



302827

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO ²⁴

FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD MOTOLINIA ²⁴

**EL ENFOQUE DIAGNOSTICO DE
TRASTORNOS ERITROCITARIOS**

**TRABAJO ESCRITO
VIA CURSOS DE EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA:

MARIA SARA NAVARRO GORDIAN



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: GUILLERMO GONZALEZ VARGAS

Vocal : RAUL NIETO CAMACHO

Secretario: GRACIELA NAVA DIAZ

1^o Suplente: EVA DELIA CALDERON GARCIDUEÑAS

2^o Suplente: ROSALINDA VELAZQUEZ SALGADO

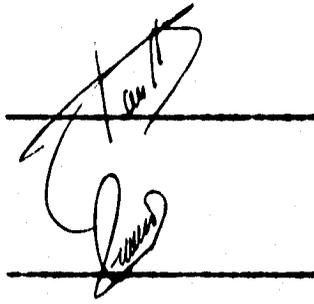
Sitio donde se desarrollo el tema: C.U.

Aesor del tema

Q.B.P. RAUL NIETO CAMACHO

Sustentate

MARIA SARA NAVARRO GORDIAN

Handwritten signatures and lines. The top signature is written over a horizontal line. Below it is another horizontal line. The bottom signature is written over a horizontal line.

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

**POR SU INFINITA BONDAD Y SABIDURIA,
YA QUE A EL LE DEBO TODO...**

A MIS PADRES:

**CON TODO MI AMOR Y GRATITUD POR
HABERME DADO LA VIDA Y GRACIAS
A SUS ENSEÑANZAS , LOGRAR CADA
META QUE ME FORJO CON RESPETO Y
PERSEVERANCIA LLEGANDO A SER
MEJOR.**

A MIS HIJOS:

**EUMIR, CRISTINA Y BIANCA QUE SON
LA LUZ Y LA FUERZA MOTRIZ EN MI
VIDA, POR ENSEÑARME EL SENTIMIENTO
MAS HERMOSO... EL SER MADRE Y POR
SU APOYO Y COMPRESION.**

A MIS HERMANOS:

**JOSÉ LUIS, GUADALUPE, GLORIA, MONSE-
RRAT Y NORMA POR COMPARTIR CONMIGO
ESE ESPÍRITU DE LUCHA, POR ENSEÑARME
QUE EL DAR ES MEJOR QUE RECIBIR Y
POR SU APOYO EN TODO MOMENTO.**

**A TODAS LAS PERSONAS... QUE DE
ALGUNA MANERA CONTRIBUYERON A
QUE ESTA META EN MI VIDA LLE-
GARA A CONCLUIRSE.
MUCHAS GRACIAS.**

INDICE

	Página
INTRODUCCION.....	1
1.- CAPITULO 1.....	4
1.1-Hematopoyesis.....	4
1.2-Eritropoyesis.....	7
1.3-Bioquímica y función eritrocitaria.....	14
1.4-Funciones de transporte del eritrocito....	24
1.5-Eritrocitos patológicos.....	32
2.- CAPITULO 2.....	39
2.1-Biometría hemática.....	39
2.2-Trastornos eritrocitarios.....	44
2.2.1-Síndrome anémico.....	44
2.3-Clasificación de anemias.....	48
3.- CAPITULO 3.....	55
3.1-Anemias microcíticas hipocrómicas.....	55
3.2-Trastornos del metabolismo de hierro.....	56
3.3-Anemia por deficiencia de hierro.....	62
3.4-Manifestaciones clínicas.....	64
3.5-Diagnóstico de laboratorio.....	66
3.6-Tratamiento.....	73
4.- CAPITULO 4.....	76
4.1-Anemias macrocíticas normocrómicas.....	76
4.2-Anemias megaloblásticas.....	76
4.3-Déficit de vitamina B12.....	79

4.4-Fisiología y metabolismo de vitamina B12..	81
4.5-Sintomatología y características clínicas.	83
4.6-Déficit de ácido fólico.....	87
4.7-Fisiología y metabolismo de ácido fólico..	88
4.8-Sintomatología y características clínicas.	90
4.9-Diagnóstico de laboratorio.....	95
4.10-Tratamiento.....	98
5.- CAPITULO 5.....	99
5.1-Anemia aplásica.....	99
5.2-Manifestaciones clínicas.....	102
5.3-Diagnóstico de laboratorio.....	105
5.4-Tratamiento.....	107
COMENTARIO FINAL.....	111
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	

INTRODUCCION

Aún en la actualidad en donde existen grandes y constantes cambios políticos, sociales y culturales y en el que los avances científicos y tecnológicos se encuentran en su apogeo; los problemas relacionados con las anemias constituyen parte importante de la investigación hematológica y de la práctica clínica, ya que es uno de los problemas más frecuentes de la consulta diaria en todo el mundo y sobre todo en nuestro país en el área de salud pública, dicho síndrome es causa frecuente de debilidad crónica y en consecuencia afecta socioeconómicamente a nuestro país. Por lo que es de importancia concientizar a la preparación del personal de laboratorios de hematología y laboratorios clínicos para contribuir eficazmente a un diagnóstico correcto y en forma secundaria a un mejor pronóstico y tratamiento de las mismas.

En los últimos años se han registrado muchos avances en la comprensión de la fisiopatología de las nuevas tecnologías para los análisis de sangre, hoy en día se llevan a cabo análisis a nivel molecular aún en los laboratorios de rutina y cierto equipo que se consideraba altamente especializado se ha vuelto común, un ejemplo claro es el contador automatizado de células sanguíneas que han reemplazado a la

hemocitometría manual en la mayoría de los laboratorios. Sin embargo es importante mencionar que con todos estos equipos aún no se logra determinar automática y específicamente células anormales como son: eritroblastos, linfoblastos, monoblastos, etc.

Las causas más comunes de anemia se deben a deficiencias nutricionales de hierro, de ácido fólico y con menor frecuencia de vitamina B12 y de proteínas; otras causas comunes de anemia son los defectos congénitos de la producción de hemoglobina, principalmente la drepanocitosis y otras hemoglobinopatías incluyendo a la talasemia. Las parasitosis particularmente el paludismo y las uncinarias, son causa directa e importante de anemia; las infecciones bacterianas pueden agravar una anemia ya existente e impedir la respuesta óptima al tratamiento.

Es importante recalcar el uso óptimo de pruebas sencillas de laboratorio y la confiabilidad del mismo, asimismo la utilidad de la morfología de los extendidos de sangre, puede proporcionar la información requerida para identificar los principales tipos de anemia.

Por esta razón el objetivo del presente trabajo es de recopilar, clasificar y unificar la información que contribuya a un enfoque de diagnóstico de dichos trastornos eritrocitarios, este trabajo comprenderá diversos aspectos como son: eritropoiesis, métodos de estudio y clasificación de las anemias,

cada una de las cuales abarcará los siguientes puntos; definición, fisiopatología, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y pronóstico de las mismas. La finalidad es poner de relieve la importancia de estos procesos fundamentales y brindar una base para el estudio sistemático y unificado de los diversos síndromes clínicos.

Con respecto a la biometría hemática se considera que no existe otra prueba de laboratorio que ofrezca tantas posibilidades de diagnóstico, ya que es posible detectar alteraciones cualitativas y cuantitativas de serie roja (anemias hereditarias y adquiridas, policitemias), trastornos leucocitarios cualitativos, cuantitativos y mieloproliferativos, e incluso la biometría hemática permite detectar alteraciones a nivel plaquetario (púrpura trombocitopénica trombótica, inmunológica, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Bernard-Soulier), entre otras patologías.

La solicitud de exámenes de laboratorio está orientada por parte del clínico a confirmar un diagnóstico, a evaluar la eficacia de un tratamiento o como un monitoreo de algún esquema terapéutico, por lo que el propósito de este trabajo es ayudar al establecimiento de un diagnóstico clínico para un determinado paciente, o bien para vigilancia de la salud de la población en una determinada área o en general.

