

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN (INCMNSZ)
LABORATORIO CENTRAL
SECCIÓN HEMATOLOGÍA**

**IDENTIFICACIÓN CITOMORFOLÓGICA DE LAS CÉLULAS
SANGUÍNEAS Y SU RELACIÓN CON ALGUNAS
ENFERMEDADES DE TIPO HEMATOLÓGICO.**

TRABAJO DE EXPERIENCIA PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGO

PRESENTA

MARIO DAVID TORRES JIMÉNEZ

DIRECTOR DE TRABAJO DE EXPERIENCIA PROFESIONAL

BIOL. CARLOS MARTÍNEZ MONTOYA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN (INCMNSZ)**

LABORATORIO CENTRAL

SECCIÓN HEMATOLOGÍA

**IDENTIFICACIÓN CITOMORFOLÓGICA DE LAS CÉLULAS
SANGUÍNEAS Y SU RELACIÓN CON ALGUNAS
ENFERMEDADES DE TIPO HEMATOLÓGICO.**

TRABAJO DE EXPERIENCIA PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGO

PRESENTA

MARIO DAVID TORRES JIMÉNEZ

DIRECTOR DE TRABAJO DE EXPERIENCIA PROFESIONAL

BIOL. CARLOS MARTÍNEZ MONTOYA

Agradecimientos

A MI MADRE:

Por el cariño y el apoyo
que me ha demostrado en todo momento.

A MI PADRE: †

Por el apoyo que me dio y por
el orgullo que hubiese sentido.

A mi esposa Mónica y mis hijos
Zeltzin y Atzin por ser la motivación
de mis esfuerzos.

A todos mis hermanos por los momentos alegres y tristes que compartimos en unión.

Al Biol. Carlos Martínez Montoya por sus consejos y por aceptar ser mi asesor de trabajo de experiencia profesional.

A los miembros del jurado

M.C. Raúl Zavala Chavero

Q.F.B. Rocio Breceda Hernández

Biol. Ana Laura Maldonado Tena

Biol. Cristina Alvarado Domínguez

Por sus comentarios y sugerencias para mejorar este trabajo.

A mis compañeras de trabajo, las Químicas.

Reyna, Martha, Elizabeth, Lucila y Sonia.

por el animo y apoyo que me brindaron.

Lugar donde se origino este trabajo:

Sección de Hematológica del laboratorio central en el
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubiran

CONTENIDO

	Pág.
CONTENIDO	2
INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS PARTICULARES	12
METODOLOGÍA	13
Diagrama de flujo	13
MATERIAL Y MÉTODO	14
REPORTE	17
1. Etapas de maduración celular eritrocitos	17
2. Morfología de los eritrocitos	20
----- Tamaño	20
----- Forma	21
Concentración y distribución de la hemoglobina	26
Propiedades tintoriales	28
Distribución en las preparaciones	29
Inclusiones	30
3. Etapas de maduración de los leucocitos	34
Neutrófilos	34
Eosinófilos	37
Basófilos	38
Linfocitos	39
Monocitos	40
4. Inclusiones de los Leucocitos	42
5. Leucemia	43
6. Plaquetas	55
CONCLUSIONES	57
APÉNDICE I MÉTODO DE CONTEO CELULAR	58

APÉNDICE II ALGORITMO	60
APÉNDICE III VALORES NORMALES DE LA CITOMETRÍA HEMÁTICA	61
APÉNDICE IV TINCIONES	62
APÉNDICE V COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL PLASMA	64
BIBLIOGRAFÍA	66

INTRODUCCIÓN

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) es un hospital dependiente principalmente de la Secretaría de Salud. Se proporcionan diariamente entre 850 y 900 consultas en sus 70 diferentes especialidades, cuenta con 10 laboratorios especializados en donde también se realiza investigación, y un laboratorio central que está dividido en 4 áreas de trabajo que son: Inmunoensayos, Química clínica, Uroanálisis y Hematología en donde se realizó el presente trabajo de experiencia profesional.

La sangre presenta muchos tipos celulares con funciones muy diversas, que abarcan desde el transporte de oxígeno hasta la producción de anticuerpos. Algunas de estas funciones celulares tienen lugar enteramente en el sistema vascular, mientras otras utilizan dicho sistema vascular sólo como medio de transporte y llevan a cabo su función en otro lugar. (*Cuadro 1*).

Las células sanguíneas se pueden clasificar en rojas y blancas. Los glóbulos rojos, ó eritrocitos, permanecen en el interior de los vasos sanguíneos y transportan O_2 y CO_2 unidos a la hemoglobina. Los glóbulos blancos o leucocitos, combaten las infecciones y, en algunos casos fagocitan y digieren sustancias residuales. Para llevar a cabo sus funciones, los leucocitos a diferencia de los eritrocitos, se han de abrir paso a través de las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y han de migrar hacia los tejidos, además la sangre presenta un gran número de plaquetas, que no son células completas sino pequeños fragmentos celulares disgregados o “mini células” derivadas del citoplasma cortical de grandes células denominadas megacariocitos. Las plaquetas se adhieren de forma específica a las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos lesionados, donde intervienen en la reparación de las roturas y brechas así como en el proceso de la hemostasia.

CUADRO 1

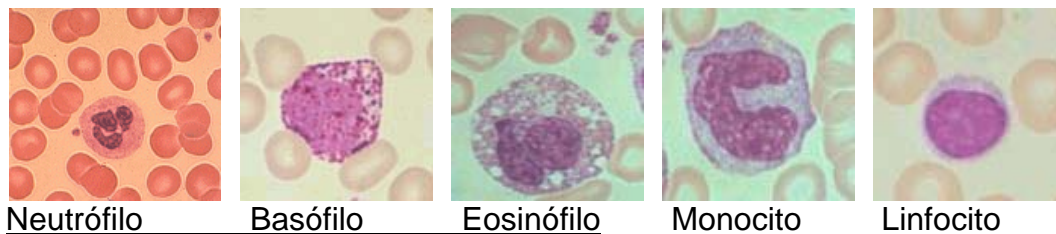
Células sanguíneas		Conc.	Características
en Tipo celular cel./litro	Funciones principales		sangre humana
Glóbulos rojos 5×10^{12} (eritrocitos)		Transportan	O_2 y CO_2
Glóbulos blancos (leucocitos)			
<i>Granulocitos:</i>			
Neutrófilos 5×10^9	Fagocitan y destruyen bacterias invasoras		
Eosinófilos 2×10^8	Destruyen parásitos y modulan respuestas Inflamatorias de tipo alérgico.		
Basófilos 4×10^7	Liberan histamina y serotonina en ciertas Reacciones inmunitarias.		
Monocitos 4×10^8	Se convierten en macrófagos en los tejidos Mediante fagocitosis y digestión de micro- Organismos invasores, cuerpos extraños y Células envejecidas.		
<i>Linfocitos:</i>			
Células B 2×10^9		Fabrican anticuerpos.	
Células T 1×10^9	Matan células infectadas por virus y regulan la actividad de otros leucocitos.		
Células asesinas 1×10^8 (NK)	Matan células infectadas por virus y algunas células tumorales.		
Plaquetas 3×10^{11} (fragmentos celulares procedentes de megaca- riocitos de la médula ósea)		Inician el proceso de coagulación.	

El cuerpo humano contiene alrededor de 5 litros de sangre que supone un 7% de peso del cuerpo. Los glóbulos rojos constituyen alrededor de un 45% de este volumen y los glóbulos blancos alrededor de 1%, el resto es el plasma sanguíneo líquido.

Alberts, B., 1994. (1)

Existen tres tipos principales de glóbulos blancos: **1. granulocitos**, **2. monocitos** y **3. linfocitos**, basándose en su aspecto al microscopio óptico. (fig 1).(1)

Figura 1 Tipos principales de glóbulos blancos.



GRANULOCITOS

1. Granulocitos. Contienen numerosos lisosomas y vesículas secretoras (o gránulos) y se subdivide en tres clases en función de la morfología y de las propiedades tintoriales de estos orgánulos. Las características tintoriales reflejan diferencias importantes en cuanto a sus propiedades químicas y a su función:

Los neutrófilos (también denominados leucocitos polimorfonucleares debido a su núcleo multilobulado), constituyen el tipo de granulocito más numeroso; fagocitan y destruyen pequeños organismos especialmente bacterias.(1,7)

Los basófilos segregan histaminas (y en algunas especies, serotonina) que actúa en las reacciones inflamatorias, están estrechamente relacionados con la función de los mastocitos, que se encuentran en los tejidos conjuntivos pero que también se originan a partir de las células madre hematopoyéticas.

Los eosinófilos intervienen en la destrucción de parásitos y modulan las respuestas inflamatorias del tipo alérgico.

2. Los monocitos se transforman en macrófagos, que junto con los neutrófilos son los principales “fagocitos” del organismo, los distintos tipos de células fagocíticas contienen lisosomas que se fusionan con las vesículas fagocíticas recién formadas (fagosomas), exponiendo los microorganismos fagocitados a la acción de complejos enzimáticos, a moléculas altamente reactivas de superóxido (O_2^{1-}) y a hipoclorito (HOCl), así como una mezcla concentrada de hidrolasas lisosomales. Los macrófagos, sin embargo, son mucho más grandes y presentan una vida más larga que los neutrófilos. Son responsables de eliminar las células alteradas, envejecidas y muertas de muchos tejidos y son los únicos capaces de ingerir grandes micro organismos, como los protozoos.^(1,5)

3. Linfocitos. Existen dos tipos principales de ambos implicados en respuestas inmunes: los linfocitos B fabrican anticuerpos, mientras que los linfocitos T matan células infectadas por virus y regulan la actividad de otros glóbulos blancos, además existen células de carácter linfocitario denominadas células asesinas o células NK por sus siglas en inglés (Natural Killer) que destruyen cierto tipo de células tumorales y de células infectadas por virus.

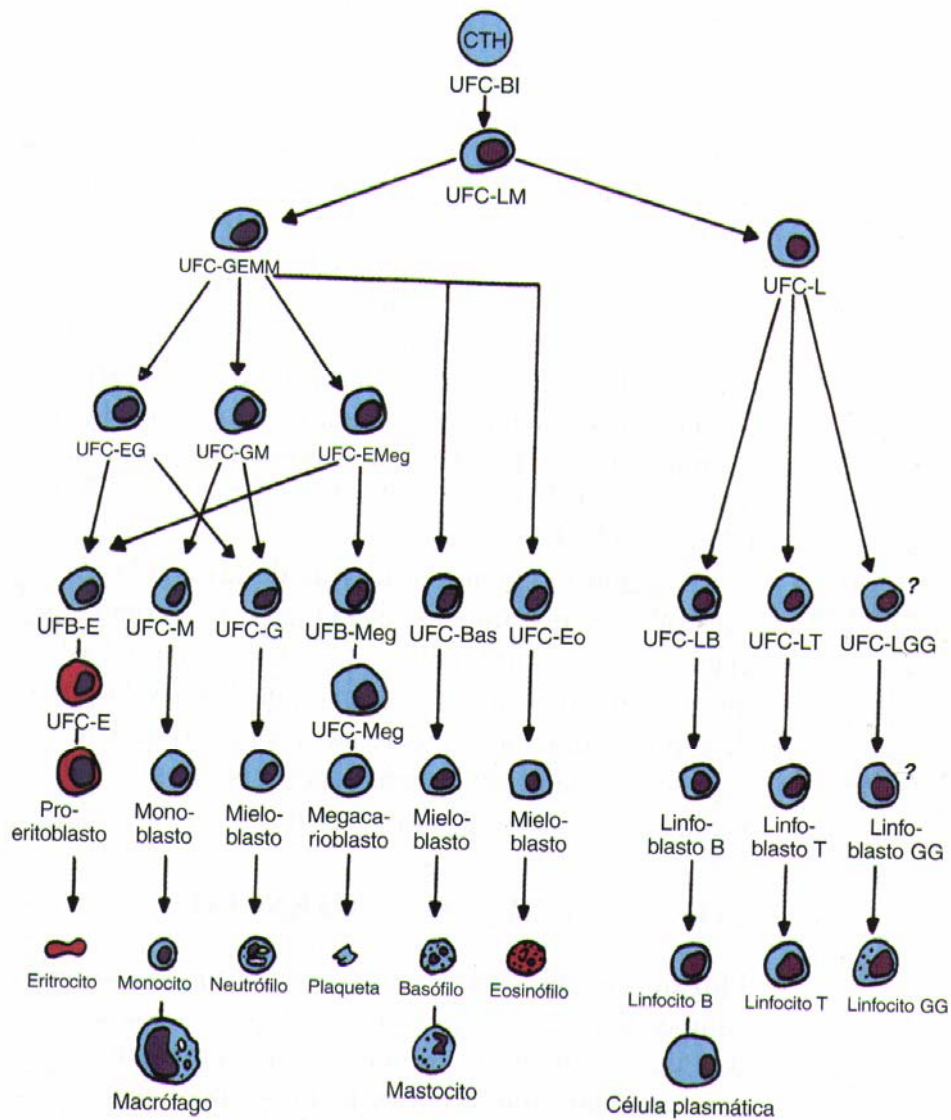
Sin embargo, todas las células sanguíneas presentan similitudes en su ciclo vital, ya que tienen una vida de duración limitada y todas se reproducen en forma continua a lo largo de toda la vida. La característica más notable es que todas ellas se generan a partir de una célula madre común de la médula ósea. Esta célula madre hematopoyética (o formadora de sangre) es, por lo tanto, pluripotencial ya que da lugar a los distintos tipos de células sanguíneas diferenciadas.

