



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PROMOTOR DE LA SALUD ANTE LA INTERPRETACIÓN DE LA
BIOMETRÍA HEMÁTICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ANDRÉS GARCÍA ABURTO

TUTORA: Esp. ALBA ESTELA BASURTO CALVA

ASESOR: M.C. JOSÉ LUIS BECERRA BELTRÁN



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.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo va dedicado a mis padres, Rosa y José, no hay palabras para describir lo que significan para mí. Han hecho incontables sacrificios para que yo pueda llegar al lugar en el que estoy el día de hoy. Todo lo que soy y todo lo que espero ser algún día sigue el camino que he aprendido de ustedes.

A mi hermano, Ricardo, el amigo incondicional que me ha acompañado a lo largo de toda mi vida. Aunque estás muy lejos, siempre puedo contar contigo.

A mi abuela, Eloísa, gracias por tu amor infinito, tu paciencia y tu ayuda. Me siento muy feliz por los años que hemos podido pasar juntos a lo largo de mi carrera.

A todos los demás miembros de mi familia, primos y tíos, el cariño que me han dado a lo largo de mi vida es invaluable, gracias por todo lo que me han enseñado.

A mi tutora, ESP Alba Basurto, que me dio su voto de confianza, apoyo y motivación en cada paso del desarrollo de esta tesina.

A mi asesor, M.C. José Luis Becerra Beltrán, que aportó información invaluable y estableció el camino que iba a seguir este trabajo.

Al M.C. Luis Iván Maldonado Corte, que estuvo conmigo en cada paso de este trabajo. Su ayuda fue inmensurable en el desarrollo de esta tesina, mi agradecimiento es absoluto.

A la máxima casa de estudios, la UNAM y Facultad de Odontología, que me brindaron conocimiento, experiencias, recuerdos y oportunidades incomparables que me van a acompañar por el resto de mi vida.

Por último, quiero agradecer a todos los amigos que me acompañaron estos años. En especial a Alejandro, Raquel y Samuel, que estuvieron conmigo durante toda la carrera, muchas gracias por todo el apoyo, las risas y los recuerdos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS	7
CAPÍTULO 1 ASPECTOS GENERALES DEL TEJIDO SANGUÍNEO.....	8
1.1 Generalidades de la sangre	8
1.2 Histología general de las células sanguíneas.....	10
1.2.1 Eritrocitos	10
1.2.1.2 Hemoglobina.....	12
1.2.2 Leucocitos	13
1.2.2.1 Neutrófilos.....	14
1.2.2.2 Eosinófilos.....	18
1.2.2.3 Basófilos.....	19
1.2.2.4 Monocitos.....	21
1.2.2.5 Linfocitos.....	22
1.2.3 Trombocitos	25
CAPÍTULO 2 ASPECTOS GENERALES DE HEMATOPOYESIS	29
2.1 Médula ósea.....	29
2.2 Células madre, progenitoras y precursoras	31
2.2.1 Eritropoyesis	33
2.2.2 Granulopoyesis	34
2.2.3 Monocitopoyesis	35
2.2.4 Trombopoyesis.....	35
2.2.5 Linfopoyesis.....	36
CAPÍTULO 3 CITOMETRÍA HEMÁTICA.....	38
3.1 Componentes de la citometría normal.....	38
3.1.1 Serie eritroide.....	39
3.1.2 Serie leucocitaria.....	42
3.1.3 Serie plaquetaria.....	43
3.2 Variaciones más comunes.....	43

CAPÍTULO 4 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO.....	60
CONCLUSIONES	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

INTRODUCCIÓN

La biometría hemática, también conocida como citometría, analiza al tejido sanguíneo que tiene un papel fundamental en las funciones vitales del organismo. Es muy común solicitar este estudio en el ámbito odontológico, lo que resulta complicado es que todos estemos familiarizados con la interpretación de la información que proporciona.

La función del cirujano dentista radica en tener al menos una noción de cómo y cuándo solicitarlo. Muchas de las alteraciones que nos permite detectar son comunes en la población; por lo tanto, es necesario conocerlas para identificarlas, analizarlas, brindar un tratamiento adecuado y, en caso de ser necesario, referir al médico.

En este trabajo se desglosan los componentes de la citometría hemática y sus parámetros normales. Por último, se mencionan algunas enfermedades que pueden verse reflejadas en este estudio con el fin de ayudar al profesional a saber cómo se puede tratar de la manera más apropiada.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un modelo de interpretación del estudio de biometría hemática con el fin de facilitar y fomentar su uso en el aspecto clínico odontológico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la anatomía, histología y embriología de las tres líneas celulares que abarca el estudio: eritroide, leucocitaria y plaquetaria.
- Exponer los valores normales de una citometría hemática y analizar algunas implicaciones de sus variaciones.
- Desarrollar un modelo sencillo de interpretación del estudio dirigido al diagnóstico y tratamiento de las afecciones más comunes que se presentan en el consultorio odontológico.

CAPÍTULO 1

ASPECTOS GENERALES DEL TEJIDO SANGUÍNEO

1.1 Generalidades de la sangre

La sangre es un tejido conjuntivo líquido especializado que circula a través del sistema cardiovascular. Tiene una ligera viscosidad, un pH que, en condiciones normales, varía entre 7.35 y 7.45, y una coloración que depende de su concentración de oxígeno. En un adulto promedio el volumen total de sangre oscila alrededor de 5 L, conformando aproximadamente el 7% del peso corporal. Sus funciones son muy diversas, entre ellas se pueden mencionar las siguientes:

- Transporte de nutrientes desde el sistema gastrointestinal hacia todas las células del cuerpo.
- Transporte de productos de desecho del metabolismo a órganos específicos para su eliminación.
- Participación en la hematosi.
- Distribución de hormonas y neurotransmisores.
- Regulación de la temperatura corporal.
- Regulación del equilibrio ácido/base mediante su acción de amortiguador (sistema buffer).
- Participación en la cascada de coagulación.
- Transporte de células del sistema inmune que protegen al organismo de agentes patógenos.^{1,2}

La sangre está compuesta por plasma, un líquido rico en proteínas, y por tres tipos de células:

- Eritrocitos

- Leucocitos
- Trombocitos

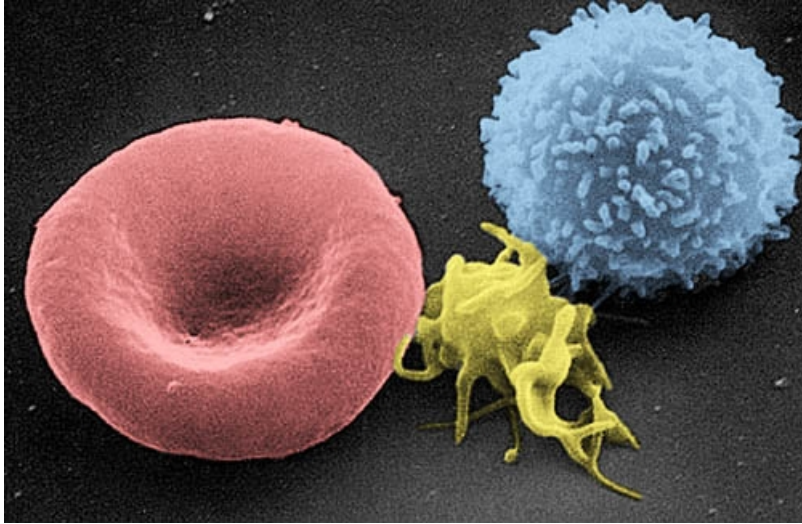


Figura 1: eritrocito, trombocito y linfocito T (izq. a der.)³

En la distribución porcentual de la masa sanguínea total, el volumen del plasma es de 55% y el de las células de 45%. El volumen mayor de células precipitadas en una muestra de sangre se denomina *hematocrito*, el cual se obtiene por centrifugación de la muestra a la cual se añade un anticoagulante (heparina) para evitar su proceso fisiológico de coagulación al momento de salir del organismo.¹

De este precipitado celular por acción centrífuga, el 99% de las células está conformado por eritrocitos. Los leucocitos y las plaquetas constituyen únicamente el 1% del volumen celular sanguíneo y se encuentran en la porción superficial del hematocrito. Esta delgada y transparente capa lleva el nombre de *cubierta tromboleucocítica*.^{1,2}

1.2 Histología general de las células sanguíneas

1.2.1 Eritrocitos

Los eritrocitos, hematíes o glóbulos rojos son productos celulares anucleados carentes de los orgánulos típicos. Son las células más pequeñas y abundantes del tejido sanguíneo. Tienen la forma de un disco bicóncavo, un diámetro de 7.8 μm y un grosor de 2.0 μm en sus bordes y de 0.8 μm en su centro. Esta forma le provee mayor superficie en relación a su volumen total, lo cual aumenta su capacidad para el intercambio de gases.^{1,2}

Durante el proceso de desarrollo y maduración, las células precursoras expulsan su núcleo y todos sus organelos antes de penetrar a la circulación. Sin embargo, aunque los eritrocitos carezcan de estos, poseen gran cantidad de enzimas solubles en su citosol como la anhidrasa carbónica que facilita la formación de ácido carbónico a partir de CO_2 y agua. Este ácido se disocia para formar bicarbonato (HCO_3^-) e hidrógeno (H^+). De esta manera, el eritrocito transporta la mayor parte de CO_2 como bicarbonato a los pulmones para su exhalación. También se incluyen las enzimas de la vía glucolítica y de las pentosas para la producción de NADPH reducido (fosfato del dinucleótido de adenina y nicotinamida), una molécula de alta energía. La vía de glucólisis no requiere oxígeno y es el principal camino por el cual el eritrocito produce trifosfato de adenosina (ATP) para cumplir con sus requerimientos energéticos.^{1,2}

La vida media de un eritrocito se aproxima a los 120 días, dando al menos 100 000 vueltas completas a través del sistema circulatorio. Al llegar a esta edad, muestran en su superficie un grupo de oligosacáridos que les permite ser reconocidos y fagocitados por células provenientes del bazo,

médula ósea e hígado. El resto (~10%) se desintegra en los mismos vasos sanguíneos.^{1,2}

La membrana del eritrocito es mantenida por diferentes moléculas fijadas a lo largo y ancho de la bicapa lipídica clásica. Existen dos grupos de proteínas de membrana en asociación con el citoesqueleto, las *integrales* y las *periféricas*.²

Las proteínas integrales de membrana se agrupan en dos: glucoforinas y proteína banda 3. La glucoforina C es la más abundante y permite la adhesión de la membrana celular a la red proteica citoesquelética subyacente. La proteína banda 3 fija a la hemoglobina y actúa como un sitio de anclaje adicional para las proteínas del citoesqueleto.^{1,2}

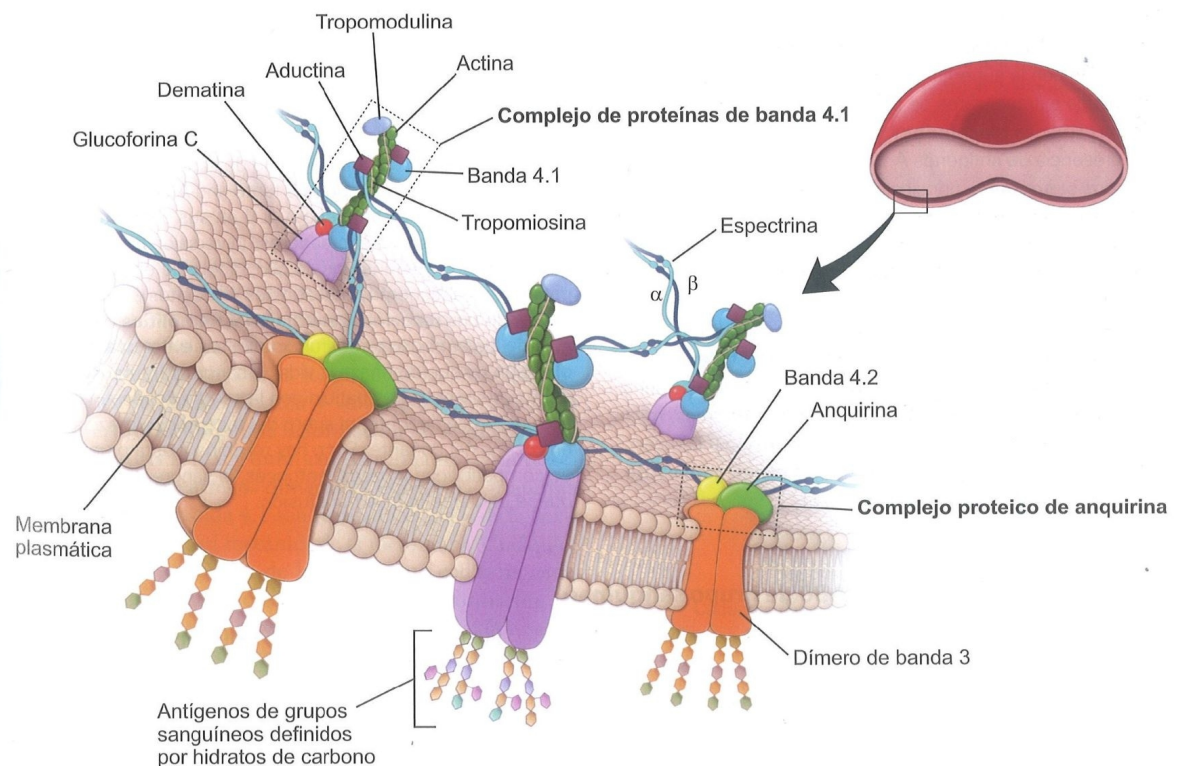


Figura 2: morfología del eritrocito y sus proteínas estructurales¹

Las proteínas periféricas están en la superficie interna de la membrana celular y se organizan en una red bidimensional de patrón hexagonal. Esta red es primordialmente proteica, compuesta por espectrina tetramérica, actina, proteína banda 4.1, aducina, proteína banda 4.9 y tropomiosina. La anquirina sirve de ancla por su interacción con la proteína banda 4.2 y banda 3. Esta estructura citoesquelética en la pared interna de la membrana le da su forma particular al eritrocito y le proporciona tanto estabilidad como elasticidad. Esta red convierte a los eritrocitos en células muy deformables, cualidad necesaria al momento de viajar por los capilares más estrechos del organismo.^{1,2}

