



Viernes 15 de febrero de 2019

Taller:

Hematología práctica: interpretación del hemograma y del estudio de coagulación

Moderadora:

Begoña Rodríguez-Moldes Vázquez

Pediatra. CS Alamin. Guadalajara.

Comité Organizador del Congreso

Actualización en Pediatría de AEPap.

Ponentes/monitores:

■ **Elena Cela de Julián**

Servicio de Pediatría. Sección de Hematología y Oncología Pediátricas. Hospital Materno-Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

■ **Jorge Huerta Aragonés**

Servicio de Pediatría. Sección de Hematología y Oncología Pediátricas. Hospital Materno-Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Textos disponibles en

www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Huerta Aragonés J, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 507-528.



Comisión de Formación Continuada
de los Profesiones Sanitarios de
la Comunidad de Madrid

Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación

Jorge Huerta Aragonés

Servicio de Pediatría. Sección de Hematología y Oncología

Pediátricas. Hospital Materno-Infantil.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

jorge.huerta@salud.madrid.org

Elena Cela de Julián

Servicio de Pediatría. Sección de Hematología y Oncología

Pediátricas. Hospital Materno-Infantil. Hospital General

Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

El hemograma y las pruebas básicas de hemostasia son estudios sencillos, pero aportan una gran cantidad de información sobre el estado de salud de nuestros pacientes. Por este motivo son empleados en la rutina diaria del pediatra de Atención Primaria y Hospitalaria. Es esencial realizar una adecuada indicación de estas pruebas (basada en la historia clínica y los hallazgos exploratorios), para poder hacer una adecuada interpretación de las mismas. Asimismo, existen una serie de variables preanalíticas que debemos considerar antes de extraer conclusiones del propio análisis para considerar que este es fiable. La mayoría de las veces, las alteraciones observadas en el hemograma o en las pruebas de coagulación se deben a patologías habituales del niño, leves y cuyo manejo puede hacerse excelentemente por el pediatra de Atención Primaria, pero es esencial reconocer aquellos pacientes con signos de alarma clínicos o analíticos que necesitan derivación preferente o urgente a un centro especializado en Oncología y Hematología Pediátrica, así como identificar los hallazgos que precisan seguimiento hospitalario. A continuación, se hará una exposición sintética de la interpretación de la hematimetría y los estudios de hemostasia básica, lo cual se desarrollará más extensamente durante el taller.

INTRODUCCIÓN

El hemograma es una de las pruebas diagnósticas más utilizadas en la práctica médica habitual. Los actuales analizadores automáticos permiten determinar con un grado elevado de fiabilidad, rapidez y un bajo coste los principales parámetros hematológicos en sangre periférica, aportando una valiosa información acerca de las tres series hemáticas (glóbulos rojos, blancos y plaquetas). Sin embargo, el hemograma manual es insustituible para detectar buena parte de las alteraciones morfológicas.

Las anomalías en los estudios hematimétricos deben interpretarse adecuadamente para establecer su valor, indicar nuevas pruebas complementarias si es preciso y derivar al paciente al hematólogo con mayor o menor rapidez¹. Con frecuencia se utilizan como un método general de cribado de la salud del paciente, pero fuera de un contexto clínico específico el hemograma puede ser difícil de interpretar. Por ello, es fundamental hacer una buena indicación de estos estudios.

CONSIDERACIONES PREVIAS ANTES DE INTERPRETAR UN HEMOGRAMA

Cuando revisemos un hemograma debemos considerar que los valores de referencia pediátricos son diferentes de

los del adulto y que variarán según la edad y el sexo. Debe considerarse, asimismo, que los rangos de referencia incluyen al 95% de la población "normal", es decir, la media poblacional ± 2 desviaciones estándar (DE) (Tabla 1)¹. Valores fuera de este rango no siempre implican patología.

Por lo tanto, es esencial valorar los datos obtenidos a través de una adecuada **anamnesis** y una minuciosa **exploración clínica** del paciente. Si existen claras discrepancias con los parámetros analíticos, es recomendable repetir el estudio antes realizar pruebas complementarias más complejas y derivar al paciente al hematólogo. Debemos tener en cuenta, que al igual que ocurre con cualquier estudio diagnóstico, es fundamental el contexto preanalítico y la rigurosidad en los procedimientos de extracción y manipulación de la muestra para que los resultados obtenidos puedan ser fiables. Las variables técnicas y las relacionadas con el paciente se desarrollarán extensamente en el taller¹⁻³.

ALTERACIONES DE LA SERIE ROJA (HEMATÍES)

En primer lugar, nos vamos a referir a los diferentes parámetros que estudian a los hematíes. Es fundamental realizar una valoración estructurada del hemograma, interpretándolo en su totalidad, considerando el contexto clínico y la edad del paciente (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de referencia del hemograma pediátrico por edad [datos obtenidos de múltiples fuentes]. Se representa en la gráfica la evolución de las cifras de hemoglobina en niños a término y pretérmino durante los primeros meses de vida

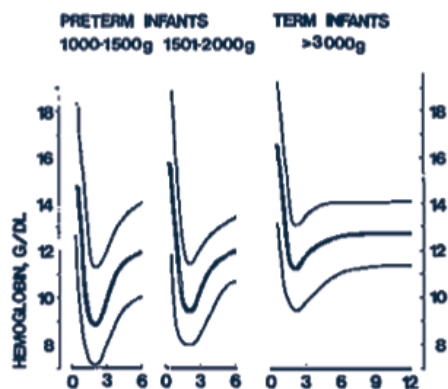
Valores normales de la serie roja en función de la edad y el sexo

Edad	Hemoglobina		Hematocrito		Hematíes		VCM		HCM		CHCM		Reticulocitos	
	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE
Parto	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30	3,2	1,8
1-3 d	18,5	14,5	55	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29	3,0	1,5
1 sem	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28	0,5	0,1
2 sem	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28	0,5	0,2
1 mes	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29	0,8	0,4
2 mes	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29	1,6	0,9
3-6 m	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30	0,7	0,4
0,5-2 a	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30	1,0	0,2
2-6 a	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31	1,0	0,2
6-12 a	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31	1,0	0,2
12-18 a mujer	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31	1,0	0,2
12-18 a varón	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31	1,0	0,2
18-49 a mujer	14,0	12,0	41	36	4,6	4,0	90	80	30	26	34	31	1,0	0,2
18-49 a varón	15,5	13,5	47	41	5,2	4,5	90	80	30	26	34	31	1,0	0,2

Continúa en pág. siguiente ►

◀ Continuación de pág. anterior

Valores normales de leucocitos en función de la edad



Fuente: Dallman PR. Anemia of prematurity. Annu Rev Med. 1981;32:143-60.

Valores normales de leucocitos en función de la edad (valores absolutos en $\times 10^3/\mu\text{l}$)

Edad	Total		Neutrófilos			Linfocitos			Monocitos		Eosinófilos	
	Media	Rango	Media	Rango	%	Media	Rango	%	Media	%	Media	%
RN	-	9-30	-	6-26	41-81	-	2-11	26-36	-	-	-	-
12 h	-	-	11	7,8-14,5	-	4,2	2,0-7,3	-	0,6	-	0,1	-
24 h	-	-	9	7,0-12,0	-	4,2	2,0-7,3	-	0,6	-	0,1	-
4-7 días	-	5-21	-	1,5-15	30-60	-	2-17	31-51	-	-	-	-
1-2 sem	-	5-20	-	1,0-10	22-55	-	2-17	33-63	-	-	-	-
4-8 sem	-	6-18	-	1,2-7,5	20-50	-	3,0-13,5	41-71	-	-	-	-
2-6 meses	-	5,5-18	-	1,0-8,5	20-50	-	4,0-10,5	44-74	-	-	-	-
6-12 meses	11,9	6,0-17,5	3,8	1,0-8,5	15-45	7,3	4,0-13,5	47-77	0,6	5	0,3	3
1 año	11,4	6,0-17,5	3,5	1,5-8,5	15-45	7,0	4,0-10,5	44-74	0,6	5	0,3	3
2 años	10,6	6,0-17,0	3,5	1,5-8,5	15-45	6,3	3,0-9,5	44-74	0,5	5	0,3	3
4 años	9,1	5,5-15,5	3,8	1,5-8,5	25-57	4,5	2,0-8,0	35-65	0,5	5	0,3	3
6 años	8,5	5,0-14,5	4,3	1,5-8,0	38-68	3,5	1,5-7,0	25-54	0,4	5	0,2	3
8 años	8,3	4,5-13,5	4,4	1,5-8,0	38-68	3,3	1,5-6,8	25-54	0,4	4	0,2	2
10 años	8,1	4,5-13,5	4,4	1,8-8,0	40-70	3,1	1,5-6,5	28-48	0,4	4	0,2	2
11-15 años	7,8	4,5-13,0	4,4	1,8-8,0	40-70	2,8	1,5-5,2	28-48	0,4	5	0,2	3
15-20 años	7,4	4,5-11	4,4	1,8-7,7	42-72	2,5	1,5-4,8	25-45	0,3	4	0,2	3

Valores normales de plaquetas en función de la edad

	Neonatos	Primer mes	Lactantes	Niños mayores
Plaquetas (n.º/ μl)	100 000-470 000	200 000-450 000	200 000-400 000	150 000-400 000

