

## Mini revisión

# Granulocitos Inmaduros (IG)

El hemograma con conteo diferencial de leucocitos es uno de los exámenes más solicitados para el diagnóstico de infección aguda.

### ¿Qué es lo que espera encontrar para confirmar su sospecha clínica de infección aguda?

- ¿Leucocitosis?
- ¿Neutrofilia?
- ¿Aumento de formas inmaduras de granulocitos?
- ¿Alteraciones morfológicas de los neutrófilos?

La verdad, todas estas alteraciones son compatibles con un cuadro infeccioso agudo.

Esta mini revisión tiene como objetivo revisar algunos conceptos y presentar nuevas alternativas para la interpretación del hemograma en el reconocimiento de algunas condiciones clínicas, en especial en los estados infecciosos.

## Leucocitosis

**Definición:** Conteo de leucocitos  $>$  a  $11,0 \times 10^9/L$  en adulto. Puede ser resultado del aumento de cualquiera de los linajes celulares, siendo la neutrofilia la causa más frecuente, seguida de la linfocitosis.

Son varios los mecanismos que llevan a una leucocitosis, tal como se puede observar en el recuadro.

### Recuadro 1: Mecanismos que envuelven la cinética de las células que pueden causar la leucocitosis.

- ↑ Producción
- Movilización de las reservas
- ↓ Adhesión al endotelio vascular
- ↓ Migración para tejidos periféricos
- ↑ de la supervivencia de las células
- Combinación de estos procesos

Hablando más específicamente de la leucocitosis causada por la neutrofilia, es importante recordar que, además de la infección, la neutrofilia puede estar presente en diversas situaciones de origen reactivo o no. (**Recuadro 2**)

### Recuadro 2: Causas de neutrofilia, además de la infección

(adaptado de Cerry & Rosmarin, *Hematol Oncol Clin N Am* 2012;26:303-319)

- **Inflamación crónica:** Enfermedades reumáticas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad granulomatosa, hepatitis crónica;
- **Tabaquismo;**
- **Stress:** ejercicio físico, emocional, cirugía;
- **Uso de drogas:** Corticoides, litio, citoquinas recombinantes (G-CSF, GM-CSF);
- **Enfermedades malignas no hematológicas:** tumores secretores de citoquinas (G-CSF), como pulmón, lengua, riñón; metástasis medulares;
- **Estimulación de la médula ósea:** Anemia hemolítica, trombocitopenia inmune;
- **Post esplenectomía;**
- **Etiología hematológica primaria:** Neutrofilia congénita, neutrofilia hereditaria, neutrofilia idiopática hereditaria, síndrome de Down;
- **Neoplasias hematológicas adquiridas:** Leucemia mieloide aguda;
- **Enfermedades mielo proliferativas:** Leucemia mieloide crónica, policitemia vera.

**Recordar que: ¡Algunas infecciones cursan con leucopenia y no leucocitosis!**

**Ejemplos:** Fiebre tifoidea, brucelosis, enfermedades por rickettsias, erliquiosis, leishmaniosis, algunas infecciones por **Staphylococcus aureus**.

**Reacción leucemoide:** leucocitosis exagerada (50,0 a 100,0 x 10<sup>9</sup>/L), caracterizada por la presencia de células inmaduras (mieloblastos, Promielocitos y mielocitos) además de las formas más inmaduras. Puede estar asociada a infecciones graves o crónicas, hemolisis grave o metástasis. La presencia de granulaciones tóxicas y corpúsculos de Döhle en el diagnóstico diferencial con la leucemia mieloide crónica.

**Aumento de formas inmaduras** también conocido como **desviación a la izquierda**, indica un aumento de la actividad medular, con liberación de formas inmaduras de la medula ósea hacia la sangre periférica.

*La primera pregunta sobre la “desviación a la izquierda” es si debemos o no considerar el conteo de bandas como indicativo de una neutrofilia reactiva.*

Dificultades técnicas en la identificación y cuantificación de esas células, así como la falta de consenso en cuanto a los valores de referencia, han llevado a una valorización cada vez menor de ese parámetro como indicativo de inflamación y/o infección.

Además de la limitación técnica, la utilización de la presencia de bandas como indicativo de infección también es cuestionada.

**Veamos algunos ejemplos de la literatura:**

**1. Ardron MJ et al. Band neutrophil counts are unnecessary for the diagnosis of infection in patients with normal total leukocyte counts. (Am J Clin Pathol. 1994 Nov;102(5):646-9)**

Fueron estudiados 33 pacientes con infección bacteriana (cultivo +) y conteo normal de leucocitos, comparado con 30 individuos normales. Fueron analizadas 500 células por microscopia. La presencia de neutrófilos más inmaduros que las bandas y el conteo absoluto de neutrófilos fueron los mejores parámetros para separar los pacientes infectados de los normales.