CAPITULO 1

1.1- HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis se refiere a la formación y desarrollo de los diversos tipos de células sanguíneas de el sistema celular hematopoyético medular; la existencia de una célula pluripotencial hematopoyética es un concepto aceptado desde hace mucho tiempo, los sinónimos empleados son muy diversos, pero Till y McCulloch fueron quienes sustentaron las bases del entendimiento de este proceso.

La célula tallo hematopoyética es conocida como célula madre hematopoyética la cual tiene la potencialidad para diferenciarse hacia una célula madre mieloide (CMM) y una célula madre linfóide (CML), en las CMM tienen la capacidad de AUTOPERPETUACION Y DIFERENCIACION; ya que en presencia del estímulo específico, las CMM al entrar en mitosis, una de las células se compromete a la diferenciación hacia una de las tres líneas celulares y la otra se autoperpetua.

Durante la embriogénesis la producción hematopoyética, se presenta alrededor de los 16 días de edad gestacional y esta ocurre a nivel del saco vitelino, la producción sanguínea es fundamentalmente eritroide, durante la cual los elementos son nucleados y de gran tamaño (eritropoyesis megaloblastoide),

el tipo de hemoglobina producida es de tipo embrionaria (Gower I y Gower II). Hacia la etapa de desarrollo fetal se instaura el periodo hepático y esplénico, en esta fase la producción eritroide es de tipo normoblástica y de hemoglobina fetal, para que finalmente hacia el último trimestre del embarazo la producción hematopoyética se realice fundamentalmente a nivel óseo, durante la cual los elementos eritroides son anucleados y ya contienen cantidades cada vez más crecientes de hemoglobina AI ó del adulto . La producción de leucocitos y plaquetas se establece también en este periodo mielóide.

La capacidad hematopoyética de bazo e hígado se reprime con la actividad medular pero es susceptible de reactivarse bajo ciertas circunstancias patológicas. Se admite la existencia de un compartimiento común de células madre para las series eritrocítica y granulopoyética, constituyendo así un sistema celular autoreproductor por mitosis. En los últimos años se han planteado varias teorías para explicar el comportamiento del "pool de células madre" .Así Osquod admite que estos elementos celulares pueden dividirse de dos maneras: en forma simétrica, constituyendo dos células madre ó asimétrica, originando de nuevo un elemento madre y otra célula con tiempo limitado de vida, la cual entraría en el ciclo de mitosis ó maduración. Lajtha y cols. esquivaron la idea de una mitosis celular asimétrica, admitiendo en cambio la

existencia de una población en reposo de células madre que en caso de necesidad, bajo el estímulo correspondiente, abandonaría el pool celular entrando en el ciclo de divisiones y maduraciones.

De estas consideraciones se deriva la clasificación de la hematopoyesis en la médula ósea, constituyendo diversos grupos, compartimiento y pools celulares; entendiéndose como compartimiento celular, a una agrupación de células con las mismas características citológicas. El pool celular abarca diferentes compartimientos celulares, los cuales se comportan de la misma forma en determinados aspectos: estos pools son: pool de células madre, pool de mitosis, pool de maduración y el de depósito y finalmente el pool de las células circulantes en la sangre ó las que emigran a los tejidos periféricos.

La multiplicación celular, se realiza preferentemente por división mitótica; el ciclo celular entre dos mitosis se divide en cuatro fases, la primera después de una mitosis, se califica de periodo G1 ó fase posmitótica; sigue el periodo S (fase de síntesis de DNA), durante la cual se duplican los cromosomas, a este periodo se añade el G2 ó fase de reposo premitótica, durante la cual la célula no sintetiza DNA; en la siguiente fase mitótica que es el periodo M se divide la célula; este periodo se subdivide en: profase, metafase, anafase y telofase. La duración cronológica de cada fase es variable,

mientras que los periodos S son relativamente constantes para cada sistema celular.

1.2- ERITROPOYESIS.

Los eritrocitos maduros son derivados de células progenitoras eritroides, a través de una serie de divisiones mitóticas y fases de maduración. En presencia de los estímulos específicos, la CMM es capaz de diferenciarse hacia alguna línea en particular, es bien conocido el efecto que ejerce la eritropoyetina (epo) sobre esta célula, se conoce también los sitios de síntesis, su peso molecular y hasta es posible obtenerla con técnicas de DNA recombinante. La CMM que contiene receptores para estos factores así como para algunas interleucinas, al realizarse el contacto de cualquiera de ellos se presenta una activación de mensajeros transmembranales que repercutirán en la estimulación de la adenilciclase produciendo mensajeros citoplasmáticos cuya acción puede ser a nivel de membrana, citosol ó núcleo, en el caso de las CMM, estas iniciarán una fase de mitosis, cuyo resultado serán dos células hijas, una auto-perpetuable y otra diferenciable, la clave de esto, radica en sustancias polares, las que son conservadas por una de las dos células hijas quedando como un estigma, de esta manera la continuidad está garantizada, sólo con la edad ó en algunas patologías se puede perder esta cualidad y paulatinamente sobreviene el agotamiento medular y por consiguiente pancitopenia.

En el caso de la estimulación de la CMM hacia la línea eritroide, el primer elemento reconocido es la unidad formadora de brotes eritroides (UFB-e), y de aquí aparece la unidad formadora de colonias eritroides (UFC-e), el objetivo de ésta y de casi todas las diferenciaciones es el de amplificar la producción a medida que se van presentando las mitosis. El primer elemento reconocido de la estirpe en cuestión es el PROERITROBLASTO, este tiene un núcleo primitivo con nucléolos visibles y filamentos de cromatina indistintos y dispersados, presentando áreas nucleares clara-oscurecidas por lo que el tipo de cromatina es referido como aspecto de salami y su afinidad tintorial por las tinciones policromatofilas (Wright ó Giemsa), esto dependerá de los constituyentes citoplasmáticos.

ERITROBLASTO BASOFILO, presenta cromatina nuclear más gruesa no se observan nucléolos distintos, y el citoplasma es más densamente basófilo debido a la gran cantidad de presente; y a medida que la transducción de los ácidos nucleicos hacia aminoácidos se va presentando, la afinidad tintorial se modifica paulatinamente.

ERITROBLASTO POLICROMATOFILO, su cromatina nuclear es gruesa e irregularmente condensada. se sintetiza hemoglobina en el citoplasma hasta la total desaparición de la basofilia, la maduración de esta

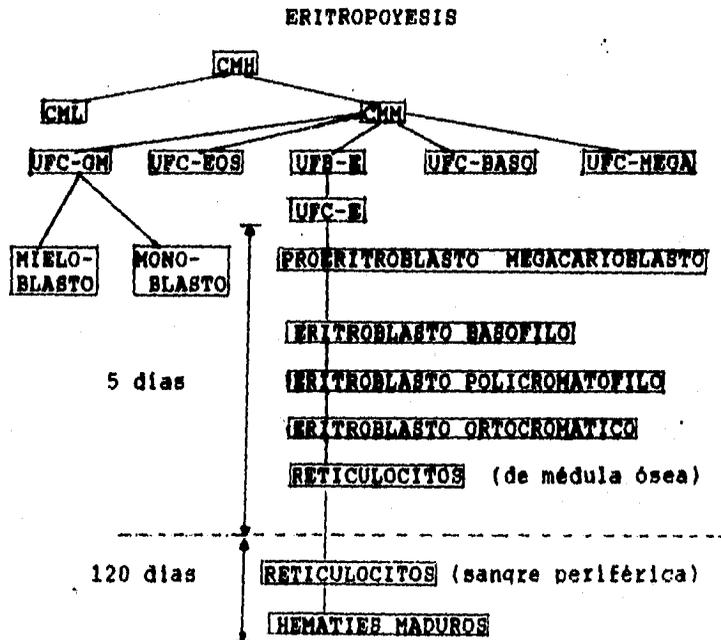
línea requiere del aporte fundamental de fierro y aminoácidos, los cuales obtiene de una enorme fosa metabólica conocida como célula reticular gigante a donde se adhieren los eritroblastos para constituir el ISLOTE ERITROBLASTICO en donde se establece una línea de ensamblaje en la que el objetivo principal es cada vez mayor la síntesis de hemoglobina y la compactación del núcleo para su eventual expulsión de la célula .