Parámetros e índices de Wintrobe

- **Número de hematíes (por unidad de volumen).** No es fiable para el diagnóstico de anemia. En general se observa disminuido en caso de anemia y elevado en algunas talasemias o en la policitemia.
- **Concentración de hemoglobina (Hb, g/dl).** Es el parámetro que mejor define la anemia⁴. Puede calcularse multiplicando el número de hematíes (normocíticos, normocrómicos) $\times 3$. Debe tenerse en cuenta el volumen plasmático (puede existir hemodilución o hemoconcentración).
- **Hematocrito (Hto, %).** Es el volumen que ocupan los hematíes respecto al total de sangre. Puede calcularse multiplicando la [Hb] $\times 3$. La interpretación de sus variaciones es similar a la Hb. Hay que diferenciar el hematocrito manual, obtenido de la centrifugación de una columna de sangre (sobreestima en $\pm 3\%$ el valor real), del obtenido mediante cálculos en el analizador automático².
- **Volumen corpuscular medio (VCM, fl).** Representa la media del volumen de los hematíes. Equivale al $\text{Hto} [\%] \times 1000 / \text{eritrocitos} [\times 10^9 / \text{l}]^{4,5}$. Diferencia entre anemias normocíticas, microcíticas (VCM bajo, < -2 DE) o macrocíticas (VCM elevado, $> +2$ DE). Como aproximación, en niños de 2-10 años el límite inferior sería $= 70 + \text{edad (años)}$ y el límite superior (en > 6 meses) $= 84 + 0,6 \times \text{año (máximo } 96 \text{ fl)}^2$. La microcitosis es la alteración más frecuentemente encontrada en el hemograma pediátrico¹.
- **Hemoglobina corpuscular media (HCM, pg).** Informa del contenido medio de Hb de cada hematíe. Es la $\text{Hb} [\text{g/dl}] / \text{eritrocitos} [\times 10^{12} / \text{l}]^4$. Puede estar disminuido (hipocromía) o aumentado (hipercromía) y en general se correlaciona con el VCM (está disminuido en las anemias microcíticas y elevado en las macrocíticas)³.
- **Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM, g/dl).** Es la $\text{Hb} [\text{g/l}] / \text{Hto} [\%]^{2,4}$. Se encuentra elevado cuando hay deshidratación eri-

trocitaria, como en la esferocitosis hereditaria o la drepanocitosis. Puede estar disminuida en la anemia ferropénica².

- **Amplitud de la distribución eritrocitaria (RDW o ADE, %).** Se calcula como la $\text{DE} \times 100$ (valor promedio)/VCM. Informa del grado de dispersión de la población eritrocitaria, valorando la *anisocitosis* (eritrocitos anormales de diferente tamaño)². Se encuentra elevado ($> 15\%$) en anemias carenciales (ferropénica, déficit B_9 o B_{12}) y es normal o está mínimamente elevado en las talasemias¹. Es habitual encontrarlo elevado en anemias hiperregenerativas (policromasia), por el mayor tamaño de las formas inmaduras de los hematíes.
- **Recuento de reticulocitos (valores absolutos, %).** Su valor está referido a una concentración normal de eritrocitos y no tiene en cuenta la salida prematura de reticulocitos desde la médula ósea, como sucede en la anemia debido al estímulo eritropoyético compensador. Disminuye el periodo de maduración intramedular y se alarga en sangre periférica (por ello, debe “corregirse” esta desviación para evitar una falsa imagen de aumento de la capacidad regenerativa de la médula ósea)⁶. El índice reticulocitario corregido (IRC) se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{IRC} = \frac{\text{Reticulocitos (\%)} \times (\text{Hto paciente} / \text{Hto normal})}{d}$$

El factor de corrección (*d*) equivale a 1 básicamente y aumenta 0,5 cada vez que el hematocrito disminuye 10 puntos respecto al normal para la edad y sexo⁴. Según el recuento corregido de reticulocitos, las anemias se clasifican en regenerativas (IRC > 3) o arregenerativas (IRC < 2). El valor absoluto de los reticulocitos también es útil, siendo normal entre 25 000-75 000/ μl ($1 \pm 0,5\%$)⁵. Un recuento mayor de 100 000/ mm^3 está a favor de que la anemia sea regenerativa.

- **Cálculo de índices para discriminar entre ferropenia y beta-talasemia menor.** En general no permiten obviar el estudio del metabolismo del hierro

ni la cuantificación de hemoglobina A2, pero pueden dar una aproximación inicial con una buena especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP), así como una moderada sensibilidad (S) y valor predictivo negativo (VPN)⁶:

- Índice de Mentzer = $VCM / n.º \text{ de hematíes (en millones)}$. Beta-talasemia <13, ferropenia >13.
- Índice de England-Frazer = $VCM - n.º \text{ de hematíes (en millones)} - (5 \times Hb) - 3,4$. Beta-talasemia <0, ferropenia >0. Es el más específico.
- Índice de Green-King = $VCM^2 \times RDW / (Hb \times 100)$. Beta-talasemia <73, ferropenia >73.
- Índice RDW (RDWI) = $VCM \times RDW / n.º \text{ de hematíes}$. Beta-talasemia <220, ferropenia >200. Es el más sensible.

Anemia

Es el trastorno hematológico más frecuente en la edad pediátrica. Se define como la disminución de la Hb o Hto por debajo de -2 DE respecto a los valores de referencia para la edad y el sexo¹, aunque el número de hematíes sea normal o esté aumentado (p. ej. en talasemia minor)⁴. Los valores normales de eritrocitos y los índices eritrocitarios cambian desde el nacimiento hasta la vida adulta (Tabla 1). Al nacer se producen cambios bruscos en la fisiología del neonato (aumento brusco de la tensión de oxígeno respirado, marcada disminución de la actividad eritropoyética, rápida caída de la síntesis de hemoglobina⁷, vida media corta de los hematíes), con un nadir de la cifra de hemo-globina hacia los 2-3 meses (anemia fisiológica del lactante) y posteriormente un aumento progresivo durante la infancia hasta los valores del adulto⁴.

Las manifestaciones clínicas dependerán de la gravedad y de la velocidad de instauración (agudas, subagudas o crónicas): palidez, astenia, anorexia, irritabilidad, cefalea, taquicardia, aparición de soplo cardíaco, alteraciones tróficas de la piel-mucosas y retraso ponderoestatural¹. Los datos obtenidos en la anamnesis y en la exploración física son esenciales para hacer una

adecuada orientación inicial de la etiología de la anemia (Fig. 1), así como para indicar la necesidad de otros estudios. Los valores de corte para definir la gravedad de la anemia se publicaron por primera vez en 1968 por un grupo de estudio de la OMS sobre anemias nutricionales y han sufrido varias revisiones (Tabla 2)⁸.

Las enfermedades que pueden producir anemia en la infancia son múltiples y en muchas ocasiones, concomitantes (origen multifactorial). La causa más frecuente de anemia en los niños es la carencia de hierro, seguida de las infecciones agudas. Excepto en las anemias infecciosas, inflamatorias y nutricionales, que se corrigen tratando la causa primaria, en el resto se recomienda la valoración conjunta con el hematólogo pediátrico, en particular cuando son significativas o de causa incierta¹.

Las anemias se clasifican según el mecanismo de producción, pero en la práctica habitual es muy útil la clasificación en función del tamaño eritrocitario (VCM) (Tabla 3) y la capacidad regenerativa.

Anemias microcíticas

La **anemia ferropénica** es la causa más frecuente de anemia microcítica e hipocroma y suele acompañarse de anisocitosis (ADE elevado). En fases precoces cursa solo con microcitosis sin anemia, pero pueden encontrarse síntomas relacionados con la ferropenia. En estos casos se puede ampliar con un estudio del metabolismo del hierro (sideremia baja, transferrina elevada, índice de saturación de transferrina (IST) bajo, receptor soluble de transferrina elevado y ferritina baja). En general, una ferritina <12 mg/l es indicativa de ferropenia (debe considerarse, no obstante, la edad y sexo del paciente, así como el método de determinación de nuestro laboratorio), si bien un valor normal o aumentado no descarta el déficit (puede estar elevada como reactante de fase aguda). Por ello se recomienda solicitar el perfil férrico completo¹. Aunque en nuestro medio es raro, el escorbuto (carencia de vitamina C) y la deficiencia de vitamina A pueden presentarse como anemia ferropénica⁸.