1.2.1.2 Hemoglobina

Todos los eritrocitos contienen altas cantidades de hemoglobina, proteína especializada en el transporte de O₂ y CO₂, la cual comienza a acumularse en su citoplasma desde el estado de proeritoblasto. Cada molécula de esta proteína transporta 4 de oxígeno y está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas (globinas α, β, γ y δ). Cada uno de los tetrámeros se unen por enlaces covalentes a una molécula *hemo* que contiene hierro asentado en una depresión hidrófoba para protegerlo de oxidación (llamado saco *hem*) y, al mismo tiempo, permitir su unión con el oxígeno.^{1,2}

La fracción globina libera CO₂ y, en los pulmones, el O₂ se une con el hierro de cada *hem*, formándose así la *oxihemoglobina*. Al estar unido el oxígeno, la molécula de hemoglobina se encuentra en estado relajado [(R-) Hb] y las fracciones globina están menos constreñidas y pueden moverse entre ellas libremente. Al liberarse el O₂, la hemoglobina se une con 2,3-difosfoglicerato, un carbohidrato que facilita la liberación de O₂ por parte del eritrocito, y se transforma en *desoxihemoglobina* o hemoglobina

tensa [(T-) Hb]. El número de enlaces iónicos y de hidrógeno entre las cadenas de globina en este estado es mucho mayor que en (R-) Hb, reduciéndose así el movimiento estas. En los tejidos, la hemoglobina libera O₂ y, a su vez, une CO₂. Esta propiedad la convierte en el vehículo ideal de los gases respiratorios. Transportando el CO₂ de regreso a los pulmones, la hemoglobina se conoce como *carbaminohemoglobina*.^{1, 2}

De acuerdo al tipo de cadena que se encuentre en la macromolécula, se pueden distinguir los distintos tipos de hemoglobina:

- Hemoglobina A (HbA): predomina en la edad adulta (96%). Se compone de dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$).
- Hemoglobina A2 (HbA2): constituye de 1.5 a 3% de la hemoglobina en adultos. Está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas δ ($\alpha_2\delta_2$).
- Hemoglobina F (HbF): predomina en la etapa fetal, disminuyendo drásticamente después del nacimiento. Está formada por dos cadenas α y dos cadenas γ ($\alpha_2\gamma_2$). Se encuentra elevada en drepanocitosis y talasemia mayor.^{1, 2}

1.2.2 Leucocitos

Comprenden la serie blanca y se encuentran en menor cantidad que los eritrocitos. A diferencia de estos últimos, no cumplen su función dentro del torrente sanguíneo pero lo utilizan como medio para transportarse de una región del cuerpo a otra. Cuando llegan a su destino, dejan la circulación y migran entre las células endoteliales (proceso llamado *diapédesis*), se adentran en los espacios de tejido conectivo y ahí cumplen sus funciones. Dentro del torrente sanguíneo, o en los frotis para su análisis, parecen tener una forma redonda; sin embargo, en el tejido conjuntivo son

pleomorfos. Generalmente, protegen al organismo de sustancias extrañas.

^{1,2} Se dividen en dos grupos:

- Granulocitos: con gránulos específicos en su citoplasma. Se clasifican en tres tipos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos.
- Agranulocitos: carecen de gránulos específicos. Existen dos tipos: linfocitos y monocitos.

Ambos grupos poseen lisosomas, orgánulos relativamente grandes creados por el aparato de Golgi que contienen enzimas hidrolíticas y proteolíticas cuya función es degradar material intracelular de origen interno (autofagia) o externo (heterofagia). ^{1,2}

1.2.2.1 Neutrófilos

Los neutrófilos son los granulocitos que forman la mayor parte de la población de glóbulos blancos (60-70%) y constituyen la primera línea de defensa en infecciones bacterianas agudas. Miden entre 9 y 12 μm de diámetro y tienen un núcleo con múltiples lóbulos unidos por delgados filamentos de cromatina. Su membrana plasmática tiene receptores para complemento y receptores Fc para la inmunoglobulina G. Por su alta actividad fagocítica y su pequeño tamaño, en comparación a otras células con esta función, también se les conoce como micrófagos. ^{1,2}

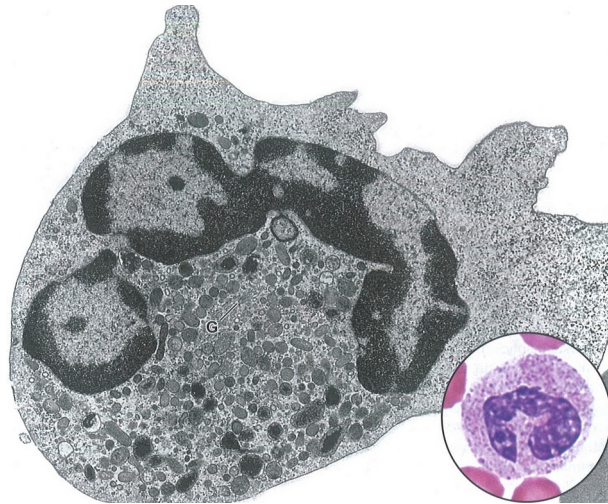


Figura 3: neutrófilo visto en MET (blanco y negro) y MO (color) ¹

El 90% de los neutrófilos se encuentran en la médula ósea, 2 ó 3% en la circulación (la mitad se halla temporalmente adherida a las paredes del endotelio) y el resto se encuentra en tejido conectivo.⁴

Contienen tres tipos diferentes de gránulos:

- Gránulos específicos o secundarios: son los más pequeños y son más abundantes que los azurófilos. Contienen diversas enzimas (colagenasa tipo IV y fosfolipasa), activadores del complemento y péptidos antimicrobianos (lisozima y lactoferrina).
- Gránulos azurófilos o primarios: surgen al principio de la granulopoyesis y aparecen en todos los leucocitos. Son esencialmente lisosomas que contienen mieloperoxidasa, enzima que contribuye a la formación de hipoclorito y cloraminas (bactericidas muy reactivos). Además, poseen una gran variedad de hidrolasas, defensinas, elastasas y colagenasas.
- Gránulos terciarios: existen dos tipos. Contienen fosfatasas y metaloproteinasas que facilitan la migración del neutrófilo a través del tejido conjuntivo. ^{1,2}

Aparte de estos gránulos, los neutrófilos también cuentan con un aparato de Golgi pequeño y una cantidad relativamente escasa de mitocondrias.

Muy importante para los neutrófilos y los demás leucocitos es contar con la movilidad necesaria para transportarse a través de los tejidos. Su migración comienza cuando agentes quimiotácticos interactúan con él. Primero, penetran en vénulas poscapilares donde las selectinas (moléculas de adhesión celular que se encuentran en la superficie del endotelio) interaccionan con sus receptores en la membrana del neutrófilo. Esta adhesión parcial reduce la velocidad de circulación del leucocito y hace que ruede sobre el endotelio. La interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) inducen a las células endoteliales a expresar moléculas de adherencia intercelular tipo 1 (ICAM-1) a las cuales se unen con avidéz las integrinas del neutrófilo. De esta manera, se logra fijar el leucocito a la pared del endotelio y comienza el proceso de migración hacia el tejido conjuntivo.^{1,2}

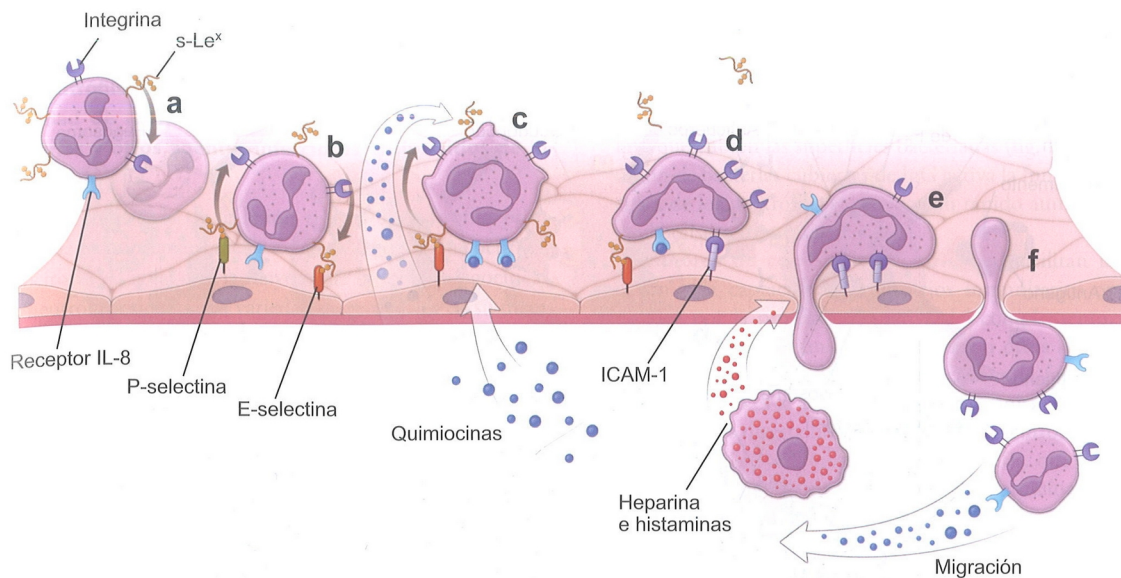


Figura 4: migración de un neutrófilo desde un vaso sanguíneo hacia tejido conjuntivo ¹

Una vez que llegan a su destino, los neutrófilos fagocitan microorganismos y liberan enzimas hidrolíticas. La serie de eventos ocurre de la siguiente manera:

1. La unión de agentes quimiotácticos al plasmalema del neutrófilo facilita la liberación del contenido de gránulos terciarios a la matriz extracelular.
2. La gelatinasa degrada la lámina basal y provee la migración del neutrófilo. Las glucoproteínas que se insertan en la membrana celular favorecen el proceso de fagocitosis.
3. Se libera el contenido de los gránulos específicos a la matriz extracelular en donde se ataca a los microorganismos invasivos, los cuales son fagocitados y quedan encerrados en fagosomas (vacuolas intracelulares en las que se liberan enzimas de los gránulos azurófilos).
4. Se forman especies reactivas de oxígeno: *superóxidos* (formados por acción de la NADPH oxidasa), peróxido de hidrógeno (al actuar la superóxido dismutasa sobre el superóxido) y el ácido hipocloroso (formado por la interacción de la mieloperoxidasa y los iones cloruro con el peróxido de hidrógeno).
5. Ocasionalmente, se llega a liberar algo del contenido de los gránulos azurófilos a la matriz extracelular causando daño hístico pero, generalmente, la catalasa y la glutatión peroxidasa lo degradan.
6. Cuando los neutrófilos cumplen con su función también perecen, dando lugar a lo que se conoce clínicamente como *pus*.^{1,2}

1.2.2.2 Eosinófilos

Constituyen menos del 4% del total de glóbulos blancos. Se muestran pleomorfos durante su migración a través del tejido conjuntivo. En su membrana celular tienen receptores para IgG, IgE y complemento. Su tamaño varía entre 10 y 14 μm . Cuentan con un núcleo bilobulado, un pequeño aparato de Golgi, una cantidad limitada de retículo endoplásmico rugoso y unas cuantas mitocondrias. ^{1,2}

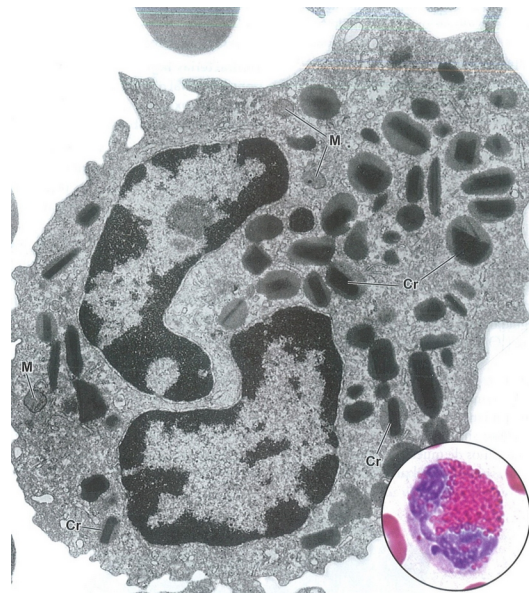


Figura 5: eosinófilo visto en MET (blanco y negro) y en MO (color) ¹

Su citoplasma contiene dos tipos de gránulos:

- Los gránulos específicos son de forma oblonga y contienen tres proteínas principales que se encuentran en su centro electrodenso: la *proteína básica mayor* (MBP), la *proteína eosinofílica catiónica* (ECP) y la *neurotoxina derivada del eosinófilo* (EDN). Las primeras dos son altamente eficaces para combatir parásitos.