**2. Kuppermann N, Walton EA. Immature neutrophils in the blood smears of young febrile children. (Arch Pediatr Adolesc Med. 1999 Mar;153(3):261-6.)**

Con el objetivo de verificar si los conteos de neutrófilos y bandas pueden indicar la causa (bacteriana o viral), fueron estudiadas 100 muestras de niños febriles de hasta dos años de edad con infección bacteriana o viral documentadas de 3 departamentos pediátricos de emergencia. Se determinaron los conteos de neutrófilos, bandas y relación bandas/neutrófilos. El conteo de neutrófilos fue mayor en los niños con infección bacteriana, pero el número de bandas y la relación bandas/neutrófilos no ayudó en la diferenciación entre los dos tipos de infección. Los autores concluyeron que **“Un conteo de bandas en sangre periférica no ayuda en la diferenciación entre infección bacteriana e infección respiratoria viral en niños febriles”**.

**3. Gombos MM, Bienkowski RD, Gochman RF, Billett HH. The absolute neutrophil count: is it the best indicator for occult bacteremia in infants? (Am J Clin Pathol. 1998 Feb;109(2)221-5).**

Los autores tuvieron como objetivo determinar si el conteo absoluto de neutrófilos es mejor indicador diagnóstico que el conteo de leucocitos y si el conteo diferencial manual, que incluye un conteo de bandas es necesario o útil. Estudiaron 109 niños de entre 2 a 36 meses de vida con fiebre e infección comprobada o no, y de 61 niños no febriles. El estudio demostró que: (1) el conteo de leucocitos es un buen indicador de infección oculta; (2) El conteo absoluto de neutrófilos es tan sensible como el conteo de leucocitos y parece ser más específico; (3) Los conteos automatizados y manual son comparables; (4) un conteo de bandas no es

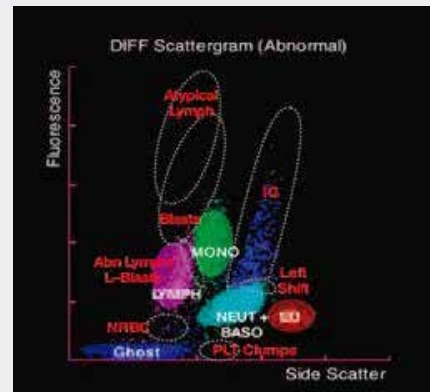
**4. Ward MJ, Fertel BS, Bonomo JB, Smith CL, Hart KW, Lindsell CJ, Wright SW. The degree of bandemia in septic ED patients does not predict inpatient mortality. (Am J Emerg Med. 2012 Jan;30(1)181-3. doi:10.1016/j.ajem.2010.08.018.)**

Fueron analizados los datos de 96 pacientes con sepsis y donde conteo de bandas fue comparado entre el grupo de pacientes que sobrevivieron con el grupo que murió debido a la sepsis. No hubo diferencia significativa entre los conteos de los dos grupos y los autores concluyeron que el nivel de bandas observado durante el proceso no fue asociado con la mortalidad o con la sobrevivencia de los pacientes con sepsis.

## Granulocitos inmaduros o IG:

Los analizadores hematológicos de Sysmex (**Serie-XT, XE-2100 y XE-5000 y la de la Serie-XN**) cuentan y reportan los granulocitos inmaduros, que comprende la suma de metamielocitos, mielocitos y promielocitos. Las bandas son contabilizadas junto a los neutrófilos maduros.

El número de IG puede estar elevado en circulación sanguínea en diversas situaciones, tal como se puede observar en el siguiente recuadro.



**Recuadro 3: Condiciones en que puede haber una elevación de los IG. En estos casos la neutrofilia es frecuente** (adaptado de Buttarello & Plebani. *Am J Clin Pathol* 2008;130 – 104-116)

- Infecciones bacterianas;
- Enfermedades inflamatorias agudas;
- Cáncer, particularmente con metástasis medular;
- Necrosis tisular;
- Rechazo agudo de trasplante;
- Trauma quirúrgico;
- Trauma ortopédico;
- Enfermedades mielo proliferativas;
- Uso de esteroides;
- Embarazo (En especial en el tercer trimestre).

**ATENCIÓN:** En ancianos, neonatos o en individuos inmunosuprimidos un conteo de IG > 2% puede ser indicativo de infección aguda, aunque el paciente no tenga neutrofilia o neutropenia, como antecedente de sepsis. (Briggs C et al. *Lab Hematol* 2003,9: 117-124)

**Granulocitos inmaduros y sepsis:** Según el “*Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012*” (*Critical Care Medicine* 2013;41 (2):580 – 637), las variables inflamatorias indicadas abajo forman parte de los criterios de diagnóstico de sepsis:

1. Leucocitosis (leucocitos >  $12 \times 10^3/\mu\text{L}$ )
2. Leucopenia (leucocitos <  $4.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ )
3. Conteo normal de leucocitos y granulocitos inmaduros > 10%.

