



ORIGINAL

¿Cuál es la rentabilidad diagnóstica del frotis de sangre periférica?

Diego Velasco-Rodríguez*, Juan Manuel Alonso-Domínguez, Marta Jiménez-Rolando, Fernando Ataúlfo González-Fernández, Raquel Guillén y Jesús Villarrubia Espinosa

Área de Diagnóstico Hematológico, Laboratorio Central de la Comunidad de Madrid BR Salud, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España

Recibido el 25 de septiembre de 2012; aceptado el 23 de junio de 2013

PALABRAS CLAVE

Frotis;
Sangre periférica;
Rentabilidad;
Diagnóstico

Resumen

Fundamento y objetivo: A pesar de que el frotis de sangre periférica es una herramienta muy útil en el diagnóstico de diversas enfermedades, para que aporte beneficio es crucial que el encargado de examinarlo conozca datos clínicos del paciente y sepa qué tiene que buscar o descartar. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el beneficio real que aporta el frotis y los factores que predicen su impacto en la práctica clínica.

Pacientes y métodos: Se analizaron de forma prospectiva todos los frotis consecutivos ($n = 618$) solicitados en un mes por 6 hospitales de la comunidad de Madrid y revisados en nuestro laboratorio. En cada frotis se evaluó la información previa aportada por el médico peticionario y la serie hematológica alterada. Clasificamos cada frotis, según lo que aportó al clínico, en: a) sin información relevante; b) confirma diagnóstico ya conocido, y c) aporta información relevante para el diagnóstico o pronóstico.

Resultados: No se obtuvo ninguna información relevante en 402 frotis (65,04%). En los frotis útiles se observó mayor proporción de sospechas diagnósticas previas (20%) en comparación con los no diagnósticos (5,1%) ($p < 0,001$) y menos peticiones con hemograma normal (3,8 vs 42,7%, $p < 0,001$).

Conclusiones: En nuestra experiencia, 2 de cada 3 frotis solicitados no aportan ninguna información relevante. Conocer la sospecha diagnóstica y tener al menos una de las 3 series alteradas tiene impacto significativo en la rentabilidad del frotis.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Blood smear;
Peripheral blood;
Yield;
Diagnosis

What is the diagnostic yield of the peripheral blood smear?

Abstract

Background and objective: Although examination of peripheral blood smear is a very helpful tool in the diagnosis of several pathologies, it is essential that the person who performs it knows the patient clinical data and what to look for in order to obtain the highest benefit.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diegovelascorodriguez@gmail.com (D. Velasco-Rodríguez).

The aim of this study is to determine the proportion of useful blood smears in clinical practice and to identify possible predictive factors.

Patients and methods: We prospectively analysed 618 consecutive peripheral blood smears performed in our laboratory, requested by 6 hospitals in Madrid. Clinical features provided by the physician and abnormalities in complete blood count (none / white cells / red cells / platelets / all of them) were evaluated in each case. According to the information obtained from them, blood smears were classified into: a) non-diagnostic; b) a previously-known diagnosis is confirmed, and c) new relevant information provided.

Results: No useful information was obtained by 402 (65.04%) blood smears. A higher proportion of previous clinical suspicions was observed in helpful blood smears compared to non-diagnostic ones (20% vs 5.1%, $P < .001$), and also less for completely normal blood counts (3.8% vs 42.7%, $P < .001$).

Conclusions: In our experience, two thirds of requested peripheral blood smears provide no useful information at all. Clinical suspicion and the presence of at least one abnormality in complete blood count showed a significant impact in blood smear yield.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El frotis de sangre periférica sigue siendo hoy en día una herramienta muy útil en el diagnóstico de diversas enfermedades, para lo cual debe ser examinado por personal experto y entrenado¹. En ocasiones el frotis aporta el diagnóstico definitivo y en otras (la mayoría) proporciona datos útiles en el diagnóstico diferencial o que sirven como indicación para pedir otras pruebas complementarias. Algunos ejemplos de enfermedad que podemos diagnosticar directamente con un frotis son: muchos tipos de anemia^{2,3}, algunas infecciones⁴⁻⁷, leucemias agudas, síndromes linf y mieloproliferativos, etc.

Para que su aportación al diagnóstico clínico sea lo más precisa posible, es crucial que la persona encargada de examinarlo disponga de información clínica (signos o síntomas relevantes del paciente), alteraciones analíticas y sepa qué tiene que buscar y/o descartar en el frotis¹. Desafortunadamente esto no siempre es así, y con frecuencia el médico que examina el frotis carece de datos suficientes, lo que conlleva una contribución al diagnóstico sensiblemente menor («quien no sabe lo que busca no entiende lo que encuentra», dijo Claude Bernard).