El diagnóstico diferencial fundamental en la infancia debe hacerse con la **beta-talasemia minor** (rasgo beta-

Figura 1. Orientación diagnóstica de las anemias en función de la anamnesis y hallazgos en la exploración

Anamnesis	
Edad del paciente <ul style="list-style-type: none"> ■ Las hemoglobinopatías graves como la enfermedad de células falciformes y la β-talasemia mayor se manifiestan a partir de los 4-8 meses de vida (cuando comienza a desaparecer la Hb F) ■ Otras hemoglobinopatías como la α-talasemia mayor (enfermedad por Hb H β_4 o Hb de Bart γ_4) dan manifestaciones desde el periodo neonatal ■ Algunos trastornos congénitos como las membranopatías y los déficits enzimáticos pueden ser evidentes desde el nacimiento (anemia hemolítica con ictericia) ■ Las anemias hemolíticas inmunes pueden aparecer en periodo neonatal en caso de madre con anemia hemolítica autoinmune o por isoimmunización ■ La transfusión fetomaterna se manifiesta en periodo neonatal inmediato (test de Kleihauer-Betke positivo o detección de Hb F en la madre) 	Raza y origen geográfico <ul style="list-style-type: none"> ■ La β-talasemia es característica de la región mediterránea, Oriente medio, India y sudeste asiático ■ La α-talasemia es más frecuente en la raza negra y en sudeste asiático ■ La enfermedad de células falciformes y el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son más habituales en la raza negra ■ El área geográfica es fundamental, puesto que los valores de hemoglobina pueden variar si se vive a más de 1000 metros respecto al nivel del mar
	Antecedentes familiares <ul style="list-style-type: none"> ■ Los antecedentes de litiasis biliar o esplenectomía son indicativos de una anemia hemolítica crónica ■ Hijos de padres portadores o afectados de hemoglobinopatías (talasemia, enfermedad de células falciformes, otras)
	Sexo <p>El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa aparece en varones (herencia recesiva ligada al X), siendo las mujeres portadoras (nada o poco sintomáticas)</p>
Antecedentes personales <ul style="list-style-type: none"> ■ Ictericia neonatal en anemias hemolíticas congénitas ■ Pérdidas hemáticas recurrentes o crónicas (epistaxis, menstruaciones abundantes, sangrado digestivo) en anemia ferropénica ■ Ingesta de fármacos o exposición a tóxicos (fármacos oxidantes) en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ■ Antecedente de infección reciente ■ Antecedente de enfermedad crónica ■ Cuadro de malabsorción intestinal (anemia carencial) 	Antecedentes nutricionales <ul style="list-style-type: none"> ■ Lactantes alimentados a base de leche de vaca o lactancia materna exclusiva a partir de los 6 meses de vida pueden presentar anemia ferropénica ■ Antecedente de anemia perniciosa materna o vegetarianos estrictos pueden presentar anemias megaloblásticas por déficit de B_{12} ■ Niños alimentados a base de leche de cabra pueden presentar déficit de ácido fólico (B_9)
Exploración física <ul style="list-style-type: none"> ■ Ictericia en anemias hemolíticas ■ Esplenomegalia en anemias hemolíticas agudas o crónicas, incluyendo la enfermedad de células falciformes y la β-talasemia <i>mayor</i>, así como en síndromes linfoproliferativos ■ Adenopatías de localización o características patológicas en síndromes linfoproliferativos ■ Alteraciones fenotípicas en anemias hereditarias (por ejemplo, anemia de Fanconi) ■ Otros signos de citopenias (clínica hemorrágica cutáneo-mucosa o a otros niveles, mucositis, infecciones graves) pueden sugerir una hemopatía maligna o un síndrome de fallo medular congénito o adquirido 	

talasémico o heterocigoto). Cursa con anemia leve-moderada microcítica e hipocroma, microcitosis desproporcionada para el grado de anemia, sin anisocitosis y con pseudopoliglobulia (elevación del

número de hematíes asociado a una cifra baja de Hb)¹. Se puede hacer una aproximación diagnóstica mediante los índices de Mentzer, England-Frazer, Green-King o el RDW⁶. El metabolismo del hierro es normal (si no

Tabla 2. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia y su gravedad a nivel del mar y ajustes en función de la altitud sobre el mismo^B

Características	Anemia			
	Sin anemia (g/dl)	Leve (g/dl)	Moderada (g/dl)	Grave (g/dl)
Niños de 6 - 59 meses	≥11	10-10,9	7,9-9,9	≤7
Niños de 5 a 11 años	≥11,5	11-11,4	8-10,9	≤8
Niños de 12 a 14 años	≥12	11-11,9	8-10,9	≤8
Mujeres ≥ 15 años	≥12	11-11,9	8-10,9	≤8
Mujeres embarazadas	≥11	10-10,9	7-9,9	≤7
Varones ≥ 15 años	≥13	11-12,9	8-10,9	≤8

Debe considerarse que el término de anemia ferropénica leve es inadecuado, puesto que la carencia de hierro ya está avanzada cuando se detecta la anemia. La ferropenia puede tener consecuencias aun cuando no haya manifestaciones clínicas de anemia.

Variaciones en función de la altura

Altitud (metros sobre nivel del mar)	Ajustes de la Hb media (g/dl)
<1000	0
1000	-0,2
1500	-0,5
2000	-0,8
2500	-1,3
3000	-1,9
3500	-2,7
4000	-3,5
4500	-4,5

hay ferropenia concomitante, lo que sería independiente de la talasemia). Es frecuente el antecedente familiar de talasemia, si bien no todos los padres conocen ser portadores. En el estudio dirigido, encontramos elevación de Hb A2 (>3,5%) y discreta de Hb F (1-

10%). Es importante llegar al diagnóstico para evitar tratamientos inadecuados y realizar un correcto consejo genético y diagnóstico prenatal si existe riesgo en los progenitores. La **beta-talasemia mayor** se diagnostica durante la lactancia por una anemia grave microcítica hipocrómica hiperregenerativa o bien como hallazgo incidental en los programas de *screening* neonatal. Existen otros tipos de **síndromes talasémicos** (delta-beta talasemia, Hb Lepore, Hb E) cuyo estudio excede esta revisión.

En ocasiones se encuentra una microcitosis y una hipocromía leves, sin anemia (**alfa talasemia silente**) o leve (**alfa talasemia menor**), con ADE normal y pseudopoliglobulia. El metabolismo del hierro es normal. Como el caso anterior, puede desconocerse el antecedente familiar de rasgo alfa talasémico (en este caso particular, muchos padres tienen un VCM o HCM *borderline* y son asintomáticos). Las formas más graves (Hb H y Hb Bart) se diagnostican en periodo neonatal.

Otras causas más raras de anemia microcítica, en las que debemos pensar si existe una sospecha después de realizar la anamnesis y la historia clínica, son⁹:

- **Anemia de trastornos crónicos.** Complicación de procesos infecciosos o inflamatorios crónicos, procesos neoplásicos y situaciones de extenso daño tisular (por ejemplo, grandes quemados). Suele aparecer 1-2 meses después de iniciarse la causa. Se puede presentar como anemia microcítica e hipocrómica, pero más habitualmente normocítica y normocrómica. Los reticulocitos son normales o bajos. Es habitual encontrar elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR).

- **Intoxicación crónica por plomo (saturnismo).** Muy rara en nuestro medio. Debe considerarse en niños de zonas o países de riesgo. La sintomatología varía en función del grado de intoxicación, pero es sobre todo gastrointestinal y neurológica (alteraciones cognitivas y comportamentales, en ocasiones irreversibles, cefalea, letargo, convulsiones y coma).

Tabla 3. Clasificación de las anemias según el VCM y el recuento de reticulocitos

Tipo de anemia	Diagnóstico diferencial
Microcítica arregenerativa (VCM ↓, reticulocitos ↓)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anemia por déficit severo de hierro (ferropénica) ■ Anemia relacionada con procesos infecciosos agudos ■ Anemia inflamatoria crónica (anemia de trastornos crónicos) ■ Intoxicación por plomo ■ Anemias sideroblásticas
Microcítica regenerativa (VCM ↓, reticulocitos normales o ↑)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anemia por déficit leve de hierro o en tratamiento ■ Síndromes talasémicos
Normocítica arregenerativa (VCM normal, reticulocitos ↓)	<p>Asociada a otras citopenias:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Síndrome de fracaso medular congénito o adquirido ■ Infiltración medular neoplásica (hematológica o metástasis de tumores sólidos) o por enfermedades de depósito <p>No asociada a otras citopenias:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aplasia pura de serie roja (eritroblastopenia congénita o adquirida). P. ej. crisis eritroblastopénica por parvovirus B₁₉ en anemias hemolíticas. secundaria a fármacos (p. ej. carbamazepina) ■ Anemia diseritropoyética congénita tipo II ■ Anemia relacionada con procesos infecciosos ■ Anemia inflamatoria (fase inicial) ■ Anemia asociada a insuficiencia renal crónica ■ Anemia asociada a fármacos ■ Anemia carencial compensada (déficit de hierro + déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂)
Normocítica regenerativa (VCM normal, reticulocitos normales o ↑)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anemias hemolíticas: <ul style="list-style-type: none"> • Membranopatías (esferocitosis, eliptocitosis...) • Enzimopatías (déficit de G6PDH o de piruvato quinasa) • Anemia hemolítica autoinmune • Hemoglobinopatías (p. ej. enfermedad de células falciformes, hemoglobinas inestables) • Anemias microangiopáticas (SHU, PTT). • Hiperesplenismo ■ Anemia hemorrágica aguda
Macroscítica arregenerativa (VCM ↑, reticulocitos ↓)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anemias megaloblásticas (déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂) ■ Anemia aplásica o medular congénita (por ejemplo, Fanconi, Blackfan-Diamond) o adquirida ■ Anemia diseritropoyética congénita tipo I ■ Síndromes mielodisplásicos ■ Hepatopatía ■ Hipotiroidismo ■ Síndrome de Down
Macroscítica regenerativa (VCM ↑, reticulocitos normales o ↑)	Reticulocitosis intensa. especialmente en anemias hemolíticas o hemorragia

- **Anemia sideroblástica.** Extremadamente raras, de gravedad variable, se deben a trastornos hereditarios o adquiridos (fármacos, alcoholismo, mielodisplasia) que afectan a la síntesis del grupo hemo. Se observan hematíes microcíticos e hipocromos mezclados con normales. La sideremia y el IST están elevados. En la médula ósea se observan sideroblastos en anillo.