ERITROBLASTO ORTOCROMATICO, su cromatina nuclear se condensa más y más, el núcleo disminuye de volumen y finalmente desaparece, el citoplasma es predominantemente rojo debido al incremento de síntesis de hemoglobina, en ese momento se desprende de la célula nodriza y se dirige a la microcirculación de la médula ósea pasando por diapédesis invertida y expulsando el núcleo para convertirse en un reticulocito.

RETICULOCITO, son células jóvenes no nucleadas que contienen mitocondrias y polirribosomas, cuyos organelos sólo son puestos de manifiesto con tinciones supravitales, estos le permitirán sintetizar un poco más de proteína para llenar el espacio que dejará el núcleo; la cifra de reticulocitos permite calcular el aporte de eritrocitos y por consiguiente el grado de actividad eritropoyética de la médula ósea. Finalmente los organelos son eliminados y la célula producida es un eritrocito, el más grande

representante de la evolución a lo largo de la escala filogenética.

Previo a las observaciones de Till y McCulloch, los autores clásicos describían las características morfológicas de las células pluripotenciales conocidas como Hemohistioblastos o de formas más diferenciadas como los hemocitoblastos (células de Ferrata), sin embargo, la dificultad que representa no solo identificar esas formas tan pobremente diferenciadas, sino de elementos unipotenciales ó ya comprometidos, fue establecida por los citados autores, quienes a pesar de contar con cultivos puros de alguna línea celular, precisaban de marcadores para cada estirpe celular.



MARCADORES CITOQUIMICOS, MORFOLOGICOS Y/ O INMUNOLOGICOS

PROERITROBLASTO	-----	PROTEINA BANDA 3 GLICOFORINA
MIELOBLASTO	-----	MIELOPEROXIDASA SUDAN NEGRO
MONOBLASTO	-----	ESTERASA INHIBIDA CON NaF
MEGACARIOBLASTO	-----	POLIPLOIDIA PEROXIDASA PLAQUETARIA AbMC
LINFOBLASTO	-----	TINCION DE PAS , AbMC

Una vez establecida la estirpe por medio de marcadores, se procedió a describir las características morfológicas de cada línea celular. El empleo de marcadores no solo tiene aplicaciones de clasificación, sino también de diagnóstico, ya que el eventual hallazgo de elementos inmaduros de sangre periférica, en cantidades significativas, muchas veces requiere el uso de dichos marcadores en el probable proceso maligno hematológico.

El punto de partida para el diagnóstico morfológico, radica en la capacidad del observador para diferenciar un elemento maduro, de uno poco diferenciado al que nos referimos en términos generales como "BLASTO"; el hallazgo de una célula aislada, probablemente no tenga un significado clínico específico, pero si el número es notable se debe considerar. En la identificación de un "BLASTO" se toma en cuenta tanto características nucleares como citoplasmáticas, como a continuación se muestra:

"BLASTO"

RELACION CITOPLASMA/ NUCLEO	----	ALTA
FORMA NUCLEAR	-----	REGULAR
CROMATINA	-----	FINA
NUCLEOLOS	-----	PRESENTES (azules o blancos)
POROS NUCLEARES	----	PRESENTES(memb. nuclear difusa)
BASOFILIA CITOPLASMATICA	----	+ /+++
APARATO DE GOLGI	-----	POCO EVIDENTE
SINTESIS PROTEICA	-----	MINIMA

Estudios recientes de investigación para la cinética y composición del pool eritropoyético, emplean medidas de los núcleos, actividad mitótica y la incorporación de isótopos radiactivos.

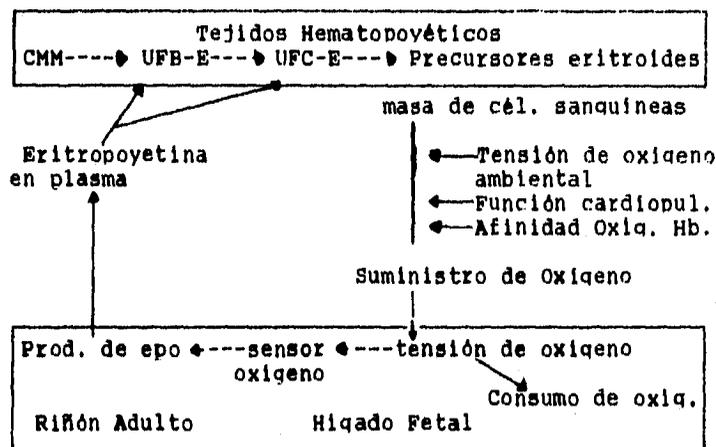
ERITROPOYETINA.- factor eritropoyético, termoestable y no dializable, contiene ácido siálico y parece ser una glucoproteína con actividad electroforética, el principal lugar de producción es el riñón; la principal función de la eritropoyetina es estimular la diferenciación de las células madres en precursores de glóbulos rojos. La acción de la epo. conduce a un aumento de eritropoyesis de médula ósea y en sangre periférica, después de 4-5 días hay un aumento del número de reticulocitos, seguido del aumento de hemoglobina y los glóbulos rojos, aumenta también la inclusión de hierro en los eritrocitos y se eleva el recambio plasmático del hierro. La epo es detectable en plasma en una concentración promedio de 10 a 20 mU/ml. en condiciones normales, el principal sitio de producción es el riñón, aproximadamente 10 a

15% de síntesis de la hormona creada ocurre en el hígado, y promueve la proliferación y diferenciación de precursores de eritrocitos.

Los avances tecnológicos de recombinación de DNA, permite al desarrollo de eritropoyetina como un agente con potencial claro terapéutico y verdadero, y permite progresos significantes en la caracterización de la fisiología y procesos patológicos envueltos en la producción endógena de epo, pero el área más importante de investigación en el futuro inmediato será el enfoque en la interacción de epo con los receptores de superficie celular y la cascada de eventos iniciados por esta interacción. Con el uso clínico de eritropoyetina (epo) recombinante, resultó a ser efectiva en el tratamiento de anemia asociada con enfermedades renales en pacientes que requieran diálisis; la corrección de este tipo de anemia ocurre en forma rápida por una transformación remarcable del estado físico y fisiológico del paciente; el mayor efecto adverso del tratamiento es la hipertensión. De esta manera se estudia el papel de epo recombinante en pacientes con prediálisis, anemias de otro origen y en otros casos clínicos.

Además de un equilibrio adecuado de hierro y proteína, para que continde la eritropoyésis normal se necesita la presencia de otros metales y ciertas vitaminas, como son: Cobre, Cobalto, Piridoxina, Vitamina B12 y Acido fólico, Acido ascórbico y Vita-

mina E. Podemos mencionar que hay factores humorales específicos e inespecíficos que actúan sobre la eritropoyésis, pero sin ser necesarios por sí mismos. El factor específico es la epo, como factores inespecíficos disponemos de ciertas hormonas que tienen influencia directa ó indirecta en la eritropoyésis. Todo déficit de oxígeno cualquiera que sea su origen representa un fuerte estímulo eritropoyético, por lo que al mantener una adecuada oxigenación en los tejidos por consecuencia se mantiene una eritropoyésis eficaz.



