, cursa con frecuente presencia de sombras de Gumprecht (restos de células destruidas al hacer el frotis de sangre), con linfocitos de escaso citoplasma y núcleo con cromatina condensada, y debe cumplir con la presencia de marcadores inmunofenotípicos específicos. Aunque sea un proceso de control hematológico, y aunque tenga una cifra leucocitaria muy alta, no es una urgencia hospitalaria sólo por estos datos. También es muy habitual encontrar linfocitosis que resultan ser de tipo B, clonales, y con el mismo fenotipo que las leucemias linfáticas crónicas, pero con una cifra de linfocitos patológicos que no supera los 5.000/ μ L. Este proceso recibe el nombre de linfocitosis B monoclonal, y se estima que un 1% de estas linfocitosis acaban transformándose en una verdadera leucemia linfática crónica. Procesos más raros (linfomas leucemizados, síndrome de Sézary y otros) pueden ser confundidos con una leucemia linfoide crónica o con una leucemia aguda. Siempre que exista una uniformidad celular mononucleada (por ejemplo con el 95% de elementos linfoides), aunque no se describa su morfología, es obligado descartar procesos graves (agranulocitosis/leucemia aguda/leucemia crónica).

También se ha descrito una linfocitosis de la fumadora, de estirpe B, no clo-

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA DIARIA

- La mayoría de las alteraciones del hemograma corresponden a procesos generalistas, por lo que debemos proceder a descartarlos antes de dirigir al paciente hacia la consulta de un hematólogo.
- Las neutrofilias de más de $200 \times 10^9/L$ elementos y la sospecha de agranulocitosis son cuadros de derivación inmediata a hospital. La sospecha de leucemia aguda no es tan urgente como los cuadros anteriores si no va acompañada de hemorragia o de fiebre.
- La esplenectomía, al erradicarse un órgano de almacenamiento hemático, induce un incremento circulatorio de los elementos nobles de la sangre, que se evidencia en la fórmula leucocitaria con leucocitosis GLOBAL, con incremento de todas las series, y con trombocitosis. El incremento de la serie roja es mucho menos evidente, excepto en casos de esplenectomía por hemólisis.
- Ante una leucocitosis debemos valorar siempre el tipo de célula predominante. Las leucocitosis neutrofílicas casi siempre son indicativas de proceso infeccioso-inflamatorio, mientras que una leucocitosis linfoide sin clínica en un adulto obliga a descartar un síndrome linfoproliferativo.
- Una leucopenia sin clínica nunca es un proceso de urgencia inmediata. Sólo una agranulocitosis (granulocitos inferiores a $0,54 \times 10^9/L$ sin causa conocida) requiere demostración inmediata y tratamiento, ineludibles si hay fiebre.
- Una fórmula leucocitaria con presencia de células blásticas debe remitirse siempre al especialista para su filiación y tratamiento.

nal, en mujeres fumadoras jóvenes (también en varones) o de mediana edad. Los linfocitos son maduros, aunque pueden observarse formas anómalas, activadas y característicamente binucleadas. No presentan patología asociada y de momento no se sabe su significado biológico.

Linfopenia

Se considera que hay linfopenia ante unas cifras de linfocitos inferiores a $1,5 \times 10^9/L$.

Es un proceso frecuente, que se da en todas las situaciones de estrés biológico, dolor intenso, abdomen agudo, postoperatorio inmediato, parto, desnutridos graves, inicio de infecciones (neumonía, tuberculosis, gripe, inicio de sepsis grave), enfermedad de Hodgkin, agranulocitosis, corticoides, radioterapia, pancreatitis, carcinomas, lupus, infección por VIH, quimioterapia, síndromes de inmunodeficiencia,

administración de globulinas antilinfocíticas, inmunodepresores, etc.

También hay una linfopenia fisiológica por la mañana y en la agonía, con granulopenia y presencia de formas degenerativas necróticas.

Miscelánea Pancitopenia

La pancitopenia es la disminución de las tres series nobles hemáticas. Puede observarse en las sepsis graves, en el síndrome hemofagocítico y en la invasión medular (carcinoma, linfomas, osteomieloesclerosis, tuberculosis miliar, mastocitosis). También inducen pancitopenias los timomas, la aplasia secundaria o la idiopática, las radiaciones, los tóxicos (incluidos los citostáticos), algunos antibióticos y antifúngicos (cotrimoxazol), los hiperesplenisismos (hepatopatías crónicas, leishmaniasis), las lipoidosis (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick), la sar-

coidosis, el lupus y la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Reacción leucoeritroblástica

En situaciones de agobio medular, cuando la médula está ocupada por elementos extramedulares o en casos de fibrosis medular, en sangre periférica se observa la presencia de desviación a la izquierda leucocitaria, hematíes nucleados circulantes (eritroblastos), anisopoiquilocitosis y dacriocitos, tanto más abundantes cuanto más intensa sea la reacción medular. Este hallazgo obliga a descartar un proceso neoplásico que afecte a la médula ósea, como en los síndro-

mes mieloproliferativos, fundamentalmente la mielofibrosis, o las metástasis tumorales. También puede producirse reacción leucoeritroblástica con las hemorragias, la hemólisis, infecciones profundas como la tuberculosis miliar o las micosis, en la sarcoidosis y en la enfermedad de Gaucher. ■

Bibliografía

Feliu E, JM Ribera, A Flores, M Batlle. Esquemas clínico-visuales en hematología. Madrid: Ediciones Harcourt, 2001.
Fernández MN, Gastao Rosenfeld L, Merino F, Ramírez Luque P. Alteraciones cuantitativas y cualitativas de los granulocitos. En: Enciclopedia Iberoamericana de Hematología, tomo II. Salamanca: Ediciones de la

Universidad de Salamanca, 1992; 16-44 (capítulo XVI).

Florensa L, Woessner S. Hematopoyesis. Morfología de los elementos formes de la sangre y órganos hematopoyéticos. En: Sans-Sabrafén J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. Hematología clínica, 5.ª ed. Madrid: Elsevier España, 2006; 1-32 (capítulo 1).

Foro del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH): www.gechem.net

Marti GE. Monoclonal B-cell lymphocytosis: our evolving perspective of a prevalent biomarker. *Cytometry Part B*. 2010; 78B Supl 1.

Prieto Valtueña JM. Balcells. La clínica y el laboratorio. Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploración de los síndromes. Cuadro biológico de las enfermedades, 20.ª ed. Barcelona: Masson, 2006.
Woessner Casas S, Florensa Brich L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico, 5.ª ed. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia, 2006.