- Los gránulos azurófilos son lisosomas similares a los del neutrófilo y participan en la destrucción de parásitos e hidrólisis de antígenos y anticuerpos incorporados a los eosinófilos.^{1,2}

Dentro de sus funciones se encuentran:

- Participan en la patogénesis de reacciones alérgicas al migrar al sitio de la respuesta inflamatoria tras la unión de histamina, leucotrienos y factor quimiotáctico a sus receptores. Una vez ocurrido esto, liberan arilsulfatasa e histamina.
- Defensa contra parásitos mediante la degranulación de su MBP en la superficie de estos para formar poros en sus cutículas, lo cual facilita el acceso de superóxidos y peróxido de hidrógeno.
- Desactivan iniciadores farmacológicos de la respuesta inflamatoria como la histamina y el leucotrieno C.
- Degradan complejos antígeno-anticuerpo.²

1.2.2.3 Basófilos

Constituyen menos del 1% del total de leucocitos. Son células redondas en suspensión o frotis pero pleomorfas en tejido conjuntivo. Miden entre 8 y 10 μm de diámetro con un núcleo en forma de "S" que suele estar oculto por los grandes gránulos específicos en su citoplasma, los cuales se tiñen con colorantes básicos, característica que les da su nombre. Cuentan con un pequeño aparato de Golgi, unas cuantas mitocondrias, un RER extenso y depósitos ocasionales de glucógeno.^{1,2}

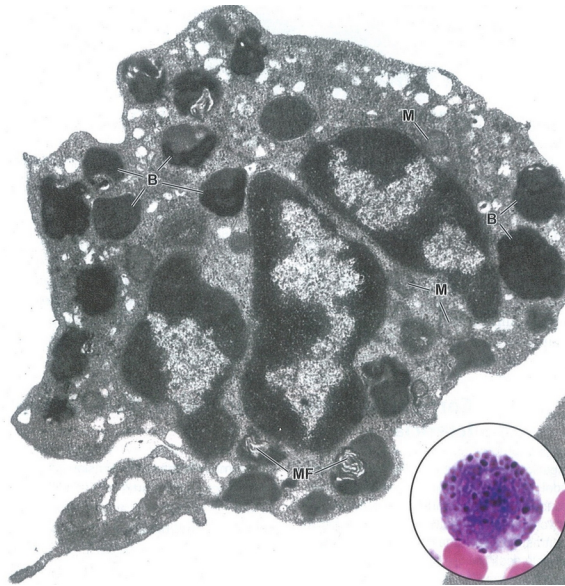


Figura 6: basófilo visto en MET (blanco y negro) y en MO (color)¹

Contienen dos tipos de gránulos, específicos e inespecíficos:

- Los gránulos específicos exhiben una textura granulada y figuras de mielina al observarlos con MET. Dentro de estos se encuentran glucosaminoglucanos como heparina (que actúa como anticoagulante), histamina y heparán sulfato, estos dos últimos causan dilatación de vasos sanguíneos de pequeño calibre. Contienen también factor quimiotáctico de eosinófilos y neutrófilos. La basofilia intensa de estas células se le atribuye a la concentración elevada de sulfatos en las moléculas de los glucosaminoglucanos.
- Los gránulos azurófilos (inespecíficos) son los lisosomas habituales similares a los de otros leucocitos.^{1, 2}

Desde un punto de vista funcional, los basófilos están estrechamente relacionados con las células cebadas (mastocitos) ya que ambos fijan un anticuerpo (IgE), secretado por plasmocitos, en respuesta a la presencia de ciertos antígenos a través de receptores de alta afinidad expresados en

su superficie celular. Esto no tiene algún efecto aparente hasta la segunda exposición al mismo antígeno. La siguiente secuencia de eventos ocurre en ambas células:

1. La unión de antígenos a las moléculas de IgE, situadas en la superficie de un basófilo, da lugar a que esta célula libere el contenido de sus gránulos específicos al espacio extracelular.
2. La enzima fosfolipasa A, a partir de la membrana plasmática, genera residuos de ácido araquidónico. Este entra a la vía de la ciclooxigenasa o lipooxigenasa para producir factores químicos mediadores de la respuesta inflamatoria: factor activador de plaquetas, leucotrieno B₄, prostaglandina D₂, tromboxano A₂, leucotrieno C₄, leucotrieno D₄, leucotrieno E₄, adenosina, bradicinina, superóxido, factor de necrosis tumoral alfa, IL-4, IL-5, IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos.
3. La liberación de histamina causa vasodilatación, contracción del músculo liso y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos.
4. Los leucotrienos ejercen efectos similares, pero estas acciones son más lentas y persistentes que las relacionadas con la histamina.^{1,2}

1.2.2.4 Monocitos

Estas células son las más grandes de toda la población circulante (12 a 15 µm de diámetro en frotis) y constituyen de 3 a 8% de los leucocitos. Cuentan con un núcleo grande, acéntrico, en forma de riñón que a menudo presenta un aspecto “apolillado” o de “burbujas de jabón”. El citoplasma contiene depósitos de gránulos de glucógeno, unos cuantos perfiles de RER, un aparato de Golgi, algunas mitocondrias, ribosomas libres y múltiples lisosomas. Al momento de penetrar en tejido conjuntivo se les conoce como macrófagos.^{1,2,4}



Figura 7: monocito visto en MET (blanco y negro) y en MO (color) ¹

Producen citocinas que activan una respuesta inflamatoria, así como la proliferación y maduración de otras células. Se les conoce como células presentadoras de antígeno cuya función es la de fagocitar y, como su nombre lo indica, presentar moléculas antigénicas sobre sus membranas para que sean reconocidas por linfocitos T. El proceso de fagocitosis ocurre dentro de los fagosomas por digestión enzimática y especies reactivas de oxígeno. En respuesta a un antígeno de gran tamaño, son capaces de fusionarse y formar células gigantes que fagociten a la partícula extraña. Desarrollan características distintas según el sitio donde maduran: en el hígado se denominan células de Kupffer, en el pulmón células de polvo (macrófagos alveolares), en la piel son células de Langerhans y en sistema nervioso central células microgliales. ^{1, 2, 4}

1.2.2.5 Linfocitos

Son **agranulocitos** que constituyen el 20-25% del total de leucocitos, siendo la segunda población más grande de estos. Reciben este nombre porque son el único tipo de célula sanguínea que se observa de manera

regular y abundante tanto en la linfa como en la sangre. Son células redondas en frotis pero pueden ser pleomorfas al migrar a tejido conjuntivo. Son un poco más grandes que los eritrocitos, midiendo en promedio de 8 a 10 μm de diámetro (pueden alcanzar tamaños de hasta 18 μm). Cuentan con un núcleo redondo ligeramente indentado que ocupa la mayor parte de la célula, el cual es denso y acéntrico. Alojados en su citoplasma algunas mitocondrias, un aparato de Golgi pequeño, pocos perfiles de RER, algunos lisosomas y abundantes ribosomas. ^{1,2}

Los linfocitos se subdividen en tres categorías funcionales: linfocitos B (15%), linfocitos T (80%) y células nulas (5%). Estas células no se distinguen entre sí a nivel óptico, pero pueden reconocerse en el plano inmunocitoquímico por las diferencias de sus marcadores de superficie. Los períodos de vida también varían enormemente, algunas células T pueden vivir durante años, mientras que las células B suelen morir en unos cuantos meses. ^{1,2,4}

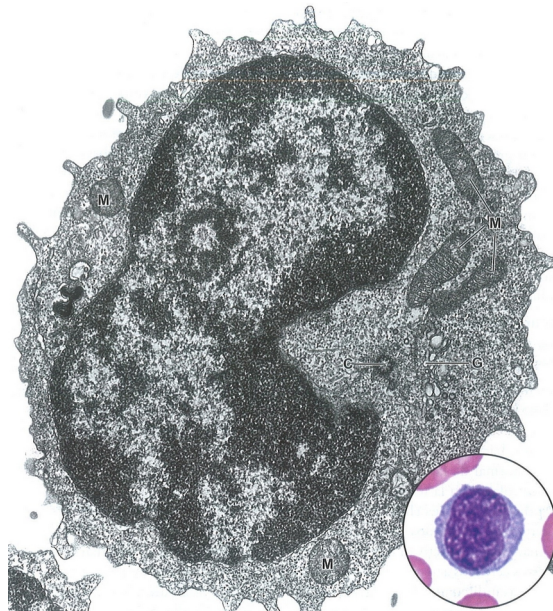


Figura 8: linfocito mediano visto en MET (blanco y negro) y MO (color) ¹

Al igual que el resto de los leucocitos, los linfocitos carecen de actividad en el torrente sanguíneo. Al posicionarse en tejido conectivo, se encargan del funcionamiento apropiado del sistema inmunitario. A fin de ejercer su capacidad inmunológica, estas células viajan a compartimentos del cuerpo para madurar y expresar sus marcadores de superficie y receptores específicos. Las células B penetran en regiones aún no identificadas de la médula ósea y las células T se desplazan a la corteza del timo. Tras madurar en estos sitios, penetran en el sistema linfóide y se dividen por mitosis formando una *clona* de células idénticas. Todas las células de esta clona pueden responder al mismo antígeno y, después de ser estimuladas, las células B y T se diferencian en dos subpoblaciones:^{1,2}

- Células de memoria: estas no participan en la reacción inmunitaria pero son parte de la clona con “memoria inmunológica”, preparadas para precipitar una respuesta inmediata contra la exposición a un antígeno.
- Células efectoras: son los linfocitos con capacidad inmunitaria, su función es la de eliminar antígenos.²

Las células B se encargan del *sistema inmunitario de mediación humoral*. Se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos.²

Las células T se encargan del *sistema inmunitario de mediación celular*. Algunas se diferencian en células T citotóxicas (CTL, células T asesinas) que establecen contacto físico directo con células extrañas o infectadas por virus para destruirlas, y otras tienen como función el inicio (células T colaboradoras) o la supresión (células T reguladoras) de la mayor parte de las reacciones inmunitarias de mediación humoral y celular. Inducen activación de otras células del sistema inmune por medio de moléculas de señalamiento conocidas como **linfocinas** (citocinas).^{1,2}

Las células nulas se dividen en dos grupos: **células madre circulantes**, de las cuales proceden todos los elementos formes de la sangre, y **células asesinas naturales (NK)**, que pueden destruir células sin la influencia de linfocitos T.^{1,2}

1.2.3 Trombocitos

Comúnmente conocidos como plaquetas, son fragmentos celulares pequeños en forma de disco y sin núcleo derivados de la médula ósea. Miden entre 2 y 4 μm de diámetro. En micrografías muestran una región clara periférica (hialómero) y un centro más oscuro (granulómero). Su membrana plasmática cuenta con un glucocáliz relativamente grueso (15-20 nm) y múltiples moléculas receptoras. Sus concentraciones normales oscilan entre 150 000 y 450 000 por mm^3 de sangre, cada una con un período de vida menor a 14 días.^{1,2}