1.3- BIOQUIMICA Y FUNCION ERITROCITARIA

Una vez que el eritrocito culmina su maduración es liberado a sangre periférica, en donde ha de desarrollar su exclusiva actividad del transporte gaseoso. La unión, transporte y liberación de oxígeno, no requiere una apreciable cantidad de componen-

tes energéticos y a pesar de ello dicha función es realizada eficientemente y por un tiempo considerable, sin embargo los requerimientos de energía están más que nada orientados a mantener la integridad celular:

- 1.- Conservar el fierro de la hemoglobina en estado reducido
- 2.- Mantener la bomba de sodio y potasio
- 3.- Preservar en estado reducido los grupos sulfhidrilo de sistemas enzimáticos y de hemoglobina
- 4.- Mantener la forma bicóncava de los hematíes

La forma del eritrocito normal en reposo es un disco bicóncavo tienen un diámetro de 7.5 a 8.3 micras; su grosor es de 1.7 micras y poseen un volumen aprox. de 83 micras cúbicas y una superficie de 145 micras cuadradas.

La forma del eritrocito es la resultante de múltiples factores y depende del ambiente de la célula, su estado metabólico y su edad; el eritrocito discurre por vasos sanguíneos de diferentes diámetros y a distintas velocidades, lo que da lugar a múltiples transiciones dinámicas de la forma, la mayor parte de su vida el eritrocito permanece dentro de los capilares de la microcirculación. Las transiciones de forma de los eritrocitos se deben a; que establecen contacto con una superficie y a trastornos patológicos que alteran el conducto vascular.

Al igual que otras membranas celulares, la

membrana del glóbulo rojo es una doble capa de lípidos, los fosfolípidos están localizados en la superficie externa e interna y las cadenas de ácidos grasos están dirigidos hacia dentro, contiene proteínas, sobre todo la glucoforina que recorren toda su extensión, la superficie externa de la membrana contiene los determinantes del grupo sanguíneo; en la superficie interna se halla una red de proteína de alto peso molecular, la espectrina también se ha descrito una proteína similar a la actina en la membrana del mismo.

Si fallase el aporte de energía, la célula perdería paulatinamente su estabilidad, situación que sería detectada por el sistema mononuclear-fagocítico eliminando a este eritrocito no funcional. El glóbulo rojo emplea como fuente principal de energía a la glucosa, la cual ingresa al citosol por difusión simple, aunque ha sido claramente demostrada la presencia de receptores de insulina, estos no son requeridos por el glóbulo rojo.

Una vez en el interior del eritrocito a diferencia de otras células sanguíneas, la glucosa no es almacenada en forma de glucógeno ya que su permanencia en torrente sanguíneo le evita ese paso, en cuanto a la obtención de energía se hace por medio de dos rutas. Los pasos incluidos en esas dos vías prácticamente son los mismos que los encontrados tanto en organismos eucarióticos como procarióticos.

otras vías metabólicas como el ciclo de Krebs ó la cadena respiratoria solo es realizada por elementos de serie roja inmaduros , incluyendo a los reticulocitos, quienes conservan la capacidad para llevar al piruvato hasta bióxido de carbono y agua, metabolismo que es realizado a nivel mitocondrial.

Las enzimas que se encuentran en los hematies se forman en la célula nucleada de la médula ósea, el grado en que la glucosa es catabolizada a ácido pirúvico ó láctico, en que el potasio es bombeado al interior de la célula y en que la metahemoglobina ó el glutatión oxidado son reducidos, y de todos los procesos metabólicos de la célula depende de las propiedades de las enzimas, del número de las moléculas enzimáticas presentes, de la temperatura y de la concentración de los substratos, cofactores, activadores, inhibidores e hidrogeniones dentro de la célula.

Glucólisis Anaeróbica.- También conocida como vía glucolítica directa de Embden- Meyerhof, en la cual la glucosa es catabolizada anaeróbicamente a piruvato ó lactato, previa fosforilación con dos moléculas de alta energía como es adenosil trifosfato (ATP), obteniéndose a lo largo de la ruta 4 moléculas de ATP, para una ganancia neta de 2 ATPs, por cada molécula de glucosa metabolizada. La utilización de la glucosa esta limitada en grado importante por las reacciones que incluyen a la hexocinasa y a la fosfo-

fructocinasa, estas enzimas tienen un pH de reacción que prácticamente no permite desviaciones. su pH óptimo es de 7.0, valores menores de este punto suprimen casi totalmente su actividad, por esta razón la glucólisis anaeróbica es muy sensible a variaciones del pH.

Una ruta alterna en la glucólisis anaeróbica, la constituye la vía alterna de Rappaport que a partir del 1,3-difosfoglicerato (1,3-DPG) le proporciona a la célula flexibilidad para manejar el ATP que se va generando ya que al producirse 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), la posición 1 de la primera molécula tiene menor nivel energético que la posición 2 y cuando se requiere el 2,3-DPG produce 3-fosfoglicerato, molécula también producida directamente a partir del 1,3-DPG, una ventaja adicional a esta derivación es que la afinidad de la molécula de hemoglobina por el oxígeno es regulada por el 2,3-DPG, concepto que será tratado posteriormente. En el paso de 1,3-DPG a 2,3-DPG participa una difosfoglicerato mutasa, enzima fácilmente inhibida por hidrogeniones por lo que en estados de acidosis metabólica la producción de 2,3-DPG esta muy depletada, ocasionando problemas de afinidad de la hemoglobina con el oxígeno. Al llegar al punto final de la vía, se produce piruvato y existe la eventual conversión a lactato, en este último paso participa la deshidrogenasa láctica (DHL) y un nucleótido reducido, generado

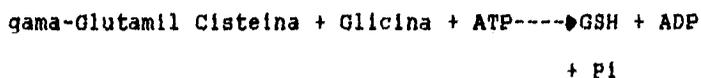
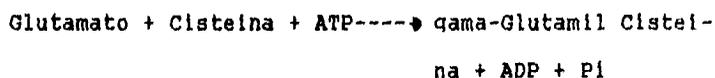
por la glucólisis aeróbica, el NADH; Su participación aquí dependerá de los niveles de la formación de metahemoglobina. En cualquiera de los casos el lactato ó piruvato difundirán fuera del glóbulo rojo para que sea catabolizado por otros tejidos.

Glucólisis Aeróbica ó vía de Hexosa Monofosfato.- No toda la glucosa se metaboliza por la vía anaeróbica. aunque el 90% es por esta vía. el 10% restante es por la ruta aeróbica, cuya finalidad es mantener en estado reducido al NADP⁺ a NADPH. La formación de pentosa fosfato proveniente de la descarboxilación de la glucosa en una serie de rearrreglos moleculares, produce un grupo de productos intermediarios de glucólisis anaeróbica, la interacción entre las dos vías metabólicas requiere de una fosfato isomerasa que permite la conversión de fructosa 6-fosfato a glucosa 6-fosfato, la ruta de hexosa monofosfato no es generadora de moléculas con enlaces de alta energía, su principal función es la de mantener la reducción del NADPH, el que será empleado en reducir al glutatión y este a su vez servirá para mantener los sistemas enzimáticos en estado reducido toda vez que el peróxido de hidrogeno formado durante el proceso oxidativo es eliminado.

El eritrocito tiene también capacidad para utilizar varios substratos aparte de la glucosa, como fuentes de energía, entre éstos se encuentran la adenosina, inosina, fructosa, manosa, galactosa y

lactato.

El eritrocito contiene altas concentraciones de glutatión reducido y sus niveles los mantiene gracias a la síntesis que ocurre en dos pasos:



Como ya fue citado, una importante función del GSH es la participación en la detoxificación del peróxido de hidrógeno, el cual se forma espontáneamente ó como consecuencia de la administración de drogas, el peróxido de hidrógeno es degradado a agua por acción de la glutatión peroxidasa, otra actividad del GSH es la de mantener la integridad del eritrocito por la reducción de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina, de proteínas membranales y enzimáticas, susceptibles todas ellas de ataque por oxidación.

Reducción de la Metahemoglobina.