Al proceso de producción y formación de células de la sangre se le conoce con el término **hematopoyesis**. Se inicia desde la vida fetal y continúa en el adulto con la eficiencia necesaria para mantener una producción diaria de 3×10^9 células eritroides / kg. y de la serie mieloide de 1×10^9 células / kg en condiciones normales, es decir, una persona sana.^(8,13)

La célula que inicia la hematopoyesis se le conoce como “**Tronco pluripotencial (“stem-Cell”)**” la cual no se ha identificado con técnicas citomorfológicas, no obstante su existencia se ha reconocido por los estudios *in vitro*. Entre las características más importantes de la célula tronco es la de autorreplicación para tener un almacenamiento de células tronco en cantidad suficiente para mantener la hematopoyesis continua.

Como resultado de la primera división celular; la célula tronco origina también una célula diferenciada hacia cualquiera de las líneas celulares (eritroide, leucocitaria o plaquetaria), las que posteriormente proliferan y maduran hasta llegar a las formas adultas. (Ver Diagrama1).

DIAGRAMA 1 "HEMATOPOYESIS"



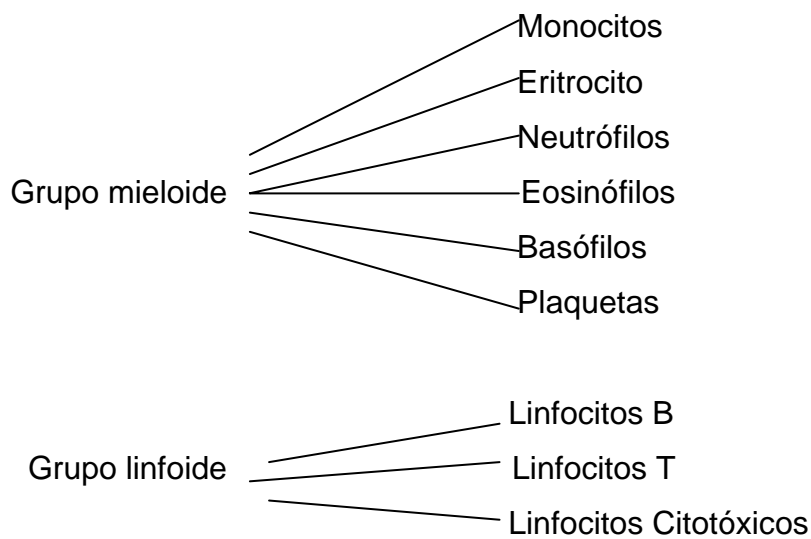
Representación esquemática de la hematopoyesis. CTH = célula totipotencial hematopoyética; UFC = unidad formadora de colonias; UFB = unidad formadora de brotes; BL = Blastos; LM = linfocito -mieloide; GEMM = granulocitos, eritocitos, monocitos, megacariocitos; L = linfocito; EG = eritocitos y granulocitos; GM = granulocitos y monocitos; EMeg = eritocitos y megacariocitos; E = eritocito; M = monocitos; G = granulocitos; Meg = megacariocitos; Bas = Basófilos; Eo = eosinófilos; LB = linfocitos B; LT = linfocitos T; LGG = linfocitos grandes granulares.

Tomado de "Fundamentos de Hematología" (12)

Las células sanguíneas se dividen en dos grandes grupos: **mieloides y linfoides**.

En ambos grupos celulares, los eritrocitos, neutrófilos segmentados, eosinófilos, basófilos y plaquetas, son elementos maduros, mientras que los monocitos y los linfocitos no lo son. (5,8,13) (Diagrama 2)

Diagrama 2 División de las células sanguíneas



Los monocitos, al salir a los tejidos, maduran hacia las líneas celulares que se relacionan, pero realizan funciones diferentes: los macrófagos “fagocíticos” y las células presentadoras de antígenos.

Los linfocitos pueden ser de tres tipos fundamentales linfocitos B, T y citotóxicos naturales. Los linfocitos B maduran y se transforman en células plasmáticas; los T, de los que hay varios subtipos (cooperadores supresores, citotóxicos), maduran hacia linfocitos T activados cuya morfología no es muy clara en todos los casos; los linfocitos citotóxicos naturales al madurar tal vez se transforman en linfocitos grandes granulares.(5)

JUSTIFICACIÓN

En hematología como en otras disciplinas de la medicina se requiere combinar el estudio clínico minucioso del paciente y el empleo del laboratorio clínico con el objetivo de ofrecer una atención de calidad para los enfermos con padecimientos hematológicos. El aplicar rigurosamente esta combinación puede ser de gran impacto ya que si se detecta tempranamente la enfermedad y se da el tratamiento adecuado puede repercutir en una evolución favorable e incluso la curación del paciente.

El estudio de la sangre periférica se realiza en todos los pacientes con enfermedades importantes debido a que el hallazgo de anormalidades proporciona la información para elaborar un diagnóstico por laboratorio, y así establecer el tratamiento adecuado. Se puede determinar una extensa gama de anormalidades en la sangre periférica, mediante estudios cuantitativos o cualitativos en el laboratorio clínico.

La combinación de información clínica y del laboratorio en el estudio sistemático de un enfermo no ha sido adecuada en muchos hospitales y centros de salud de nuestro país por diversas razones, entre las que se pueden señalar las siguientes:

- 1)- La mala comunicación entre químicos y médicos.
- 2)- La falta de conocimiento del químico al reportar un resultado.
- 3)- La falta de conocimiento del médico al interpretar una anormalidad reportada.

Por estas razones en este trabajo que es descriptivo y está apoyado con información teórica se ha tratado de integrar un conjunto de conocimientos básicos recopilados en base a la experiencia profesional, con el fin de apoyar a los profesionales de las ciencias de la salud que se inicien en esta área del conocimiento clínico.

OBJETIVO GENERAL.

Conocer e identificar la morfología normal de las células sanguíneas y las alteraciones más comunes que se presentan en estas, así como su posible interpretación clínica

OBJETIVOS PARTICULARES

Identificar la morfología normal y anormal de las células de la sangre.

Correlacionar la morfología celular con su posible significado clínico.

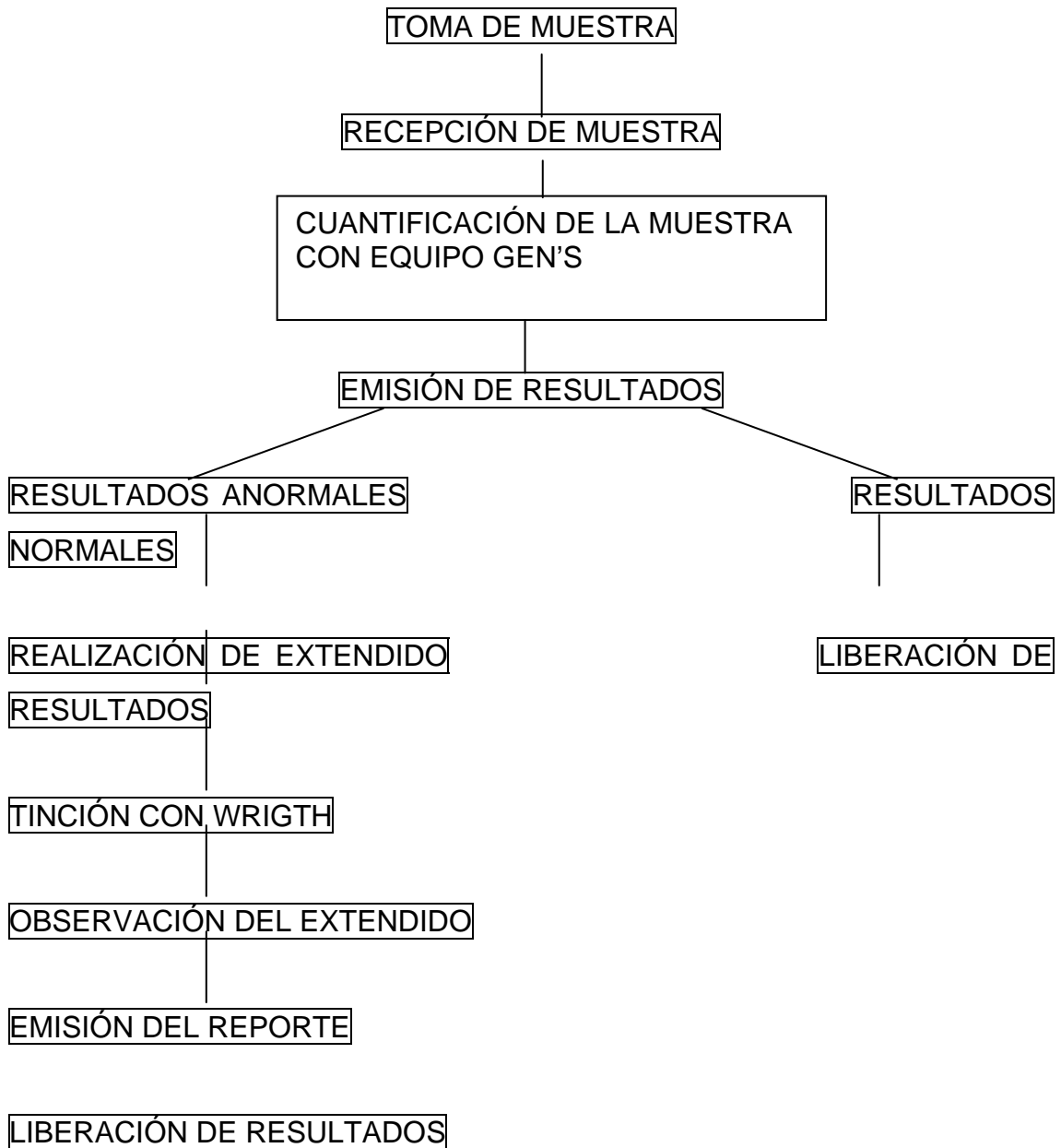
Apoyar al diagnóstico clínico por medio de las observaciones realizadas.

Introducir a estudiantes de medicina y de química al conocimiento de las anomalías más frecuentes de las células sanguíneas

METODOLOGÍA

Diagrama de flujo.

El siguiente diagrama de flujo muestra la ruta que sigue todo el proceso desde la toma de la muestra hasta la liberación de los resultados.



MATERIAL Y MÉTODO

Material

Tubos con anticoagulante EDTA dipotásico
Contador automatizado modelo Coulter Gen'S
Colorante de Wrigth (Merck)
Porta objetos
Microscopio óptico Olympus modelo CHS.
Aceite de inmersión (Merck)

Método

Las muestras problema son obtenidas en la central toma de muestras (CTM) que se localiza dentro del mismo Instituto siguiendo las indicaciones del manual de procedimientos para flebotomistas, el cual nos garantiza que las muestras analizadas reúnen las condiciones idóneas para su análisis.