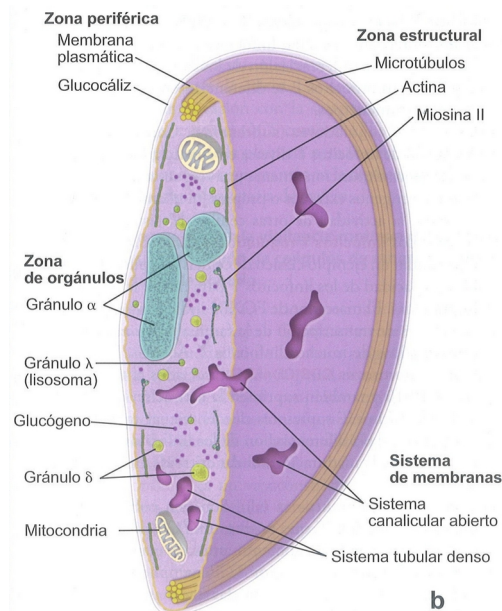


Figura 9: estructura plaquetaria ¹

En micrografías electrónicas, se observan 10 a 15 microtúbulos dispuestos de manera paralela entre sí con la forma de un anillo dentro del hialómero. Estos ayudan a conservar la forma de la plaqueta. Monómeros de actina y miosina se relacionan con el haz de microtúbulos para formar un aparato contráctil. En el hialómero se encuentran dos sistemas tubulares: el sistema de **abertura de superficie**, que acelera la captación y liberación de plaquetas activadas, y el **tubular denso**, que secuestra iones de calcio para prevenir la viscosidad de las plaquetas. El primero de estos está enrollado formando un complejo laberíntico dentro de la plaqueta que incrementa su área de superficie exponencialmente. ²

La estructura del granulómero cuenta con un sistema de enzimas que permite que las plaquetas catabolicen glucógeno, consuman oxígeno y generen ATP. También contiene algunas mitocondrias, depósitos de glucógeno, peroxisomas y tres tipos de gránulos:

- Gránulos α : contienen fibrinógeno, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboplastina, trombospondina y factores de coagulación. Facilitan la reparación de vasos, agregación plaquetaria y coagulación.
- Gránulos δ : contienen calcio, ADP, ATP, serotonina, histamina y pirofosfatasa. Permiten la agregación y adhesión plaquetaria, así como vasoconstricción.
- Gránulos λ : contienen enzimas hidrolíticas que ayudan con la resorción del coágulo.^{1,2}

Cuando el recubrimiento endotelial de un vaso sanguíneo se altera, las plaquetas entran en contacto con la colágena subendotelial, lo cual las activa y permite la liberación del contenido de sus gránulos. Así, se acumulan en la región dañada de la pared del vaso (**adherencia plaquetaria**) y, posteriormente, se adhieren unas a otras (**agregación**

plaquetaria). A continuación, se forma un coágulo por interacciones de factores hísticos de origen sanguíneo y derivados de las plaquetas.^{1,2}

Aunque los mecanismos de la hemostasia rebasan el objetivo de la histología, estas son algunas de sus características importantes:

1. Un endotelio normal e intacto produce *prostaciclina* y *NO* (óxido nítrico) que inhiben la agregación plaquetaria. La presencia en su plasmalema de *trombomodulina* y la *molécula parecida a heparina* inactiva factores de coagulación específicos.
2. Un endotelio lesionado cesa la producción y expresión de los inhibidores de la agregación plaquetaria y coagulación; aparte, libera *factor de von Willebrand*, *tromboplastina hística* y *endotelina* (potente vasoconstrictor que limita la pérdida sanguínea).
3. Las plaquetas se unen con avidez a la colágena subendotelial (especialmente en presencia del factor de von Willebrand), liberan el contenido de sus gránulos y se adhieren unas con otras. Estos tres fenómenos se conocen en conjunto como *activación plaquetaria*.
4. La liberación de ADP y trombospondina, por parte de los gránulos plaquetarios, torna a las plaquetas “pegajosas” y propicia su adhesión a las ya unidas a la colágena.
5. El ácido araquidónico formado en el plasmalema de plaquetas activadas se convierte en tromboxano A₂, un vasoconstrictor y activador potente de las plaquetas.
6. Las plaquetas agregadas actúan como un tapón que bloquea la hemorragia. Expresan el *factor 3 plaquetario* que proporciona el fosfolípido de superficie necesario para el ensamble apropiado de factores de la coagulación.
7. Tanto la tromboplastina hística como la tromboplastina plaquetaria actúan en la *protrombina* circulante y la convierten en *trombina*.

Esta enzima facilita la agregación plaquetaria y, en presencia de Ca^{2+} , convierte el *fibrinógeno* en *fibrina*.

8. Los monómeros de fibrina producidos de esta forma se polimerizan y forman un *retículo de coágulo* que conjunta plaquetas adicionales, eritrocitos y leucocitos en un *coágulo sanguíneo* gelatinoso y estable. Los eritrocitos facilitan la activación plaquetaria mientras que los neutrófilos y las células endoteliales la limitan.
9. Alrededor de una hora después de la formación del coágulo, filamentos de actina y miosina se contraen con la finalidad de reducir al 50% el tamaño del trombo y acercar los bordes del vaso, minimizando así la pérdida de sangre.
10. Una vez reparado el vaso, las células endoteliales liberan el *activador del plasminógeno tisular (t-PA)*, el cual convierte el plasminógeno circulante en *plasmina* (enzima que inicia la lisis del trombo). Intervienen también las enzimas hidrolíticas de gránulos λ .²

CAPÍTULO 2

ASPECTOS GENERALES DE HEMATOPOYESIS

2.1 Médula ósea

La cavidad medular de los huesos largos y los intersticios entre las trabéculas de los huesos esponjosos alojan al tejido blando y gelatinoso sumamente vascularizado y celular que se conoce como médula ósea, la cual se encuentra completamente aislada del resto del tejido óseo por el endostio (constituido por células osteoprogenitoras, osteoblastos y osteoclastos ocasionales). Constituye casi el 5% del peso corporal y su principal función es la formación de células sanguíneas (hematopoyesis) a partir del quinto mes de vida prenatal. La médula ósea del recién nacido se denomina médula roja debido al gran número de eritrocitos producidos. Alrededor de los 20 años de edad, las diáfisis de los huesos largos sólo contienen médula amarilla por la acumulación de gran cantidad de grasa y la ausencia de hematopoyesis. ^{1, 2, 5}

Una red extensa de venas, arterias y sinusoides forman el *compartimento vascular* y los espacios intermedios están llenos de *islotes de células hematopoyéticas* pleomorfas, los cuales se funden unos con otros para formar el *compartimento hematopoyético*. Los islotes se componen de células sanguíneas y macrófagos en varias etapas de maduración. Estos últimos fagocitan los núcleos expulsados de los precursores eritrocíticos, células malformadas y el exceso de citoplasma. También se encargan de regular la diferenciación y maduración de las células hematopoyéticas y de transferir hierro a los eritoblastos en desarrollo para que lo usen en la síntesis del grupo *hem*.^{1, 2}

Antes del nacimiento, la hematopoyesis se divide en cuatro fases:

- Mesoblástica: dos semanas después de la fecundación se inicia la formación de células sanguíneas en el mesodermo del saco vitelino. Se agregan células mesenquimatosas en racimos conocidas como *islotos sanguíneos*. Las células en la periferia de estos forman la pared del vaso y las restantes se transforman en eritoblastos que se diferencian en eritrocitos nucleados.
- Hepática: comienza alrededor de la sexta semana de gestación. Los eritrocitos aún tienen núcleo y, alrededor de dos semanas después, aparecen los leucocitos.
- Esplénica: inicia durante el segundo trimestre y continúa hasta el final de la gestación.
- Mieloide: al final del segundo trimestre comienza la hematopoyesis en la médula ósea. A medida que avanza el desarrollo esquelético, asume un sitio cada vez mayor en la formación de células sanguíneas. Aunque el hígado y el bazo no son activos en la hematopoyesis prenatal, pueden participar si así se requiere. ¹

Posteriormente, la hematopoyesis ocurre casi exclusivamente en médula ósea gracias a una población común de células madre. Considerando el período corto de vida de muchas células sanguíneas, la sustitución de estas por células nuevas es constante. Cada día se producen más de 10^{11} células sanguíneas para reemplazar a las que salen al torrente sanguíneo o mueren. ^{1, 6}

Durante la hematopoyesis, las células madre sufren múltiples divisiones celulares, diferenciándose a través de diversas etapas intermedias que terminan dando lugar a las células hematológicas maduras. Todo este proceso está regulado por factores de crecimiento y

citocinas que actúan en distintas etapas para controlar el tipo de célula y su índice de formación.^{5,6}

2.2 Células madre, progenitoras y precursoras

Las células menos diferenciadas que se encargan de crear los elementos sanguíneos son las células madre, que dan origen a células progenitoras cuya progenie son las células precursoras. Constituyen el 0.1% de la población celular nucleada de la médula ósea.^{1,2}

Todas las células de la sangre provienen de las *células madre hematopoyéticas pluripotenciales* (PHSC). Suelen ser amitóticas pero tienen episodios de división celular, multiplicando su número y también el de otros dos tipos de *células madre hematopoyéticas multipotenciales* (MHSC): *las unidades formadoras de colonias de linfocitos* (CFU-Ly) y *las unidades formadoras de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos* (CFU-GEMM). Estas dos poblaciones de MHSC son las encargadas de la formación de varias células progenitoras.^{1,2,6}

Las células CFU-GEMM son las predecesoras de la *línea celular mieloide*, mientras que las células CFU-Ly anteceden a la *línea celular linfoide*. Ambas poblaciones, y las células progenitoras unipotenciales a las que dan origen, forman parte de la población de células nulas en la sangre. Las células precursoras no son capaces de renovarse por sí mismas; sufren división y diferenciación celular y, al final, dan origen a una clona de células maduras.^{1,2,6}

Múltiples tipos de células elaboran varias citocinas y factores de crecimiento que regulan la hematopoyesis. Cada factor actúa en células madre específicas para inducir mitosis y/o diferenciación. Existen tres maneras de hacer llegar los factores de crecimiento a sus células blanco:

- Secreción endocrina (transporte a través de torrente sanguíneo).
- Secreción paracrina (desde células estromales de la médula ósea hasta células hematopoyéticas).
- Contacto directo de célula con célula como moléculas de señalamiento de superficie.^{2, 5, 6}

Ciertos factores de crecimiento (factor steel, GM-CSF, interleucinas 3 y 7) favorecen la proliferación de células madre pluripotenciales y multipotenciales, manteniendo así sus poblaciones. Los *factores estimulantes de colonias* (CSF) también propician la división y diferenciación de células unipotenciales de las series granulocítica y monocítica. La *eritropoyetina* activa células de la serie eritrocítica, en tanto que la *trombopoyetina* estimula la producción de plaquetas. El *factor steel*, que actúa en células madre pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales, se elabora en células del estroma de la médula ósea y se inserta en sus membranas celulares. Las células madre deben entrar en contacto con estas células estromales antes de poder tornarse mitóticamente activas, restringiéndose así la hematopoyesis posnatal a la médula ósea.^{1, 2, 6}

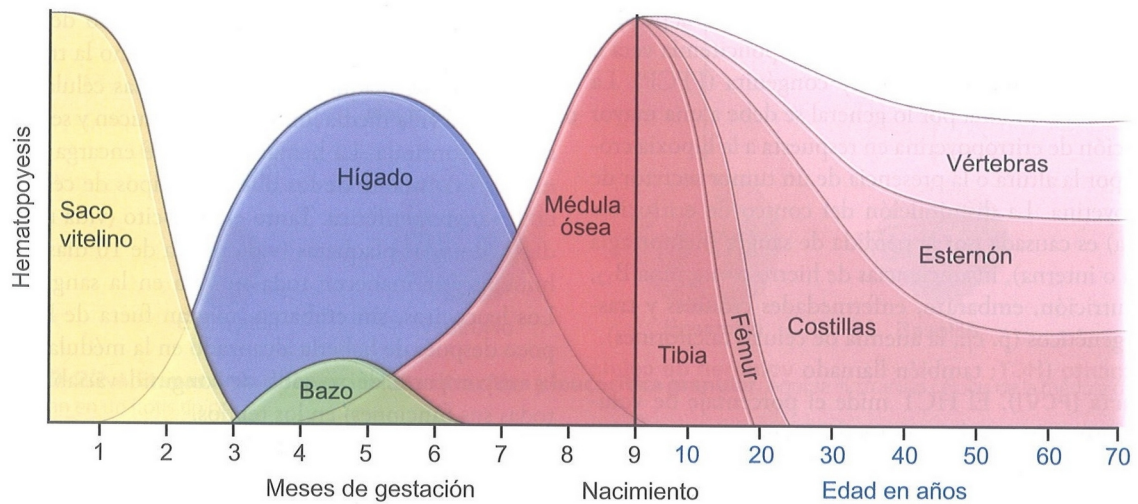


Figura 10: hematopoyesis prenatal y posnatal ¹

2.2.1 Eritropoyesis

El proceso de formación de eritrocitos genera 2.5×10^{11} células todos los días. Con la finalidad de producir esta enorme cantidad, surgen dos tipos de células a partir de la CFU-GEMM: las *unidades formadoras eritrocíticas explosivas* (BFU-E) y las *unidades formadoras de colonias eritrocíticas* (CFU-E). ⁵