Anemias normocíticas

Son aquellas cuyo VCM se comprende entre la media poblacional ± 2 DE y se pueden subclasificar de entrada, según su índice reticulocitario corregido (IRC), en:

- **Regenerativas. IRC >3.** Aparecen después de una hemorragia aguda y en todas las entidades que producen una anemia hemolítica, en cuyo caso se observa un perfil clínico (palidez, ictericia, coluria, esplenomegalia) y analítico compatible con hemólisis (\uparrow bilirrubina indirecta, \uparrow LDH, \downarrow haptoglobina)¹. El diagnóstico diferencial precisa de la realización de otras pruebas complementarias (Coombs directo, frotis de sangre periférica, serologías...).
- **Arregenerativas.** Los reticulocitos no compensan el grado de anemia (IRC <2). En ausencia de otras citopenias, debemos pensar en causas infecciosas (a veces sí que asocian alguna más), inflamatorias (fase inicial) o en una anemia asociada a fármacos (efecto secundario), si existe además una anamnesis y exploración compatible. En caso de no se objetive causa, siempre habría que descartar una eritroblastopenia transitoria infantil o una aplasia pura de células rojas. No obstante, este tipo de anemias deben considerarse como potencialmente de riesgo, en particular en presencia de otras citopenias o de hallazgos patológicos en la exploración física (adenopatías, esplenomegalia), puesto que puede ser la forma de presentación de una aplasia medular (congénita o adquirida), de un síndrome linfo/mieloproliferativo, de una infiltración medular por un linfoma, un tumor sólido o una enfermedad de depósito¹. Estos pacientes deben ser derivados con premura para valoración por un hematólogo pediátrico.

Anemias macrocíticas

Se definen por presentar un VCM mayor de +2 DE para la edad. La causa más frecuente en la infancia es la anemia megaloblástica secundaria a déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico (B₉), que cursa con macrocitosis, anisocitosis y un patrón normo/hiporregenerativo (según la severidad de la deficiencia). Se ven macrocitos y ovalocitos en el frotis, así como hipersegmentación del núcleo de los neutrófilos⁵. En caso de deficiencia de fólico, hay que descartar un aporte dietético insuficiente (leche de cabra, leches evaporadas), un aumento de los requerimientos (hemólisis crónica), síndromes malabsortivos o consumo de fármacos que interfieren con su absorción (anticonvulsivantes) o actividad competitiva (cotrimoxazol, sulfamidas, metotrexato)¹. En caso de deficiencia de vitamina B₁₂, hay que pensar en un aporte dietético insuficiente en caso de niños veganos u ovolactovegetarianos estrictos. En ocasiones puede deberse a malabsorción intestinal secundaria a sobrecrecimiento bacteriano, parasitosis o anemia perniciosa secundaria a gastritis atrófica autoinmune. Un caso particular es la transmisión de anticuerpos maternos vía transplacentaria en neonatos, que puede producir cuadros graves de anemia, otras citopenias y alteración del desarrollo neurológico en los primeros meses de vida. Otra causa, muy infrecuente, es el déficit de transcobalamina II¹.

El estudio de este tipo de anemias debe incluir también las hormonas tiroideas, en particular ante síntomas o signos de hipotiroidismo. Otras causas como la hepatopatía o el alcoholismo crónico son raras en la edad pediátrica, pero pueden considerarse en caso de un contexto clínico adecuado.

Aunque son raras, debido a su gravedad debemos considerar siempre los síndromes de fallo medular, congénitos o adquiridos, dentro del diagnóstico diferencial, especialmente en el caso de anemias macrocíticas arregenerativas, sin anisocitosis significativa, con o sin otras citopenias acompañantes y en las que hemos descartado otras causas más habituales¹. En ocasiones, puede ser la forma de presentación inicial de un síndrome mielodisplásico. Por todo esto, estos pa-

cientes deben ser referidos de forma preferente para valoración por un hematólogo pediátrico, siendo obligado realizar un estudio citomorfológico en sangre periférica y médula ósea.

Si se observa un patrón hiperregenerativo (reticulocitos muy elevados) de la anemia macrocítica, en el contexto de una importante anisocitosis, debemos sospechar una anemia hemolítica (si existen datos clínicos y analíticos) o una hemorragia en fase de compensación.

Poliglobulia (policitemia)

Se define como el aumento del contenido de Hb o del número de eritrocitos totales, con valores por encima de +2 DE para la edad y sexo⁴. En Pediatría se observan habitualmente policitemias falsas (*relativas*) por disminución del volumen plasmático (hemoconcentración), en grandes quemados o deshidratados. Fuera del período neonatal se considera significativa una Hb >17 g/dl y un Hto >50-55%. Si el Hto es >65% existe un riesgo de síndrome de hiperviscosidad. Debemos distinguir¹:

- **Policitemias secundarias.** Son de largo las más frecuentes en Pediatría y se deben a un aumento del estímulo medular mediado por eritropoyetina (EPO), generalmente en situaciones de hipoxemia mantenida (cardiopatías congénitas cianosantes, neumopatía crónica, hábitat a grandes alturas, metahemoglobinemia, carboxihemoglobinemia, hemoglobinopatías de alta afinidad por el oxígeno), pero también por tumores secretores de EPO (tumores de fosa posterior², nefroblastoma, hemangioblastoma, hepatoma, feocromocitoma)⁴, enfermedades renales o por administración exógena de testosterona u hormona del crecimiento.
- **Policitemias primarias.** La policitemia vera es un trastorno mieloproliferativo extremadamente raro en la infancia. Cursa con Hb >20 g/dl y suele afectar otras series. La EPO está normal o baja. Existe también una policitemia o eritrocitosis benigna familiar, que cursa con similares cifras, pero es un trastorno benigno que no afecta a otras series y tiene una índole hereditaria.

Como hallazgo, en los síndromes talasémicos se presenta una pseudopoliglobulia con un número de eritrocitos elevado, con microcitosis y hemoglobina disminuida.

ALTERACIONES DE LA SERIE BLANCA (LEUCOCITOS)

Son las células encargadas de la defensa frente a agresiones externas, mediante mecanismos de fagocitosis (neutrófilos, monocitos) o en la respuesta inmune celular o humoral (linfocitos, células plasmáticas, monocitos y eosinófilos)⁴.

El hemograma nos ofrece una información fundamentalmente cuantitativa acerca de:

- **Recuento total de leucocitos** (número por unidad de volumen, generalmente μl).
- **Fórmula leucocitaria** (porcentaje y valor absoluto de cada célula por μl).
- **Desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria**, si >3-5% de formas inmaduras o jóvenes del neutrófilo (cayados, metamielocitos, mielocitos), lo que puede observarse en infecciones graves, síndromes mieloproliferativos o invasión de la médula ósea¹ y que no debe ser confundido con la neutrofilia (elevación de neutrófilos maduros).
- **Large unstained cells (LUC).** Linfocitos grandes hiperactivos (normal $\leq 4\%$), incluyen todas las células patológicas grandes sin actividad peroxidasa, como pueden ser los blastos o los linfocitos activados. Su elevación obliga a la revisión citomorfológica del frotis de sangre periférica¹.

Un hábito importante a la hora de interpretar la serie blanca es encuadrar los hallazgos en el contexto clínico y la exploración del paciente y considerar los valores absolutos más que los relativos (por ejemplo, un porcentaje de neutrófilos del 10% no puede etiquetarse de entrada como una neutropenia, puesto que lo sería en caso de que el paciente tenga 5000 leucocitos/ μl totales, pero no en otro con 25 000/ μl).