Además, como cualquier otra prueba diagnóstica que no esté automatizada, no debe pedirse de forma indiscriminada, sino de acuerdo a una serie de recomendaciones e indicaciones⁸.

La realización del frotis puede ser consecuencia de la petición de un clínico, o bien ser el propio médico del laboratorio quien decida hacerlo para comprobar alteraciones en el hemograma. Si se dispone de datos analíticos históricos del paciente y se establecen unas reglas de validación razonables es posible disminuir la cantidad de frotis revisados y aumentar así la eficiencia del laboratorio⁹, consiguiéndose reducir la tasa de hemogramas que necesitan revisión del frotis a menos del 3%¹⁰.

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar la proporción de frotis de sangre periférica solicitados por clínicos en la práctica diaria en los que realmente se aportan datos

relevantes, así como tratar de identificar factores capaces de predecir su rentabilidad.

Material y métodos

Entre el 22 de marzo y el 26 de abril de 2012 se recogieron, de forma prospectiva, datos de todos los frotis de sangre periférica solicitados por médicos especialistas de 6 hospitales de la comunidad de Madrid y recibidos en nuestro centro. En el Laboratorio Central de la comunidad de Madrid están centralizadas las pruebas hematológicas de rutina del Hospital del Tajo (Aranjuez), del Hospital Infanta Leonor (Vallecas), del Hospital del Sureste (Arganda), del Hospital Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes), del Hospital Infanta Cristina (Parla) y del Hospital del Henares (Coslada). No se recogieron datos de aquellos frotis revisados por las alarmas en el hemograma generadas por el analizador ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics®, Tarrytown, EE.UU.). En ese período de tiempo se realizaron un total de 9.832 hemogramas. El número total de frotis solicitados fue 618 (6,28% de los hemogramas), y de cada uno de ellos recogimos los siguientes datos: edad del paciente, hospital de procedencia, servicio peticionario, información clínica aportada en la petición, serie hematológica alterada y diagnóstico citológico (tabla 1). Los datos clínicos aportados por el médico solicitante fueron clasificados en 4 categorías: a) ninguna información; b) datos clínicos de la anamnesis o exploración física, o algún parámetro analítico alterado; c) sospecha diagnóstica específica, y d) diagnóstico ya conocido. En función de la serie hematológica alterada, consideramos 5 categorías: a) ninguna serie alterada (hemograma estrictamente normal); b) alteración en leucocitos (en valor absoluto y/o porcentaje); c) serie roja alterada (hemoglobina y/o índices corpusculares); d) plaquetas, y e) todas las series alteradas. Todos los frotis fueron examinados por 2 hematólogos expertos en diagnóstico citológico, que son los que se encargan diariamente de esta labor en nuestro centro.

Teniendo en cuenta la información obtenida a partir del examen citológico, cada frotis se clasificó en: a) no diagnós-

Tabla 1 Descripción de los frotis analizados

	Frotis totales (n = 618)	Frotis «no útiles» ^a (n = 433) (70,06%)	Frotis «útiles» (n = 185) (29,94%)
<i>Información aportada por el clínico</i>			
Ninguna información	186 (30,1%)	132 (70,96%)	54 (29,04%)
Datos clínicos/analíticos	281 (45,46%)	196 (69,75%)	85 (30,25%)
Sospecha diagnóstica	59 (9,54%)	22 (37,28%)	37 (62,72%)
Diagnóstico ya conocido	92 (14,9%)	83 (90,21%)	9 (9,79%)
<i>Serie hematológica alterada</i>			
Ninguna	192 (31,06%)	185 (96,35%)	7 (3,64%)
Leucocitos	168 (27,2%)	111 (66,07%)	57 (33,93%)
Serie roja	167 (27,02%)	80 (47,90%)	87 (52,09%)
Plaquetas	79 (12,78%)	56 (70,88%)	23 (29,12%)
Todas	12 (1,94%)	1 (8,33%)	11 (91,66%)

^a Frotis no diagnósticos + frotis que confirmaron un diagnóstico ya conocido previamente.

tico (no se obtuvo ningún dato que modificara el diagnóstico, pronóstico ni el curso clínico del paciente); b) se confirma un diagnóstico ya conocido previamente, y c) frotis útiles (diagnóstico citológico que aporta nueva información relevante no conocida previamente). Puesto que confirmar un diagnóstico ya conocido no supone una información que cambie la actitud clínica con el paciente, a la hora de realizar el análisis estadístico dichos frotis fueron considerados «no útiles» (además representaron un porcentaje muy bajo respecto al total).