Cuando la cantidad circulante de glóbulos rojos es baja, el riñón produce una concentración elevada de *eritropoyetina* que, en presencia de IL-3, IL-9, factor steel y GM-CSF, activa a las CFU-GEMM para que se diferencien en BFU-E. Estas células experimentan una “explosión” de actividad mitótica y forman un gran número de CFU-E. ^{1, 2, 6}

La CFU-E requiere una concentración baja de eritropoyetina para sobrevivir y formar el primer precursor identificable de eritrocitos, el **proeritoblasto**. Esta célula y su progenie (en orden: eritoblasto basófilo, eritoblasto policromatófilo, eritoblasto ortocromatófilo, reticulocito y eritrocito) forman agrupamientos esféricos alrededor de macrófagos que

fagocitan los núcleos expulsados y los eritrocitos deformes, así como su exceso.^{1,6}

Las mitosis ocurren en los proeritoblastos, los eritoblastos basófilos y los eritoblastos policromatófilos. La progenie de un eritoblasto recién formado llega a la circulación alrededor de una semana después.¹

2.2.2 Granulopoyesis

Corresponde a la formación de neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los tres tipos de granulocitos derivan de sus propias células madre unipotenciales (bipotenciales en el caso de los neutrófilos). Cada una de estas células es descendiente de la CFU-GEMM. Por consiguiente, la CFU-Eo (del linaje de los eosinófilos) y la CFU-Ba (del linaje de los basófilos) sufren división celular y dan lugar a la célula precursora o **mieloblasto**. La CFU-GM es una célula progenitora que da origen a otras dos células madre unipotenciales: la CFU-G (del linaje de los neutrófilos) y la CFU-M (del linaje de los monocitos). Las CFU-Ba, CFU-Eo y CFU-G se dividen para generar mieloblastos. La proliferación y diferenciación de estas células madre está influenciada por GM-CSF, G-CSF e IL-5, que facilitan el desarrollo de neutrófilos, basófilos y eosinófilos. A su vez, IL-1, IL-6 y TNF- α son cofactores necesarios para la síntesis y liberación de GM-CSF y G-CSF. IL-5 tienen un papel en la producción y activación de eosinófilos.^{1,5,6}

Los mieloblastos son precursores de los tres tipos de granulocitos. Al dividirse por mitosis, crean promielocitos que, a su vez, se dividen para formar mielocitos. En esta etapa ya se pueden observar gránulos específicos para reconocer las tres líneas celulares. Todos los días, el adulto promedio produce alrededor de 800 000 neutrófilos, 170 000 eosinófilos y 60 000 basófilos.^{1,2}

2.2.3 Monocitopoyesis

Los monocitos comparten sus células bipotenciales (CFU-GM) con los neutrófilos. La célula madre bipotencial da origen a la CFU-M (monoblastos) que es unipotencial, encargada del linaje de los monocitos. La progenie de CFU-M son los **promonocitos**, células grandes (16-18 μm) con un núcleo arriñonado y acéntrico. Todos los días, estas se encargan de formar más de 10^{10} monocitos que, en mayor parte, pasan a la circulación. En el transcurso de uno o dos días, estas células recién formadas penetran en espacios del tejido conjuntivo para diferenciarse en macrófagos. ^{2,5}

2.2.4 Trombopoyesis

La trombopoyetina es un factor humoral producido por el hígado y riñón que induce el desarrollo y proliferación de células gigantes conocidas como megacarioblastos. El progenitor unipotencial de plaquetas (CFU-Meg) da lugar al megacarioblasto, célula grande (25 - 40 μm de diámetro) con un núcleo multilobular que se somete a **endomitosis** (proceso en el que aumenta de volumen y el núcleo se vuelve poliploide). El citoplasma acumula gránulos azurófilos y se dispone a recibir el estímulo de la trombopoyetina para diferenciarse y proliferar. El megacarioblasto se diferencia en megacariocito, célula grande (40 - 100 μm de diámetro) con un núcleo lobulado único. ^{1,6}

Los megacariocitos se localizan junto a los sinusoides, dentro de los cuales protruyen sus procesos citoplasmáticos. Estos procesos se fragmentan en racimos *proplaquetarios* a lo largo de invaginaciones estrechas y complejas del plasmalema que se conocen como *canales de demarcación*. Poco después, se dividen las proplaquetas y se dispersan en plaquetas individuales. Cada megacariocito es capaz de formar varios

miles de plaquetas. El citoplasma y núcleo restante del megacariocito se degenera y es fagocitado por los macrófagos.^{1,2}

2.2.5 Linfopoyesis

La CFU-GEMM da lugar a la serie linfoide de células a través de la CFU-Ly. Esta es una célula multipotencial y se divide en la médula ósea para formar las dos células progenitoras unipotenciales: CFU-LyB y CFU-LyT.^{1,2}

La CFU-LyB se divide varias veces en la médula ósea y da origen a linfocitos B, que ya cuentan con capacidad inmunitaria expresando marcadores de superficie específicos.^{1,2}

Las células CFU-LyT se someten a mitosis y forman células T que se desplazan a la corteza del timo en donde proliferan, maduran y comienzan a expresar marcadores de superficie celular. Conforme aparecen estos marcadores en el plasmalema del linfocito se activa su capacidad inmunitaria. La mayoría de estas células T se destruyen en el timo y las fagocitan los macrófagos residentes.⁶

Tanto los linfocitos B como los T prosiguen hacia órganos linfoides (bazo y ganglios linfáticos) en donde forman clonas con capacidad inmunitaria en regiones bien definidas de los órganos.^{1,2}

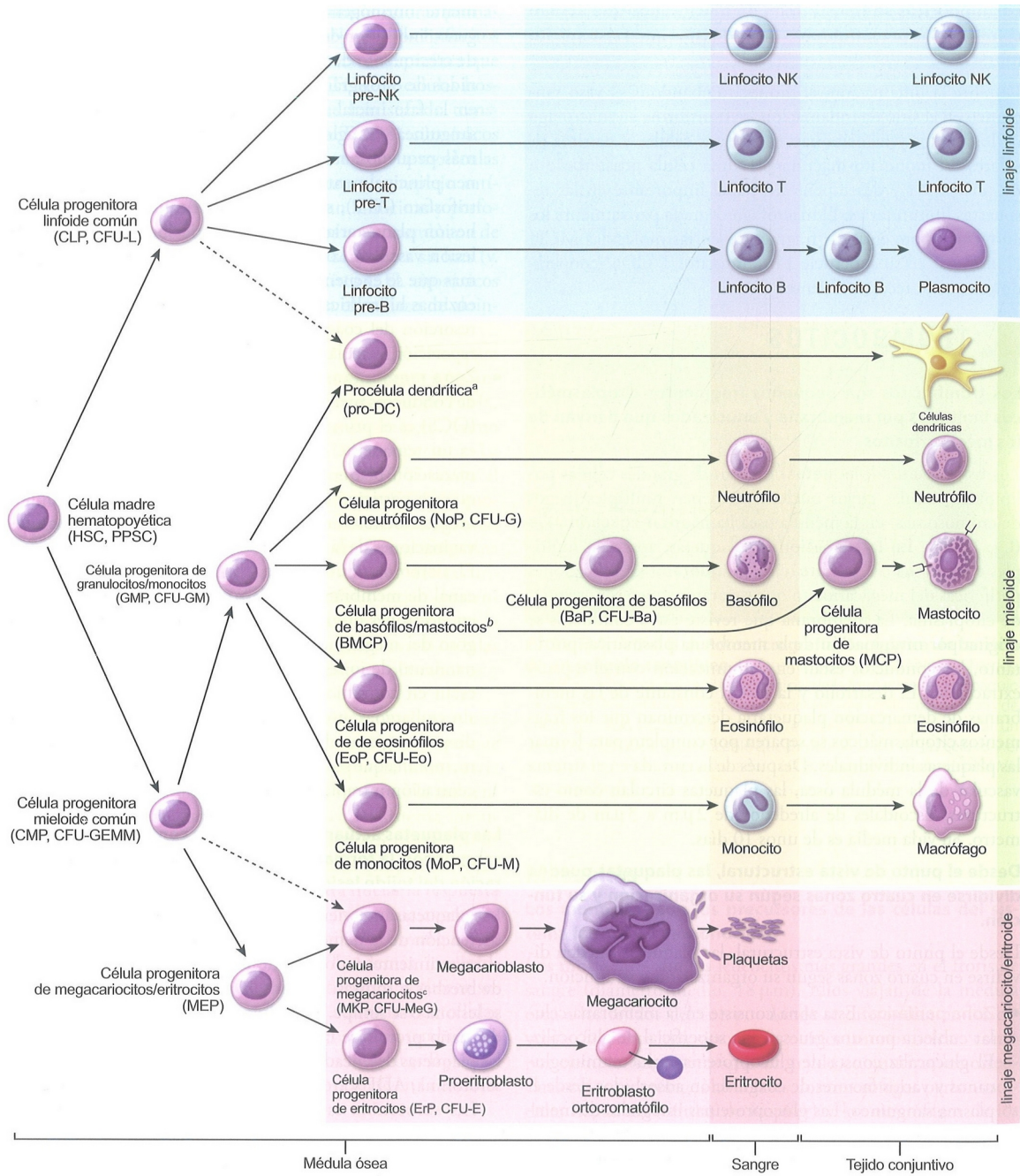


Figura 11: linajes hematopoyéticos ¹

CAPÍTULO 3

CITOMETRÍA HEMÁTICA

Es uno de los exámenes de laboratorio más solicitados por el clínico debido a que en un solo estudio se analizan tres líneas celulares completamente diferentes: eritroide, leucocitaria y plaquetaria. Su importancia radica en la utilidad que tiene como auxiliar para apoyar un diagnóstico.^{7, 8, 9}

3.1 Componentes de la citometría normal

Los valores reportados se basan en el número de células encontradas en un volumen específico de tejido sanguíneo y pueden variar de acuerdo a la edad, sexo y altura sobre el nivel del mar. El estudio se puede realizar mediante el uso de maquinaria especializada, que valora rápida y efectivamente el número de componentes de la sangre, o por medio de un frotis sanguíneo analizado bajo un microscopio óptico. Este último método debe ser realizado por un laboratorista entrenado o un médico. Se usa cuando el estudio requiere de un análisis más profundo, por ejemplo, cuando se necesita observar la morfología celular.^{7, 8, 9, 10}

A continuación, se enlistan los componentes del estudio y sus valores de referencia en adultos sanos:

Parámetro	Valores de referencia en el adulto
Hemoglobina	H: 14-18 g/dL M: 12-16 g/dL
Hematocrito	H: 42-52% M: 37-47%
Cuenta eritrocitaria	H: 4.4-6 M: 4.2-5.4 (x10 ⁶ / μL)
VCM	80-100 fL
HCM	27-31 pg/célula
CHCM	32-36 g/dL
Reticulocitos	0.3-2.3 % de eritrocitos
Plaquetas	150 000-450 000/μL
VPM	7.8-11 fL
Leucocitos	4 500-11 000 /μL
Neutrófilos	43-72% 1 800-7 500/ μL
Linfocitos	18-43% 1 600-3 400/ μL
Monocitos	4-12% 200-1200/ μL
Eosinófilos	0.5-8% 0-700 μL
Basófilos	0-2% 0-150 μL

Cuadro 1: componentes de la citometría hemática y sus rangos normales en adultos ^{7, 9, 11}

3.1.1 Serie eritroide

Los índices eritrocitarios primarios (Hb, Hto, recuento eritrocitario) son determinados directamente en el laboratorio a partir de la muestra de sangre del paciente. Permiten determinar si hay anemia o policitemia. ^{7, 9}

Recuento eritrocitario

Es la cantidad total de eritrocitos en sangre. Se expresa como número total de células en un microlitro. El recuento directo o manual de los eritrocitos ya no se utiliza debido a su inexactitud, actualmente se utilizan contadores electrónicos. Estos últimos funcionan en base al principio de impedancia eléctrica, uno de los más conocidos es el Coulter Counter. Las células atraviesan una abertura por la cual pasa una corriente eléctrica, provocando cambios en la resistencia que se registran como impulsos eléctricos.

