



Viernes 10 de febrero de 2012
Seminario:
**Interpretación del hemograma
y del estudio de coagulación**

Moderador:

Josep Bras i Marquillas
Pediatra. CAP Poble Nou. Barcelona

Ponentes/monitores:

- **Montserrat Torrent Español**
*Hematología pediátrica. Servicio de
Pediatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.*

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Torrent Español M, Badell Serra I. Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2012. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012. p. 203-16.

Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación

Montserrat Torrent Español

*Hematología pediátrica. Servicio de Pediatria.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
mtorrent@santpau.cat*

Isabel Badell Serra

*Hematología pediátrica. Servicio de Pediatria.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

RESUMEN

El hemograma y las pruebas de coagulación son determinaciones analíticas que se utilizan habitualmente en la atención primaria pediátrica. A veces se realizan en niños que consultan por fiebre, astenia, hemorragias u otros síntomas, pero en otras ocasiones se realizan como parte del estudio preoperatorio o como escrutinio de alguna patología concreta en población de riesgo.

Cuando detectamos alteraciones en estas analíticas debemos saber cómo interpretarlas: qué valor tienen (principalmente si las detectamos en niños en principio sanos), cuándo estará indicada la realización de estudios complementarios o cuándo será necesario derivar al paciente al hematólogo pediátrico con mayor o menor rapidez.

Las alteraciones del hemograma que con más frecuencia encontramos en los niños son las microcitosis, con o sin anemia, seguido de las alteraciones en el número de plaquetas y las leucocitosis. La causa más frecuente de anemia en niños es la falta de hierro y se trata de una patología prevalente a nivel mundial, tanto en niños como en adultos. Su diagnóstico, manejo y seguimiento se pueden realizar inicialmente en el ámbito de la atención primaria. El diagnóstico diferencial principal a plantear será con las talasemias, que también son prevalentes en nuestra área geográfica. Las causas más frecuentes de leucocitosis y trombocitosis en pediatría son las infecciones.

Por lo que se refiere a las pruebas de coagulación, el estudio inicial podrá realizarse en atención primaria, pero si detectamos alteracio-

nes, en general deberemos derivar al niño para estudios más específicos. Dentro de los problemas de la hemostasia/coagulación, la púrpura trombocitopénica inmune es la patología hemorrágica adquirida más frecuente en la infancia, mientras que la Enfermedad de Von Willebrand es el trastorno hemorrágico congénito más frecuente.

La realización de hemogramas y pruebas de coagulación es habitual en la atención primaria. Actualmente se utilizan contadores automáticos que determinan los principales parámetros hematológicos de sangre periférica con un elevado grado de fiabilidad y rapidez, pero no hay que olvidar la necesidad de supervisión visual de las extensiones de sangre periférica para valorar alteraciones morfológicas que suelen ser motivo de derivación al hematólogo¹.

Al interpretar las alteraciones en los resultados debemos de considerar distintos aspectos:

- Los valores de referencia son diferentes a los de los adultos y distintos según la edad del paciente e incluyen el 95% de la "población normal" o la media \pm 2 DS (tabla 1).
- Hay que valorar los datos obtenidos a través de una buena anamnesis y de la exploración física minuciosa del paciente. Cuando no haya concordancia con la

alteración detectada, debemos repetir el análisis antes de iniciar pruebas más complejas o de derivar al paciente al hematólogo. Debemos tener en cuenta la posibilidad de errores en el procesamiento de la muestra o en las técnicas de laboratorio. También hay que pensar en la posibilidad de variaciones secundarias a otros factores, como ritmo circadiano, ejercicio, dieta, grado de hidratación o ingesta concomitante de fármacos.

La afectación de dos o más líneas celulares será motivo de derivación preferente al hematólogo y normalmente requerirá estudio de médula ósea.

ALTERACIONES DE LA SERIE ROJA

El recién nacido a término tiene una hemoglobina (Hb) y un hematocrito (Hto) altos en relación a la hipoxia relativa existente durante la vida intrauterina. Posteriormente disminuyen llegando a los valores más bajos alrededor de los 2 meses de vida. Es lo que se conoce como "Anemia fisiológica del lactante". Posteriormente aumentan lenta, pero progresivamente, hasta llegar a la adolescencia. Después de la pubertad, los chicos tienen valores normales de Hb y Hto más altos que las chicas, parece que por acción de los andrógenos a nivel de la eritropo-

Tabla 1. Valores hematológicos de referencia en la edad pediátrica

Edad	Hb g/dl	Eritrocitos $\times 10^{12}/l$	VCM fl	Leucocitos $\times 10^9/l$	Neutrófilos $\times 10^9/l$	Linfocitos $\times 10^9/l$	Eosinófilos $\times 10^9/l$
RN	14,9-23,7	3,7-6,5	100-125	10,0-26,0	2,7-14,4	2,0-7,3	0,00-0,85
2 semanas	13,4-19,8	3,9-5,9	88-110	6,0-21,0	1,5-5,4	2,8-9,1	0,00-0,85
2 meses	9,4-13,0	3,1-4,3	84-98	5,0-15,0	0,7-4,8	3,3-10,3	0,05-0,90
6 meses	10,0-13,0	3,8-4,9	73-84	6,0-17,0	1,0-6,0	3,3-11,5	0,10-1,10
1 año	10,1-13,0	3,9-5,1	70-82	6,0-16,0	1,0-8,0	3,4-10,5	0,05-0,90
2-6 años	11,0-13,8	3,9-5,0	72-87	6,0-17,0	1,5-8,5	1,8-8,4	0,05-1,10
6-12 años	11,1-14,7	3,9-5,2	76-90	4,5-14,5	1,5-8,0	1,5-5,0	0,05-1,00
12-18 años							
Niñas	12,1-15,1	4,1-5,1	77-94	4,5-13,0	1,5-6,0	1,5-4,5	0,05-0,80
Niños	12,1-16,6	4,2-5,6	77-92				

Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; RN: recién nacido.

yesis. En la raza negra los valores de Hto son algo más bajos de forma fisiológica.

También el volumen corpuscular medio normal de los eritrocitos (VCM) se modifica con la edad. Los eritrocitos neonatales son más grandes y por lo tanto presentan un VCM también más alto ("macrocitosis" fisiológica). Durante los primeros meses de vida disminuye, llegando a su valor más bajo entre los 6 meses y los 2 años y luego aumenta progresivamente hasta la adolescencia.

Anemia¹⁻³

Es el problema hematológico más frecuente en la edad pediátrica. Se define como la disminución de la Hb o del número de eritrocitos con respecto a los valores de referencia para su edad y sexo.