**1. Nierhaus A et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis – a prospective, observational study.**

(*BMC Immunology* 2013; 14:1-8.)

El IG como marcador que discrimina la sepsis del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), con sensibilidad de 89.2% y especificidad de 76.4%, con mejor desempeño que la proteína C reactiva, la proteína ligada a lipopolisacárido (LBP) y la IL-6.

**2. Cimenti C et al. The predictive value of immature granulocyte count and immature myeloid information in the diagnosis of neonatal sepsis.**

(*Clin Chem Lab Med* 2012;50(8). DOI 10.151/cclm-2011-0656.)

El IG tiene un valor predictivo para sepsis en neonatos.

**3. Ansari-Lari et al. Immature Granulocyte Measurement Using the Sysmex XE-2100. Relationship to Infection and Sepsis.** (*Am J Clin Pathol* 2003;120:795-799.)

El IG es significativamente más elevado en los pacientes infectados de los no infectados, además de ser mejor predictor de infección que el conteo de leucocitos o neutrófilos. IG > 3% es un predictor específico de sepsis.

**4. Iddles et al. Evaluation of the immature granulocyte count in the diagnostic of sepsis using the Sysmex XE-2100 analyser.** (*Systemex J Int* 2007;17:20-29.)

La relación IT (IG total/ neutrófilos totales x 100) es un indicador más sensible y más específico para la sepsis que la relación IG (IG total / leucocitos totales x 100) o la medición de Proteína C reactiva.

## Lo que ya se ha reportado:

1. La precisión del conteo de IG por Sysmex XE-2100: CV% de los conteos es menor de que el de los conteos manuales. (Briggs C et al. *Lab Hematol* 2003;9:117-124; Fernandes & Hamaguchi. *Am J Clin Pathol* 2007;128:454-63)
2. Exactitud: Buena correlación con los conteos de microscopía y con el uso de anticuerpos monoclonales en citometría de flujo. (Field D et al. *Lab Hematol* 2006; 12:11-14)
3. Valores de referencia de IG en la literatura:

Autores	Valores	Población estudiada
Bernstein & Rucinski ( <i>Clin Chem Lab Med Epub</i> 2011 Sep.21):	IG# mediana	Adultos
Roehrl MH et al ( <i>Arch Pathol Lab Med</i> 2011;135:471-477):	IG % hasta 0,30 % IG# hasta $0,40 \times 10^3/\mu\text{L}$ IG% hasta 0,90% IG# hasta $0,70 \times 10^3/\mu\text{L}$ .	Niños < 10 años Niños > 10 años y adultos
Bruegel Metal ( <i>Sysmex J Int</i> 2004;14:5-7):	IG# hasta $0 - 0,30 \times 10^3/\mu\text{L}$ IG % 0 - 0,4 %	n=153 adultos
Pekelharing et al ( <i>Sysmex J Int</i> 2010;20:1-11)	IG# hasta $0 - 0,60 \times 10^3/\mu\text{L}$ IG % 0 - 0,6 %	n=309 adultos
Fernandes & Hamaguchi ( <i>Am J Clin Pathol</i> 2007;128:454-463)	IG# hasta $0,01 \pm 0,02$ IG % $0,22 \pm 0,20$ %	n=60 adultos

## En la práctica

- El conteo de las células inmaduras por automatización es más rápido y más preciso, y es determinado en el mismo momento en que otros parámetros del hemograma son liberados. Eso significa agilidad en el conocimiento de las hipótesis diagnósticas y la atención del paciente;
- La ausencia o un número bajo del indicativo de normalidad evita que se realicen análisis microscópicos innecesarios, optimizando el tiempo del observador.

### Perspectivas y desafíos

1. Estandarización de los valores de referencia de la población normal.
2. Estandarización de los valores de IG indicativos de la necesidad de revisión de la lámina.
3. Ampliar las posibilidades de uso de los IG como indicativo de la actividad medular reactiva (o no) en diversas patologías.

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helena Z. W. Grotto**

Consultora médica

**Sysmex América Latina e Caribe**

helena\_grotto@sysmex.com.br



**Sysmex América Latina e Caribe**

Rua do Paraíso, 148 - Paraíso - São Paulo/SP - 04103-000, Brasil

Tel. +55 (11) 3145-4300

[www.sysmex.com/la/es](http://www.sysmex.com/la/es)