Identificar la morfología del hematíe por análisis de frotis con microscopio óptico es de suma importancia ya que su forma y tamaño pueden modificarse en determinadas enfermedades. La *anisocitosis* se

refiere a la variación del tamaño y la *poiquilocitosis* a la variación en la forma. ^{10, 11, 12, 13, 14}

Hematocrito

Se define como la proporción de eritrocitos en 100 mL de sangre. La obtención de este valor se puede hacer de forma manual o calcularse en contadores automáticos. Aproximadamente, representa tres veces la concentración de hemoglobina. Se puede expresar en volumen o en porcentaje. Es un término relativo, no es una medición de la masa real total de los eritrocitos. ^{11, 13, 14}

Hemoglobina

Para medir este valor se lisan los eritrocitos y se libera su contenido. Proporciona una medida indirecta de la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre. Se expresa en gramos por decilitro (g/dL). Un solo eritrocito contiene 270 millones de moléculas de hemoglobina. Se calculan los valores usando contadores electrónicos basados en el principio de impedancia eléctrica. ^{11, 13}

El recuento eritrocitario es menos útil que la hemoglobina y el hematocrito como método diagnóstico.¹¹

Los índices eritrocitarios secundarios (VCM, CMHC y HCM) se obtienen a partir de los índices primarios y son muy útiles para clasificar a los glóbulos rojos por tamaño y contenido de hemoglobina. ⁷

Volumen corpuscular medio

Indica el volumen promedio del eritrocito, se mide en femtolitros (fL) y permite clasificarlo en normocítico, microcítico (VCM bajo) o macrocítico (VCM alto). Se calcula a partir del hematocrito y el recuento eritrocitario (RE) con la siguiente fórmula: ^{9, 11, 13, 14}

$$\text{VCM} = \frac{\text{Hto} \times 10}{\text{RE}}$$

Hemoglobina corpuscular media

Se refiere a la cantidad promedio de hemoglobina contenida en cada glóbulo rojo y se cuantifica en picogramos (pg). Se calcula a partir de la hemoglobina y el recuento eritrocitario con la siguiente fórmula: ^{11, 13, 14}

$$\text{HCM} = \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{RE}}$$

Concentración de hemoglobina corpuscular media

Compara la concentración promedio de hemoglobina dentro de cada célula con el volumen promedio de la célula. Se expresa en gramos por decilitro (g/dL). Estos dos últimos parámetros (HCM y CHCM) permiten clasificar a los eritrocitos en normocrómicos, hipocrómicos o hiperocrómicos. Se calcula a partir de los valores hemoglobina y hematocrito con la siguiente fórmula: ^{9, 11, 113, 14}

$$\text{CHCM} = \frac{\text{Hb}}{\text{Hto}} \times 100$$

Recuento de reticulocitos

Los reticulocitos son eritrocitos no nucleados inmaduros que contienen RNA. Con el uso de una tinción especial que permite visualizar el RNA, se permite la identificación y cuantificación de esta célula. Estas células pierden el ácido ribonucleico aproximadamente un día después de entrar a la circulación, por lo que el porcentaje de reticulocitos proporciona una estimación del ritmo de producción de eritrocitos. Se pueden contar manualmente con microscopio óptico o mediante el uso de contadores electrónicos.^{11, 14}

3.1.2 Serie leucocitaria

Los contadores electrónicos utilizan el mismo principio utilizado para contabilizar a los eritrocitos. Se ofrecen los resultados en porcentajes o en números absolutos para las líneas leucocitarias. Los más modernos ofrecen el resultado en un diferencial de seis componentes, cinco corresponden a las líneas celulares y uno a los leucocitos inmaduros que se consideran anormales y requieren de un análisis directo en frotis. Se necesita el recuento y el análisis morfológico de cada una de las células de esta serie para evaluar alteraciones individuales.^{4, 11}

La principal causa de incremento en el número de leucocitos son procesos infecciosos locales o sistémicos. Cuando la infección es bacteriana, suelen predominar los neutrófilos; cuando es viral, hay un marcado incremento de linfocitos. Las enfermedades hematológicas malignas son causa de leucocitosis (>11 000) o leucopenia (<4 500). Deficiencias nutricionales, drogas o incluso estrés pueden dar lugar a modificaciones en los valores de referencia.^{7, 8, 10, 11}

3.1.3 Serie plaquetaria

Existen dificultades particulares con el conteo de plaquetas, especialmente por su tamaño, que las hace difícil de distinguir con los restos y desperdicios celulares, y su tendencia a adherirse al cristal, a cualquier cuerpo extraño, y particularmente unas a otras. Al igual que con los eritrocitos y leucocitos, se puede realizar el conteo por método visual con uso del microscopio óptico (especialmente para evaluar su morfología), pero se prefiere el uso de contadores electrónicos por su mayor precisión y tiempos cortos. ^{11, 14}

Los datos que se informan son tres: número de plaquetas, volumen plaquetario y morfología plaquetaria. A diferencia de los leucocitos y eritrocitos, las plaquetas tienen un número constante a lo largo de la vida, variando entre $150-450 \times 10^3/\text{mL}$. El volumen plaquetario medio va de 8 a 11 fL. Una elevación se traduce en una proliferación acelerada en la médula ósea y una disminución se asocia con reducción en la trombopoyesis. Sólo la observación microscópica del frotis permite valorarlo correctamente. ^{7, 8, 9, 10}

3.2 Variaciones más comunes

La consideración más básica al hablar de variaciones en el estudio es que existen factores que alteran los valores normales. Por ejemplo: el recuento de eritrocitos suele ser más bajo en mujeres, aunque su cuenta plaquetaria suele ser más alta; en personas con ascendencia africana solemos encontrar cifras de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas más bajas que en caucásicos. Los límites de referencia en niños y adolescentes son totalmente diferentes por lo que se deben considerar bajo un rubro completamente distinto. ¹⁵

El enfoque de este análisis y los números utilizados son de adultos caucásicos únicamente. Las alteraciones más comunes según cada parámetro medido y sus causas más frecuentes son las siguientes:

Recuento y morfología eritrocitaria

- Aumento en (eritrocitosis):
 - Neoplasias mieloproliferativas como la policitemia vera, entre otras.
 - Deshidratación grave.
 - Hipoxemia arterial crónica.
 - Altitud geográfica elevada.
- Decremento en (eritrocitopenia):
 - Hemorragia.
 - Leucemia mieloide crónica.
 - Deficiencia de hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico.
- Alteraciones morfológicas: pueden presentarse en una o en múltiples enfermedades, por lo que no siempre son específicas.^{11, 12}

Hemoglobina

- Aumenta en:
 - Altitud geográfica elevada.
 - Neumopatía obstructiva crónica.
 - Insuficiencia cardíaca.
 - Enfermedad pulmonar.
 - Policitemia vera.
 - Quemaduras intensas.
- Decremento en:
 - Anemias.
 - Hipertiroidismo.

- Hemorragia abundante.
- Cirrosis hepática.
- Leucemia linfocítica crónica.^{11, 12}

Hematocrito

- Las anomalías conciden con las de la hemoglobina.
- Un porcentaje bajo puede verse después de una hemorragia masiva o ser señal de una deficiencia de hierro.
- Un porcentaje alto puede ser causado por deshidratación o eritrocitosis.¹¹

Volumen corpuscular medio

- Aumenta en:
 - Anemias macrocíticas/normocrómicas.
 - Síndromes mielodisplásicos.
 - Alcoholismo.
 - Hepatopatías.
 - Hipotiroidismo.
 - Hemólisis con recuento reticulocítico aumentado.
- Decrementa en:
 - Anemias microcíticas/hipocrómicas.
 - Envenenamiento por plomo.¹¹

Hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular media

- Aumenta en anemias macrocíticas.
- Decrementa en anemias microcíticas y normocíticas.¹²

Reticulocitos

- Aumenta en (reticulocitosis):
 - Anemias hemolíticas.
 - Tres a cuatro días después de una hemorragia.
 - Después de un tratamiento de anemia.
- Decrementa en (reticulocitopenia):
 - Hematopoyesis inadecuada o ineficaz.
 - Anemias.
 - Infección crónica.
 - Radioterapia.
 - Tumores en médula ósea. ¹¹

Plaquetas

- Aumenta en (trombocitosis):
 - Cáncer pulmonar o colorrectal, entre otros.
 - Esplenectomía.
 - Traumatismo grave.
 - Infecciones agudas en su mayoría de origen respiratorio (bronconeumonía bacteriana).
- Decrementa en (trombocitopenia):
 - Anemias.
 - Infección viral (dengue, hepatitis C, VIH).
 - Infección bacteriana (*helicobacter pylori*, entre otras).
 - Hemorragias.
 - Leucemias.
 - Uso de fármacos (ranitidina, ibuprofeno, naproxeno).
 - Hiperesplenismo.
 - Quimioterapia y radioterapia. ^{11, 16}

Volumen plaquetario medio

- Aumenta en:
 - Hipotiroidismo.
 - Trombocitemia esencial.
 - Todos los casos de producción medular alterada (trombocitopenias inmunológicas, posquimioterapia, etc.).
- Decrementa en:
 - Pacientes con sepsis (ocasionalmente).
 - Trombocitopenias hereditarias.^{11, 16}

Leucocitos

- Pueden aparecer con inclusiones inusuales o con otras alteraciones en los gránulos. Algunos van asociados con síndromes congénitos y algunos son adquiridos, las alteraciones no siempre se corresponden con alteraciones funcionales.
- Es importante el tipo de leucocitos y el grado con que aumenta o disminuye su número. Las alteraciones se comentan por separado para cada una de las poblaciones.
- Aumenta en (leucocitosis):
 - Infecciones bacterianas como en la peritonitis, entre otras.
 - Inflamación, traumatismo o lesiones quirúrgicas.
 - Hemorragias agudas.
 - Estrés severo.
 - Quemaduras.
 - Falla renal.
 - Malnutrición.
 - Neoplasias malignas (cáncer de mama).
 - Leucemia mieloide crónica, entre otras.
- Decremento en (leucopenia):

- Infección viral.
- Quimioterapia o radioterapia.
- Fármacos (depresión medular).
- Alcoholismo.
- Diabetes.
- SIDA.^{11, 16}

Neutrofilia

Es un recuento de neutrófilos mayor a 7 500/ μ L (72%). Se divide en:

- Primaria (clonal): neoplasia mieloproliferativa, leucemia neutrofilica, neutrofilia gigante hereditaria, neutrofilia hereditaria (infrecuente y sin problemas médicos), neutrofilia idiopática crónica, etc.
- Secundaria (reactiva): infecciones bacterianas agudas, inflamación, enfermedades crónicas agudizadas, fiebre reumática, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis crónica, intoxicaciones, hemorragia aguda, hemólisis aguda, necrosis hística o tumoral, infarto agudo al miocardio, quemaduras, gangrena, necrosis bacteriana, ejercicio intenso, estrés, parto, tabaquismo, entre otros.¹¹

Neutropenia

Es un recuento de neutrófilos menor a 1 800/ (<43%), con diversas causas como:

- Quimioterapia.
- Leucemia de linfocitos grandes granulares.
- Radioterapia.
- Deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂.
- Hiperesplenismo.

- Infecciones víricas o bacterianas.
- Fármacos (betalactámicos, ibuprofeno, furosemida, etc.).
- Neutrocitopenia idiopática crónica.
- Neutrocitopenia autoinmunitaria.
- Neutrocitopenia congénita.^{4, 11, 12, 16}

Agranulocitosis

El término significa, literalmente, ausencia total de granulocitos en sangre periférica. La granulocitopenia grave se refiere a un recuento $<500 \mu\text{L}$ e implica un alto riesgo de septicemia; un recuento $<200 \mu\text{L}$ produce una infección bacteriana fulminante. La mayoría de las veces son de origen farmacológico, siendo antibióticos, antitiroideos y antiepilépticos los grupos más frecuentes.¹¹

Linfocitosis

Es un recuento linfocítico mayor a $3400/ \mu\text{L}$ ($>43\%$). Las causas más frecuentes son:

- Linfocitosis espuria (neutropenia con linfocitosis relativa pero recuento linfocítico absoluto normal).
- Linfocitosis primaria: leucemias y linfocitosis de linfocitos B monoclonales.
- Linfocitosis secundaria: infecciones (mononucleosis infecciosa, entre otras), reacciones de hipersensibilidad, estrés y fármacos (efalizumab).^{4, 11}

Linfocitopenia

Es un recuento linfocítico absoluto menor a 1600/ μL (<18%). Las causas más frecuentes son:

- Tratamiento con corticoesteroides o síndrome de Cushing.
- Inyección de adrenalina.
- Sarcoidosis.
- Trastornos congénitos de las inmunoglobulinas.
- Quimioterapia y radioterapia.
- Enfermedades neoplásicas.
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Enfermedades autoinmunitarias.
- Linfocitopenia idiopática de linfocitos CD4+.
- Insuficiencia cardíaca congestiva. ^{4, 11, 12}

Monocitosis

Es un recuento de monocitos mayor a 1200/ μL (>12%). Las causas más frecuentes son:

- Leucemia monocítica o mielomonocítica aguda o crónica.
- Linfomas no Hodgkinianos y mieloma múltiple.
- Carcinomas de ovario, estómago y mama.
- Lipidosis.
- Postesplenectomía.
- Postquimioterapia.
- Infecciones protozoarias.
- Infecciones por rickettsias.
- Colitis ulcerosa.
- Enteritis regional.
- Sarcoidosis.