Las manifestaciones clínicas dependerán de la intensidad y rapidez de instauración: palidez, astenia, anorexia, irritabilidad, cefalea, taquicardia, soplo sistólico, alteraciones tróficas de piel y mucosas, y retraso pondoestatural. Las anemias crónicas pueden ser poco sintomáticas.

Las enfermedades o trastornos que pueden conducir a una situación de anemia en niños son múltiples y no siempre excluyentes. Las más frecuentes son la anemia ferropénica y la anemia secundaria a infecciones agudas; en segundo lugar, las anemias asociadas a enfermedades crónicas y finalmente, algunas anemias congénitas, como las esferocitosis y las hemoglobinopatías. Las otras causas de anemia son poco frecuentes.

Excepto las anemias infecciosas, inflamatorias y nutricionales que se corrigen con la dieta, en el resto se recomienda valoración conjunta con el hematólogo, principalmente si son severas o la etiología no queda clara.

Los datos obtenidos en la anamnesis y la exploración física nos servirán para hacer una orientación inicial de la etiología de la anemia² (tabla 2). Los parámetros del hemograma nos permitirán clasificarla y una extensión o frotis de sangre periférica y, a veces, estudios más específicos serán necesarios para llegar al diagnóstico etiológico.

Tabla 2. Orientación diagnóstica inicial de las anemias

I. ANAMNESIS:

Edad:

- **Anemia de células falciformes** y **β -talasemia** se manifiestan a partir de los 4 - 8 meses de edad, coincidiendo con la desaparición de la Hb F.
- Algunos trastornos congénitos como las **alteraciones de la membrana eritrocitaria** y **déficits enzimáticos** pueden ser evidentes al nacer (ictericia neonatal).

Raza y origen geográfico:

- **β -talasemia** en la región mediterránea, Oriente medio, India y sudeste asiático.
- **α -talasemia** en la raza negra y sudeste asiático.
- **Hb S y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)** en la raza negra.

Sexo:

- El **déficit G6PD** se hereda de forma recesiva ligada al cromosoma X y afecta a niños. Las niñas afectas, suelen ser nada o poco sintomáticas.

Antecedentes familiares:

- Esferocitosis o antecedentes familiares de litiasis biliar o esplenectomía indicativos de **anemia hemolítica congénita**.
- Hijos de padres con **talasemia** o **anemia drepanocítica**.

Antecedentes nutricionales:

- **Déficit de hierro** en lactantes alimentados a base de leche de vaca.
- **Déficit de vitamina B12** en vegetarianos estrictos.
- **Déficit de ácido fólico** en niños alimentados a base de leche de cabra.

Antecedentes personales:

- Ictericia neonatal en **anemias hemolíticas congénitas**.
- Epistaxis de repetición, menstruaciones abundantes en **anemia ferropénica**.
- Ingesta de fármacos o exposición a tóxicos (fármacos oxidantes en **déficit G6PD**).
- Antecedentes de infección reciente.
- Antecedentes de enfermedad crónica.

2. EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Ictericia en **anemias hemolíticas**.
- Esplenomegalia en **anemias hemolíticas, anemia de células falciformes, β -talasemia**.
- Alteraciones fenotípicas (por ejemplo, compatibles con **anemia de Fanconi**).

Parámetros

Los diferentes **parámetros** que valoramos inicialmente, además de la **Hb**, el **número de hematíes** y el **Hto**, son:

- **Volumen corpuscular medio (VCM):** representa la media del volumen de los hematíes. Según el VCM, las anemias se clasifican en normocíticas, microcíticas y macrocíticas. En niños < 10 años su límite inferior se puede calcular de forma práctica mediante la siguiente fórmula: 70 fL + edad en años. Después de los 6 meses de vida su límite superior aproximado es de $84 + 0,6 \text{ fL} \times \text{año}$, hasta un máximo de 96 fL en adultos.
- **Hemoglobina corpuscular media (HCM):** informa del contenido medio de Hb de cada hematíe. Se correlaciona con el VCM, así las anemias microcíticas se acompañan de una disminución de la HCM (hipocromía) y las anemias macrocíticas de un aumento de la HCM.
- **Reticulocitos:** son un indicador de la capacidad regenerativa de la médula ósea. En función de su número las anemias se clasifican en arregenerativas (disminuidos o normales), y regenerativas (aumentados). El recuento puede expresarse en valor absoluto o relativo (%), y puede verse afectado por la vida media de los reticulocitos y la intensidad de la anemia, por lo que se suele utilizar el **índice de producción de reticulocitos (IPR):** número de reticulocitos corregidos según la intensidad de la anemia:

$$\text{IPR} = \frac{\% \text{ reticulocitos} \times (\text{Hto paciente} / \text{Hto normal})}{\text{Factor de corrección}}$$

(Factor de corrección según Hto: 45% = 1 25% = 2 35% = 1,5 15% = 2,5)

Se considera un IPR regenerativo si ≥ 3 .

- **RDW o amplitud de distribución del volumen eritrocitario (ADE):** Si es alto, traduce la existencia de anisocitosis, es decir la presencia al mismo tiempo de poblaciones de eritrocito de diferentes tamaños: eritrocitos normales y eritrocitos microcíticos y/o macrocíticos.

Normalmente es < 15%. En las anemias carenciales como las ferropénicas o megaloblásticas, el ADE estará aumentado. En la talasemia, el ADE es normal.