El análisis estadístico se realizó con el test de la chi cuadrado de Pearson, salvo en algún caso en el procedió utilizar el test exacto de Fisher, y se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Para llevar a cabo estos procedimientos se utilizó el programa informático SPSS versión 19.0 (IBM®, Armonk, EE.UU.).

Resultados

La edad media de los pacientes fue 63 años (rango 0-96). Los servicios a los que pertenecían los médicos solicitantes fueron: hematología 306 (49,51%), medicina interna 234 (37,86%), pediatría 27 (4,36%), reumatología 21 (3,39%), otros 28 (4,53%). Hubo 186 frotis (30,09%) en los que no se dispuso de ninguna información previa del paciente, 281

(45,46%) en los que el médico peticionario nos proporcionó datos clínicos y/o analíticos, 59 frotis (9,54%) en los que se mencionó una sospecha diagnóstica específica y, por último, 92 (14,88%) en los que nos informaban de un diagnóstico ya conocido. Respecto a la serie hematológica alterada, 192 frotis (31,06%) presentaban un hemograma rigurosamente normal, 168 (27,18%) tenían algún parámetro de la serie leucocitaria alterado, 167 (27,02%) presentaban anomalías de serie roja, 79 (12,78%) en las plaquetas, y en 12 frotis (1,94%) todas las series estaban alteradas. Según el informe del diagnóstico citológico al que se llegó con el frotis, 402 (65,04%) de ellos no proporcionaron ninguna información relevante, 31 (5,01%) confirmaron un diagnóstico ya conocido (por ejemplo, un paciente con leucemia linfática crónica conocida al que se le pide un frotis de control en una revisión para valorar posible transformación), y hubo 185 frotis (29,93%) que sí aportaron nueva información. La probabilidad de encontrar hallazgos relevantes en el frotis, según la serie alterada, fue: ninguna 3,64%, leucocitos 33,93%, serie roja 52,09%, plaquetas 27,84% y todas 91,66% (tabla 1).

Al comparar los frotis útiles con los no diagnósticos según la información aportada por el clínico, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre tener una sospecha diagnóstica previa vs no tenerla ($p < 0,001$, RR 2,37, IC 95% 1,86-3,01). Estas diferencias se mantuvieron

Tabla 2 Comparación de frotis «útiles» vs «no útiles» en función de la serie alterada y de la información previa disponible

	p	RR	IC 95%	Test estadístico
Sospecha diagnóstica vs cualquier información aportada	< 0,001	2,37	1,86-3,01	Chi cuadrado de Pearson
vs ninguna información previa	< 0,001	2,16	1,60-2,91	
vs datos clínicos	< 0,001	2,07	1,59-2,70	
vs diagnóstico ya conocido	< 0,001	6,41	3,34-12,29	Test exacto Fisher
Hemograma normal vs alguna serie alterada	< 0,001	11,46	5,49-23,92	
vs leucocitos alterados	< 0,001	9,31	4,36-19,84	
vs serie roja alterada	< 0,001	14,29	6,81-30	
vs plaquetas alteradas	< 0,001	7,99	3,57-17,85	
vs todas las series alteradas	< 0,001	25,14	11,91-53,06	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

Tabla 3 Diagnósticos citológicos en función de la serie hematológica alterada

Hemograma normal	Leucocitos	Serie roja	Plaquetas	Todas las series
Total: 192	Total: 168	167	79	12
Sin diagnóstico: 185 (96,35%)	Sin diagnóstico: 91 (54,16%)	Sin diagnóstico: 73 (43,71%)	Sin diagnóstico: 52 (65,82%)	Frotis no diagnóstico: 1 (8,33%)
Diagnóstico: 7 (3,65%)	Diagnóstico: 77 (45,84%)	Diagnóstico: 94 (56,29%)	Diagnóstico: 27 (34,18%)	Diagnóstico: 11 (91,67%)
Probable ferropenia: 2	Cuadro reactivo: 20	Anemia ferropénica: 25	SMPc: 2	LMA: 4
Descarta sospecha diagnóstica: 3	LLC: 18	Anemia de trastorno crónico: 42	SMD: 2	Probable cuadro séptico: 2
Linfocitosis B policlonal Persistente: 1	Aumento de LGG: 9	Talasemia: 12	Agregados plaquetarios: 3	SMPc: 1
Probable mononucleosis infecciosa: 1	Probable neutropenia crónica benigna: 4	SMD: 5	Se descartan agregados: 6	Cuadro reactivo: 1
	Linfocitos activados: 4	Descarta sospecha diagnóstica: 4	Trombocitosis reactiva: 7	SMD: 1
	Descarta sospecha diagnóstica: 3	Cuadro reactivo: 2	PTI: 1	Descarta sospecha diagnóstica: 1
	Linfocitosis B policlonal persistente: 2	Hipoesplenismo: 1	Probable ferropenia: 1	Probable metástasis tumor sólido: 1
	Mielofibrosis: 2	AHAI: 3	Se descartan esquistocitos: 3	
	Probable SMPc: 1		Cuadro leucoeritroblástico: 1	
	Leucemia de células plasmáticas: 1		Probable cuadro séptico: 1	
	LNH del manto: 1			
	LNH de la zona marginal: 1			
	Probable síndrome linfoproliferativo: 2			
	Síndrome de Richter: 1			
	SMD: 3			
	Desviación a la izquierda: 1			
	Probable ferropenia: 2			
	Esferocitos, posible hemólisis: 1			
	Talasemia: 1			