La tendencia de todos los sistemas biológicamente activos está orientada hacia la oxidación, que fisicoquímicamente representa el paso de estados de alta Entropía (desorden molecular), a niveles inferiores, esto es reducción y oxidación respectivamente, existen proteínas con átomos centrales más resistentes a la oxidación, pero otros como el fierro de

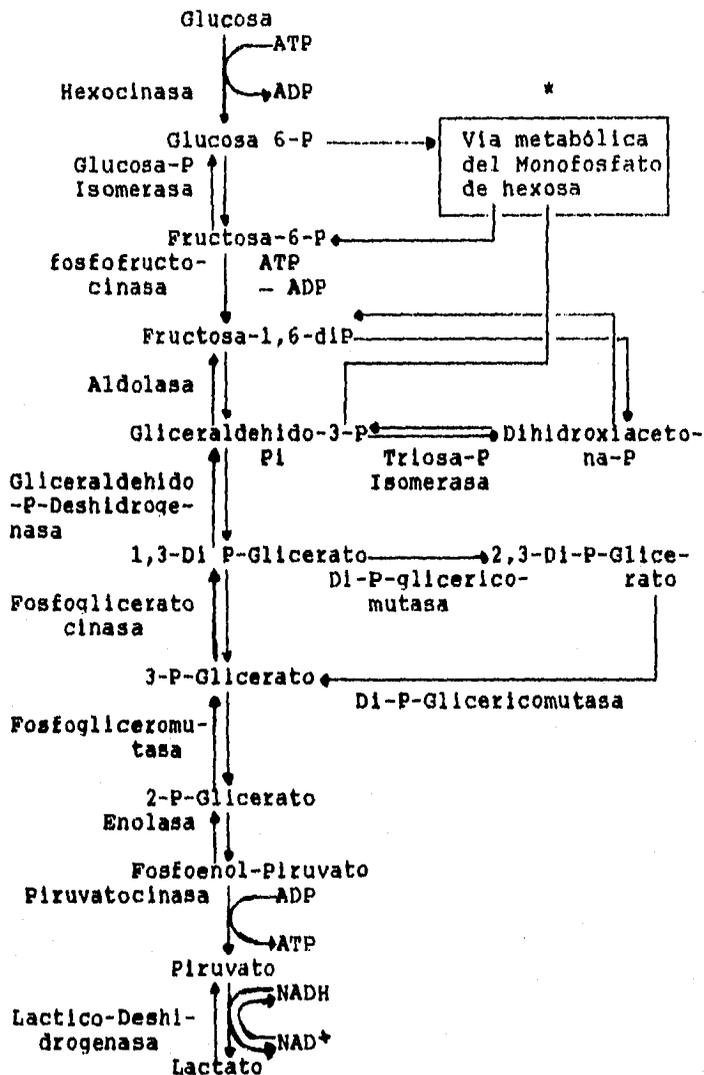
la hemoqlobina, es rápidamente oxidado ($Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$) produciendo metahemoqlobina, proteína por demás inadecuada para el transporte gaseoso, por lo que se requiere un sistema energéticamente activo y enzimas apropiadas, en cuanto al primero es la glucólisis anaeróbica la encargada de producir además de ATP otro nucleótido con alto nivel energético como es el NADH y el otro participante es la hemoqlobina reductasa (conocida también como NADH diaforasa), en condiciones normales estos dos constituyentes mantienen funcional a la molécula de hemoqlobina). El hematíe contiene otras enzimas como la acetilcolinesterasa cuya disminución está asociada con la hemoglobinuria paroxística nocturna, la anhidrasa carbónica que cataliza el equilibrio entre el bióxido de carbono y el ácido carbónico, esta enzima sirve de ayuda en el transporte de oxígeno y bióxido de carbono de los eritrocitos.

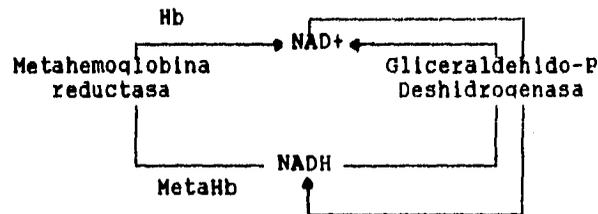
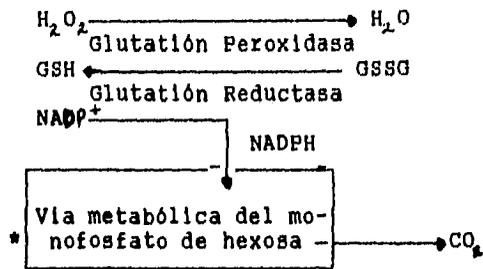
El hematíe es una rica fuente de catalasa, esta enzima descompone el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.

Cualquier deficiencia en estos sistemas enzimáticos y otras enzimas producirá la muerte prematura del eritrocito.

El metabolismo energético de los hematíes jóvenes es en general más activo que el de los eritrocitos envejecidos, debido a la actividad de las enzimas, las cuales son importantes para la regula-

ción del grado de la glucólisis, por lo que esta actividad está aumentada.





La mitad aproximadamente de la masa de la membrana eritrocitaria se compone de lípidos, los fosfolípidos y el colesterol no esterificado representan más del 95% de los lípidos totales dentro de la membrana; existen también pequeñas cantidades de glucolípidos, glicéridos y ácidos grasos libres. Los lípidos no están simétricamente distribuidos en la membrana; por lo que la base bioquímica de esta asimetría puede ser el resultado combinado de la especificidad de sitio de las reacciones de intercambio y renovación de fosfolípidos.

Los hematíes remodelan continuamente sus lípidos y poseen mecanismos para la incorporación de lípidos durante su plazo vital. El colesterol de los glóbulos rojos se halla en equilibrio con el coleste-

rol no esterificado de plasma y la enzima encargada de regular el nivel del colesterol es la enzima plasmática lecitin-colesterol acil transferasa: se admite que la mayor parte de la renovación de lípidos es llevada a cabo por los dos mecanismos de intercambio molecular total y de incorporación de Ac. grasos. De esta manera aunque el glóbulo rojo es incapaz de una síntesis lipídica nueva, está bien dotado de mecanismos para el recambio metabólico y la renovación de lípidos, así como de mecanismos son importantes para modular la función eritrocitaria y regular el plazo vital de los eritrocitos.

1.4- FUNCIONES DE TRANSPORTE DEL ERITROCITO.

La evolución y estructura actual de la hemoglobina ha originado una proteína respiratoria con importantes propiedades funcionales la cual es responsable del transporte de oxígeno. Las propiedades fisiológicas de la hemoglobina son: 1) Afinidad por el oxígeno, 2) Interacciones cooperativas y 3) El efecto Bohr.

Afinidad de la Hemoglobina por el Oxígeno.

La afinidad de la oxihemoglobina por el oxígeno es alta. Las variantes hemoglobínicas que resultan de la sustitución de aminoácidos presentan afinidad diferente por el oxígeno, así como una disminución en las interacciones cooperativas; efectos de temperatura y concentración de hidrogeniones crecientes disminuyen la afinidad por el oxígeno. La concen-

tracción intracelular de 2,3-DPG parece ser uno de los controles más importantes de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, por lo que es inversamente proporcional esta relación.

Las ventajas del desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de oxígeno en diversas circunstancias como la anemia, la ascensión a altitudes, la hipoxemia crónica de origen pulmonar ó cardiaco son claras a las presiones del oxígeno en los tejidos, lo cual facilitará la descarga de oxígeno de la hemoglobina.

Las variantes de hemoglobina humana en las que la afinidad por el oxígeno resulta de sustituciones en la zona de contacto $\alpha\beta 2$, poseen interacciones cooperativas disminuidas; El cambio en la afinidad por el oxígeno por variaciones en el pH, constituye uno de los aspectos del efecto de Bohr, este es un sistema tampón importante en el organismo cuando la sangre alcanza los tejidos, en los que la tensión de oxígeno no es baja y la concentración de iones H es elevada por la presencia de ácido láctico ó dióxido de carbono, el movimiento Bohr de la curva de disociación de oxígeno aumenta la cantidad de oxígeno utilizable. El efecto Bohr se observa también en las reacciones de la hemoglobina con otros compuestos diferentes al oxígeno, como son: el monóxido de carbono ó la etilsocianida y en la oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina.