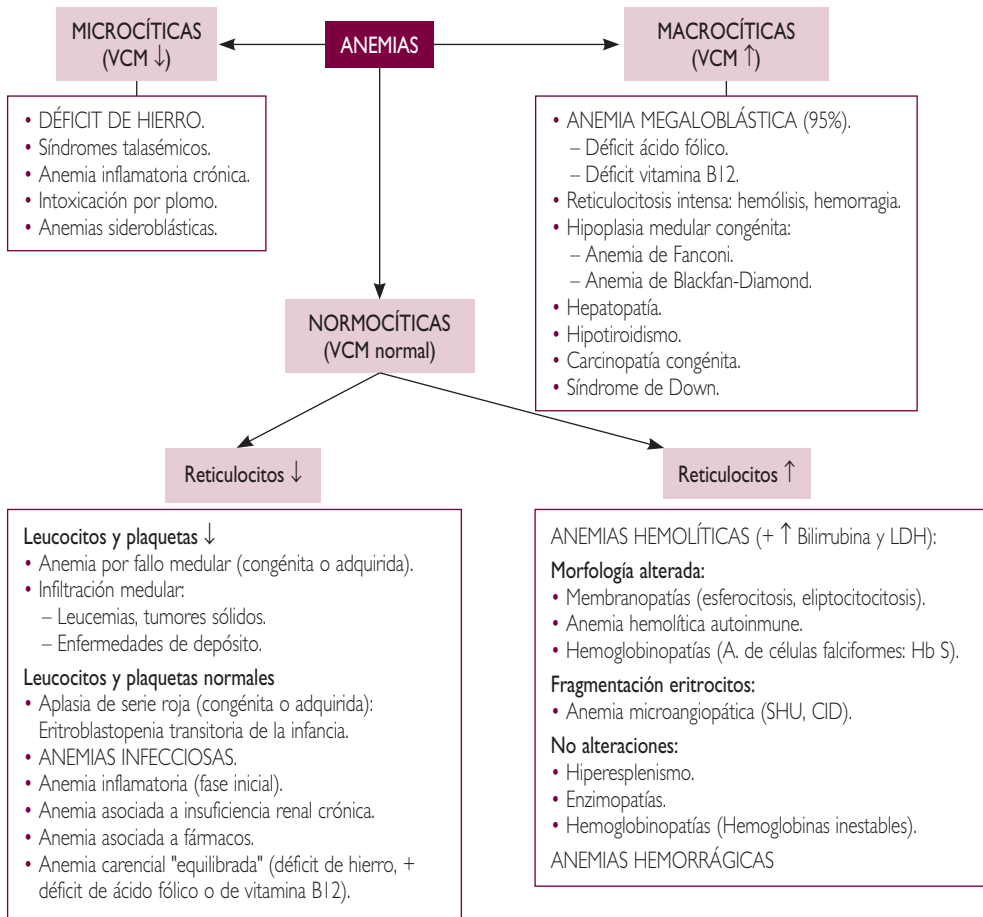
Clasificación

Las anemias pueden **clasificarse** según el mecanismo de producción, aunque en la práctica es más útil la clasificación en función del VCM (figura 1):

Anemias microcíticas

La causa más frecuente de anemia microcítica e hipocroma es la **anemia ferropénica**³ y se acompaña de anisocitosis (ADE aumentado). En general la causa es un aporte insuficiente de hierro en la dieta o un problema en su absorción, aunque debemos tener en cuenta la posibilidad de pérdidas, principalmente por sangrado crónico. Suele aparecer en las épocas de máximo crecimiento: de los 6 meses a los 2 años de vida y en la adolescencia, principalmente en niñas. En fases precoces cursa solo con microcitosis sin anemia, pero podemos encontrar ya síntomas relacionados con la ferropenia que afectará principalmente a la función cerebral, digestiva e inmunológica. El patrón de hierro típico muestra sideremia baja, transferrina elevada, índice de saturación de la transferrina (IST) bajo y ferritina baja. Una ferritina < 12 µg/l es un indicador de ferropenia, pero una ferritina normal o aumentada no excluye el déficit de hierro, ya que puede quedar enmascarada por un cuadro inflamatorio o infeccioso. El tratamiento incluye corregir las posibles causas (dieta rica en hierro, limitar leche de vaca, descartar celiaquía, descartar infección por helicobacter pylori, etc.) y administrar hierro oral, preferentemente en forma de sales ferrosas que presentan mejor absorción. Si no hay respuesta al tratamiento deberemos ampliar el estudio para descartar pérdidas ocultas de sangre.

El diagnóstico diferencial principal será con la **talasemia menor, heterocigota o "rasgo talasémico"**. Cursan con una microcitosis, en general desproporcionada para el grado de anemia, que suele ser leve/moderada, no hay anisocitosis y cursan con pseudopoliglobulia (aumento en el número de eritrocitos asociado a una cifra baja de Hb). El índice de Mentzer = VCM/número de eritrocitos, orienta hacia ferropenia si es > 12 y hacia una talasemia menor si es < 11. El estudio de hierro es normal. Las talasemias

Figura 1. Clasificación de las anemias. Algoritmo diagnóstico.

son enfermedades hereditarias y prevalentes en nuestra población y es muy importante la detección y estudio de portadores para poder hacer consejo genético y diagnóstico prenatal. El estudio de hemoglobinas mostrará un aumento de Hb A2 y/o aumento de Hb F en los portadores de β -talasemia. Para el diagnóstico de portadores de α -talasemia necesitaremos realizar estudio genético.

También podemos encontrar una anemia microcítica asociada a **procesos inflamatorios crónicos** que cursan con ferritina normal o aumentada. Si los datos no concuerdan con las entidades previas, debemos descartar la posibilidad de una **intoxicación crónica por plomo** (muy poco frecuente actualmente en nuestro medio).

Anemias macrocíticas

Se caracterizan por la presencia de macrocitos que son eritrocitos grandes (VCM > 95 fL). La mayoría son secundarias a déficits de ácido fólico o vitamina B12 (megaloblásticas) aunque debemos descartar otras causas que pueden cursar con macrocitosis, como **hepatopatías crónicas** o **hipotiroidismo**.

Las **anemias megaloblásticas** cursan con eritrocitos grandes y ovalados y anisocitosis.

Si el ácido fólico está bajo: descartar aporte dietético insuficiente (leche de cabra, leches evaporadas), aumen-

to de requerimientos (hemólisis crónica), posible malabsorción (diarrea crónica) o ingesta de fármacos que pueden interferir en su absorción (anticonvulsivantes) o con actividad antifólica (cotrimoxazol, sulfamidas, metotrexate).

Si la vitamina B12 está baja: descartar aporte dietético insuficiente (vegetarianos estrictos), malabsorción, alteración en el transporte (déficit de transcobalamina II). El *test de Schilling* sirve para diferenciar entre un déficit de factor intrínseco y una malabsorción intestinal por alguna otra causa (proliferación bacteriana excesiva, parásitos, etc.).

Si no hay respuesta al tratamiento con ácido fólico y/o vitamina B12, debemos descartar otras causas de anemia megaloblástica menos frecuentes, como algunos errores congénitos del metabolismo o trastornos adquiridos que interfieren en la síntesis del DNA.

Otra causa menos frecuente de anemia macrocítica en niños son las **aplasias medulares** congénitas (anemia de Fanconi, anemia de Blackfan-Diamond) o adquiridas. Cursan sin anisocitosis. Debemos pensar en estas entidades una vez se han descartado las causas previas de macrocitosis, y derivar al paciente para estudio medular.

Anemias normocíticas

■ **Regenerativas** = con reticulocitos altos: aparecen después de una **hemorragia aguda** y en todas aquellas entidades que cursan con **hemólisis** y que por lo tanto se acompañan de ictericia y esplenomegalia, más o menos importantes. Hay una serie de parámetros analíticos que nos harán sospechar un proceso hemolítico como bilirrubina alta y LDH alta.