Alteraciones cuantitativas por exceso

- **Neutrofilia.** El hemograma solo refleja la cifra de neutrófilos circulantes (<50% del total), pero no los que están adheridos al endotelio vascular y son movilizados por gran número de estímulos. Un caso típico son las situaciones de estrés (emocional, metabólico, hemorragia aguda, dolor, cirugía o ejercicio intenso), que pueden provocar una neutrofilia leve, reactiva y pasajera, sin desviación izquierda. Puede aparecer en relación con fármacos [corticoides, factor estimulante de colonias granulopoyéticas (G-CSF), beta-agonistas]. En las infecciones bacterianas se observa neutrofilia, desviación izquierda y granulación tóxica en casos graves. También puede observarse en enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej. vasculitis o colagenosis, generalmente con monocitosis acompañante), en grandes quemados u otras lesiones que cursen con lesión tisular. Otras causas menos frecuentes son los síndromes mieloproliferativos, la leucemia mieloide crónica, la infiltración por metástasis y la mielofibrosis, muy raras en la infancia y generalmente acompañadas de otros hallazgos clínicos o analíticos. Por último, puede observarse neutrofilia de causa congénita (neutrofilia crónica idiopática), asociada al déficit de moléculas de adhesión leucocitaria o en patologías que tienen afectación del endotelio vascular como la enfermedad de células falciformes¹². El incremento desproporcionado de leucocitos (>50 000/ μ l) con desviación izquierda se conoce como reacción leucemoide y puede observarse en algunas infecciones bacterianas (tos ferina), mononucleosis infecciosa, fase de recuperación de una agranulocitosis y tratamiento con G-CSF⁵ y neonatos pretérmino⁴. Obliga a descartar una leucemia mieloide mediante citomorfología de la sangre periférica (no blastos, sí granulación tóxica, cuerpos de Dohle, vacuolización neutrófilos) y ocasionalmente estudio de la médula ósea².
- **Linfocitosis.** La linfocitosis relativa es más frecuente que la absoluta, siendo la causa más frecuente una infección vírica, pero también infeccio-

nes bacterianas agudas (tos ferina), subagudas o crónicas (tuberculosis, brucelosis, fiebre tifoidea, rickettsiosis), enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas (enfermedad inflamatoria intestinal), postvacunación y como reacción a fármacos. Se pueden observar linfocitos atípicos en el frotis de sangre periférica en los síndromes mononucleósicos (VEB, CMV, toxoplasmosis) o en la tos ferina.¹ Nunca debemos perder de vista la posibilidad de que la linfocitosis se asocie al debut de una leucemia aguda linfoblástica⁴, en particular si hay otras citopenias o datos sugerentes en la anamnesis o en la exploración física: síndrome constitucional de curso insidioso, síndrome febril prolongado (más de dos semanas) o recurrente, linfadenopatías generalizadas, hepato-esplenomegalia, astenia, anorexia, pérdida de peso, irritabilidad, dolor óseo, impotencia funcional o alteraciones de la marcha, sin olvidar cambios bruscos de carácter o de comportamiento referidos por los padres¹⁰. En tal caso es obligado hacer un estudio del frotis de sangre periférica y de médula ósea.

- **Monocitosis.** Es el recuento de monocitos >1000/ μ l hasta los 2 años de edad y >800 / μ l posteriormente. Es un hallazgo poco frecuente y nada específico. Se puede observar en la fase de recuperación de una neutropenia, como signo precoz de resolución, en infecciones virales y crónicas (tuberculosis, brucelosis, listeriosis, paludismo, leishmaniosis, toxoplasmosis), pero también en enfermedades inflamatorias, hemopatías malignas (leucemias mieloides, linfomas, síndrome mielodisplásico, histiocitosis) y asociada a neutropenias crónicas¹.
- **Eosinofilia.** Puede ser leve (400-1500/ μ l), moderada (1500-5000/ μ l) o grave (>5000/ μ l). En nuestro medio, la causa más frecuente son los trastornos alérgicos (asma, rinitis, dermatitis atópica, urticaria, hipersensibilidad a alimentos o fármacos). En países en vías de desarrollo y a veces en nuestro ámbito (niño viajero, inmigrante o procedente de un entorno socio-sanitario deprimido, aunque no exclusivamente), han de considerarse las infecciones por parásitos (principalmente helmintos). El síndrome hipereosi-

nofílico, la eosinofilia asociada a vasculitis (enfermedad de Churg-Strauss) y las derivadas de trastornos hematológicos malignos (linfoma de Hodgkin, leucemia eosinofílica, mieloproliferativos crónicos) son entidades raras, pero deben ser tenidas en cuenta en un contexto clínico adecuado¹².

- Basofilia. Es el recuento de basófilos $>500/\mu\text{l}$. Está ligado a muchas situaciones patológicas, principalmente reacciones de hipersensibilidad a fármacos o alimentos, así como en urticaria aguda. Aunque raro, en caso de recuentos elevados, $>30\%$ de los leucocitos totales, debe descartarse una leucemia mieloide crónica¹.

Alteraciones cuantitativas por defecto

- Neutropenia. Es la disminución del número de neutrófilos circulantes por debajo de -2 DE para la edad del paciente (en general, $<1000/\mu\text{l}$ entre los 14 días y los 12 meses de vida, $<1500/\mu\text{l}$ en >12 meses). En pacientes de raza negra, los recuentos de neutrófilos son más bajos de forma fisiológica, entre $200-600/\mu\text{l}$ menos que los valores de referencia para caucásicos. Se clasifica en leve ($1000-1500/\mu\text{l}$), moderada ($500-1000/\mu\text{l}$), grave ($<500/\mu\text{l}$) y extrema ($<100/\mu\text{l}$). Estos pacientes tienen un riesgo elevado de infección, especialmente en las formas graves. Pueden ser primarias, con una producción disminuida de neutrófilos (neutropenia cíclica, inmunodeficiencias primarias, insuficiencia medular, síndrome de Kostmann, metabopatías) o secundarias (infecciones, medicamentos, inmunes, déficits nutricionales, infiltración tumoral medular, posquimioterapia o por hipersplenismo). La causa más frecuente de neutropenia aguda es infecciosa, de rápida resolución, no asociada a infecciones bacterianas importantes¹.
- Linfopenia. En general se considera cuando existe un recuento de linfocitos $<1000/\mu\text{l}$. El hallazgo de una linfopenia absoluta mantenida obliga a descartar una inmunodeficiencia congénita (primaria) o adquirida (SIDA-VIH), otras infecciones virales o bacterianas como salmonelosis o tuberculosis miliar, fármacos y exposición a radiación¹⁴.

- Monocitopenia, eosinopenia y basopenia. No tienen relevancia en la práctica clínica.

ALTERACIONES DE LA SERIE PLAQUETARIA

Las plaquetas tienen un papel fundamental en la hemostasia primaria y su recuento es similar a los adultos salvo en período neonatal (Tabla 1). Los parámetros más relevantes son:

- Recuento plaquetario. Es el número total por unidad de volumen de sangre (plaquetas $/\mu\text{l}$).
- Volumen plaquetar medio (VPM). Es normal entre 6-9 fl. Estará aumentado si hay plaquetas jóvenes (trombocitopenia inmune) o en algunas trombotopías (síndrome de Bernard-Soulier, May-Hegglin, macrotrombopenia familiar) y disminuido en el síndrome de Wiskott-Aldrich⁵.
- Plaquetocrito. Es el volumen ocupado por plaquetas sobre el total de sangre, en porcentaje.
- Amplitud de distribución plaquetaria (PDW). Mide las variaciones del tamaño plaquetario.
- Índice de masa plaquetaria (IMP). Es el resultado de multiplicar el VPM x plaquetocrito. En circunstancias normales, existe una relación inversa entre el tamaño y el número de plaquetas. En trombopenias periféricas, la trombopoyetina estimula la producción de plaquetas, que serán de tamaño grande en tanto persista la estimulación de los megacariocitos. Al contrario, en estados trombocitopénicos centrales se espera observar plaquetas pequeñas. El IMP podría tener utilidad en el manejo transfusional en neonatos, especialmente prematuros^{11,12}.

Trombocitopenia

Se define como el recuento plaquetario $<150\ 000/\mu\text{l}$, aunque muchos autores consideran más adecuada la cifra de $100\ 000/\mu\text{l}$. Siempre debe descartarse la presencia de plaquetas gigantes (que mantendrían un IMP

normal) y de agregados plaquetarios (falso resultado)¹. En el último caso es preciso descartar una pseudo-trombocitopenia, que es un fenómeno poco frecuente (0,09-1,9%), secundario a la agregación de plaquetas *in vitro* mediada por anticuerpos EDTA o citrato-dependientes. También se asocia a sepsis, fármacos, neoplasias y cirugía cardíaca³.

Las causas de trombopenia verdadera en niños son numerosas. Las infecciones virales son una de las causas más frecuentes, produciendo en general una disminución leve-moderada, autolimitada y de recuperación rápida. La utilización de determinados fármacos puede producir trombopenia como efecto secundario, principalmente la heparina, quinidina y la mayor parte de los anticonvulsivantes¹.

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es la patología hemorrágica adquirida más frecuente en la infancia, así como la causa más frecuente de trombocitopenia en niños previamente sanos. Puede ser desencadenada por procesos virales o vacunas. Estos niños no presentan datos de alarma en su anamnesis ni en la exploración física (no tienen adenopatías patológicas ni hepatoesplenomegalia), pero siempre se recomienda derivar para estudio por un hematólogo pediátrico ya que es un diagnóstico de exclusión y es obligado realizar un estudio citomorfológico de sangre periférica¹.

La presencia de trombopenia asociada a rasgos dismórficos o macrocitosis (VCM elevado), en particular en presencia de reticulocitopenia, debe obligarnos a descartar síndromes de fallo medular y otras entidades genéticas-sindrómicas. La presencia de otras citopenias o datos de alarma en la exploración física (adenopatías, megalias) requiere valoración urgente por un hematólogo pediátrico para descartar aplasia medular o hemopatías malignas. Un capítulo aparte merecen las trombopatías, que son un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con una alteración en la funcionalidad y de forma habitual en el recuento plaquetario, pudiendo observar alteraciones del VPM (elevado en el síndrome de Bernard-Soulier) o en el frotis de sangre periférica (plaquetas gigantes con inclusiones eosinofílicas, plaquetas grises...). En el contexto de una

trombocitopenia asociada a una anemia hemolítica con esquistocitos debemos sospechar microangiopatía (p. ej. un síndrome hemolítico urémico o una púrpura trombocitopénica trombótica).