Se reciben muestras sanguíneas, de pacientes ambulatorios y hospitalizados, (aproximadamente 300 muestras diarias), en tubos con anticoagulante EDTA. Por medio del contador automatizado Gen's (Apéndice 1) se realizan los conteos celulares de todas las muestras, en las que se determina el número de leucocitos, número de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, volúmenes globulares, concentraciones globulares y cuenta diferencial. Tomando en cuenta un algoritmo (apéndice 2) y un cuadro de valores de referencia establecidos (apéndice 3) se separan los resultados normales y se liberan en el sistema para poder ser consultados, los resultados que resulten con anormalidades se les realiza un extendido sanguíneo (frotis), se realizan aproximadamente 30% del total de las muestras que llegan a diario, posteriormente se les realiza la tinción de Wrigth (apéndice 4) y se observa bajo el microscopio. Esta etapa es la más importante ya que se revisa minuciosamente la morfología de los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas con el fin de detectar y reportar las anormalidades observadas.

Procedimiento para realizar un extendido sanguíneo (frotis)

Para hacer un frotis sanguíneo colocar una gota pequeña cerca del extremo de un portaobjetos limpio y desengrasado. Con otro portaobjetos formando un ángulo de 45° hacer coincidir la gota y extenderla a lo ancho del portaobjetos evitando hacer demasiada presión. Los frotis que se consideran buenos para observación deben ser delgados.

1. Sobre el frotis ya seleccionado colocar un número determinado de gotas de colorante Wright, recién filtrado con Watman 42, hasta cubrir el frotis y dejarlo actuar 4 min.
2. Colocar el mismo número de gotas de solución reguladora, mezclar perfectamente y dejarlo así durante 7 minutos.
3. Eliminar la mezcla colorante solución reguladora lavando con agua destilada, limpiar bien el portaobjetos por el lado opuesto al frotis y dejar secar al aire.
4. Observar minuciosamente el frotis en el microscopio.

Colorante Wright es una preparación comercial del eosinato de azur formado a su vez por una mezcla de eosina amarillenta, azul de metileno, azur A, azur B y de violeta de metileno. El pH de la solución de lavado es uno de los factores esenciales en el resultado de la coloración; un pH bajo favorece los tintes rojos y un pH alto los tintes azules. Se recomienda por los tanto, el empleo de una solución reguladora de fosfatos a un pH de 7.0 bajo estas condiciones los resultados son los siguientes:(1,9,14)

ELEMENTO

COLOR DE LA TINCIÓN

Eritrocitos	Rosa salmón
Leucocitos:	
Núcleo	Azul oscuro o púrpura.
Citoplasma	Azul o rosa.
Gránulos basófilos	Púrpura oscuro.
Gránulos neutrófilos	Café rojizo o violeta.
Gránulos eosinófilos	Rojo o naranja rojizo.
Plaquetas	Violeta o púrpura.

Elaboración de los reactivos.

Colorante de Wright.

Colorante de Wright en polvo	2 gr
Glicerina	40 ml
Acohol metílico	960 ml

Solución amortiguadora para la coloración de Wright.

Solución A	NaHPO ₄	4.49 gr.
	Agua destilada	500 ml.
Solución B	Na ₂ HPO ₄	4.75 gr.
	Agua destilada	500 ml.
Mezclar	Solución A	497.07 ml.
	Solución B	489.18 ml.

REPORTE

A continuación se hace una descripción detallada de la morfología en las diferentes etapas de desarrollo de las células sanguíneas, (eritrocitos, leucocitos y plaquetas). Esta descripción se lleva a cabo con la ayuda de un microscopio óptico en la que se realizan las observaciones, primero se realiza la descripción de las etapas de maduración de los eritrocitos, posteriormente se habla de las anomalías más comunes de estas células y de las enfermedades en las que se presentan. Posteriormente se hace lo mismo con los leucocitos y las plaquetas.

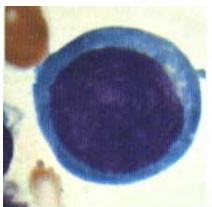
I. ETAPAS DE MADURACION CELULAR.

ERITROCITOS

Las diferentes etapas de maduración eritroblástica son las siguientes:

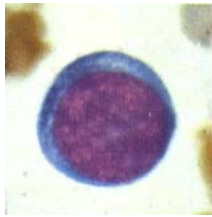
- 1°. Proeritroblasto (pronormoblasto).
- 2°. Eritroblasto basófilo (normoblasto basófilo).
- 3°. Eritroblasto policromatófilo (normoblasto policromatófilo).
- 4°. Eritroblasto ortocromático (normoblasto ortocromático).
- 5°. Reticulocito
- 6°. Eritrocito.

El proeritroblasto es una célula grande, de unos 20 μm de diámetro, cuyo núcleo ocupa la mayor parte del volumen citoplásmico. La cromatina, fina, granular y los nucleolos poco prominentes o no se observan. El citoplasma muy basófilo (de color azul marino) y sin gránulos.



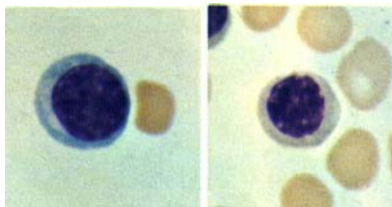
El eritroblasto basófilo muestra un tamaño algo menor que el proeritroblasto. Su citoplasma es también basófilo pero se diferencia de la célula anterior

porque la cromatina empieza a condensarse en grumos de distribución simétrica.



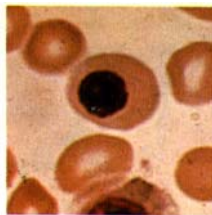
Eritroblasto basófilo

El eritroblasto policromatófilo es menor que el basófilo, su citoplasma gris y su núcleo con cromatina más condensada.

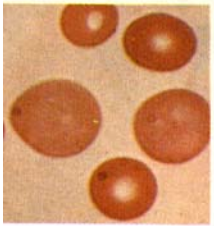


Eritroblasto policromatófilo

El eritroblasto ortocromático es menor que el policromatófilo, su citoplasma color naranja, muy similar al del eritrocito maduro, y su cromatina muy condensada.



El eritrocito ortocromático expulsa su núcleo y se transforma en reticulocito, una célula casi indistinguible del eritrocito maduro en el frotis teñido con colorante de Romanowsky, pero que, a diferencia de éste todavía posee ribosomas que se pueden aglutinar y teñir con colorantes especiales como el azul de cresilo brillante o el nuevo azul de metileno. Estos ribosomas artificialmente aglutinados se observan como gránulos o líneas en forma de red, lo que le da su nombre a la célula.



Eritrocito ortocromático

Los reticulocitos salen de la médula ósea a la sangre periférica por medio de movimientos ameboides; después de un periodo que varía entre 24 y 48 horas pierden ribosomas y capacidad de movimiento y se transforman en eritrocitos maduros.



Reticulocitos

Eritrocitos, tienen un diámetro aproximado de 7 μm y un citoplasma color naranja, tienen forma circular y muestran una porción clara central, que ocupa aproximadamente la tercera parte del diámetro celular.

La zona clara se debe a que los eritrocitos maduros poseen forma de disco bicóncavo y son más delgados en el centro.

Son células altamente diferenciadas, que en un momento de su evolución pierden organelos. Antes de que eso ocurra, sintetizan la hemoglobina.

II.-MORFOLOGÍA DE LOS ERITROCITOS

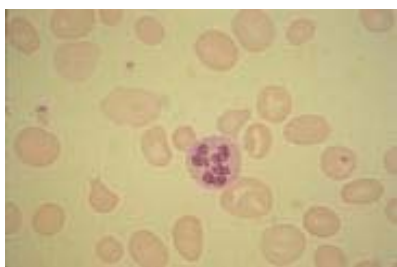
La preparación que se tiñe debe ser suficientemente delgada para que los hematíes no se amontonen y, por lo tanto, no se puedan distorsionar entre sí. Se debe estudiar en los eritrocitos lo siguiente:

- 1- El tamaño.
- 2-La forma.
- 3-La concentración y distribución de la hemoglobina.
- 4-Propiedades tintoriales.
- 5-Distribución en la preparación
- 6-Inclusiones.

1.-TAMAÑO: los hematíes normales que se estudian en las preparaciones tienen un tamaño bastante uniforme con una media de distribución de alrededor de 7.2 a 7.9 μm .

Macroцитos . Los eritrocitos se consideran como macroцитos cuando su diámetro rebasa las 9 μm . Los macroцитos pueden presentar un aspecto normal, salvo el tamaño, o como consecuencia de poseer una concentración baja de hemoglobina presentan una distribución anómala de dicho pigmento (en forma de diana) o una forma alterada.

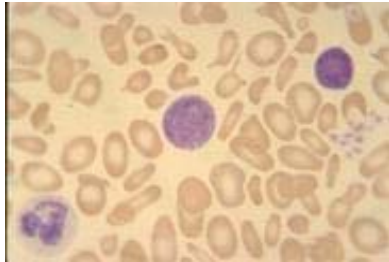
Macroцитos



Anemia megaloblástica
Síndrome mielodisplásico
Quimioterapia
Pérdida aguda de sangre
Enfermedades hepáticas

Microcitos: es el término que se emplea para describir una célula pequeña, con un tamaño inferior a 6 μm de diámetro. Los microcitos suelen contener una concentración disminuida de hemoglobina, salvo si las células aparecen pequeñas como consecuencia de que son esferocíticas, y en este caso la hemoglobina puede estar aumentada.

Microcitos



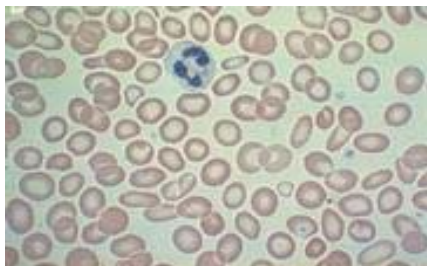
Deficiencia de hierro
Anemia por enfermedad crónica

2.-FORMA. El eritrocito normal es redondo. El término poiquilocitosis se emplea para la descripción de variaciones en la forma de los eritrocitos. Se pueden observar las siguientes variaciones.

Eliptocitos. Células elípticas u ovales en la sangre normal y, en mayores cantidades en anemia. En la eliptocitosis hereditaria éstas y otras formas elongadas pueden llegar a constituir del 25 al 90 % de los eritrocitos.

En la eliptocitosis hereditaria humana los constituyentes citoplasmáticos exhiben una polarización. Además el colesterol de la membrana parece acumularse en los sitios de mayor convexidad.

Eliptocitos



Eliptocitosis hereditaria
Anemia por deficiencia de hierro
Anemia megaloblástica
Talasemia
Anemia sideroblástica
Anemia congénita diseritropoyética

Esferocitos. Los esferocitos aparecen como pequeñas células que se tiñen densamente y se observan en la esferocitosis hereditaria y en las anemias hemolíticas adquiridas.

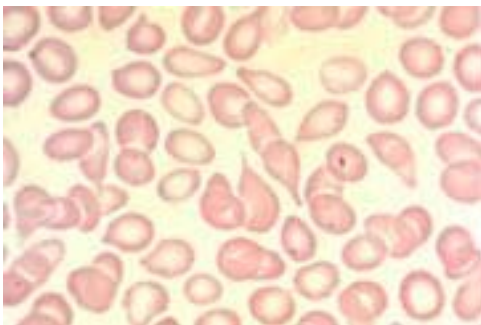
Esferocitos



Esferocitosis hereditaria
Anemias inmunoheolíticas
Anemia hemolítica cuerpos de Heinz
Quemaduras severas
Hiperesplenismo

Células en lagrima (dacriocitos). Estas células adoptan la configuración de una lágrima o pera, se encuentran en cantidades aumentadas en la mielofibrosis.

Dacriocitos



Hematopoyesis extramedular
(mielofibrosis)
Anemia megaloblástica
Talasemia
Hiperesplenismo
Enfermedad renal

Células falciformes. Estas células aparecen en los enfermos con anemia drepanocítica, pero en general se aprecian sólo en pequeñas cantidades en películas desecadas, dado que la hemoglobina se oxigena durante el proceso de desecación y permanecen solamente los drepanocitos irreversibles.

Las células adoptan una amplia variedad de formas, sobre todo de semilunas alargadas. El drepanocito describe la célula falciforme y toda una variedad de formas inducidas por la polimerización de la hemoglobina drepanocítica. Tales células varían de forma desde patrones bipolares aciculados, hasta células con largas espículas irregulares y configuraciones en hojas de acebo

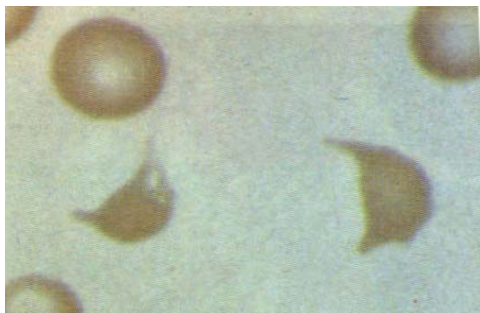
Células falciformes



Hemoglobinopatias (SS,SC,SD.-
S-B talasemia)

Esquistocitos. Estas son células fragmentadas que se caracterizan por poseer una variedad de tamaños y formas, desde formas pequeñas triangulares hasta de tamaño normal presentando límites manifiestamente irregulares.