■ **Arregenerativas** = con reticulocitos normales o bajos:

– Si las plaquetas y los leucocitos son normales: pensar en **anemia infecciosa**, **anemia inflamatoria** (fase inicial), o **anemia asociada a fármacos**. Debemos repetir la analítica en un tiempo para ver la

evolución. Una entidad a considerar en niños de unos dos años es la **eritroblastopenia transitoria infantil**. Se trata de una hipoplasia eritroide adquirida que se cree desencadenada por una infección vírica y que se recupera de forma espontánea. Si se sospecha, el diagnóstico se hará por el estudio medular y la evolución.

– Si las plaquetas y los leucocitos son bajos: sospechar **aplasia medular**, congénita o adquirida, principalmente si se acompañan de alteraciones morfológicas de los leucocitos o de las plaquetas. También pensar en **infiltración medular neoplásica o por enfermedades de depósito**. Estos pacientes deben ser derivados para estudio medular.

Poliglobulia o policitemia¹

Es el aumento del contenido de Hb o del número de eritrocitos totales. La policitemia real es poco frecuente en pediatría, pero si hay hemoconcentración (grandes quemados, deshidratados) podemos encontrar una "policitemia" relativa por disminución del volumen plasmático con eritrocitos normales. Fuera del período neonatal, se considera significativa una Hb > 17 g/dl y un Hto > 50-55%. Puede ser primaria, por proliferación de los precursores eritroides, o secundaria a otras enfermedades y condiciones. Las policitemias secundarias son las más frecuentes en pediatría. Son secundarias a un aumento del estímulo medular de la eritropoyetina (EPO), ya sea en situaciones de hipoxemia mantenida (cardiopatías congénitas cianosantes, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, niños con vivienda habitual a grandes alturas, metahemoglobinemia, carboxihemoglobinemia) como por tumores secretores de EPO, enfermedades renales y administración exógena de testosterona o de hormona de crecimiento.

Las policitemias primarias son muy raras en niños. La **policitemia vera** es una entidad englobada dentro del grupo de trastornos mieloproliferativos que afectan la célula madre pluripotencial. Cursa con Hb > 20 g/dl y se acompaña de afectación de las otras líneas celulares. La EPO es indetectable. La **policitemia o eritrocitosis benigna**

na familiar es un trastorno hereditario y benigno que parece ser secundaria a una hipersensibilidad a la EPO. Cursa también con Hb > 20 g/dl pero sin afectación de las otras series.

ALTERACIONES DE LOS LEUCOCITOS^{1,4-6}

Los recién nacidos presentan cifras altas de leucocitos que disminuyen posteriormente hasta el final de la primera semana de vida y se mantienen estables durante el primer año, con valores entre $6,0-17,0 \times 10^9/L$. Posteriormente se produce una disminución lenta y equilibrada a lo largo de la infancia, hasta llegar a las cifras normales del adulto entre $4,5-13,0$ leucocitos $\times 10^9/L$. Los neutrófilos constituyen los leucocitos predominantes en el recién nacido. Los linfocitos aumentan rápidamente durante el primer mes de vida de manera que son los linfocitos predominantes en los niños pequeños (hasta el 60-70% del total de leucocitos). Entre los 4 y 5 años ambos se equilibran, y luego aumentan progresivamente los neutrófilos hasta llegar a valores del adulto, cuando los neutrófilos representan el 60-70% del total. Eosinófilos, monocitos, y basófilos experimentan pocas variaciones a lo largo de la infancia y representan en condiciones normales un pequeño porcentaje del total de leucocitos.

Las alteraciones de los leucocitos que detectamos en un hemograma son alteraciones cuantitativas, principalmente leucocitosis y neutropenias. Al valorarlas, además de las variaciones según la edad, hay tener en cuenta las cifras absolutas y no solo los porcentajes relativos. Otros parámetros del hemograma que nos aportan información son:

Desviación izquierda: Aumento de células inmaduras en sangre periférica (bandas, metamielocitos, mielocitos), siendo lo normal encontrar $\leq 3-5\%$ de bandas. Indica aumento de la hematopoyesis, en general por infecciones graves, pero también en síndromes mieloproliferativos o invasión de la medula ósea.

LUC (large unstained cell): son linfocitos grandes hiperactivos (en condiciones normales $\leq 4\%$). Incluye todas las células patológicas grandes sin actividad peroxidasa, como pueden ser blastos y linfocitos reactivos.

Leucocitosis

Es el aumento en el recuento total de leucocitos. Las leucocitosis más frecuentes son las neutrofilicas, seguidas de las linfocitosis. En niños suelen ser secundarias a infecciones, fármacos y enfermedades sistémicas. El aumento desproporcionado y acompañado de importante desviación izquierda se llama **reacción leucemoide** y a veces puede ser difícil de diferenciar de una leucemia. Las leucocitosis persistentes no etiquetadas deben ser derivadas al hematólogo para estudio.

Neutrofilia

El hemograma solo refleja el número de neutrófilos circulantes que representan $< 50\%$ del total. El resto se encuentran mayoritariamente adheridos al endotelio vascular y son liberados ante un gran número de estímulos o en situaciones de estrés, principalmente en relación a la adrenalina. Por lo tanto, las situaciones de **estrés (emocional o metabólico), dolor, cirugía** o el **ejercicio intenso** pueden provocar una neutrofilia reactiva, leve, pasajera y que, en general, no se acompaña de desviación izquierda.

Las **infecciones bacterianas** cursan con neutrofilia y el número de leucocitos/neutrófilos se relaciona con la gravedad de la misma. Suelen cursar con desviación izquierda y granulación tóxica. También pueden cursar con neutrofilia **enfermedades inflamatorias crónicas: vasculitis, colagenosis** (en general acompañada de monocitosis), así como **grandes quemados** u otras lesiones que cursen con necrosis tisular. Algunos fármacos pueden provocar neutrofilia, principalmente los **corticoides**.

Otras causas menos frecuentes de neutrofilia en niños son los **síndromes mieloproliferativos** y la **leucemia mieloide crónica**. Hay un grupo de neutrofilias congénitas que cursan habitualmente con neutrofilias importantes, como la **neutrofilia crónica idiopática** o la que acompaña al **déficit de moléculas de adhesión leucocitaria**.