Trombocitosis

Consiste en el aumento del número de plaquetas circulantes, pero no hay un claro consenso en la literatura pediátrica. En general, hay trombocitosis cuando la cifra de plaquetas es $>450\ 000/\mu\text{l}$. Una tercera parte de las plaquetas son sequestradas por el bazo, motivo por el cual existe una trombocitosis relativa en pacientes con asplenia funcional o esplenectomía¹.

En la edad pediátrica, las trombocitosis suelen ser secundarias a una gran variedad de procesos. Lo más frecuente es que las plaquetas estén elevadas por una infección (reactante de fase aguda) o asociadas a ferropenia. Hay que tener en cuenta otras causas como fármacos, enfermedades inflamatorias o hemorragia aguda. En estos casos, son leves, transitorias y no se asocian a fenómenos tromboembólicos¹. En general no está indicado el uso de antiagregantes salvo en enfermedad de Kawasaki o en caso de que existan factores de riesgo asociados.

La trombocitosis primaria (trombocitemia esencial) es extremadamente rara en niños. Se trata de un trastorno mieloproliferativo crónico que afecta a la célula madre pluripotencial pero que se manifiesta principalmente en la serie megacariocítica. Cursa con $>450\ 000$ plaquetas/ μl persistentemente (>6 meses), siendo dismórficas y funcionalmente anómalas. En niños también existen trombocitosis hereditarias, que no tienen un carácter mieloproliferativo y deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial: p. ej. mutaciones de la línea germinal del gen *THPO* (3q26.3-q27) o en el gen *MPL* (1p34).

ALTERACIÓN DE DOS O MÁS SERIES HEMATOLÓGICAS

La afección simultánea de dos (bicitopenia) o tres series (pancítopenia) ha de estudiarse con frecuencia mediante análisis del frotis de sangre periférica y de la médula

ósea. Su etiología puede ser central (aplasia medular, mielodisplasia, infiltración tumoral por una hemopatía maligna o un tumor sólido, mielofibrosis) o periférica (microangiopatía, citopenias inmunes, hiperesplenismo)⁴.

ALTERACIONES EN EL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA^{2,13}

No es parte de la evaluación del hemograma *per se* ni objeto de análisis en este texto, pero es una herramienta diagnóstica indispensable en la rutina hematológica. Aporta información específica e insustituible por técnicas automatizadas. En la **Fig. 2** se presenta una tabla resumen con los hallazgos más relevantes en el frotis y su interpretación para los interesados en ampliar información.

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE HEMOSTASIA

Introducción

La hemostasia es un conjunto de mecanismos fisiológicos que impiden que la sangre se extravase de nuestro sistema vascular, cuando este o los tejidos circundantes sufren una lesión. Históricamente se ha utilizado el modelo clásico, actualmente reconocido como una simplificación del modelo celular, pero muy útil para la interpretación de las pruebas de hemostasia (**Fig. 3**)^{14,15}.

Estudios de adhesión y agregación plaquetaria (hemostasia primaria)

El estudio de funcionalidad plaquetaria puede ser complejo y se realiza dentro el ámbito hospitalario, por lo que simplemente vamos a describir sucintamente algunas técnicas¹⁶:

- **Hemograma.** Se analiza el recuento plaquetario (descarta trombopenia), VPM (bajo en el Wiskott-Aldrich, elevado en Bernard-Soulier y en trombopenias periféricas) y plaquetocrito.
- **Frotis de sangre periférica.** Imprescindible ver la citomorfología (plaquetas grises, esquistocitos), tamaño (plaquetas gigantes en el Bernard-Soulier

y pequeñas en el Wiskott-Aldrich), granulación (plaquetas hipogranuladas), presencia de agregados plaquetarios y de fenómenos de satelitismo.

- **Tiempo de obturación (PFA-100/200).** Es el test de funcionalidad plaquetaria más utilizado. Consiste en hacer pasar una cantidad constante plasma rico en plaquetas (PRP) a través de una membrana recubierta de colágeno con epinefrina (Col-Epi) o adenosina-difosfato (Col-ADP). Se mide el tiempo requerido para obtener la oclusión completa de una apertura en esa membrana (tiempo de cierre). Cuando se encuentra alargado puede indicar alteraciones en plaquetas, en la adhesión y la agregación, pero no se altera por las anomalías del fibrinógeno ni por alteraciones vasculares (colagenopatías). Se usa Col/Epi como *screening*, mientras que Col/ADP discrimina el uso de antiagregantes de las alteraciones de agregación *per se*.


















Cuando interpretemos las pruebas de hemostasia primaria debemos asegurar que existe un recuento plaquetario de al menos 100 000/ μ l y que no se han consumido antiagregantes en los 10 días previos, pues puede producir falsos positivos (en el caso de los antiagregantes se observa un perfil característico denominado *efecto aspirina* consistente en un Col/Epi alargado con Col/ADP normal). Se debe evitar procesar muestras coaguladas, hemolizadas o recibidas con >2 horas tras su recolección, así como realizar ejercicio físico antes de la prueba (puede elevar los valores).

Una prolongación significativa de los tiempos de obturación nos obliga a estudiar la función plaquetaria mediante test de agregación inducida (epinefrina, ADP, colágeno, ristocetina, ácido araquidónico) y un estudio de la enfermedad de von Willebrand (FvW antigénico y funcional), en particular si hay historia familiar sugerente o una prolongación concomitante del TTPA (por disminución del FVIII: C el tipo 1 y algunos de los tipo 2)¹⁶.

Estudios de hemostasia secundaria











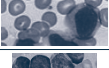







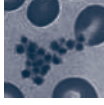

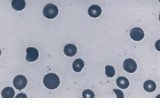
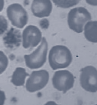
Son empleados de forma muy habitual en la práctica clínica. Los parámetros básicos de la coagulación y su

Figura 2. Estudio del frotis de sangre periférica, alteraciones citomorfológicas y su interpretación

Estudio de la serie roja (eritrocitos)		
Clasificación por el tamaño		
Microcitosis		Ferropenia. Talasemia. Anemia sideroblástica. Déficit de cobre. Intoxicación por plomo. Hipertiroidismo. Escorbuto. Minkowsky-Chauffard (familiar)
Macrocitosis		Déficit de folato (B ₉) o cobalamina (B ₁₂). Alcoholismo crónico. Enfermedades hepáticas. Hipotiroidismo. Neonato (fisiológico)
Clasificación por la tinción (cromasia)		
Normocrómico		Forma de disco bicóncavo (configuración normal)
Hipercrómico		Esferocitosis. Deshidratación. Xerocitosis
Hipocrómico		Ferropenia. Talasemia. Intoxicación por plomo. Anemia sideroblástica. Enfermedades crónicas
Clasificación por la configuración (morfología)		
Normoblasto		Forma inmadura nucleada. Hemólisis grave. Metástasis medulares. Eritroblastosis fetal o neonatal. Mieloptosis. Mielofibrosis. Talasemia. Postesplenectomía. Tuberculosis miliar
Reticulocito		Forma inmadura. Anemias regenerativas (p. ej. anemia hemolítica o hemorragia aguda/crónica). Hipoxia
Esferocito (microesferocito)		Esférico. Esferocitosis hereditaria. Anemia hemolítica autoinmune. Postransfusión. Quemaduras. Hidrocitosis. Septicemia por <i>Clostridium welchii</i> . Hipofosfatemia.
Eliptocito (ovalocito)		Elíptico u oval. Eliptocitosis hereditaria. Anemia hemolítica. Anemia megaloblástica. Anemia ferropénica. Mieloptosis. Talasemia. Mielofibrosis. Anemia sideroblástica
Dianocito (codocito, leptocito o célula en diana)		Plano, en forma de campana. Talasemia. Déficit lecitina-colesterol-acil-transferasa. Postesplenectomía. Ictericia obstructiva. Hepatopatía. Hemoglobinopatía S o C. Anemia ferropénica grave
Estomatocito		Hendidura central en forma de boca. Disco unicóncavo. Estomatocitosis hereditaria. Alcoholismo. Cirrosis. Enfermedad hepática obstructiva. Anemia hemolítica
Dacriocito (hematíe en lágrima)		Hematíe con prolongación alargada (forma de pera). Metaplasia mioide agnógena. Mielofibrosis. Mieloptosis. Ferropenia. Talasemia. Enfermedad renal
Equinocito (<i>burr cell</i>)		Espiculado, proyecciones cortas y regulares. Uremia. Insuficiencia renal. Déficit de PK. Hipokalemia eritrocitaria. Hepatopatía neonatal. Deshidrataciones graves
Esquistocito (esquizocito)		Fragmentado. Hemólisis mecánica (p. ej. válvula cardiaca). Quemaduras. Microangiopatía (sd. hemolítico-urémico o púrpura trombocitopénica trombótica). Hemoglobinuria de la marcha. Coagulación intravascular diseminada
Acantocito (<i>spur cell</i>)		Espículas de longitud y distribución irregular. Cirrosis hepática. Abetalipoproteinemia. Hepatopatía neonatal. Malabsorción lipídica. Postesplenectomía. Hepatitis. Anemias hemolíticas. Talasemia. Quemaduras graves
Drepanocito (<i>sickle cell</i>)		En forma de hoz. Enfermedad de células falciformes, hemoglobinopatía C ^{Harlem} , Hb S ^{Memphis}
Queratocito ("en casco")		Dos espículas. Anemia hemolítica microangiopática. Coagulación intravascular diseminada. Hemólisis por válvulas cardíacas. Hemangioma cavernoso. Glomerulonefritis. Déficit de piruvato kinasa
Knizocito (<i>pinch cell</i>)		Dos áreas más claras. Anemias hemolíticas. Pancreatitis. Hemoglobinopatías. Astronautas (20-30 días ingravidez)
Excentrocito		Hemoglobina desplazada a un polo del hematíe. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Continúa en pág. siguiente ►