- Enfermedades del tejido conectivo (lupus).
- Intoxicación por tetracloroetano.
- Tratamiento crónico con corticoesteroides.
- Infecciones víricas agudas leves (volver a medir el recuento en 1 mes).^{4, 11}

Monocitopenia

Es un recuento de monocitos menor a 200/ μ L (<4%). Las causas más frecuentes son:

- Usualmente acompaña a otras alteraciones del sistema hematopoyético: aplasia medular o leucemia de células peludas.
- Radioterapia.
- Estrés.
- Fármacos (esteroides, entre otros).^{4, 12}

Eosinofilia

Es un recuento de eosinófilos mayor a 700 μ L (>8%). Puede ser primaria o secundaria:

- Primarias.
 - Hemopatía: síndrome hipereosinófilo.
 - Trastornos neoplásicos diversos.
- Secundarias.
 - Trastornos atópicos.
 - Reacciones alérgicas (fármacos/alimentos/ambiente).
 - Infecciones parasitarias (helmintos, etc.).
 - Algunas micosis.
 - Trastornos autoinmunitarios (vasculitis del síndrome de Churg-Strauss).

- Linfomas de linfocitos T.
- Neumopatías (neumonía por hipersensibilidad, neumonía de Löffler, etc.).
- Insuficiencia suprarrenal.
- Rechazo de trasplantes. ^{4, 11}

Eosinopenia persistente

No se puede determinar un límite inferior porque el recuento puede ser del 0% en personas sin enfermedad. Enfermedades asociadas:

- Uso de corticoesteroides y adrenalina.
- Síndrome de Cushing.
- Infecciones asociadas a neutrofilia.
- Inflamación aguda.
- Este fenómeno no produce algún efecto adverso conocido. ^{4, 11, 12}

Basofilia

Es un recuento de basófilos mayor a 300/ μ L (>2%). Enfermedades asociadas:

- Frecuentemente asociada a diversas neoplasias mieloproliferativas, su progreso puede predecir a una crisis blástica en la leucemia mieloide crónica.
- Estados de hipersensibilidad.
- Mixedema.
- Anemia hemolítica crónica o anemia ferropénica.
- Colitis ulcerosa.
- Postesplenectomía.
- Linfoma de Hodgkin.

- Sinusitis crónica.
- Varicela.
- Síndrome nefrótico.¹¹

Basofilopenia

No se puede determinar un límite inferior porque el recuento puede ser del 0% en personas sin enfermedad. Enfermedades asociadas:

- Hipertiroidismo.
- Quimioterapia o radioterapia.
- Uso de corticoesteroides.
- Ovulación y gestación.
- Estrés.^{4, 11, 16}

Reacciones leucemoides

Se define como un recuento leucocítico mayor a 50 000/ μ L en enfermedades no leucémicas. El frotis sanguíneo muestra un aumento de las células mieloides y de sus gránulos primarios (granulación tóxica), así como cuerpos de Döhle y vacuolización citoplasmática. Con frecuencia señala el inicio de un episodio séptico, como en la apendicitis aguda.

Causas frecuentes:

- Septicemia grave.
- Quemaduras.
- Necrosis quística.
- Infiltración metastásica de la médula ósea.^{4, 11}

Anemias

La anemia se define como una disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de sus niveles normales (13-14.5 g/dL en hombres y 12-14 g/dL en mujeres). En ciertos casos, este decremento es producto de la alteración en su síntesis, en otros ocurre cuando hay una reducción o destrucción de los propios eritrocitos. Los síntomas varían según el tipo de anemia, la causa subyacente y otros trastornos clínicos asociados. Los más comunes comprenden adinamia, astenia y fatiga. También se puede presentar disnea, cefalea frecuente, confusión, dificultad para concentrarse, pérdida de libido, mareos, calambres en miembros inferiores e insomnio. ^{1, 2, 17}

Para facilitar su estudio, las anemias se clasifican de acuerdo al VCM (80-100 fL) y a la HCM (27-31 pg) en microcíticas/hipocrómicas, normocíticas/normocrómicas y macrocíticas/normocrómicas:

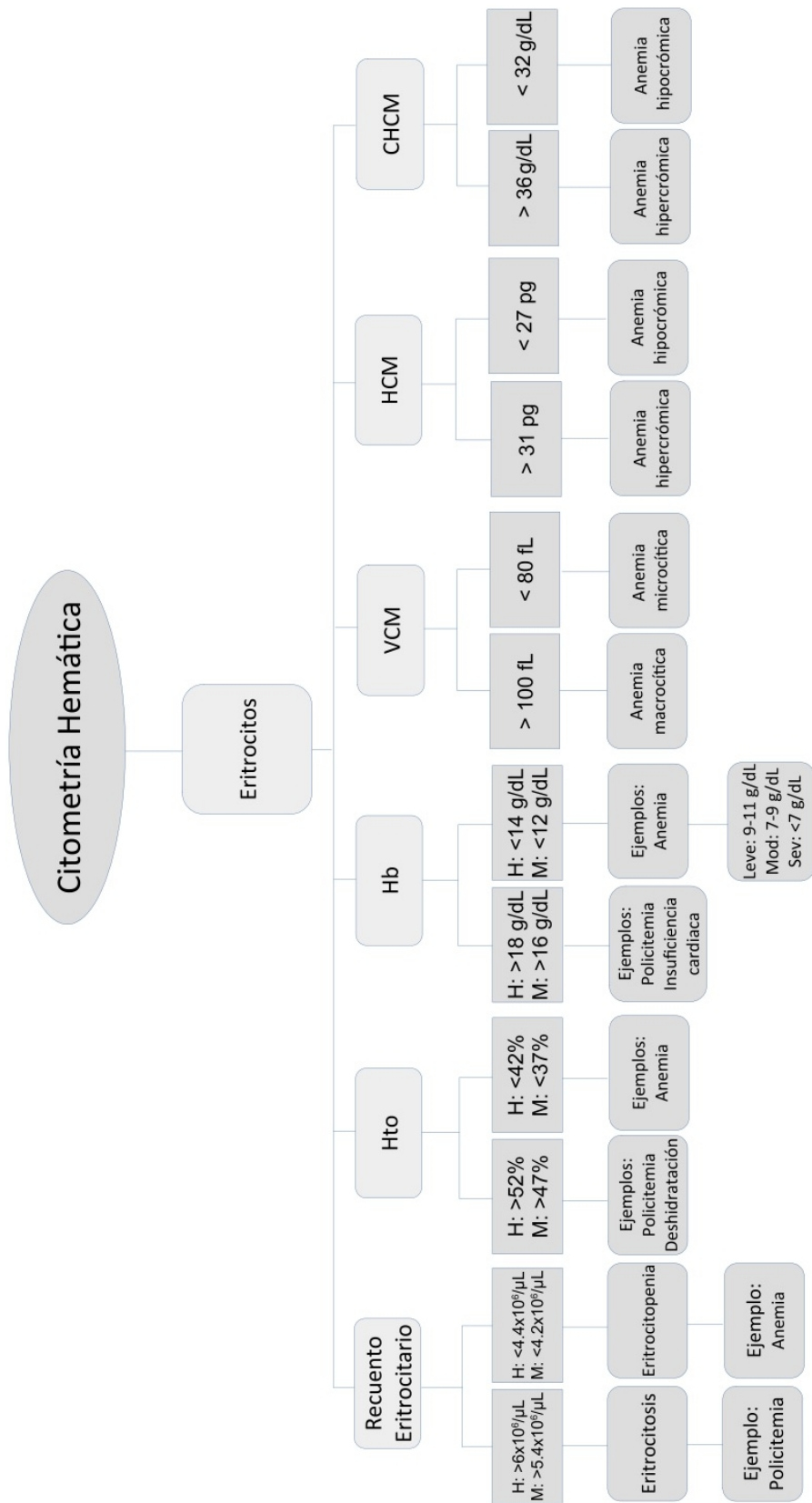
- Anemias microcíticas: suelen ir acompañadas de hipocromía ya que el tamaño del hematíe se encuentra reducido en aquellos casos en los que disminuye la cantidad de hemoglobina. Dado que esta última está constituida por una mezcla de hierro, cadenas de globina y pigmento hemo, las enfermedades en que se altera alguno de estos componentes conllevan a esta variación en la dimensión de la célula. La más frecuente es la ferropenia.
- Anemias normocíticas: la causa más frecuente es por hemorragia. En este grupo también se incluye la anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro.
- Anemias macrocíticas: la mayoría son megaloblásticas. No se debe confundir el concepto de macrocitosis (tamaño grande del hematíe) con el de megaloblastosis (tamaño grande de precursores hematológicos en la médula ósea). La causa más frecuente de

macrocitosis es el alcohol, de anemia megaloblástica es el déficit de ácido fólico.¹⁷

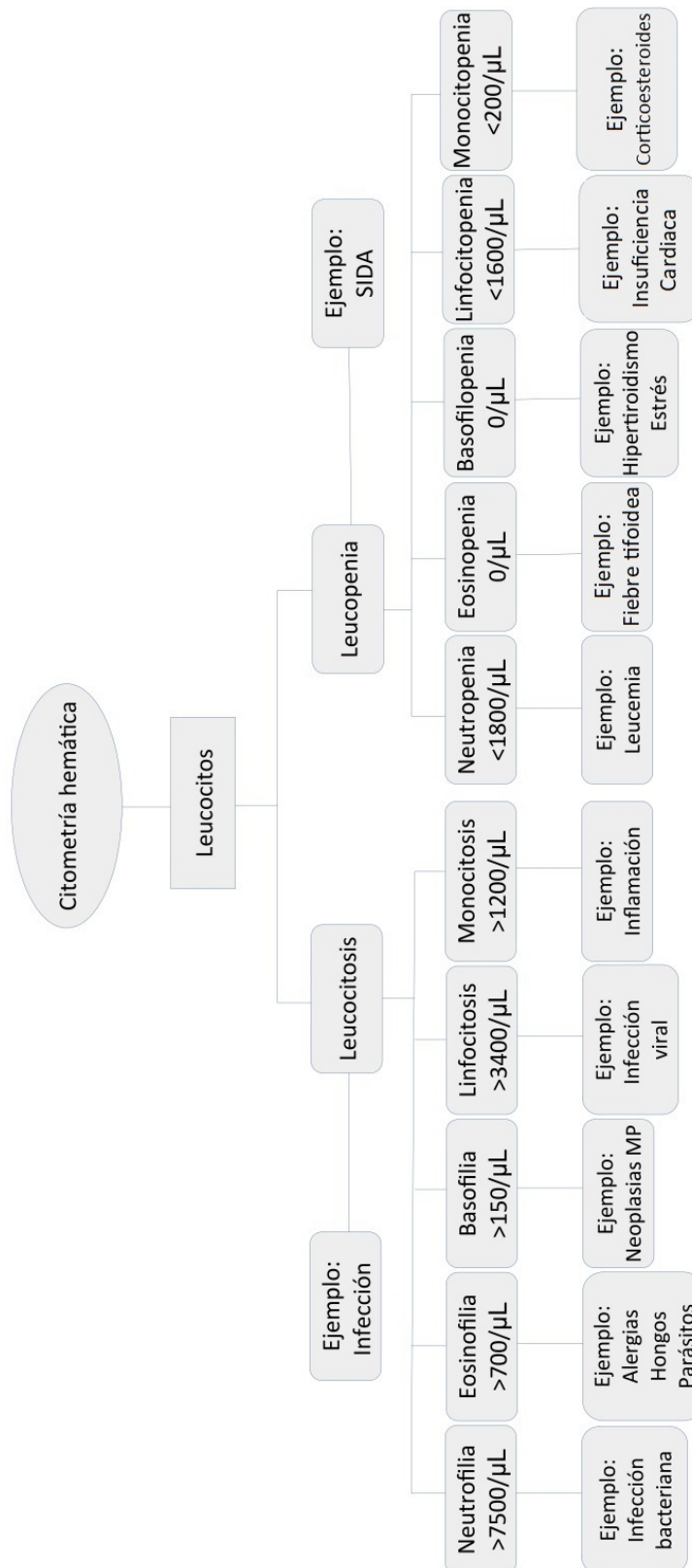
A su vez, se subclasifican en regenerativas o arregenerativas según el porcentaje de reticulocitos (eritrocitos inmaduros). Las anemias que presentan elevación en el número de reticulocitos (>2%) reciben el nombre de **regenerativas**. Las que no elevan el número de reticulocitos en la sangre se denominan **arregenerativas**.^{1,17}