Linfocitosis

La linfocitosis relativa (leucocitos normales o poco aumentados con neutropenia) es más frecuente que la

linfocitosis absoluta. La causa más frecuente son las **infecciones víricas** que suelen cursar con linfocitosis relativas y moderadas. Algunas infecciones bacterianas subagudas/crónicas pueden también cursar con linfocitosis como la **tuberculosis, brucelosis o fiebre tifoidea**. También podemos encontrar linfocitosis en **enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, después de vacunas o por reacción a fármacos**. Otras infecciones pueden cursar con linfocitosis absolutas intensas como la **tosferina, la mononucleosis infecciosa, la infección por citomegalovirus o la toxoplasmosis**. Estas últimas pueden acompañarse de linfocitos reactivos o atípicos. Una entidad a descartar es la **leucemia linfoblástica aguda** que cursa con linfocitosis acompañada o no de blastos en sangre periférica. En general son pacientes que presentan afectación de las otras series hematológicas y síntomas acompañantes.

Eosinofilia

Es el recuento de eosinófilos $> 0,5 \times 10^9/L$. Las causas más frecuentes de eosinofilia en países industrializados son los **trastornos alérgicos**: asma, rinitis, dermatitis atópica, urticaria, hipersensibilidad a fármacos o alimentos. En el asma suele tener correlación con la gravedad de la enfermedad. Las causas más frecuentes en países en vías de desarrollo y también de forma global son las **infecciones por parásitos**: principalmente por helmintos, y más si producen invasión tisular. La infestación por *Toxocara canis* puede dar afectación sistémica originando el cuadro de "larva migrans visceral". En estos casos podemos encontrar eosinofilia marcada y que pueden persistir durante años. Otros parásitos que pueden cursar con eosinofilia importantes son: *Ascaris lumbricoides*, triquinosis, *Echinococcus*, *Strongyloides*. Los oxiuros cursan con eosinofilia poco importantes.

El **síndrome hipereosinofílico** es poco frecuente. Engloba diferentes entidades que cursan con eosinofilia marcada y persistente asociada a afectación de diferentes órganos por infiltración eosinofílica. Otras causas a tener en cuenta son algunas enfermedades hematológicas como **linfoma de Hodgkin, leucemia eosinofílica y trastornos mieloproliferativos crónicos**.

Los cuadros de larva migrans visceral, leucemia eosinofílica y síndrome hipereosinofílico se asocian a leucocitosis eosinofílicas muy importantes. En el resto, los leucocitos son normales o discretamente elevados y los eosinófilos representan un 10 - 40 % del total.

Las eosinofilia leve $< 1,5 \times 10^9/L$ sin otras alteraciones clínico-analíticas acompañantes suelen ser un hallazgo benigno y no suelen requerir más estudios.

Basofilia

Es el recuento de basófilos $> 0,5 \times 10^9/L$. Se puede encontrar en muchas situaciones patológicas principalmente en **reacciones de hipersensibilidad a fármacos o alimentos** o en asociación a **urticaria aguda**. Aunque poco frecuente, debemos descartar la **leucemia mieloide crónica** en la que pueden representar $> 30\%$ de los leucocitos totales. Excepto en los síndromes mieloproliferativos crónicos, su valor diagnóstico y pronóstico es escaso.

Monocitosis

Es el recuento de monocitos $> 1,0 \times 10^9/L$ hasta los 2 años y $> 0,8 \times 10^9/L$ en niños mayores. Es poco frecuente y muy poco específico. La mayoría de veces que encontramos monocitosis importantes son de causa hematológica y puede ser el primer signo de recuperación de una neutropenia. Podemos encontrarla en algunas infecciones subagudas/crónicas como **tuberculosis, brucelosis** y en parasitosis con abundantes fenómenos de macrofagia como el **paludismo** y la **leishmaniosis**. También en algunos **trastornos hematológicos** (leucemias mieloides, linfomas, síndromes mielodisplásicos, histiocitosis y asociada a muchas neutropenias crónicas) y **enfermedades inflamatorias crónicas**.

Neutropenia⁴⁻⁵

Es la disminución del recuento de neutrófilos circulantes $< 1,0 \times 10^9/L$ en niños entre 14 días y 12 meses de vida

y $< 1,5 \times 10^9/L$ en niños mayores. En la raza negra los neutrófilos pueden ser de forma fisiológica $0,2-0,6 \times 10^9/L$ más bajos. Puede ser asintomática o cursar con infecciones graves que pueden comprometer la vida del paciente. Las infecciones recurrentes de piel, mucosa oral, nasofaringe, encías y región perianal son las más frecuentes. La expresividad clínica dependerá en parte de la intensidad de la neutropenia: leve = $1,0-1,5 \times 10^9/L$, moderada = $0,5-1,0 \times 10^9/L$ o grave $< 0,5 \times 10^9/L$, pero también de la reserva medular de neutrófilos. Se pueden clasificar, según el mecanismo de producción, en neutropenias de origen medular, que cursan con producción disminuida de neutrófilos, y neutropenias de origen periférico, que cursan con un aumento de su destrucción o de su consumo y se pueden presentar de forma aguda o crónica. A veces los pacientes son seguidos durante mucho tiempo antes que la causa de la neutropenia se haga evidente.

La mayoría de neutropenias agudas son **infecciosas**, principalmente por **virus**. Suelen resolverse en una semana, aunque a veces tardan más, y no se asocian en general a infecciones bacterianas importantes. Hay una larga lista de **fármacos** que también pueden producir neutropenia, que puede cursar con complicaciones infecciosas graves. La mayoría se resuelven en 1-2 semanas, pero a veces pueden tardar incluso años. Las **neutropenias congénitas** son poco frecuentes y debutan normalmente durante el primer año de vida con infecciones graves y recurrentes.

La **neutropenia autoinmune de la infancia**⁶ constituye la causa más frecuente de neutropenia crónica en niños pequeños, principalmente en menores de cuatro años. Suele debutar durante los dos primeros años de vida en forma de una neutropenia aislada, moderada o grave. Se asocia a infecciones leves y recurrentes generalmente cutáneas y respiratorias. En muchos pacientes se detectan anticuerpos antineutrófilo, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. La mayoría se resuelven de forma espontánea.

Linfocitopenia

Es la disminución en el recuento de linfocitos $< 1,0 \times 10^9/L$. La linfocitopenia relativa, que podemos encontrar

asociada a neutrofilia, es más frecuente que la linfocitopenia absoluta. Pueden ser congénitas (**inmunodeficiencia congénita**), que son poco frecuentes, o adquiridas por **infecciones virales** o **fármacos**.