AHAI: anemia hemolítica autoinmune; LGG: linfocitos grandes granulares; LLC: leucemia linfática crónica; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LNH: linfoma no hodgkiniano; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; SMD: síndrome mielodisplásico; SMPc: síndrome mieloproliferativo crónico.

comparando por subgrupos los que tenían sospecha diagnóstica con los que no aportaban ningún dato del paciente ($p < 0,001$), con los que proporcionaban datos clínicos aislados ($p < 0,001$) y con los que tenían un diagnóstico previamente establecido ($p < 0,001$) (tabla 2). Además, comparándolos según la serie hematológica alterada, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos frotis con hemograma estrictamente normal vs los que tenían al menos una serie alterada ($p < 0,001$, RR 11,46, IC 95% 5,49-23,92). Estas diferencias se mantuvieron comparando por subgrupos los que tenían hemograma normal con los que tenían alterada la serie leucocitaria ($p < 0,001$), la serie roja ($p < 0,001$), las plaquetas ($p < 0,001$) y con todas las series alteradas ($p < 0,001$) (tabla 2).

Con la serie leucocitaria alterada, los diagnósticos más frecuentes fueron: probable cuadro reactivo (infección, enfermedad crónica, causa farmacológica, etc.) y leucemia linfática crónica. Los frotis solicitados por anemia tuvieron como diagnóstico más prevalente la secundaria a trastorno crónico (diagnosticada por parámetros bioquímicos) y, en segundo lugar, la anemia ferropénica. Lo más frecuente en caso de tener las plaquetas alteradas fueron los agregados plaquetarios (en caso de trombocitopenia) y la probable causa reactiva (si el paciente tenía trombocitosis). Se diagnosticaron 4 leucemias mieloblásticas agudas de novo. El resto de diagnósticos se resume en la tabla 3.

Los frotis solicitados por hematología, comparados con los de medicina interna, fueron de rentabilidad similar (33,33 vs 35,60%), con mayor número de sospechas diagnósticas previas (30,8 vs 6,32%, $p < 0,001$, OR 6,57, IC 95% 2,35-8,33) en los frotis diagnósticos.

Discusión

En nuestra experiencia, 2 de cada 3 frotis solicitados resultan intrascendentes en el proceso diagnóstico de un paciente. Entre los posibles factores que influyen en esta baja tasa de frotis rentables hemos encontrado 2 que parecen tener un impacto pronóstico. En primer lugar, tener una sospecha clínica hace que sea más probable que el frotis nos proporcione nueva información. No solo un frotis puede ayudarnos cuando es posible llegar a un diagnóstico específico, sino también cuando se descarta una enfermedad previamente sospechada. Por ejemplo, si un paciente con anemia leve tiene un frotis anodino en el que no se encuentran alteraciones morfológicas, no estamos aportando nada a su diagnóstico. En cambio, si el médico solicitante le comunica al encargado de examinar el frotis qué sospecha tiene (por ejemplo, un síndrome mielodisplásico), tanto si la morfología celular señala ese diagnóstico como si no lo hace estaremos aportando una información de gran utilidad en el diagnóstico diferencial. Según los resultados de nuestro análisis, es 2,37 veces más probable que el frotis proporcione información clínica relevante si conocemos la sospecha clínica que si no la sabemos. Hemos observado una elevada proporción de frotis en los que no se aporta ninguna información al médico encargado de examinarlo.

En segundo lugar, nuestros resultados indican que ante un paciente con un hemograma normal la probabilidad de que

la extensión de sangre periférica pueda aportar algún dato que ayude en el diagnóstico es muy baja. Concretamente, si no hay ninguna serie hematológica alterada es 11,46 veces más probable que el frotis no aporte nada. Es llamativo el elevado porcentaje de peticiones en las que no había ni un solo parámetro alterado, un 30% en nuestra serie.