◀ Continuación de pág. anterior

Clasificación por las inclusiones citoplasmáticas			
Punteado Basófilo		Agregados anormales de ribosomas. Intoxicación por plomo. Mielofibrosis. Mieloptosis. Enfermedades que producen eritropoyesis ineficaz (p. ej. anemia perniciosa)	
Policromasia		Indica que aún queda ARN y que la síntesis de Hb es incompleta. Característico de la reticulocitosis (hemólisis, hemorragia, hiperplasia eritroide, respuesta al tratamiento con hierro)	
Cuerpos de Howell-Jolly		Restos de ADN nuclear en el interior de los hematíes. Postesplenectomía. Drepanocitosis. Mielodisplasia. Anemia perniciosa. Anemia ferropénica grave	
Cuerpos de Heinz		Hemoglobina agregada/desnaturalizada. Déficit de G6PDH. α -Talasemia. Hemoglobinas inestables. Enfermedad de Wilson. Fármacos	
Cuerpos de Pappenheimer		Contienen hierro (gránulos sideróticos). Hipoesplenismo. Anemia sideroblástica. Talasemia. Anemias hemolíticas	
Anillo Cabot ("en ocho")		Remanentes nucleares en forma de anillos circulares doblados. Intoxicación por plomo. Anemia perniciosa. Anemias hemolíticas	
Siderocitos		Hierro no hemoglobínico. Anemia sideroblástica. Anemias aplásicas o hemolíticas. Postesplenectomía. Infecciones crónicas	
Parásitos		Pueden observarse parásitos intraeritrocitarios: malaria (esquizontes de <i>Plasmodium</i>) o bacilos (<i>Bartonella</i>)	
Anomalías en la distribución de los hematíes			
Fenómeno de Rouleaux		En "pila de monedas". Infecciones crónicas. Mieloma. Conectivopatías y otras enfermedades inflamatorias	
Aglutinación		Anemia hemolítica autoinmune o por aglutininas frías	
Estudio de la serie blanca (leucocitos)			
Linf. atípicos (reactivos, activados)		Están transformados por estimulación antigénica. Es sugestivo de infección viral aguda (VEB, CMV...)	
Formas inmaduras		La presencia de blastos (linfoides o mieloides) en sangre periférica es característica de las leucemias agudas	
Desviación a la izquierda		Aparecen formas jóvenes de los granulocitos circulando en sangre periférica (metamielocitos y cayados)	
Granulación tóxica		Lisosomas agrandados y activos de polimorfonucleares (gránulos negruzcos). Se dan en infecciones agudas	
Cuerpos de Döhle		Infecciones agudas. Procesos inflamatorios. Fármacos (antibióticos). Mielodisplasia. Quemaduras. Leucemias	
Hipersegmentación nuclear		La presencia de ≥ 5 segmentos nucleares en un neutrófilo es anormal. Característico del déficit de fólico o de B_{12}	
Bastones de Auer		Inclusiones citoplasmáticas típicas de mieloblastos de la LMA (especialmente tipo M1, M2, M3 y M4).	
Anomalía de Pelger-Hüet		Puede ser congénita o adquirida (pseudo-Pelger) por agentes citotóxicos, infecciones (VEB), hemopatías malignas (LMA, SMD), A. Fanconi	
Células peludas		Tricoleucemia	
Estudio de la serie plaquetaria			
			
Agregados plaquetarios	Plaquetas gigantes (Bernard-Soulier)	Trombopenia	Trombocitosis

interpretación se exponen a continuación y en la **Tabla 4**¹⁷:

■ **Tiempo de protrombina (TP).** Explora la vía extrínseca. Mide el tiempo en segundos en que una muestra de sangre se coagula tras añadir trombo-plastina tisular cálcica (aporta calcio, fosfolípidos y factor tisular) a un plasma pobre en plaquetas (PPP). Puede prolongarse por: anticoagulantes orales (cumarínicos), déficit de vitamina K, enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada (CID), disfibrinogenemia y déficit aislado

de FVII (también es útil para la sospecha de los déficits de FII, FV y FX). Un acortamiento del tiempo indica generalmente una elevación de FVII. Los factores dependientes de vitamina K son: II, VII, IX, X, proteínas C, S y Z.

■ **Índice de Quick (IQ).** Es otra forma de expresar el tiempo de protrombina, en tanto por ciento (%) respecto a un plasma control. Los valores normales oscilan en torno a un 70-120%, mientras que en los pacientes tratados con anticoagulantes orales está notablemente disminuido.

Tabla 4. Valores de referencia de las pruebas de coagulación en niños sanos y orientación diagnóstica de la diátesis hemorrágica según los test básicos de coagulación

Análisis	28-31s EG	32-36s EG	RN	1-5 años	6-10 años	11-18 años	Adulto
TP*	14,6-16,9	10,6-16,2	10,1-15,9	10,6-11,4	10,1-12,0	10,2-12,0	11,0-14,0
TTPA*	80-168	27,5-79,4	31,3-54,3	24-36	26-36	26-37	27-40
TT*	16-28	11-17	10-16	10	10	10	10
Fibrinógeno	160-550	150-373	167-399	170-400	157-400	154-448	156-400

*En ocasiones los valores de referencia pueden variar según los laboratorios.

TP	TTPA	TT	Plaquetas	Orientación diagnóstica
N	N	N	N	Hemostasia secundaria normal. Si hay hemorragia, descartar enfermedad de von Willebrand, déficit de FXIII o alteraciones de la hemostasia primaria (trombopatías)
A	N	N	N	Déficit inhibitor del FVII (vía extrínseca), déficit leve de factores de vía común (II, V, X) o uso de anticoagulantes orales (dicumarínicos)
N	A	N	N	Descartar artefacto (alteración preanalítica), déficit de factores o inhibidores específicos de vía intrínseca (VIII, IX, XI) enfermedad de von Willebrand, anticoagulante circulante (heparina, anticoagulante lúpico). Sin diátesis hemorrágica pensar: déficit de Factor XII u otros factores de contacto
A	A	N	N	Déficit o inhibitor de FII, V, o X, déficit de factores vitamina K dependientes, hepatopatía, síndrome hemorrágico del recién nacido o exceso de anticoagulantes orales (dicumarínicos)
N	N	A	N	Hipofibrinogenemia leve o moderada, disfibrinogenemia.
A	A	A	N	Alteración cuantitativa o cualitativa del fibrinógeno, hepatopatía o hiperfibrinolisis
N	A	A	N	Heparina
A	A	A	Bajas	CID, transfusión masiva, fallo hepático, cirugía extracorpórea

A: alargado; CID: coagulación intravascular diseminada; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina, TTPA: tiempo de trombo-plastina parcial activada.

- **Ratio internacional normalizado (INR).** Se calcula dividiendo el TP del paciente entre el TP control y elevándolo al ISI (Índice Internacional de Sensibilidad), que indica la relación entre un lote particular de factor tisular con una muestra normalizada a nivel internacional. El rango normal para una persona sana es de 0,8 a 1,2.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TP test}}{\text{TP normal}} \right)^{\text{ISI}}$$

Fue concebido para monitorizar la respuesta a anticoagulantes orales (ACO) cumarínicos. Valores muy bajos o normales indican una anticoagulación insuficiente, mientras que valores muy elevados un riesgo de sangrado (habitualmente se mantiene entre 2-3.5, según la indicación). No debe ser utilizado de forma aislada para evaluar la vía extrínseca en ausencia de anticoagulantes orales (relaciona la sensibilidad de los ACO con cada lote de tromboplastina utilizada en la reacción). Un INR alargado con TP normal raramente indica patología.