Monocitopenia, eosinopenia y basofilia

Es la disminución en el número de monocitos, eosinófilos y basófilos, respectivamente. Debido a que estas células circulan en sangre periférica en escaso número, estas alteraciones son difíciles de detectar y muchas veces pasan desapercibidas. De todas maneras no producen ningún efecto adverso y no tienen significado clínico.

ALTERACIONES DE LAS PLAQUETAS^{1,7-11}

El recuento plaquetar en niños es igual que en adultos: $150-450 \times 10^9/L$ y las alteraciones en su número son frecuentes en pediatría. También podemos detectar alteraciones en el **volumen plaquetar medio (VPM)** que pueden ayudarnos a orientar la etiología de la alteración. El valor normal del VPM es de 6 - 9 fL. Estará aumentado cuando hay plaquetas jóvenes (**trombocitopenias inmunes**) o en algunas trombopatías (**síndrome de Bernard-Soulier**) y característicamente disminuido en alguna trombocitopenia congénita (**síndrome de Wiskott-Aldrich**).

Trombocitopenias

Es el recuento de plaquetas $< 150 \times 10^9/L$. Debemos descartar agregados plaquetares o plaquetas gigantes así como una "pseudotrombocitopenia EDTA dependiente": aglutinación plaquetaria "in vitro" debido al anticoagulante EDTA. Para descartar esta entidad hay que repetir el recuento utilizando otro antiagregante, como el citrato.

La clínica dependerá de la cifra de plaquetas y se trata principalmente de hemorragias mucocutáneas. Cuando las plaquetas son $< 20 \times 10^9/L$ pueden presentar hemorragias espontáneas, pero si las plaquetas son $> 50-60 \times 10^9/L$ suelen ser asintomáticas y hacerse solo evidentes

después de traumatismos o durante intervenciones quirúrgicas. Según el mecanismo de producción se clasifican en trombocitopenias centrales, por disminución de producción de plaquetas, y periféricas, por aumento de destrucción o consumo plaquetar.

Las causas de trombocitopenia en niños son múltiples. Las **infecciones virales** son una de las causas más frecuentes de trombocitopenia leve-moderada transitoria. Suelen tener una recuperación espontánea y rápida. Algunos **fármacos** se han relacionado también con trombocitopenia principalmente heparina, quinidina, y la mayoría de anticonvulsivantes.

La **púrpura trombocitopénica inmune (PTI)**⁹⁻¹⁰ es la patología hemorrágica adquirida más frecuente en la infancia y la causa más frecuente de trombocitopenia en niños aparentemente sanos. Se produce por autoanticuerpos antiplaquetares, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. A menudo existe el antecedente de una infección vírica o inmunización previa. Las formas agudas (80-90%) son más frecuentes en niños de 2-4 años. Los niños mayores suelen evolucionar de forma crónica (≥ 12 meses) y hay que descartar otros procesos asociados como enfermedades sistémicas autoinmunes. El tratamiento se basa en corticoides, inmunoglobulinas e inmunoglobulina anti-D. En las formas crónicas puede estar indicada la esplenectomía y/o el rituximab. Los niños con PTI deben evitar traumatismos, inyecciones intramusculares y fármacos como ácido acetilsalicílico (AAS) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). La mayoría remiten de forma espontánea, a veces años después del diagnóstico.

Los niños con trombocitopenia no etiquetada o con PTI crónica deben ser remitidos al hematólogo para su diagnóstico y tratamiento. Esto será importante principalmente si el paciente debe someterse a una intervención quirúrgica.

Trombocitosis¹¹

Es el aumento en el número de plaquetas circulantes. Según la literatura pediátrica la definición de trombocitosis es muy amplia: en general consideraremos trombocitosis

a una cifra de plaquetas $> 450 \times 10^9/L$, aunque algunos autores no la consideran hasta plaquetas $> 1.000 \times 10^9/L$. Cuando son $> 600 \times 10^9/L$ de forma mantenida, se debe iniciar un estudio diagnóstico.

Un tercio de las plaquetas son secuestradas por el bazo pudiendo ser liberadas en situación de estrés hemostático. Los pacientes con asplenia funcional o esplenectomía tienen una trombocitosis relativa ya que el número de plaquetas circulantes está aumentado, mientras que el número total de plaquetas es normal.

Las trombocitosis pueden ser primarias, por proliferación de los megacariocitos, o secundarias a muchas otras enfermedades y condiciones. Estas son las más frecuentes en niños. La mayoría son trombocitosis secundarias a **infecciones** o asociadas a **ferropenia**, pero hay que tener en cuenta también las secundarias a **fármacos**, **enfermedades inflamatorias** o **hemorragia aguda**. Son leves, transitorias, y no se relacionan habitualmente con complicaciones trombóticas. En los procesos inflamatorios a menudo sigue un curso paralelo a la actividad de la enfermedad. En general no está indicado realizar tratamiento profiláctico con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetar, a pesar de que la cifra de plaquetas sea $> 1.000 \times 10^9/L$. Solo estará indicado el tratamiento en el **síndrome de Kawasaki** o en el caso que exista algún factor añadido que aumente el riesgo de trombosis.

La **trombocitosis primaria o esencial** es muy poco frecuente en niños. Se trata de un trastorno mieloproliferativo que afecta la célula madre pluripotencial, pero donde predomina la afectación de la serie megacariocítica. Las plaquetas habitualmente son $> 1.000 \times 10^9/L$ de forma persistente, son dismórficas y pueden ser funcionalmente anómalas. En niños hay más incidencia de formas familiares que parecen tener mejor pronóstico.

ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN¹²⁻¹⁵

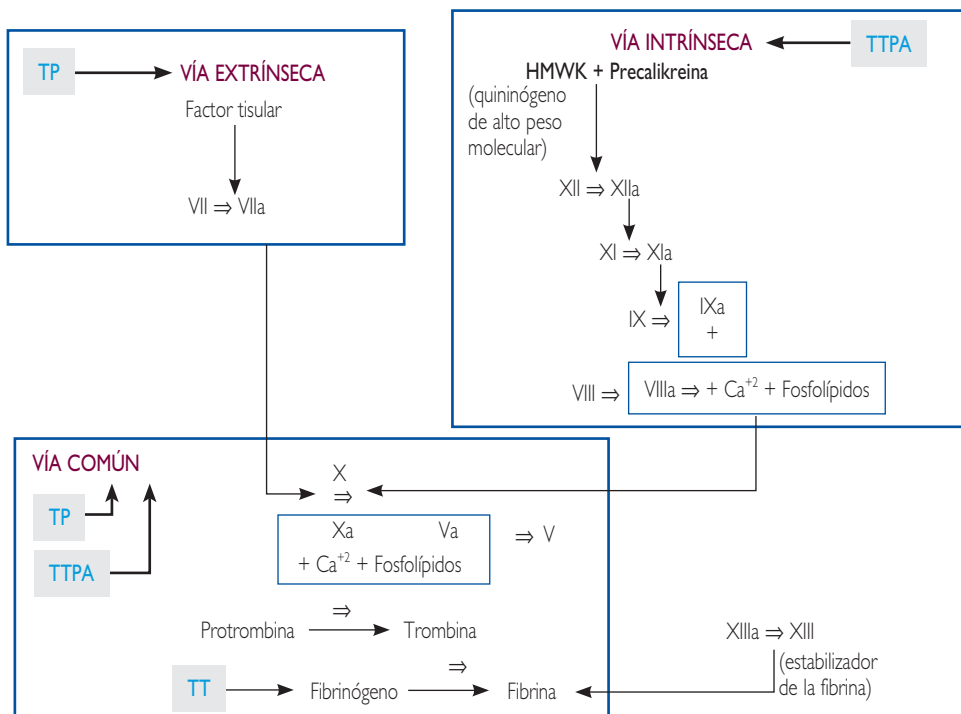
Los procesos de hemostasia y coagulación son procesos dinámicos y complejos destinados a evitar hemorragias excesivas después de una lesión tisular. En ellos intervie-

nen el endotelio vascular; las plaquetas y distintas proteínas plasmáticas (factores de la coagulación) que se activan de forma secuencial. El sistema fibrinolítico reacciona de forma coordinada para hacer que el trombo quede localizado solo en el sitio de la lesión. Clásicamente el conjunto de reacciones y activaciones de los factores de la coagulación se ha interpretado como una cascada en donde se distinguían tres vías: extrínseca, intrínseca y una final común (figura 2). Actualmente se considera que estas vías no son independientes pero se sigue utilizando esta nomenclatura para interpretar las pruebas de coagulación e identificar defectos en la coagulación.

Los trastornos de la coagulación aparecen cuando se altera cualquiera de las partes que intervienen en estos procesos. Las alteraciones de los vasos sanguíneos, de las plaquetas y defectos del factor Von Willebrand (FVW) son responsables de trastornos de la hemostasia primaria

y se manifiestan principalmente como hemorragias cutáneas (petequias, equimosis, púrpura, telangiectasias) y mucosas (epistaxis, gingivorragias, hipermenorrea). El resto de factores de la coagulación intervienen en la hemostasia secundaria y sus déficits son responsables de diversas coagulopatías que se manifiestan más con hematomas musculoesqueléticos y hemorragias intracavitarias. La mayoría de estos trastornos son adquiridos, como las PTI y los déficits de factores secundarios a déficit de vitamina K, pero se han descrito también déficits congénitos de todos los factores de la coagulación. Entre los trastornos hemorrágicos hereditarios el más frecuente es la enfermedad de Von Willebrand (VW), seguido de la hemofilia A (déficit de factor VIII) y la hemofilia B (déficit de factor IX). Estas entidades se manifiestan ya desde los primeros meses de vida, si el déficit es grave. El resto de coagulopatías con significado clínico son mucho menos frecuentes.

Figura 2. Modelo clásico de activación de la coagulación: vías intrínseca, extrínseca y común. Este modelo es útil para la interpretación de las pruebas básicas de la coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y tiempo de trombina (TT).



En los pacientes que consultan por posibles trastornos de la coagulación debemos valorar en primer lugar antecedentes personales hemorrágicos e historia familiar de coagulopatías además de realizar una minuciosa exploración física. Esto resultará de gran ayuda para un primer enfoque diagnóstico además de ayudarnos a decidir que pacientes requerirán más estudios de laboratorio. Disponemos de una serie de pruebas de primera línea para orientar inicialmente el diagnóstico (figura 3) y que son capaces de detectar más del 95% de los déficits graves, pero solamente entre el 50-75% de los leves. Entre estas, además del **recuento plaquetar**, incluimos:

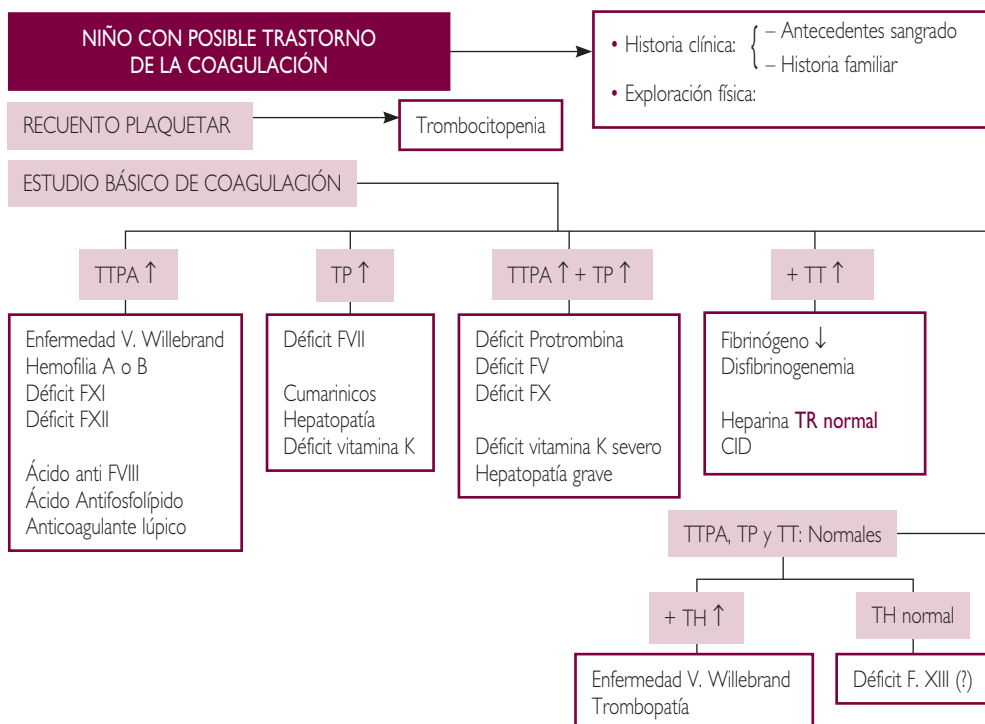
■ **Tiempo de hemorragia (TH):** mide la duración de una hemorragia provocada por una incisión superficial y por tanto valora el funcionamiento de la hemostasia primaria. Se encuentra alargado cuando existe una alteración numérica o funcional de las plaquetas o ante déficits de FVW. Actualmente tiende a ser sustituido por el tiempo de obturación,

que se mide con el **analyzer de función plaquetaria PFA-100**. Tiene el mismo valor que el TH pero es más sensible y fiable y fácil de realizar, aunque puede ser normal en formas leves de enfermedad de VV.