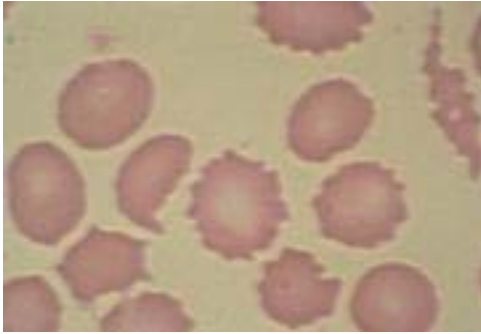
Esquistocitos



Anemia microangiopática hemolítica
Anemia hemolítica traumática
Síndrome Waring Blender

Equinocitos. Estas células están caracterizadas por múltiples proyecciones espinosas regularmente distribuidas por la superficie celular. Las células son morfológicamente idénticas a los eritrocitos normales dentados.

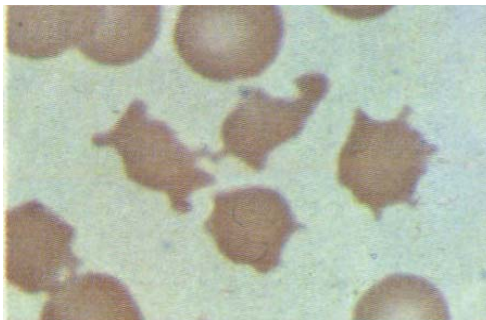
Equinocitos



Insuficiencia renal
Deficiencia de piruvato quinasa
Deshidratación severa
Quemaduras

Acantocitos. Los acantocitos son células que presentan en su superficie diversas salientes irregulares de tamaño relativamente grande. Son característicos del síndrome de acantocitosis.

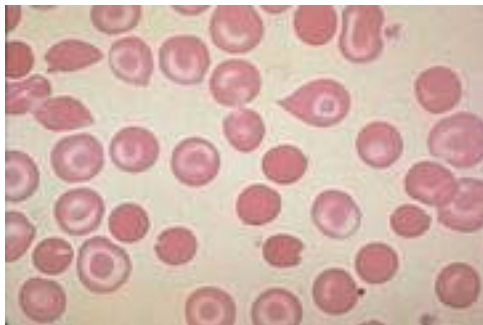
Acantocitos



Abetalipoproteinemia
Cirrosis alcohólica
Estados de mala absorción
Hepatitis neonatal
Deficiencia de piruvato quinasa

Codocito. Es acampanada y adopta una configuración en diana cuando se deseca sobre un portaobjetos en la preparación de una extensión de sangre. Sobre una superficie plana el codocito tiende a invertir su concavidad en una proyección central en la que la hemoglobina se redistribuye para producir una densidad central (diana) en la extensión de sangre, con una configuración tridimensional en sombrero mexicano.

Codocitos

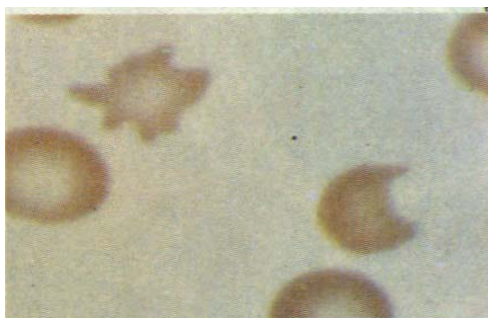


Hemoglobinopatias
Talasemia
Enfermedad obstructiva hepática
Anemia por deficiencia de hierro

Leptocito. Es una célula delgada en forma de oblea que, generalmente, tiene un gran diámetro y exhibe un delgado ribete de hemoglobina en la periferia con una gran zona de palidez central. Semejante célula refleja un aumento de la proporción superficie/volumen .

Queratocitos. Son células con un volumen celular relativamente normal, que han sido deformados, de modo que presentan dos o más puntas.

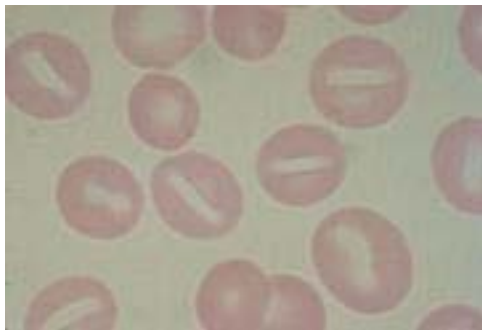
Queratocitos



Anemia hemolítica microangiopática
Glomerulonefritis
Síndrome Waring Blender
Deficiencia de piruvato quinasa

Estomatocito. La forma de transición del glóbulo rojo más común, es fundamentalmente una célula en forma de escudilla con una sola concavidad u hoyuelo. Deriva su nombre del hecho de que en las extensiones teñidas al borde de la célula se pliega para producir un aspecto en forma de boca, con una hendidura en sustitución de la palidez central redondeada del disco bicóncavo.

Estomatocitos



Estomatocitosis hereditaria
Alcoholismo
Enfermedad hepática obstructiva
Cirrosis
Enfermedad Rh-null

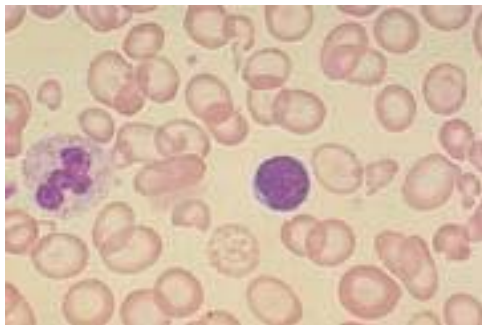
CONCENTRACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA

El eritrocito normal aparece como un disco con un borde de hemoglobina y una zona central clara. Esta palidez central ocupa de manera habitual menos de la mitad del diámetro del eritrocito pero ello depende de la extensión en que puede haber a menudo zonas e que no es posible detectar la claridad central. A veces se observan variaciones en la concentración de hemoglobina, especialmente con tendencia a la disminución, en aquellas situaciones donde se encuentra alterada la síntesis de hemoglobina. Sin embargo los esferocitos aparecen intensamente teñidos a causa del aumento de grosor, y por la misma razón las células grandes tampoco pueden ofrecer la peculiar palidez central.

La disminución de hemoglobina en los eritrocitos, puede oscilar desde ligera , apenas detectable (**anisocromía**) por un aumento de la claridad central hasta grados tales en que sólo se aprecia un delgado anillo de hemoglobina visible (**hipocromía**).

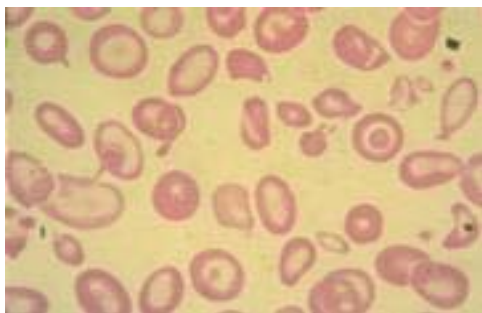
La hemoglobina se puede distribuir de forma anómala en los eritrocitos sobre todo en una forma de hematíe en que hay una mancha o disco central de hemoglobina, rodeado de una zona clara que, a su vez, se enmarca por otro anillo de hemoglobina en la periferia (dianocito). El disco central de hemoglobina puede ser pequeño y levemente teñido o estar intensamente teñido y ocupar más de un tercio del diámetro de la célula.

Hipocromía



Anemia por deficiencia de hierro
Talasemia
Anemia por enfermedad crónica
Anemia sideroblástica
Síndrome mielodisplásico

Los dianocitos son a menudo hipocromos a la par que presentan una distribución anómala de hemoglobina.



Hemoglobinopatías
Talasemia
Enfermedades obstructivas hepáticas
Anemia por deficiencia de hierro

La hemoglobina C es una enfermedad que se caracteriza por presentar muchos dianocitos y, en algunos casos, se observan en los eritrocitos cristales de hemoglobina C en forma de varillas.

Cristales de hemoglobina C

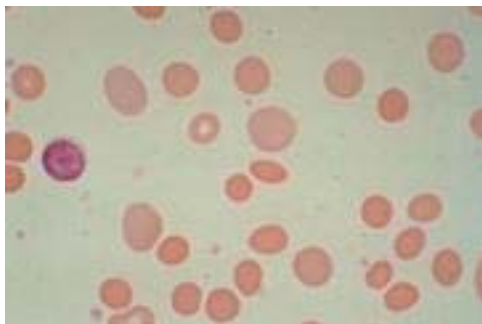


Enfermedad de hemoglobina C

PROPIEDADES TINTORIALES

La hemoglobina en el eritrocito se tiñe de un color rosa a rojo, pero en algunas células tiene un color grisáceo o azulado. Esto se denomina **policromatofilia** y cuando se observa en macrocitos indica que la célula es un reticulocito.

Policromatofilia

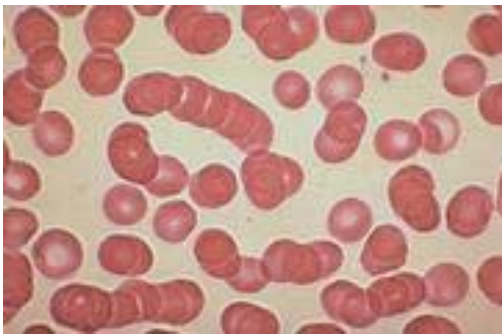


Incremento en la producción de eritrocitos
Anemia hemolítica
Desordenes de membrana
Enfermedades hemolíticas del recién nacido

DISTRIBUCIÓN DE LOS ERITROCITOS

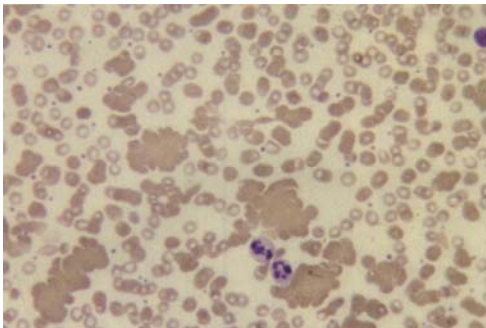
Los eritrocitos se distribuyen habitualmente por toda la preparación. En algunas preparaciones se disponen en agregados (**rouleaux**) simulando pilas de monedas. La formación en rouleaux puede ser, un artefacto, pero tal vez sea la consecuencia de la presencia de una paraproteína y, en tal caso, sugiere el diagnóstico de mieloma múltiple o macroglobulinemia.

Rouleaux



Hiperproteinemia
Mieloma múltiple
Macroglobulinemia
Incremento de fibrinógeno

Aglutinación



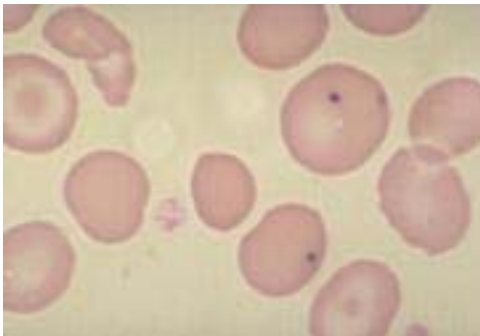
Exposición a una variedad de anticuerpos
Anemia hemolítica (autoinmune)
Neumonía atípica
Infección por estafilococos
Tripanosomiasis
Enfermedad de aglutininas frías

INCLUSIONES ERITROCITARIAS.

Se pueden observar inclusiones en los eritrocitos de las preparaciones que se tiñen con el colorante Wright.

Cuerpos de Howell-Jolly. Son remanentes nucleares que tienen el color de un núcleo picnótico, son de forma esférica no mayor de 0.5 μm que pueden ser únicas o múltiples, y se localizan cerca de la periferia de la célula. Se observan en pacientes esplenectomizados, anemias hemolíticas, anemia megaloblástica y estados hipoesplénicos .