- **Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).** Explora la vía intrínseca de la coagulación. Mide el tiempo en segundos que tarda una muestra de PPP citratada en coagular después de la adición de cloruro cálcico, fosfolípidos y un factor activador del sistema de contacto (celite, caolín, microsilicato) e incubación durante 5 minutos a 37 °C. Puede prolongarse en: tratamiento con heparina no fraccionada, anticoagulantes orales (leve), enfermedad hepática, CID, coagulopatía dilucional (transfusión masiva de sangre), característicamente en deficiencias de FVIII, IX y XI (también en II, V, X), dis/hipofibrinogenemia, anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico) así como déficit de factores de contacto, incluyendo FXII, cininógeno de alto peso molecular (factor Fitzgerald) y pre-kalicreína (factor Fletcher).
- **Fibrinógeno.** Se mide la cantidad de fibrina generada al añadir trombina al plasma del paciente. Los valores normales oscilan entre 150-400 mg/dL. Sus niveles están descendidos en la CID, coagulo-

patía dilucional, enfermedad hepática avanzada, hipofibrinogenemia congénita, disfibrinogenemia adquirida (p.ej. L-asparaginasa), síndrome hemofagocítico y tras tratamiento trombolítico, Se eleva como reactante de fase aguda.

- **Dímero D (DD).** Se trata de uno de los productos solubles de degradación de la fibrina. En general indica la activación de la cascada de coagulación y de los mecanismos de fibrinólisis. Es muy sensible pero poco específico, presentando un alto valor predictivo negativo (si es normal permite descartar con gran seguridad enfermedad tromboembólica venosa en un paciente con baja probabilidad clínica). Se eleva en trombosis venosas o arteriales y en la CID, pero también en sepsis, embarazo, insuficiencia renal, procesos inflamatorios, postoperatorios y neoplasias.

Otros test que no se incluyen en el estudio inicial, pero que se utilizan frecuentemente en la rutina de la consulta de hematología son⁵:

- **Tiempo de trombina (TT).** Valora la parte final de la coagulación, esto es, el paso de fibrinógeno a fibrina. Está prolongado en: tratamiento con heparina no fraccionada, hipo-/disfibrinogenemia y cuando hay productos de degradación de la fibrina (por ejemplo, CID hemorrágica-trombótica).
- **Tiempo de reptilasa (TR).** Utiliza un veneno de serpiente para coagular el fibrinógeno, pero a diferencia del TT no es sensible a la heparina y solo se prolongará si existe reducción o alteración funcional del fibrinógeno o en presencia de productos de degradación de la fibrina. Es útil para determinar si un TTPA está prolongado debido a heparina (TT alargado con TR normal)¹. En algunos centros está siendo sustituido por el AntiXa.
- **Test de mezclas.** Si TP o TTPA están prolongados entonces se realizarán estudios de mezcla. Se añade PPP normal (plasma control) a la muestra del paciente (plasma de estudio), en una proporción 1:1. Se repiten los test y se mide el grado de correc-

ción. Es útil para identificar tanto la deficiencia de factores como la presencia de inhibidores de la coagulación. Si los tiempos se corrigen indica un déficit de factor (porque se aporta la sustancia deficiente con el plasma control). La ausencia de corrección indica la presencia de un inhibidor (que bloquea el factor aportado por el plasma control), sea por un inhibidor (p. ej. anti-FVIII) o un anticoagulante lúpico. Esta prueba puede repetirse prolongando el tiempo de incubación a 37 °C, lo cual la hace sensible para detectar los inhibidores anti-FVIII, tiempo/temperatura-dependientes, que se pueden observar en hemofílicos tipo A o en formas adquiridas.

Los recién nacidos presentan un leve alargamiento fisiológico de ambas vías de coagulación, en relación con unos niveles bajos de factores de coagulación vitamina K dependientes después de su nacimiento. Se observa un incremento progresivo de los mismos hasta los 6 meses de vida, cuando ya presentan valores similares a los del adulto¹.

En el caso de confirmar una alteración de los tiempos de coagulación en al menos dos determinaciones o en una si se acompaña de clínica hemorrágica y se han descartado errores, habría que realizar una **dosificación funcional de factores de coagulación**.

A la hora de interpretar los resultados es fundamental que se haya realizado una adecuada técnica de extracción y manejo de las muestras. Es preciso centrifugar el tubo de citrato lo antes posible para separar el plasma de las células. El suero debe ser procesado como máximo en las 4 horas siguientes a su recolección. La muestra puede conservarse 24 horas refrigerada y entre 1-2 semanas congelada (-70 °C). No debe realizarse el estudio en muestra de suero, plasma hemolizado, muestras coaguladas ni recibidas más de 2 horas después de su recolección.

Existen numerosas circunstancias que pueden producir una alteración de los tiempos de coagulación por problemas en la fase preanalítica del estudio, esto es, aquellos procesos que tienen lugar con anterioridad a

la determinación analítica propiamente dicha. Estos incluyen parámetros como el sexo, edad, ritmo circadiano, alimentación, postura corporal, compresión o torniquetes >60 segundos, venopunción en localizaciones subóptimas (mejor en antebrazo), enrasamiento inadecuado del tubo, problemas con el transporte, temperaturas elevadas, problemas de conservación de la muestra, consumo de determinados fármacos y enfermedades concomitantes).

Manifestaciones clínicas y secuencia diagnóstica¹⁸

Las alteraciones de los vasos sanguíneos, las plaquetas y del factor von Willebrand (FvW), responsables de la *hemostasia primaria*, se manifiestan como hemorragias cutáneas (petequias, equimosis, púrpura, telangiectasias) y mucosas (epistaxis, gingivorragia, hipermenorrea). Los factores de coagulación son responsables de la *hemostasia secundaria* y sus déficits se presentan más habitualmente con hematomas musculoesqueléticos y hemorragias intracavitarias o postcirugía inmediata¹⁵. Estos trastornos pueden ser congénitos o adquiridos (PTI, déficit de vitamina K), siendo los segundos los más habituales. Entre las coagulopatías hereditarias, la más frecuente es la enfermedad de von Willebrand, seguida de la hemofilia A (déficit de factor VIII) y la hemofilia B (déficit de factor IX), que pueden dar síntomas en los primeros meses de vida cuando son graves. El motivo de consulta relacionado con estos trastornos suele pertenecer a uno de estos tres:

- Hallazgo incidental de alteraciones en las pruebas de hemostasia con o sin clínica asociada.
- Clínica hemorrágica espontánea o con desencadenantes como por ejemplo una cirugía.
- Estudio por antecedentes familiares.

En todos los casos es fundamental realizar una adecuada anamnesis (antecedentes familiares, trastorno localizado o generalizado, intensidad, edad de comienzo y circunstancias asociadas, ingesta de fárma-

cos o patologías sistémicas que puedan producir alteración de la hemostasia) y exploración física (sangrado a nivel mucoso, cutáneo o músculoesquelético, adenopatías, hepatoesplenomegalia, hiperlaxitud articular). Si a esto le sumamos una serie de estudios de primera línea (cribado) como son el hemograma, TP, TTPA (\pm test de mezclas), fibrinógeno y el tiempo de obturación plaquetaria (PFA100), tendremos una sensibilidad de más de un 95% para detectar trastornos hemorrágicos. En el caso de que todas las pruebas anteriores sean normales y el niño no presente antecedentes personales o familiares sugerentes, es muy improbable que exista una diátesis hemorrágica significativa. No obstante, en algunos pacientes con clínica hemorrágica a pesar de la normalidad de los estudios habría que descartar otras entidades como la deficiencia de Factor XIII, algunas trombopatías, algunas variantes raras de la enfermedad de von Willebrand (por ejemplo, tipo 2B), trastornos de la fibrinolisis, deficiencia de vitamina C y en último término cuando todo lo anterior es normal, descartar patologías vasculares hereditarias (enfermedad de Rendu-Osler, síndrome de Ehlers-Danlos) o adquiridas (vasculitis)¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torrent M, Badell I. Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. Madrid: Exlibris Ediciones; 2012.
2. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43: 599-622.
3. Carrillo R, Morales N, Ramírez FJ. Pseudotrombocitopenia: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex.* 2009;25:163-8.
4. Díaz C, Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. *An Pediatría Contin.* 2004;2:291-6.
5. Melo MT, Murciano T. Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación. *Pediatr Integral.* 2012; 16:413.e1-413.e6.
6. Ferrara M, Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D. Reliability of red blood cell indices and formulas to discriminate between β thalassemia trait and iron deficiency in children. *Hematology.* 2010; 15:112-5.
7. Henry E, Christensen RD. Reference Intervals in Neonatal Hematology. *Clin Perinatol.* 2015;42: 483-97.
8. WHO. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad.
9. Blesa LC. Anemias microcíticas. Anemia ferropénica. *Pediatr Integral.* 2012;16:366-77.
10. Huerta J. Oncología para el pediatra de Atención Primaria (II): formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2014;7:67-74.
11. Kahvecioglu D, Erdeve O, Alan S, Cakir U, Yildiz D, Atasay B, et al. The impact of evaluating platelet transfusion need by platelet mass index on reducing the unnecessary transfusions in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:1787-9.
12. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, Oncel MY, Ertekin O, Canpolat FE, et al. Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:3218-22.
13. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med.* 2005;353:498-507.
14. Páramo J, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navar.* 2009;53:19-23.
15. Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1217-9.

16. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, *et al.* Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol.* 2011;155:30-44.
17. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, *et al.* Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;167:304-26.
18. Sharathkumar AA, Pipe SW. Bleeding Disorders. *Pediatr Rev.* 2008;29:121-9.