■ **Tiempo de cefalina activada (TCA) o de trombo-plastina parcial activada (TTPA):** se utiliza para la valoración de la vía intrínseca, aunque engloba además la vía común. Las causas más importantes de alargamiento son:

- Anomalías hereditarias o adquiridas de la vía intrínseca: déficit de FVIII (hemofilia A), enfermedad de VV, déficit de FIX, FXI o FXII, déficit de caliceína o de quinógenos de alto peso molecular.
- Anomalías hereditarias o adquiridas de la vía común: déficit de FX o FV, déficit de protrombina, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de los trastornos de la coagulación.



- Inhibidores de la coagulación: anticoagulantes circulantes, autoanticuerpos específicos (inhibidores de determinados factores de la coagulación) y no específicos (anticuerpos antifosfolípido), presencia de heparina.

Un TTPA alargado no siempre indica la existencia de un trastorno hemorrágico, sino que puede asociarse a un mayor riesgo de trombosis (anticoagulante lúpico) o carecer de implicaciones trombóticas o hemorrágicas (déficit de calicreína, quininógeno de alto peso molecular y FXII).

- **Tiempo de protrombina (TP), INR o tiempo de Quick (TQ):** valora la vía extrínseca, aunque también engloba la vía común. Las causas más importantes de alargamiento son:

- Déficits hereditarios de FVII, FX, FV, protrombina o fibrinógeno.
- Déficits adquiridos: enfermedades hepáticas (FVII, FX, FII, FV y fibrinógeno), déficit de vitamina K (FVII, FX, FII y FIX).
- Inhibidores de la vía extrínseca: anticoagulantes circulantes, tratamiento con anticoagulantes orales.

El TTPA y el TP se encuentran elevados de forma simultánea en los déficits hereditarios de los factores de vía común: FV, FX, protrombina, fibrinógeno y disfibrinogenemias. También por déficits adquiridos en niños con hepatopatías, coagulación intravascular diseminada (CID) o déficit importante de vitamina K. Los recién nacidos presentan un leve alargamiento de los TP y TTPA de forma fisiológica y en relación con unos niveles bajos de los factores de coagulación vitamina K-dependientes después de su nacimiento. Estos suelen alcanzar los valores de los adultos hacia los 6 meses de edad.

Ambos tiempos permiten detectar la mayor parte de los trastornos hemorrágicos producidos por defectos de los factores de la coagulación. Únicamente el FXIII no es explorado por ninguna de las pruebas de coagulación

disponible y requiere su determinación directa para descartar su déficit.

- **Tiempo de trombina (TT):** valora la fase final de la coagulación, la transformación de fibrinógeno en fibrina. Las causas más importantes de alargamiento son:

- Déficit de fibrinógeno o disfibrinogenemia.
- Presencia de heparina, CID por aumento de productos de degradación del fibrinógeno (PDF).

- **Tiempo de reptilase (TR):** se encuentra alargado cuando los niveles de fibrinógeno son bajos, pero no por heparina. Útil para diferenciar cuando un TT alargado es debido a presencia de heparina (TR normal).

- **Dímero D:** demuestra la presencia de productos de degradación del fibrinógeno. Aumentan en estados de hiperactivación de la coagulación como CID, tromboembolismos, hiperfibrinolisis.

Cuando detectamos alguna alteración de estas pruebas debemos descartar ingesta de fármacos que puedan interferir en los resultados (AAS u otros AINES) y valorar repetir el estudio en un tiempo prudencial para descartar trastornos transitorios o falsos positivos.

Si confirmamos la anomalía de alguna de ellas o en el caso de clínica hemorrágica persistente, a pesar de normalidad en las pruebas iniciales, hay que realizar pruebas de laboratorio específicas para determinar la causa: dosificación de factores de la coagulación, determinación de niveles antigénicos del FVW y de su actividad, detección de inhibidores o autoanticuerpos contra factores y test de agregación plaquetar. En laboratorios de biología molecular se puede caracterizar la alteración genética responsable de estos trastornos.

Finalmente es importante recordar que los resultados normales de TP y TTPA no excluyen las deficiencias leves de los factores de coagulación, incluyendo FVIII y FIX. Por

lo tanto, si la sospecha de un trastorno de la coagulación es alta, la hemofilia A, B y enfermedad de VV leves deben ser excluidos, así como el déficit de FXIII, trastornos fibrinolíticos y deficiencia de vitamina C. En pacientes con problemas hemorrágicos en los cuales todos estos estudios son normales, debemos de tener en mente la posibilidad de patología vascular hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler, síndrome de Ehlers-Danlos, etc.) o adquirida (púrpura de Schönlein-Henoch).

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz de Heredia C, Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. *An Pediatr Contin.* 2004;2:291-6.
2. Scott JP. Hematología. En: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson. *Compendio de Pediatría*. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p.667-709.
3. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 Years of Age). *Pediatrics.* 2010;126:1040-50.
4. Torrent M, Badell I, Lopez E. Neutropenias. *An Pediatr Contin.* 2006;4:31-40.
5. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Faruggia P, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57:10-7.
6. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:208-14.
7. Badell I, Torrent M, López E. Alteraciones plaquetarias: trombopenias y trombocitosis. *An Pediatr Contin.* 2006;4:24-30.
8. Israels SJ, Kahr WH, Blanchette VS, Luban NL, Rivard GE, Rand ML. Platelet disorders in children: A diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(6):975-83.
9. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207.
10. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168-86.
11. Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *British J Haematol.* 2010;149:352-75.
12. Amigo Bello MC. Fisiopatología y trastornos de la coagulación. *Pediatr Integral* 2008;XII(5):469-80.
13. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:816-20.
14. Van Ommen CH, Peters M. Clinical practice. The bleeding child. Part I: Primary hemostatic disorders. *Eur J Pediatr.* 2011 July 29 [Epub ahead of print]. [Fecha de acceso 14 dic 2011]. Disponible en <http://www.springerlink.com/content/0r02744357113m6l/fulltext.pdf>
15. Van Herrewegen F, Meijers JC, Peters M, Van Ommen CH. Clinical practice. The bleeding child. Part II: Disorders of secondary hemostasis and fibrinolysis. *Eur J Pediatr.* 2011 Sep 17 [Epub ahead of print]. [Fecha de acceso 14 dic 2011]. Disponible en <http://www.springerlink.com/content/cu61651078720371/fulltext.pdf>