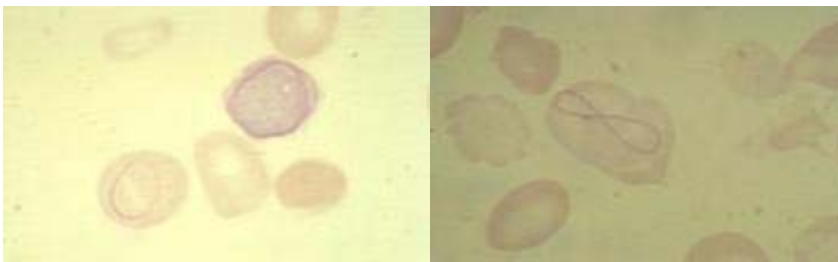
Cuerpos de Howell Jolly



Anemia megaloblástica
Anemia hemolítica
Hipoesplenismo
Personas esplenectomizadas
Alcoholismo
Anemia drepanocítica

Anillos de Cabot. Son anulares purpúreas vistas en los reticulocitos, algunas veces adquieren la forma de ocho y se pueden observar en anemias megaloblásticas.

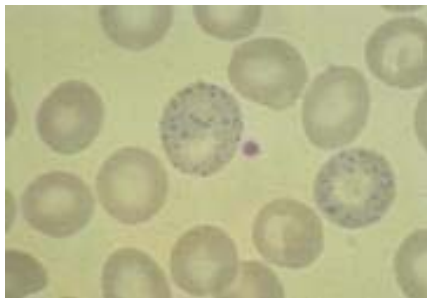
Anillos de Cabot



Anemias severas
Diseritropoyesis

Punteado basófilo. Consiste de granulación de tamaño variable teñidas de azul intenso distribuida en forma difusa lo que le da un aspecto punteado. El punteado basófilo difuso se puede visualizar en una gran variedad de anemias. El punteado basófilo grueso aparece en los grados extremos de intoxicación por plomo con afectación del 1 al 2 % de las células. Una forma especial de punteado basófilo sucede en condiciones en que hay gránulos de hierro en los eritrocitos. Los gránulos de hierro se denominan corpúsculos de Pappenheimer. El punteado basófilo es prominente en el déficit de pirimidina-5`-nucleotidasa posiblemente debido a la incapacidad para degradar ribosomas.

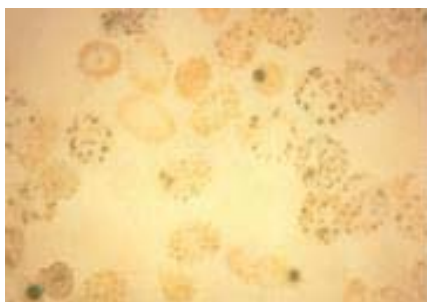
Punteado basófilo



Alteraciones en la biosíntesis de hemoglobina
Intoxicación por plomo
Talasemia
Anemia megaloblástica
Alcoholismo
Anemia sideroblástica
Deficiencia de pirimidin-5'-nucleotidasa

Cuerpos de Heinz. Son inclusiones compuestas por proteínas desnaturalizadas (primariamente hemoglobina) y son visibles con tinciones supravitales como azul de cresil brillante o cristal violeta. Se presenta en pacientes con defectos enzimáticos hereditarios, síndromes de hemoglobinas inestables y en células drepanocíticas irreversibles.

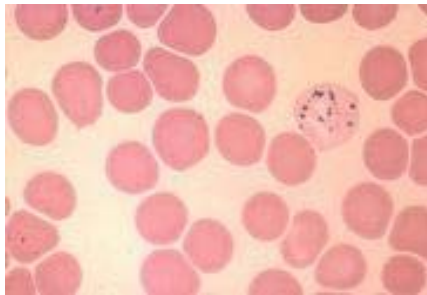
Cuerpos de Heinz



Anemias inducidas por drogas
Talasemia
Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa
Hemoglobinopatias inestable

Siderosomas y Cuerpos de Pappenheimer. Son gránulos de distribución pareja que contienen hierro, los primeros se reconocen por la reacción positiva con el azul de Prusia, mientras que los otros son siderosomas que se tiñen con el colorante de Wright.

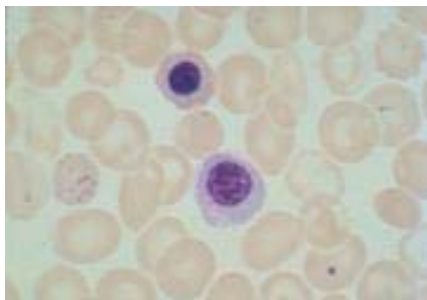
Cuerpos de Pappenheimer



Disturbios en la síntesis de hemoglobina
Anemia sideroblástica
Anemias diseritropoyéticas
Talasemia
Síndromes mielodisplásicos

Núcleo. Estos son generalmente normoblastos ortocromáticos con citoplasma completamente hemoglobinizado y núcleos picnóticos, pequeños, pero en los enfermos con anemia grave pueden ser promegaloblastos acentuadamente inmaduros.

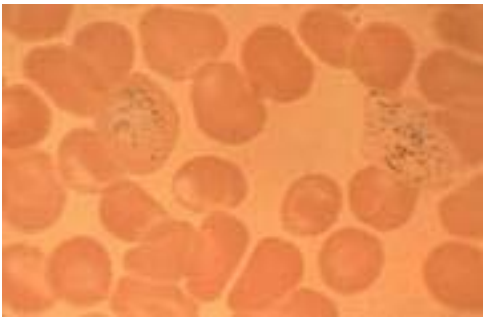
Núcleo



Aumento en la producción de eritrocitos

Parásitos. Los parásitos de la malaria se observan en los pacientes que sufren esta enfermedad. Se asocian con puntos de Schuffner en la malaria vivax. Estas son inclusiones que se tiñen de rojo, que se encuentran dentro de los hematíes pero separados de los parásitos.

Parásitos



Infecciones por *Plasmodium vivax*



Infecciones por *Plasmodium falciparum*

III.-ETAPAS DE MADURACIÓN DE LOS LEUCOCITOS

Morfológicamente es posible identificar a los diversos tipos celulares por:

1. - Tamaño de la célula.
2. - Proporción núcleo citoplasma.
3. - Presencia de nucleolos.
4. - Granulación.
5. - Color del citoplasma.

En términos generales los elementos más precoces (células madre y mieloblastos) son células grandes con citoplasma basófilo y denso núcleos de 12 a 15 micras de diámetro; nucleolos prominentes que desaparecen durante el proceso de maduración, citoplasma basófilo y escaso que pierde basofilia y aumenta de tamaño con la maduración.

En las células adultas, la cromatina nuclear se condensa en la periferia. Los gránulos se hacen más notorios en células más diferenciadas y aumenta el número de ellos.

NEUTRÓFILOS.-Etapa de mieloblasto

En Médula Ósea se encuentra normalmente de 1-5 % y nunca en la sangre periférica en condiciones normales.

Diámetro de 15 a 20 micras.

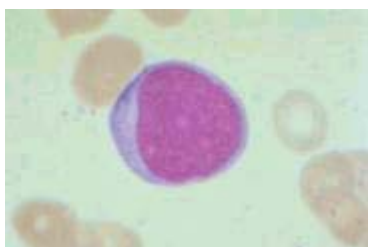
Núcleo redondo.

Escasa cantidad de citoplasma. Sin gránulos.

Cromatina poco condensada y finamente distribuida.

Citoplasma muy basófilo.

Ocasionalmente es difícil distinguir entre linfoblastos y mieloblasto.



Mieloblasto

Etapa de promielocito

Se forma a partir del mieloblasto.

Núcleo en posición excéntrica.

Nucleolos prominentes.

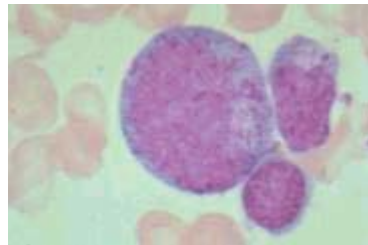
Citoplasma denso, flocular y homogéneo.

Gránulos con más basofilia, más oscuros en las primeras etapas del promielocito, y se localizan en la periferia celular y son ovoides o irregularmente esféricos.

Mayor tamaño que el mieloblasto.

Núcleo con leve condensación cromatínica en la periferia.

Citoplasma con abundantes gránulos azurófilos .



Promielocito

Etapa de mielocito

Tamaño de 16 a 24 micras.

Límite citoplasmático bien definido.

Condensación de la cromatina nuclear.

Nucleolos menos definidos.

Núcleo excéntrico con gránulos citoplasmáticos superpuestos.

Los gránulos neutrófilos son homogéneos.

Gránulos neutrófilos, basófilos y eosinófilos bien definidos.

Núcleo redondeado.

Condensación cromatínica con predominio de la heterocromatina.

Etapa metamielocito

Ha perdido la capacidad de división celular.

La maduración consiste en elongación y segmentación nuclear.

Núcleo indentado y en forma de riñón.

Cromatina nuclear aglutinada y condensada en la periferia.

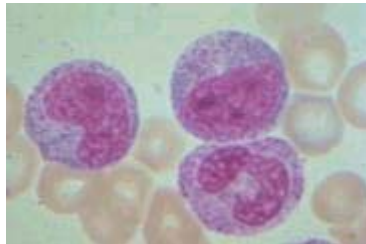
Citoplasma uniformemente rosado.

Los gránulos neutrófilos son menores, de color negruzco dispersos por todo el citoplasma.

En eosinófilos y basófilos los gránulos se disponen unidos en torno al núcleo.

El núcleo pierde su contorno redondeado y alcanza la forma de herradura

Gránulos específicos. En mayor número.



Metamielocito

Etapa de banda

Núcleo alargado o enconvado de bordes paralelos.

Cromatina irregularmente condensada.

Citoplasma rosado con finos gránulos azulados.



Banda

Etapa de polimorfonuclear

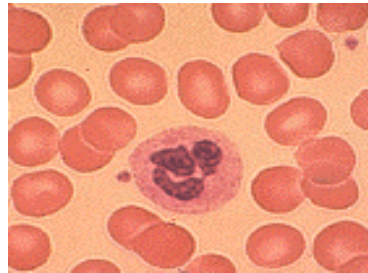
Ultima fase de madurez del granulocito.

Núcleo condensado y segmentado (lóbulos unidos por delgados cordones de cromatina), cuando los lóbulos se superponen pueden ser indistinguibles de la banda y en este caso se consideran polimorfonucleares maduros.

Las fosfatasas alcalinas y las desoxirribonucleasas no se encuentran en los gránulos azúrofilos y empiezan a aparecer en los mielocitos y son mas evidentes en las siguientes fases de maduración.

Núcleo con lóbulos, cromatina condensada.

5. Granulación como componente principal del citoplasma.



Polimorfonuclear

EOSINÓFILOS.- Los eosinófilos son un poco mayores que los neutrófilos. En su citoplasma se observan gránulos ovalados, de mayor tamaño que los de los neutrófilos, que se tiñen de color naranja.

Tiene las mismas etapas de evolución que los neutrófilos.

En estado maduro es redondo u oval.

Diámetro de 12-17 micras.

Núcleo con dos lóbulos.

El citoplasma contiene aproximadamente 20 gránulos.

Los gránulos son brillantes color naranja y se pueden identificar desde la fase de promielocito.

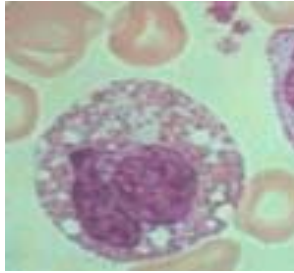
En su citoplasma se encuentran gránulos ovoideos, refringentes , de color naranja que miden $1.5 \times 1.0 \mu\text{m}$ y permite la identificación de esta célula aún en etapas de mielocito temprano. La membrana celular del eosinófilo tiene receptores para IgE y para los factores de complemento C3 y C4.

La función más importante que se les conoce es la de intervenir en las reacciones de hipersensibilidad inmediata por dos mecanismos: La actividad fagocítica que se encuentra determinada por la ingestión de gránulos liberados

de mastocitos; y la actividad secretora, mediante la cual, se liberan prostaglandinas E1 Y E2.

Existen otros constituyentes en los gránulos eosinófilos que pueden inactivar a mediadores de la inflamación como son la histamina, fosfolipasa B, plasminógeno, y la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.

Otras de sus funciones importantes comprenden la actividad contra infecciones parasitarias, mediante complemento y anticuerpos.