HEMOGLOBINA.

La hemoqlobina es una proteina conjugada con un peso molecular aproximado de 68,000. Consiste de una proteina que es la qlobina y cuatro grupos hem. cada uno de los cuales contiene un anillo de protoporfirina y fierro (Fe⁺⁺). La produccion normal de hemoqlobina es dependiente de tres procesos que son: 1) Adecuada provision y liberacion de fierro, 2) Adecuada sintesis de protoporfirinas y 3) Adecuada sintesis de globina.

La funcion primaria de la hemoqlobina es el transporte de gases (oxigeno y dióxido de carbono), libera el oxigeno a los tejidos y facilita la excrecion de dióxido de carbono.

La oxihemoqlobina y hemoqlobina reducida son hemoqlobinas fisiológicas las hemoqlobinas anormales de significado clinico que son incapaces para el transporte y liberacion de oxigeno incluyen a: Carboxihemoqlobina, Metahemoqlobina y Sulfahemoqlobina.

El curso metabólico de los eritrocitos activos es necesario para la produccion de niveles adecuados de ATP, así la energia generada es crucial para la supervivencia y funcion de los glóbulos rojos, para lo cual es necesario los siguientes aspectos: 1) Funcion de la hemoqlobina, 2) Integridad y deformabilidad de la membrana, 3) Volumen RBC y 4) Cantidades adecuadas de nucleótidos de piridina reducidos.

La concentración de hemoglobina en la sangre presenta un equilibrio entre la producción y la destrucción de moléculas de hemoglobina. La vida media de la molécula de Hb es de aproximadamente 120 días.

SITIOS DE DESTRUCCION Y CATABOLISMO DE HEMOGLOBINA.

La vida media del hematíe es aproximadamente de 120 días, los mecanismos de destrucción no son del todo claros ya que los modelos empleados son provenientes de eritrocitos con alguna alteración que condiciona un acortamiento de la vida media. La eliminación de células con alguna anomalía puede ocurrir por tres mecanismos que son:

- 1.-Células con alteraciones moderadas son destruidas en el bazo.

- 2.-Células con alteraciones importantes son eliminadas por el hígado.

- 3.-Eritrocitos severamente dañados cuya integridad estructural está comprometida son destruidos en circulación, con la consecuente liberación de su contenido al plasma.

En condiciones normales la detección, atrapamiento y destrucción de células moderadamente deterioradas ocurre en el sistema mononuclear fagocítico representado primeramente por el bazo e hígado y secundariamente por la médula ósea y otros sitios. Los eritrocitos viejos decrecen en actividad enzimática glucolítica, decreciendo en la producción de energía

y sufren deformabilidad; 90% de la destrucción de glóbulos rojos senescentes se lleva a cabo por procesos de hemólisis extravascular, durante este proceso los hematíes viejos ó dañados son fagocitados por células de sistema retículo endotelial y digeridas por sus lisosomas. Solo el 5 al 10% de destrucción de hematíes ocurre en el proceso de hemólisis intravascular, la disociación de la molécula de hemoqlobina en dímeros alfa-beta y son transportados por la haptoglobina hacia el riñón y aparece excretado en la orina y se le llama hemoqlobinuria, la cual es asociada siempre con la hemoqlobinemia.

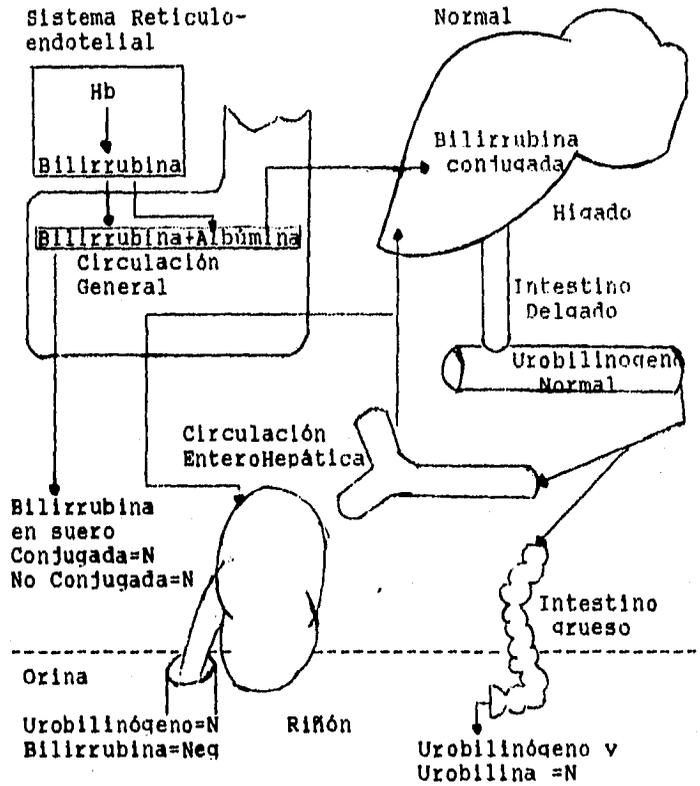
El bazo es un órgano ubicado en el espacio intercostal izquierdo que es alimentado por la arteria esplénica cuya ramificación ocurre dentro de este órgano, culminando en la unidad funcional y estructural conocida como sinusoides esplénica, es en esta zona donde se realiza la verificación de los glóbulos rojos, al ingresar se toparán con la pulpa blanca constituida por elementos linfoides que si bien no tienen capacidad fagocítica sirven como tamiz, al cruzar esta región llegarán a la pulpa roja formada fundamentalmente por tejido conectivo y fibras colágenas con separaciones promedio de 3 μ de diámetro por lo que las células deben mostrar una excelente capacidad para deformarse cabe la pena mencionar que los requerimientos energéticos estarán aumentados y por otra parte la concentración de glucosa es de un

tercio comparada con los niveles sanguíneos y el pH más bajo, las células que logran vencer este obstáculo se pueden dirigir a los senos marginales ó a túbulos centrales, los primeros bordeados de macrófagos con la capacidad de detectar células cubiertas de anticuerpos, con pérdida del potencial eléctrico ó con defectos leves en la membrana y los segundos desembocan en otra malla de fibras colágenas más estrechas que las de la pulpa roja, los elementos que logran salir del sinusoides lo harán por el extremo venoso para conectarse a una vena colectora que sale del bazo hacia la circulación.

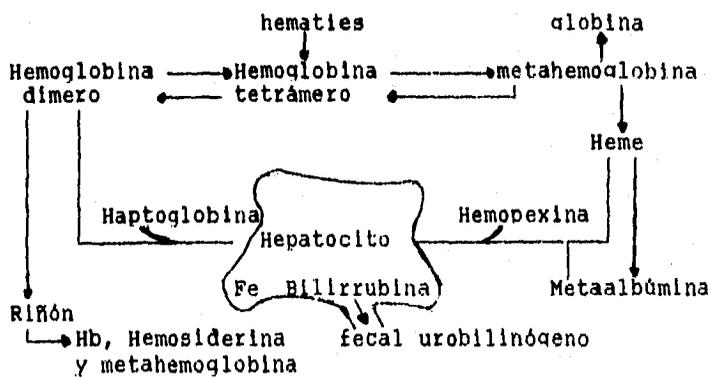
SITUACIONES QUE LLEVAN A LA DESTRUCCION DEL GLOBULO ROJO

- 1.- Disminución de la relación área de superficie/volumen
 - a) disminución del área de superficie
 - b) disminución del volumen
- 2.- Modificación estructural de la membrana
 - a) disminución en el contenido lipídico
 - b) disminución de la elasticidad de las proteínas de la membrana
 - c) modificaciones de la membrana reconocidas por el SMF
- 3.- Incremento de la viscosidad interna
 - a) polimerización ó agregación de Hb
 - b) disminución del agua intracelular
- 4.- Hiperactividad del bazo

Hemólisis extravascular



Hemólisis intravascular



CATABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA.