Tipo de anemia	Ejemplo	Porcentaje de reticulocitos
Microcítica/hipocromica	Anemia ferropénica	Arregenerativa
VCM <80 fL	Talasemias	Arregenerativa/Regenerativa
HCM <27 pg	Anemia sideroblástica	Arregenerativa
	Anemia de las enfermedades crónicas	Arregenerativa
	Hemorragia	Regenerativa
	Anemias hemolíticas	Regenerativa
	Cáncer propio de la médula ósea	Arregenerativa
Normocítica/normocrómica	Mieloptisis	Arregenerativa
VCM = 80-100 fL	Aplasia de la serie roja	Arregenerativa
HCM = 27-31 pg	Anemia aplásica	Arregenerativa
	Mielofibrosis	Arregenerativa
	Infecciones	Arregenerativa
Macrofítica/normocrómica	Anemia megaloblástica	Arregenerativa
VCM >100 fL HCM >31 pg	Síndrome mielodisplásico	Arregenerativa

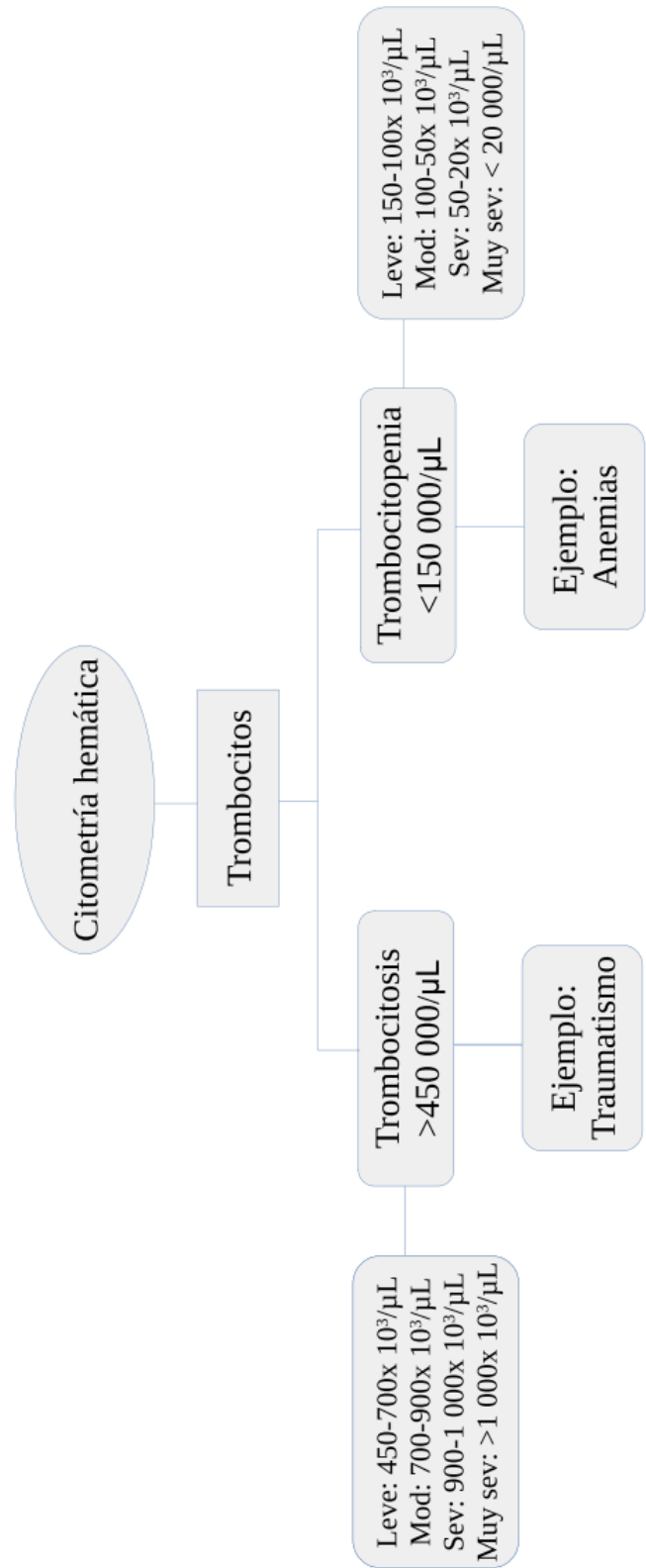
Cuadro 2: anemias en función del VCM y HCM del hematíe ^{11, 17}



Algoritmo 1: índices eritrocitarios, valores de referencia y ejemplos de alteraciones.¹¹



Algoritmo 2: Índices leucocitarios, valores de referencia y ejemplos de alteraciones. ¹¹



Algoritmo 3: Serie plaquetaria, valores de referencia y sus variaciones.¹¹

CAPÍTULO 4

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

El primer paso al recibir a cualquier paciente en nuestro consultorio es realizar la historia clínica. Se debe hacer un interrogatorio completo y dirigido ya que cada dato ayudará a formar nuestra impresión diagnóstica y así valorar si es necesario solicitar algún estudio complementario.¹⁸

Lo ideal es siempre trabajar en conjunto con los médicos para que, al momento de que uno no se sienta preparado para interpretar correctamente la información que determina el estudio, nos puedan guiar con el fin de dar el mejor abordaje y tratamiento posible.¹⁸

La citometría hemática permite corroborar o descartar posibles diagnósticos y monitorear la respuesta a cierto tipo de tratamientos. Se debe tomar en cuenta que este y otros estudios son únicamente una guía que nunca va a sustituir a la exploración física ni al interrogatorio. También es importante recordar que cada laboratorio maneja su propio equipo especializado para el recuento celular, por lo que los valores de referencia pueden tener variaciones mínimas.^{9, 15}

Se debe tener mucho cuidado con el manejo de valores críticos ya que estos potencialmente ponen en riesgo la vida del paciente. Cabe mencionar que, aunque es muy poco probable que un paciente llegue al consultorio dental estando cerca a uno de estos valores, todos ellos son de manejo hospitalario. Una concentración de hemoglobina menor a 7 g/dL requiere de transfusión sanguínea. Las posibilidades de una hemorragia inminente se presentan en pacientes con un rango de plaquetas entre $10-20 \times 10^3 / \mu\text{L}$, en estos casos se necesitará de una transfusión plaquetaria.^{9, 10, 12}

Hay que tomar ciertas precauciones con pacientes que estén bajo tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, SIDA o algunas enfermedades congénitas. Muchas de estas condiciones, o los fármacos usados para su tratamiento, pueden causar alteraciones en los valores normales de células sanguíneas.^{13, 16}

El recuento absoluto de hemoglobina es el único valor confiable para definir la presencia o ausencia de anemia, los demás parámetros sirven como guía para corroborar el diagnóstico y determinar su causa.¹¹

En pacientes anémicos el síntoma más común es la astenia; a nivel bucal podemos encontrar palidez de mucosas y una falta de textura en la lengua. Los pacientes suelen tener un riesgo más alto de infección, sangrado efusivo y procesos de cicatrización más lentos de lo normal. Para estos pacientes se deben considerar terapias antibióticas profilácticas, enjuagues bucales antimicrobianos, citas cortas y tratamientos mínimamente invasivos en la medida de lo posible.^{11, 12, 17}

En cuanto a la cuenta diferencial de leucocitos, la *desviación a la izquierda* hace referencia a un aumento de neutrófilos, mientras que la *desviación a la derecha* indica incremento de linfocitos. Las anomalías en el conteo diferencial nos pueden servir para diagnosticar desórdenes hematológicos primarios, o la naturaleza de algún proceso infeccioso.⁴

Los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infección, sin embargo puede ser clínicamente difícil detectar un proceso infeccioso presente. Los problemas periodontales, úlceras orales o cualquier otro tipo de afección pueden empeorar rápidamente. Antes de cualquier tratamiento odontológico, los pacientes con neutropenia se benefician con una terapia antibiótica profiláctica para protegerlos de una infección

aguda. Generalmente, con un recuento por debajo de 1000/ μ L los antibióticos son necesarios, a veces incluso por varias semanas. Si el paciente presenta neutropenia o está bajo tratamiento con medicamentos que la causen, se necesitará un estudio de citometría hemática previo a cada visita con el dentista. ⁴

Los pacientes con desórdenes plaquetarios deben evitar tratamientos odontológicos. Muchas veces estos pacientes tienen un miedo real al sangrado de encías y pueden evitar el cepillado por la misma razón, esto los hace más susceptibles a padecer problemas periodontales y caries severa. Si se encuentran valores críticos, los procedimientos dentales deberán ser realizados en un hospital y puede llegarse a necesitar una transfusión plaquetaria previo al tratamiento. Cualquier tratamiento con recuento plaquetario mayor a 50 000/mL es considerado seguro, siempre y cuando se esté preparado para algún tipo de complicación y se utilicen técnicas que reduzcan el riesgo de un sangrado profuso. ^{12, 18}

Conclusiones

Los parámetros que nos proporciona el estudio de citometría hemática son auxiliares de diagnóstico muy valiosos. Cualquier odontólogo, independientemente del área a la que se dedique, está obligado a conocer los alcances que los estudios de laboratorio ofrecen en beneficio de sus pacientes. Si bien es cierto que la citometría hemática ofrece información acerca del estado de salud general, su interpretación ha sido durante mucho tiempo un punto débil para nosotros. No todos los procedimientos dentales requieren solicitarla; sin embargo, existen varios que no deben ser llevados a cabo sin la previa valoración preoperatoria de esta.

En caso de interceptar inconsistencias que contraindiquen el procedimiento a seguir, se deberá realizar un abordaje para determinar la causa de dichas variaciones. Si recibimos a un paciente con alguna de estas alteraciones, el poder interpretar esta información nos ahorrará tiempo al ser capaces de decidir si es seguro realizar algún procedimiento y, a su vez, nos brindará seguridad al momento de hacerlo.

El detectar un parámetro alterado nos puede guiar al diagnóstico oportuno de una enfermedad que puede poner en riesgo el éxito de algún tratamiento o incluso la vida del paciente. De igual manera, nos ayuda a evitar una situación de emergencia.

Referencias Bibliográficas

1. Ross, Michael H. *Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 6a Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2014. Pp. 268-309. Cap 10
2. Gartner, Leslie P. Hiatt, James L. *Texto Atlas de Histología*. 3a Ed. McGraw-Hill, 2008. Pp. 219-249. Cap 10
3. *Imagen* 1
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/24/Red_White_Blood_cells.jpg Electron Microscopy Facility at The National Cancer Institute at Frederick (NCI-Frederick) [Public domain]
4. García F. Heredia A. Neri D. Rivera J. Dávila F. Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. *Leucocitos (Segunda parte)*. *Rev Sanid Milit Mex*. 2012; 66(1):38-46.
5. Sadler T.W. *Embriología Médica de Langman*. 13a Ed. Wolters Kluwer. 2016. Pp. 82-85.
6. Carlson, Bruce M. *Embriología Humana y Biología del desarrollo*. 4a Ed. Elsevier. 2009. Pp. 437-442.
7. López S. *La Biometría Hemática*. *Acta Pediatr Mex*. 2016;37(4):246-249
8. Siamak N.N. *Complete Blood Count (CBC) Test*. *Emedicinehealth*. https://www.emedicinehealth.com/complete_blood_count_cbc/article_em.htm#what_is_a_complete_blood_count_cbc_test.

9. Ruiz G. *Fundamentos de Interpretación Clínica de los Exámenes de Laboratorio*. 1a Ed. Cd. México: Editorial Médica Panamericana, 2004. Pp. 75-90. Cap 3.
10. Breitenbach K. *Understanding Blood Counts*. LLS. <https://www.lls.org/managing-your-cancer/lab-and-imaging-tests/understanding-blood-counts>.
11. Wallach J. *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests*. 9a Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer LWW, 2012. PP. 153, 211-217, 258-260, 293-294, 343-344, 392-393, 814-820. Cap 2 y 10.
12. Flores MG. *Diagnóstico de citopenias. Algoritmo de estudio*. *HEMATOLOGÍA*.2017; 21: 250-278.
13. García F. Heredia A. Neri D. Rivera J. Dávila F. *Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. Eritrocitos (Primera parte)*. *Rev Sanid Milit Mex*. 2011; 65(6): 294-300.
14. Henry J. *Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio*. 9a Ed. Barcelona: Masson, 1993. PP 578-587, 601, 609-613, 699-712, 745-753. Cap 25 y 27.
15. Kamyab A. *The Role of a Complete Bloodcount with Differential for the Surgeon*. *The American Surgeon*. 2012; 78(4): 493-495.
16. Tefferi A., Hanson C.A., Inwards D.J. *How to Interpret and Pursue an Abnormal Complete Blood Cell Count in Adults*. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005; 80(7): 923-934.

17. Obeso, Gonzalo. Carretero, Fernando. Pérez, Ana M. *Manual CTO de Medicina y Cirugía Hematología ENARM. 4A Ed. Grupo CTO. 2018. Pp 1-32*

18. Rodríguez D. Guerra M.E. Cuellar O.J. *El Laboratorio Clínico en Odontología. ADM. 2019; 76(1): 20-25.*