Tanto en el cómputo global de frotis como considerando solo los que han sido rentables, hemos observado un mayor porcentaje de sospechas clínicas en los solicitados por hematólogos clínicos respecto a otros servicios. Esto se explica probablemente por una mayor concienciación del hematólogo sobre la importancia de conocer información clínica del paciente a la hora de examinar el frotis.

Quizás algún aspecto del análisis podría haberse hecho de forma diferente, lo que podría tenerse en cuenta en futuros estudios similares. Por ejemplo, al recoger información aportada por el médico peticionario, en la categoría «datos clínicos de la anamnesis o exploración física, o algún parámetro analítico alterado». Probablemente se deberían haber analizado por separado los que aportaban información redundante (por ejemplo, «anemia a estudio», dato que se sabe mirando el hemograma) de aquellos que de verdad aportaban nueva información no conocida por el médico que examinó el frotis (por ejemplo, «ictericia y síndrome constitucional»). Esto implicaría que, en este estudio, la cifra de frotis sin datos previos estaría infraestimada y sería incluso mayor de los datos que se reportan.

Tras revisar en profundidad la literatura médica no hemos encontrado ningún estudio similar, por lo que creemos que este es el primero de estas características. Hay publicados numerosos casos únicos en los que el frotis ha aportado un diagnóstico concreto, y 2 artículos que revisan la tasa de frotis generados por las alarmas que proporciona un analizador hematológico^{9,10}. Estos últimos no analizan los frotis que piden los clínicos ni su rentabilidad, que es el propósito de nuestro trabajo, sino que se centran en aquellos que el hematólogo de laboratorio tiene que revisar para la validación de hemogramas alterados. Además, existen otros trabajos en los que se evalúa el grado de concordancia entre observadores de distintos laboratorios en una serie de frotis de sangre periférica^{11,12}. Sin embargo, su trabajo tampoco evalúa el rendimiento del frotis en la práctica diaria.

Creemos que los datos de nuestro estudio pueden contribuir a mejorar la aportación del frotis al diagnóstico en la práctica clínica diaria, aunque es importante que estos resultados sean validados en futuros estudios con series de mayor número de pacientes.

Conclusión

Puesto que en un alto porcentaje de frotis no se obtiene ningún rendimiento y esto supone una sobrecarga de trabajo para el personal encargado de examinarlos, sería deseable que el médico solicitante aportase siempre datos clínicos de interés y en la medida de lo posible la sospecha clínica que tiene. De esta manera, el examen morfológico estaría mucho más dirigido y se conseguiría optimizar la rentabilidad de esta prueba.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med*. 2005;353:498–507.
2. Pierre RV. Red cell morphology and the peripheral blood film. *Clin Lab Med*. 2002;22:25–61.
3. Harrington AM, Ward PC, Kroft SH. Iron deficiency anemia, beta-thalassemia minor and anemia of chronic disease. A morphologic reappraisal. *Am J Clin Path*. 2008;129:466–71.
4. Prokocimer M, Potasman I. The added value of peripheral blood cell morphology in the diagnosis and management of infectious diseases-part 1: basic concepts. *Postgrad Med J*. 2008;84:579–85.
5. Potasman I, Prokocimer M. The added value of peripheral blood cell morphology in the diagnosis and management of infectious diseases-part 2: illustrative cases. *Postgrad Med J*. 2008;84:586–9.
6. Kitamura T. *Clostridium perfringens* detected by peripheral blood smear. *Intern Med*. 2012;51:447.
7. Arnold JA, Jowri Z, Bain BJ. *Candida glabrata* in a blood smear. *Br J Haematol*. 1999;104:1.
8. Peterson P, Blomberg DJ, Rabinovitch A, Cornbleet PJ. Physician review of the peripheral blood smear: when and why. *An Opin Lab Hematol*. 2001;7:175–9.
9. Novis DA, Walsh M, Wilkinson D, St Louis M, Ben-Ezra J. Laboratory productivity and the rate of manual peripheral blood smear review. A College of American Pathologists Q-probes study of 95141 Complete blood count determinations performed in 263 Institutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:596–601.
10. Froom P, Havis R, Barak M. The rate of manual peripheral blood smear reviews in outpatients. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1401–5.
11. Gutiérrez G, Merino A, Domingo A, Jou JM, Reverter JC. EQAS for peripheral blood morphology in Spain: a 6-year experience. *Int J Lab Hematol*. 2008;30:460–6.
12. Sinclair GJ. Blood film review by biomedical scientists. *Br J Biomed Sci*. 2005;62:77–80.