Cuando un eritrocito senescente ó desvitalizado es atrapado por los macrófaos, su principal constituyente es rápidamente degradado. la globina es hidrolizada a aminoácidos los cuales pasan a formar parte de la fosa metabólica, el hierro es liberado del macrófago y fijado a la transferrina para la posterior eritropoyésis en médula ósea y el grupo hemo es degradado a biliverdina y monóxido de carbono. La biliverdina es rápidamente transformada a bilirrubina no conjugada y unida a moléculas de albúmina, es llevada al hígado donde será conjugada con el ácido glucorónico, para formar diglucoronido de bilirrubina.

SMF

Hb \longrightarrow Globina + Hierro + Hemo \longrightarrow CO + Biliverdina

T. SANGUINEO

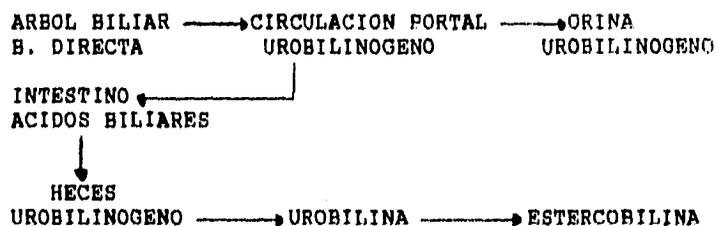
Bilirrubina no conjugada (B. Indirecta)

HIGADO

Bilirrubina + 2 Acido glucoronico \longrightarrow Diglucoronido
de bilirrubina
(B. Directa)

En el intestino, la acción de las bacterias sobre la bilirrubina origina el urobilinógeno fecal, aproximadamente la mitad de este es reabsorbida del intestino y vuelve a circular por la sangre para ser eliminada nuevamente por el hígado. Sin embargo, la

hemoglobina proveniente de los glóbulos rojos no es la única fuente de urobilinógeno; cuando la cantidad de hemoglobina libre es grande, ya no es fijada por la haptoglobina, esta aparece libre en la orina; se ha comprobado que la concentración de haptoglobina disminuye en todos los estados hemolíticos y en enfermedad hepatocelular crónica, y está aumentada en el curso de infecciones agudas ó crónicas y cuando hay destrucción ó proliferación de tejidos.



1.5- HEMATIES PATOLOGICOS

Serie Megaloblástica.- La maduración megaloblástica de la serie eritroide ocurre como resultado del déficit de vitamina B12 ó de ácido fólico y está caracterizada por un asincronismo del desarrollo nuclear y citoplasmático que se denomina disociación citonuclear, como resultado de una disminución del grado de síntesis del DNA, en una de las fases del megaloblasto se encuentran los cuerpos de Howell-Jolly.

Cariorrexis.- Es una característica de la intoxicación por arsénico y de ciertas anemias diseritropoyéticas, el núcleo muestra una picnosis acele-

rada que empieza en la fase de normoblasto policromatófilo, el núcleo da un aspecto multilobulado ó en hoja de trébol y se encuentran múltiples fragmentos.

Hemoglobinización Anómala.- Se observan alteraciones en la síntesis de la hemoglobina en los estados ferropénicos, intoxicación saturnina, y talasemias, las células son más pequeñas y muestran bordes irregulares, se presenta policromatofilia y exceso de polirribosomas.

Vacuolización de los Normoblastos.- La vacuolización sucede como una manifestación de toxicidad a causa del cloramfenicol, el número de vacuolas puede ser de 3 a 20 por célula, cuando las vacuolas son debidas a alcohol se origina invaginación superficial y muestran irregularidad superficial y endovesiculación.

Sideroblastos Patológicos.- Caracteriza algunas de las anemias refractarias, anemia piridoxina sensible, talasemia, intoxicación por cloramfenicol, déficit eventual de vitamina B12 ó ácido fólico y múltiples anemias hipocromas hipersiderémicas; su presencia sugiere una anomalía de la síntesis del Hem en el eritroblasto, y de ahí que se denominan Sideroblastos Anillados, es característico el material denso, finamente granular, las mitocondrias están distendidas y deformadas por grandes cantidades de este material; pueden aparecer otras irregularidades nucleares ó citoplasmáticas.

PATOLOGIA DEL RETICULOCITO

El reticulocito puede mostrar alteraciones patológicas de tamaño, de las propiedades tintóreas ó de la presencia de cuerpos de inclusión, estas consisten en restos citoplasmáticos ó nucleares que derivan de los últimos estadios normoblásticos; estas inclusiones son: Punteado basófilo, Cuerpos de Howell-Jolly, Granulaciones azurófilas, Siderosomas, Cuerpos de Pappenheimer, Anillos de Cabot y Cuerpos de Heinz.

Los cuerpos de Heinz son partículas de proteínas desnaturalizadas, como Hb que se forman como consecuencia de una agresión química, niveles aumentados de peróxido de hidrógeno debido a defectos hereditarios, la fijación de la Hb desnaturalizada a la membrana conduce a una alteración de la permeabilidad catiónica con pérdida de agua y potasio, ganancia de sodio y depleción precoz de ATP. Estos cuerpos de inclusión quedan relegados en la pulpa roja perisinusoide para ser fagocitados por los macrófaos.

La forma del eritrocito es la resultante de múltiples fuerzas y depende del ambiente de la célula, su estado metabólico y su edad, por lo que adopta diferentes formas ó transiciones de esta y se les observa como formas irregulares, elipsoides, hemisféricas, en agregados etc. Los trastornos patológicos que alteran el conducto vascular pueden influir en la

forma del eritrocito.

NOMENCLATURA DE LAS FORMAS DE GLOBULOS ROJOS COMUNES.- El advenimiento del microscopio electrónico, ha facilitado definir las transiciones del eritrocito de manera tridimensional y recientemente se ha introducido una terminología internacional para describir estas células y son:

Discocito.- Es el glóbulo rojo en estado de reposo ó continuo, es un disco bicóncavo.

Equinocito.- Es la forma de transición más común, es una forma espicular con proyecciones cortas desigualmente espaciadas sobre toda la superficie; progresando desde el disco crenado hasta la esfera dentada con pérdida casi completa de las espículas. Está asociado a los siguientes trastornos patológicos; uremia, déficit de piruvatocinasa, hematies con poco potasio, inmediatamente después de la transfusión con sangre vieja ó sin contenido metabólico, carcinoma gástrico y úlcera péptica hemorrágica.

Acantocito.- Glóbulo rojo con espículas irregulares y proyecciones de longitud y posición variables y está asociado con los siguientes trastornos; betalipoproteinemia, hepatopatía alcohólica, estado postesplenectomía y estados de mal absorción.

Estomatocito.- Glóbulo rojo en escudilla con una sola concavidad progresando desde una escudilla somera hasta casi una esfera con un pequeño hoyo. en forma tridimensional tiene un estoma ó abertura

cóncava única en una cara. está asociado a Estomatocitosis hereditaria, cirrosis, hepatopatía obstructiva, y defecto de bomba de sodio del eritrocito.

Esferocito.- Glóbulo rojo esférico con denso contenido en Hb, lleva con frecuencia un hoyuelo ó zona irregular, está asociada a; esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica inmune, postransfusión, anemia hemolítica con cuerpos de Heinz, hemólisis de dilución acuosa y hemólisis de fragmentación.

Esquizocito.- Glóbulo rojo hendido a menudo mostrando forma de semidisco con 2 ó 3 extremidades puntiaqudas. pueden ser pequeños y puede desplegar toda una variedad de formas fragmentadas. está asociada a: anemia hemolítica microangiopática, vasculitis, glomerulonefritis, rechazo de injerto renal. hemólisis de válvula cardíaca, quemaduras graves. hemoglobinuria de marcha.

Eliptocito.- Célula elipsoidal oval a alargada, cilíndrica, bipolar ó elongada y esta asociada a: eliptocitosis hereditaria, talasemia, déficit de hierro, anemias mielotísicas, anemias megaloblásticas.