Eosinófilos

BASÓFILO.- Los basófilos cuentan con gránulos citoplásmicos azul violeta, de tamaño y forma irregulares. Estos gránulos impiden ver con claridad el núcleo, cuya lobulación es incompleta a diferencia de las dos células anteriores.

El basófilo maduro en la sangre periférica es más pequeño que el eosinófilo y el neutrófilo.

Núcleo multilobulado, con uno a cuatro segmentos nucleares y cromatina condensada.

Los gránulos son hidrosolubles (pueden ser lavados durante el proceso de tinción).

La metacromacia de los gránulos se debe a la presencia de mucopolisacáridos ácidos.

Estas células miden de 10 a 14 μm de diámetro, siendo los más pequeños de los granulocitos. Su núcleo es avanzado con una cromatina condensada, y núcleo bilobulado o segmentado. El citoplasma tiene gránulos metacromáticos grandes y no refringentes (contiene depósitos de glucógeno), aparato de Golgi pequeño, algunas mitocondrias, ribosomas y retículo endoplásmico rugoso.

La función que más se conoce del basófilo es la de intervenir en estados de hipersensibilidad mediada por células y la de dar resistencia al huésped a la parasitosis.

Las causas más importantes de la basofilia son las siguientes:

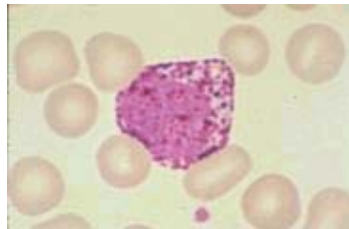
Alergia e inflamación

Endocrinopatías: Diabetes mellitus, hipotiroidismo, estrógenos.

Infección: tuberculosis, influenza.

Deficiencia de hierro.

Neoplasias: Leucemia basofílica, leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, trombocitemia primaria, carcinoma, macroglobulinemia de Waldstrom.



Basófilo

LINFOCITOS

La actividad inmunológica del organismo gira en torno al linfocito el cual se encarga de la modulación adecuada de todo el sistema de defensa, vigilancia, y memoria inmunológica, no solo contra agentes agresores externos, sino también contra la proliferación neoplásica.

Linfocito T sus precursores se encuentran en la médula ósea y en la etapa prenatal migran al timo, y se mantienen ahí por toda la vida, siendo estimulada su producción por antígenos. En la sangre periférica, son 70 a 80% de linfocitos totales. Su función principal es la inmunidad celular, se subclasifican en dos grupos básicos “de ayuda” y “supresores”, cuyas funciones pueden ser determinadas mediante la expresión de proteínas de superficie que son adquiridas por la célula a su paso por el timo. Los auxiliares expresan CD4

en la membrana celular e inducen maduración de células B, producen linfocinas y estimulan la eritropoyesis . Las células supresoras, reciben ese nombre por su acción negativa sobre la función de los linfocitos B.

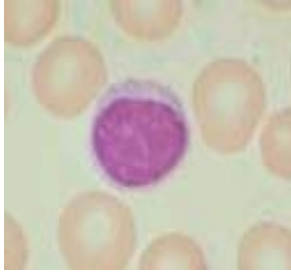
En general el estímulo para la activación de estas células, son los antígenos extraños asociados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA).

LINFOCITOS B

Son el 5 al 10 % de los linfocitos totales en la sangre periférica y expresan moléculas de inmunoglobulina en su superficie (Ig). Evolucionan de precursores de la médula ósea, sin dependencia de estímulo antigénico. Posteriormente en etapas más avanzadas de su maduración, se activan al contacto con antígenos y progresan hasta convertirse en células activadas secretoras de inmunoglobulinas (células plasmáticas) o bien permaneciendo como células de memoria inmunológica.

La maduración de linfocitos B dependiente de antígeno, se lleva a cabo básicamente en ganglios linfáticos y bazo.

Además de estas dos variantes fundamentales de linfocitos, se encuentran otros más grandes y granulares y que constituyen el 5 al 10 % de los linfocitos totales en la sangre periférica, Pueden expresar ambos tipos de receptores o ninguno de ellos. Su función principal esta determinada por su actividad citolítica en respuesta a activación por interleucina II, contra células tumorales.

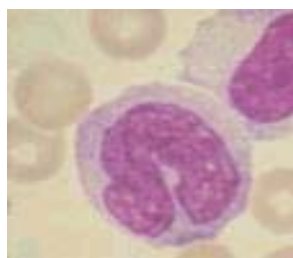


Linfocito

MONOCITOS

El monocito es una célula que se encuentra en la sangre periférica y se considera como una fase intermedia del sistema fagocito-mononuclear; el precursor más joven es el promonocito y la forma más madura es el macrófago tisular.

El monocito deriva de una célula progenitora bipotencial (monocito neutrófilo), llamada Unidad Formadora de Colonias Granulocito Monocito (UFC-GM). El crecimiento de las colonias de monocitos requiere de factores de estimulación de colonias o de hormonas. Los macrófagos elaboran dos hormonas hemapoyéticas: FEC-M FEC-1, y FEC-GM, que estimulan la producción de fagocitos mononucleares en la médula ósea y en sitios de inflamación local. Para producir estas hormonas, los macrófagos necesitan una exposición externa a partículas fagocitables y a endotoxinas.

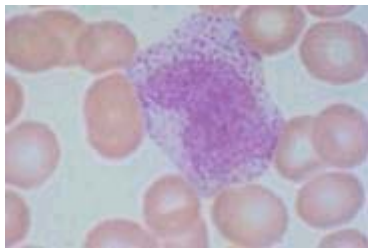


monocito

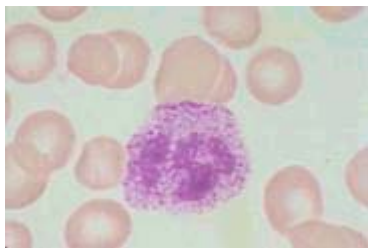
IV.-INCLUSIONES DE LOS LEUCOCITOS

Además de los gránulos que se encuentran normalmente en los leucocitos pueden aparecer inclusiones como expresión de enfermedad.

Aumento de tamaño de los gránulos. En algunos enfermos, los gránulos de los neutrófilos son más grandes que lo normal y se tiñen más intensamente, y a menudo adquieren un color azul oscuro negro. Esto se conoce con el nombre de granulación tóxica. Estos gránulos no deberían confundirse con grandes gránulos basófilos. En la anomalía de Alder se encuentran en los leucocitos polimorfonucleares y en algunos linfocitos y monocitos. En el gargolismo los leucocitos contienen gránulos anómalos parecidos que se denominan a veces **cuerpos de Reilly**. En los enfermos que presentan la anomalía de **Chediak-Higashi** se encuentran en los leucocitos polimorfonucleares enormes gránulos deformes, y en los linfocitos se albergan gránulos azurófilos gigantes.

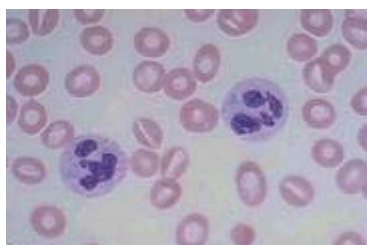


Alder Reilly en monocito,segmentado



Chediak-Higashi

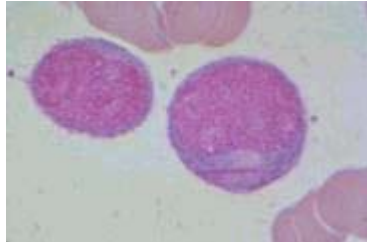
Inclusiones citoplasmáticas azul claro. Se pueden observar cuerpos redondos u ovals, que miden alrededor de 1 a 2 μ m de diámetro y de color azul claro en el citoplasma de neutrófilos de pacientes con infecciones o quemaduras, y con la anomalía de Chediak-higashi. Estas se han llamado



Cuerpos de Döhle.

cuerpos de Döhle.

Bastoncillos de Auer. Son bastones bien delimitados que se tiñen de rojo y que se encuentran en el citoplasma de las células inmaduras en la sangre de enfermos con leucemia aguda mieloblástica o monocítica.



Bastoncillos de Auer

V.-LEUCEMIAS

Las leucemias derivan su nombre del término alemán “Weisses blut” o sangre blanca empleado en 1845 por Virchow. Representan entidades patológicas que se caracterizan por dos efectos fundamentales: proliferación autónoma anormal y maduración incompleta de los precursores linfopoyéticos o hematopoyéticos . Las leucemias se originan en la médula ósea y pueden infiltrar secundariamente otros tejidos como ganglios linfáticos, bazo, hígado, etc. Las manifestaciones clínicas principales traducen la supresión de la hematopoyesis normal por el proceso maligno, lo que produce disminución de la producción de eritrocitos, leucocitos o plaquetas, dependiendo del tipo de leucemia con los consiguientes síndromes anémicos, mayor predisposición a infecciones y tendencia hemorrágica.

ETIOLOGÍA

La etiología de las leucemias no se conoce. Aunque diversos factores se han implicado en su génesis, el consenso actual es que se trata de un proceso multifactorial y ninguno de estos factores es por si mismo responsable, sino que se trata de un proceso multifactorial.

- 1.- Factores hereditarios.
- 2.- Radiaciones.
- 3.- Medicamentos y agentes químicos.
- 4.- Virus.

5.-Otros: factores demográficos, Climatológicos y muchas más han sido implicados.

FISIOPATOLOGÍA

No se conoce con precisión los mecanismos que llevan a la transformación maligna de precursores hematopoyéticos o linfopoyéticos se trata de enfermedades mono u oligoclonales que interfieren en la diferenciación proliferación y maduración de las células normales de la médula ósea.

CLASIFICACIÓN

Las leucemias se pueden clasificar en dos grandes grupos: Agudas y Crónicas.

Esta división traduce no tanto el curso de la enfermedad, que en nuestros tiempos puede ser modificado por intervenciones terapéuticas, sino las características cinéticas de la clona maligna. En las leucemias crónicas la proliferación celular es exagerada, pero la diferenciación y maduración de las células leucémicas esta conservada, mientras en las leucemias agudas la proliferación y la maduración están afectadas por igual.

La clasificación de las leucemias se puede hacer también de acuerdo a la línea afectada en la transformación maligna, sea esta linfoide o mieloide de esta manera podemos clasificar las leucemias de la siguiente manera:

1.-Agudas

- a) Mieloblástica.
- b) Promielocítica
- c) Mielomonocítica.
- d) Monocítica
- e) Eritroide
- f) Eosinofílica
- g) Megacarioblástica
- h) Linfoblástica

Indiferenciadas

2.-Crónicas.

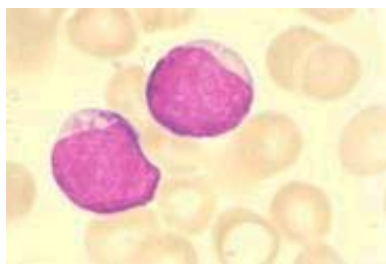
- a) Leucemia mielocítica (granulocítica) crónica.
- b) Leucemia monocítica crónica.
- c) Leucemia mielomonocítica crónica.
- d) Leucemia linfocítica crónica.
- e) Leucemia prolinfocítica crónica.
- f) Leucemia de células peludas.

Leucemias agudas Linfocíticas

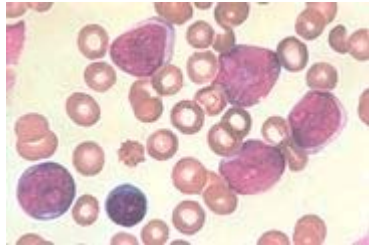
Las leucemias agudas se pueden clasificar además por criterios morfológicos.

Los linfoblastos tienen una relación núcleo citoplasma elevada, los núcleos no tienen escotadura, no existen nucleolos o si los hay son poco evidentes y su número es de 1 a 2, si existen gránulos azurófilos son muy escasos y no tienen cuerpos de Auer . No se tiñen con sudan negro B ni con mieloperoxidasa. Basado en estas características, el Grupo Cooperativo Franco-Américo-Británico propuso la siguiente clasificación para las leucemias agudas linfocíticas: **L₁, L₂, y L₃**.

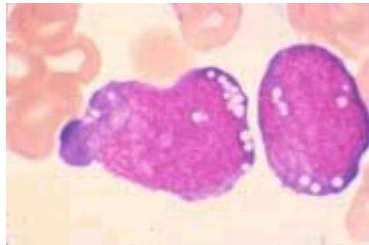
En el tipo L₁, predominan las células pequeñas, homogéneas tienen un mejor pronóstico que el L₂, en el que las células son de mayor tamaño y son heterogéneas y además , tienen de uno a dos nucleolos que pueden llegar a verse con facilidad. El tipo L₃, (Burkitt) tiene células grandes, homogéneas y con frecuencia vacuolas citoplasmáticas y un índice mitótico elevado; generalmente tiene marcadores de linfocitos B.



L1. Es un linfoblasto pequeño (1 a 2.5 veces el tamaño de un linfocito normal). Tiene citoplasma escaso, de color azul y nucléolos indistinguibles y es el tipo más común de blasto encontrado en la LLA; el 71% de los casos presenta morfología de L1.



L2. Es más grande (2 a 3 veces el tamaño de un linfocito) y tiene nucléolos destacados e irregularidades de la membrana nuclear.



L3. Son muy grandes, tienen 3 a 5 nucléolos destacados, el citoplasma de color azul oscuro, y a menudo contiene vacuolas citoplasmáticas.

LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

La leucemia aguda mieloblástica (LAM) es un padecimiento maligno de origen clonal que tiene las características de tener proliferación autónoma anormal y por tener incapacidad para diferenciación y maduración normal. Dicha proliferación interfiere con el crecimiento de los precursores hematopoyéticos normales o lo suprimen.

CLASIFICACIÓN

En 1976 se integró un grupo de expertos de Europa y Estados Unidos con el objeto de establecer una designación uniforme de las leucemias agudas. El acuerdo al que se llegó originó la clasificación actual que se conoce con las siglas FAB (Franco-Americano-Británica). Con el término LAM se incluyeron un

grupo de síndromes distinguibles por morfología pero similares en presentación, curso y respuesta al tratamiento.

EL criterio actual para establecer el diagnóstico de LAM es de blastos en médula ósea o \geq 30% de ellos en sangre periférica aunque tenga menos en médula ósea.

LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA CLASIFICACIÓN FAB

M-0
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA (INDIFERENCIADA)

M-1
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

M2
LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA
(CON MADURACIÓN)

M3

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA
HIPERGRANULAR
MICROGRANULAR

M4
LEUCEMIA AGUDA MIELOMONOBLÁSTICA

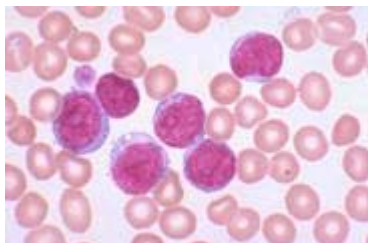
M5
LEUCEMIA AGUDA MONOBLÁSTICA
A-INDIFERENCIADA
B-DIFERENCIADA

M6
ERITROLEUCEMIA

M7
MEGACARIOBLÁSTICA

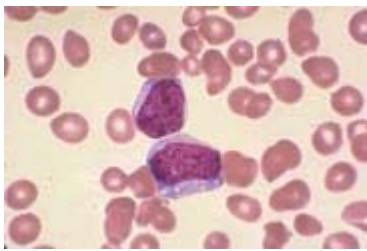
M0. Leucemia aguda mieloblástica (Indiferenciada). Los blastos no desarrollan las características morfológicas mieloides. No se observan cuerpos de Auer. En base a la negatividad, a la peroxidasa y a la ausencia de granulación (no maduración), también se le conoce como indiferenciada.

M1. Leucemia aguda mieloblástica con diferenciación. En este subtipo se desarrolla una diferenciación mieloides mínima. Los mieloblastos deben de constituir más del 30% de las células nucleadas de la médula. El 90% de las células no eritroides es mieloblasto.



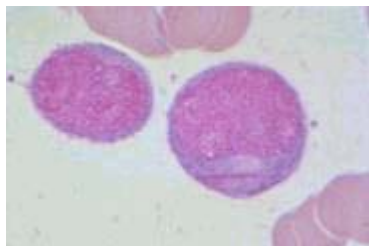
M1. Tiene núcleo redondo y regular, la cromatina es fina el citoplasma escaso con bordes regulares y redondeados. No se observan gránulos pero puede tener escasa cantidad, puede tener cuerpos de Auer.

M2. Leucemia aguda mieloblástica con maduración. El 30% de todas la células nucleadas debe ser blasto en un extendido de médula ósea y las células mieloides exeden en número los eritrocitos nucleados. Los blastos constituyen menos del 90% de las células no eritroides y hay maduración más allá del estadio de promielocito en más del 10% de las células no eritroides. Los monocitos deben constituir menos del 20% de las células no eritroides.



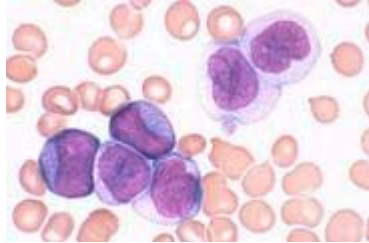
M3. Leucemia Aguda Promielocítica. La mayoría (50 o más) de las células tiene granulación citoplasmática e intranuclear abundante. Hay dos tipos, el más frecuente es la variante hipergranular en donde más del 30% de las células es mieloblasto y hay promielocitos anormales con gránulos muy abundantes en el citoplasma. Se hallan numerosos cuerpos de Auer.

El segundo tipo la leucemia promielocítica microgranular presenta gránulos tan pequeños que no se distinguen entre si con el microscopio óptico.



M3. Los núcleos con frecuencia son reniformes o bilobulados, la cromatina es fina y contiene nucleolo a veces único y muy prominente.

M4. Leucemia Aguda Mielomonocítica . Presenta células malignas con características granulocíticas y monocíticas. La proporción de células monocíticas no puede exceder el 80% de las no eritroides.

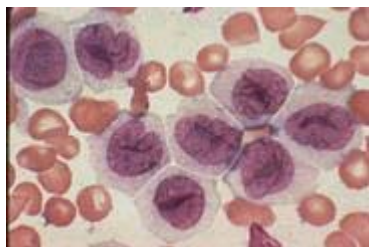


M4. Los monoblastos cuya cromatina es muy fina y reticular, el núcleo suele tener escotadura, el citoplasma es abundante, se observa de color gris tenue. Algunas células pueden presentar vacuolización citoplasmática

M5. Leucemia aguda monoblástica.- La célula predominante es el monoblasto con características descritas en el componente M4, sin embargo existen dos formas.

M5 - Indiferenciada, monoblastos en la mayoría y escasos promonocitos.

M5 - Diferenciada generalmente acompañada con un componente mieloblástico menos del 20%.



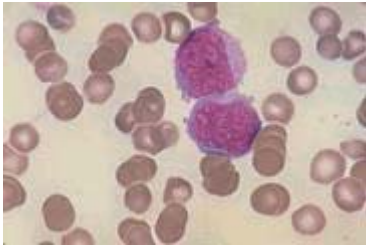
M5 indiferenciada. Los monoblastos tienen cromatina delicada, nucleólos destacados y citoplasma brotante de color azul oscuro a gris.
M5 diferenciada. Esta representada por monoblastos y predominan los monocitos y promonocitos reconocibles. Con nucleólos cerebriformes grandes que pueden tener nucleólos.

M6. La eritroleucemia aguda es un tipo raro de la LMA con hiperplasia de precursores eritroides. Más del 50 % de las células de la médula ósea son eritrocitos nucleados. De las células restantes, el 30% está constituido por mieloblastos.



M6. Las células eritroides a menudo son raras y muestran características megaloblastoides; es común la presencia de varios núcleos. Puede haber vacuolas perinucleares en los pronormoblastos y los normoblastos basófilos.

M7. Leucemia Aguda Megacariocítica. Es el tipo más raro de LMA; constituye el 1% o menos de los casos y es la variante que recibió la definición más reciente.



M7. Hay blastos de tamaño variable, algunos blastos tienen el tamaño de linfoblastos L1 con citoplasma escaso, mientras que otros son 3 veces más grandes. Pueden observarse megacariocitos inmaduros y las células pueden tener burbujas citoplasmáticas de color azul claro.

LEUCEMIAS CRÓNICAS

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: Es una neoplasia en la cual una expansión clonal de linfocitos pequeños se acumula en la médula ósea, ganglios linfáticos, sangre, bazo, hígado y algunas veces en otros órganos.

Por morfología se pueden distinguir dos tipos de linfocitos maduros:

1.-Linfocito grande. Su tamaño varía entre 12 y 16 μm de diámetro, su citoplasma es abundante y adquieren un color celeste; además pueden tener algunos gránulos citoplasmáticos azurófilos pequeños y muy bien definidos. El núcleo es densamente teñido, es redondo o puede estar un poco indentado y la cromatina tiende a estar aglomerada.

2.-Linfocito pequeño esta célula mide 9 μm de diámetro y, salvo por la diferencia de tamaño y el citoplasma escaso, que suele ser poco más que una estrecha orilla en torno del núcleo grande, es idéntico al linfocito grande.

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA

Es una variante clínica y morfológica de la leucemia linfocítica crónica en un (LLC) y se caracteriza por la aparición de prolinfocitos en sangre periférica y

médula ósea de un número elevado de su comportamiento clínico en general, más agresivo.

Se caracteriza por la presencia de células grandes (10 a 15 μm .). En la variedad de linfocitos B las células tienen un nucleolo grande de borde delgado y cromatina moderadamente densa, en un núcleo redondo e indentado, y citoplasma pálido y agranular. La variedad de células T tiene un núcleo hendido e irregular nucleolo menos prominente y menor cantidad de citoplasma. Estas células pueden invadir prácticamente cualquier órgano y cuando se encuentran en ganglios linfáticos, se agrupan de manera pseudonodular.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PELUDAS

Es una entidad caracterizada por la presencia en los linfocitos de aspecto maduro con prolongaciones citoplasmáticas que le dan la apariencia muy particular de cabellos por lo que se le ha llamado "Peludas".

Estas células tienen aproximadamente 10 a 15 mic. De diámetro, con un citoplasma azul pálido o en algunas ocasiones azul oscuro, con las características proyecciones citoplasmáticas. El núcleo es de cromatina laxa y en ocasiones se le encuentran hasta dos nucleolos.

LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA

La leucemia granulocítica crónica (LGC) es una enfermedad proliferativa maligna de estirpe monoclonal que resulta de una anomalía de la célula madre pluripotencial y que se asocia a una anomalía cromosómica característica (Cromosoma Filadelfia). Sus manifestaciones clínicas se relacionan con la producción excesiva, anormal y descontrolada de los granulocitos por la médula ósea.

Hasta el 95% de los pacientes con LGC presentan el cromosoma Filadelfia, que es una traslocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, el punto de ruptura del cromosoma 22 se produce a nivel de una zona

restringida del DNA de aproximadamente 5.8 kilobases denominado bcr y abl. Así mismo el proto-oncogene c-abl queda traslocado desde su ubicación normal del cromosoma 9 al cromosoma 22 de lo que resulta la yuxtaposición bcr y abl, esta transcripción anómala produce una proteína anormal de 210 kilodaltons y que muestra una actividad de una tirosin quinasa específica.

Esta alteración cromosómica se ha encontrado en elementos de la serie mieloide eritroide y megacariocítica, pero no en los linfocitos ni en los fibroblastos.

Su frecuencia es de 1.5 por 100,000 habitantes y constituye el 20% al 25% de todas las leucemias del adulto en los países occidentales.

En el laboratorio se observan cifras de hemoglobina de 7 a 12 g/dl, hematocrito disminuido, la anemia es normocrómica y normocítica en la mayoría de los casos la gravedad de la anemia esta en relación con la leucocitosis , los reticulocitos están aumentados generalmente o normales , los promielocitos son generalmente hasta el 4%, los metamielocitos y los mielocitos son menores al 20% los segmentados son generalmente 35% y usualmente hay neutrófilos multisegmentados, hay aumento de eosinófilos absolutos, basofilia, linfocitosis, las plaquetas aumentan en el 50 % de los pacientes .(6,8,11,13)

VI.-PLAQUETAS

Las plaquetas son fragmentos celulares de estructura y función complejas con participación central en el mecanismo de la coagulación normal.

Las plaquetas se derivan de los megacariocitos y constituyen de hecho fragmentos citoplasmáticos de estas células. Los megacariocitos miden de 30 a 100 μm de diámetro se encuentran situados cerca de los sinusoides de la médula ósea.⁽⁸⁾

Los megacariocitos pueden estar ausentes, disminuidos en número o alterados en su morfología. Los principales eventos patológicos relacionados con alteraciones de los megacariocitos son:

Congénitas. (megacariocitopenia congénita y síndrome de la plaqueta gris)

Agentes tóxicos o infecciosos (infección viral por citomegalovirus, daño por clorotiazida).

Mecanismos inmunológicos. (púrpura trombocitopénica idiopática)

Enfermedades hematológicas. (Síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos y leucemias).

Las plaquetas son estructuras discoides de 1.5 a 3.5 μm de diámetro. En condiciones normales el volumen plaquetario y la cuenta plaquetaria guardan una relación inversa. Tienen todos los organelos de una célula normal, excepto el núcleo. Las estructuras principales de las plaquetas son:

- 1.- Gránulos.
- 2.- Sistema de túbulos densos.
- 3.- Sistema de membranas caniculares.
- 4.- Citoesqueleto.

Las plaquetas cumplen con sus funciones por cinco mecanismos fundamentales de acción:

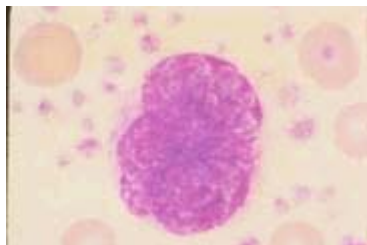
Adhesión.

Agregación plaquetaria.

Secreción plaquetaria.

Actividad procoagulante.

Retracción del coagulo.



Megacariocito y plaquetas

CONCLUSIONES

Con base a las observaciones que se realizaron en el microscopio se concluye que, se cumplieron los objetivos planteados ya que se describió morfológicamente el desarrollo normal de las células sanguíneas y las anormalidades más frecuentes que se presentan en estas, así como la correlación de algunas enfermedades con la presencia de cierto tipo de células anormales.

También se concluye que con el contenido de este material se ayudará al personal que se vaya integrando al laboratorio clínico para iniciar su aprendizaje en el área de hematología, a la vez que se estará familiarizado en la forma de reportar e interpretar los resultados que se emiten del laboratorio.

El plan de estudios de la carrera de biología colaboró a un mejor desarrollo profesional ya que se cuenta con la preparación suficiente para realizar observaciones y emitir un reporte que será de gran ayuda para un diagnóstico certero y por lo tanto proporcionar al paciente un tratamiento adecuado para su bienestar.

APÉNDICE I

MÉTODO DE CONTEO CELULAR

FUNDAMENTO

El método Coulter cuenta y distribuye Las células por tamaño por medio de la detección y medición de los cambios en la resistencia eléctrica cuando una partícula en un líquido conductor pasa a través de una pequeña apertura.

Cada célula suspendida en un líquido conductor actúa como aislante cuando cada célula pasa a través de la apertura, aumenta momentáneamente la resistencia de la trayectoria eléctrica entre dos electrodos sumergidos, uno ubicado a cada lado de la apertura. Esto provoca un impulso eléctrico que puede medirse y dimensionarse.

Mientras el número de impulsos indica el recuento de partículas, el tamaño del impulso eléctrico es proporcional al volumen celular.

Análisis del diferencial

El análisis de fórmula leucocitaria y la clasificación se realizan en la celda de flujo donde:

- La corriente de baja frecuencia mide el volumen.
- La corriente de alta frecuencia detecta el contenido celular interno a través de la medición de los cambios en la conductividad.
- La luz del rebote del láser fuera de las células leucocitarias individuales caracteriza la superficie celular, la forma y la reflectancia.

El diluyente conductor debe afectar mínimamente a las células, si es que las afecta de algún modo.

Los dos reactivos líticos deben destruir los eritrocitos sin afectar de modo significativo a los leucocitos. Han de actuar con rapidez para adaptarse a la velocidad con la que funciona el sistema.

El conservador de los leucocitos debe:

- Proporcionar una separación nítida de las poblaciones de células sanguíneas blancas y rojas.
- Conservar a los leucocitos en su estado prácticamente natural para una medición citométrica precisa.(3)

APÉNDICE II –ALGORITMO

LABORATORIO CENTRAL

CRITERIO PARA LA REALIZACIÓN DE LA CUENTA DIFERENCIAL MANUAL A LAS CITOMETRÍAS HEMÁTICAS

1. RECUENTO LEUCOCITARIO

- ° Menos de $4 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- ° Mas de $12 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- ° Con cuenta diferencial anormal

Neutrófilos + de 90 %
Linfocitos + de 60%,
Monolitos + de 15%
Eosinófilos más del 10 %
Basófilos + del 5%

2. SERIE ROJA

- ° Hb menor de 12 g/dL
- ° VGM menor de 70 fL
- ° ADE menor de 14.5%

- ° Hb menor de 12 g/dL
- ° VGM mayor de 100 fL
- ° ADE mayor de 14.5%

- ° Hb menor de 11 g/dL
- ° VGM entre 85 y 99 fL
- ° CMHC mayor de 38 g/dL

DONDE

Hb= Hemoglobina
VGM= Volumen globular medio
ADE= Ancho de distribucio eritrocitaria
CMHC= Concentración. Media de hemoglobina corpuscular
fL= fentolitros
 μL = microlitros

3.PLAQUETAS

- ° Menos de $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- ° Más de $600 \times 10^3 / \mu\text{L}$

Elaboró: QBP Sonia Rojas Maya

10-HEM-0

Versión: 1

Apéndice III. VALORES NORMALES DE LA CITOMETRÍA HEMATICA

	MUJERES		HOMBRES	
	PROMEDIO	D.E*.	PROMEDIO	D.E*.
Glóbulos rojos	4.66	0.31	5.27	0.34
Hemoglobina (Hb) g/dl	14.3	0.68	16.1	0.82
Hematocrito (%)	42.5	2.13	47.6	2.55
Volumen globular medio (fl)	91.3	4.30	90.5	3.56
Hb corpuscular media (pg/GR)	30.9	1.60	30.6	1.31
Concentración media de Hb corpuscular (g/dl)	33.7	0.51	33.8	0.55
Amplitud de distribución Eritrocitaria (ADE)	12.8	0.71	12.7	0.50

*D.E. Desviación estandar

El estudio se realizo en la cd. de México en equipo Coulter STKS. Piedras y cols.(8)

APÉNDICE IV

TINCIONES

Las tinciones de Romanowsky se han utilizado habitualmente en el laboratorio de hematología para teñir frotis de sangre periférica. Los métodos de tinción usualmente incorporan alguna combinación de azul de metileno y eosina. Las tinciones de Romanowsky que suelen utilizarse en los Estados Unidos son la de Wright, Giemsa y la modificada de Wright -Giemsa. Los métodos May-Grunwald, Leishman y Jenner también son tinciones de Romanowsky pero se utilizan más en otras partes del mundo.

Las tinciones de Romanowsky se consideran policromáticas por cuanto los colorantes que componen la tinción imparten varios colores al ser aplicados a las células y componentes celulares. La tinción tiene lugar debido a la ionización de los colorantes cuando se agrega solución amortiguadora a la tinción. Azur B el producto de la oxidación de azul de metileno, está cargado positivamente y se vincula a las estructuras ácidas de las células (ácidos nucleicos y nucleoproteínas), impartiendoles un color azul a morado. La eosina, bien sea B o Y, está cargada negativamente y tiñe los componentes básicos de las células (constituyentes citoplásmicos y hemoglobina de un color anaranjado a rosado).

Las tinciones Romanowsky son particularmente valiosas debido al hecho de que tiñen los granulos de los leucocitos diferencialmente. Los gránulos de neutrófilos tienen un exceso básico y se tiñen apenas con el componente azul. Los gránulos de eosinófilos contienen un derivado muy básico de espermina y se tiñen profundamente con la eosina. Los gránulos de basófilos contienen una proteína ácida (heparina) y demuestran una gran afinidad por el componente básico de la tinción.

Todas las tinciones de Romanowsky son solubles al agua, pero también son muy solubles en alcohol metílico. Las tinciones deben de estar libres de agua pues aún la más mínima cantidad causara partículas de eritrocitos. La fijación del

frotis hemático en alcohol anhidro metálico impedirá cambios morfológicos, incluso cuando existe algo de contaminación de agua en la tinción. (8)

APENDICE V.-COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL PLASMA

Componente	Ejemplo	Fuente	Características	Función
Agua		absorción tubo	91 a 92% del plasma	Transporte

digestivo 90%
Metabolismo 10%

absorción de
calor.

Electrolitos	Na ⁺ ,K ⁺ ,Ca ⁺⁺ Mg ⁺⁺ ,Cl,HCO ₃	Absorción por el tubo digestivo.	Sólidos inorgánicos del plasma.	Participa en la conservación de la presión osmótica del pH y en el equilibrio fisiológico entre tejidos y sangre.
Proteínas Plasmáticas.		Hígado y ciertas Células del cuerpo.	7 a 9% de los Sólidos del Plasma,	
	Albúmina	Hígado	P.M.69.000 70,000.55-64% de las proteínas	Confieren viscosidad a la sangre mantienen la presión osmótica.
	Globulinas	Células plasmáticas	constituyen el 15% De las proteínas. A Este grupo pertenecen los anticuerpos.	protegen al organismo de patógenos (bacterias, virus, etc.)
	Fibrinógeno	Hígado	P.M. 200,000 representa el 4% de las proteínas plasmáticas.	función esencial en la coagulación toman-

Componente	Ejemplo	Fuente	Características	Función
------------	---------	--------	-----------------	---------

do la fibrina
previa trans-
formación.

	Enzimas	Células	proteínas de alto peso molecular	Catalizan reacciones químicas.
Substancias Orgánicas	Nitógeno protéico	Metabolismo celular	se refiere a las sustancias que contienen nitrógeno pero no son proteínas: urea , ácido úrico, creatinina y sales de amonio.	Son productos de la degradación de proteínas y son transportadas a los órganos de excreción
Hormonas		Glándulas endócrinas	Proteínas, polipéptidos amínicas, esteroides.	Regulación endócrina
Substancias Nutritivas	Aminoácidos Glucosa, Ácidos grasos. etc.	alimentos absorbidos por el tubo Digestivo.		Nutrición

Alberts, B., D. 1994. (1).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Alberts, B., D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts & J.D. Watson.1994 Biología Molecular de la Célula 3ª Edision pg. 1243-1257.
- 2 Anderson. S. C., Poulsen K. B. 2003. "Atlas of Hematology" First. Edition, Lippincott Williams e Wilkins. Pg.3-141,209-331.
- 3 Beckman Coulter 2000 "Manual de Usuarios Gen's Principios de Funcionamiento. Información de Referencia.
- 4 Calderón Pizaña D.L. 2003. "Hallazgos Citogenéticos en Pacientes con Enfermedades Hematológicas. Tesis de licenciatura. FES – Zaragoza. UNAM. México.
- 5 Carrillo. F. J. 1992. "Hematología" Casos Clínicos. 2ª Edición Interamericana McGraw-Hill. pp. 1-171
- 6 Han. S, S.,Holmsledt, J. O. 1981."Human Microscopic Anatomy " 1ª Edition , pg. 182-228
- 7 Labardini. M. J., Hurtado. M. R., Cortes. F. J. 1991. "Manual de Hematología" 1ª Edición INCMNSZ. México. D. F.
- 8 NCCLS Doc. #32p Vol. 6 No. 2., 2001. Proposed Standard Romanowsky Blood Stains.
- 9 O' Connor, Barbara H., 1984.Color Atlas and Instruction Manual of Peripheral Cell Morphology. Pg. 16-18.
- 10 Piedras R.J., Reyes S: Valores de referencia de serie roja obtenidos con STKS en individuos residents a 2240 m sobre el nivel del mar. Rev. Inv. Clin. (Méx. 1989). En prensa.

- 11 Rapapots S. 1986. Introducción a la Hematología. Salvat, editores, S.A., Barcelona, España. Pp 164-173; 183-191.
- 12 Rodak. F.B. 2004. "Hematología" 2004. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas 2ª Edición Editorial Panamericana. 87-381
- 13 Ruiz Arguelles.G.J. 2003. Fundamentos de Hematología..3ª Edición. Editorial Médica Panamericana, pp. 27-203.
- 14 William. J.William.,Beutler.E. 1983. 2ª Edición . "Hematología Tomo I " pp.11-24, 111-140,265-268.
- 15 Wintrobe's Clinical Hematology, 9th Edition Vol.I pg. 23 .