Drepanocito.- También llamada célula falciforme, son células que contienen Hb polimerizada S mostrando formas variables desde las espiculares bipolares hasta las formas en hoja de acebo y espiculares irregulares, está asociada a: trastornos drepanocíticos, hemoqlobinopatía C-Harlem. hemoqlobinopa-

tia Memphis-S.

Codocito.- También llamadas células en diana, estas células adoptan una forma de diana en las extensiones de sangre desecadas, este tiende a invertir su concavidad en una proyección central en la que la Hb se redistribuye para producir una densidad central, está asociada a: hepatopatía obstructiva, hemoqlobinopatías (S.C), talasemia, ferropenia, estado postesplenectomía.

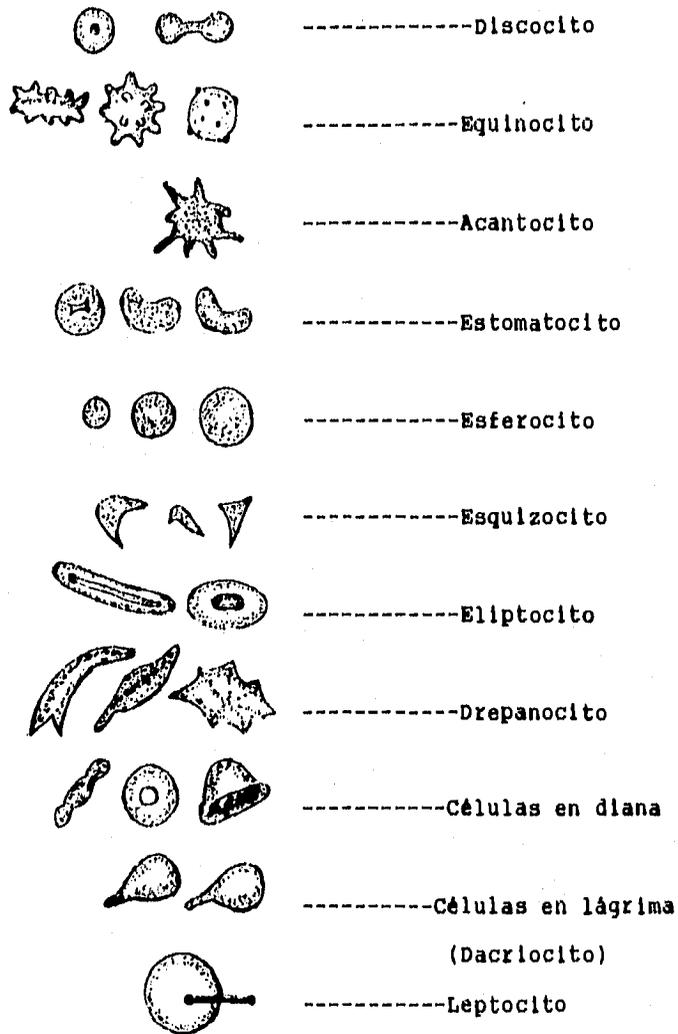
Dacriocito.- También llamadas células en lágrima, está asociada a: mielofibrosis con metaplasia mieloida, anemias mielotísicas y talasemias.

Leptocito.- Es una célula delgada en forma de oblea que generalmente tiene un gran diámetro y exhibe un delgado ribete de Hb en la periferia con una gran zona de palidez central, esta refleja un aumento de la proporción superficie/ volumen, está asociada a: talasemia, hepatopatía obstructiva.

Los Queratocitos son células con un volumen celular relativamente normal, que han sido deformados, de modo que presentan 2 ó más puntas.

La forma del reticulocito cambia continuamente debido al movimiento interno, durante un periodo de 2 días el remodelado de la forma celular provoca la eliminación de membrana, agua y organelos innecesarios para la función del glóbulo rojo maduro, esta transición determina la generación del eritrocito que durante sus 100 a 120 días de curso, a través de un

medio circulatorio biofisica y bioquimicamente peli-
groso, este pierde su membrana de fragmentación simé-
trica gradual, por lo que los cambios de forma y
características biofisicas del eritrocito señalan su
senescencia y permiten su reconocimiento por el
sistema reticulo endotelial.



CAPITULO 2

2.1- BIOMETRIA HEMATICA

Dentro de los exámenes considerados como fundamentales tanto para el abordaje del diagnóstico clínico, seguimiento de la evolución de cualquier proceso inflamatorio ó infeccioso, ó simplemente como parámetro indispensable en los exámenes de rutina de cualquier paciente, se cuenta con la biometria hemática (BH), examen por demás importante ya que nos permite detectar variaciones en la calidad y la cantidad de los elementos formes, los cuales muchas de las veces se asocian con diversas patologías.

Con frecuencia, la medición de la hemoglobina y el examen de los extendidos de la sangre, proporcionan información necesaria para identificar algunas patologías de importancia clínica; dichas alteraciones incluyen a las disminuciones de hemoglobina y/ó eritrocitos que son las anemias, y realizando una adecuada determinación de la BH es posible establecer el diagnóstico presuntivo, ya que la obtención de los índices hematológicos (VCM, HCM, CMHG), así como la identificación de variación en la forma, tamaño, cuerpos de inclusión, cuenta de reticulocitos, etc., permiten un diagnóstico definitivo.

De la misma manera se detectan trastornos leucocitarios tanto de tipo cualitativo, cuantitativo

y mieloproliferativo, así citaremos a las leucocitosis y leucopenias, cuyo aumento ó disminución están asociadas generalmente con un tipo celular específico (eosinofilia, neutropenias, linfocitos, etc.), en este caso podemos considerar a la fórmula blanca como una prueba de buena sensibilidad y buena especificidad puesto que los procesos inflamatorios ó infecciosos agudos producen incremento de granulocitos, los cuadros crónicos ó regenerativos de monocitos, las virosis se asocian con linfocitosis, las parasitosis ó cuadros alérgicos cursan con eosinofilia, y además el diagnóstico muchas veces definitivo de las leucemias agudas y crónicas, en las que la presencia de elementos inmaduros (blastos) permiten establecer la línea afectada (mieloide ó linfoide), el curso de la enfermedad (aguda ó crónica), ó el grado de infiltración.

En cuanto a las plaquetas se citan a las trombocitosis y trombocitopenias, la primera relacionada como respuesta a trastornos hemorrágicos y la segunda con trastornos mieloproliferativos crónicos. También se incluyen a las trombocitopenias en las que la detección de plaquetas gigantes ó normales nos orientan a posibles fallas medulares ó destrucción periférica.

Es pues la BH uno de los recursos de laboratorio con mayores posibilidades de aportar puntos de partida en cuanto a diagnóstico, pronóstico y trata-

miento, por lo que la ejecución correcta tanto técnica como interpretativa permite un diagnóstico correcto, lo que implica conocimiento adecuado y profesional.

Las alteraciones de los eritrocitos pueden caracterizarse por 1) disminución de la masa eritrocitaria (anemia), 2) un aumento de la masa eritrocitaria (policitemia), y 3) una sobreproducción ó aumento de excreción de porfirinas ó de precursores y una alteración de la síntesis del hem (porfiria).

Biometría Hemática

- | |
|-----------------------------|
| 1.- Hemoglobina |
| 2.- Hematocrito |
| 3.- Recuento de eritrocitos |
| 4.- Índices hematológicos |
| 5.- Recuento de leucocitos |
| 6.- Cuenta diferencial |
| 7.- Recuento de plaquetas |

AUTOMATIZACION DE LA BIOMETRIA HEMATICA

Inicialmente los procedimientos empleados en nuestros laboratorios eran siempre manuales que si bien nos envolvían con su complejidad, también es cierto que la reproducibilidad, exactitud y precisión diferían con variaciones importantes en los coeficientes de variación; en cuanto a la BH las determinaciones que tradicionalmente se efectúan son: hemoglobina, hematocrito, cuenta de leucocitos y evaluaciones cualitativas y cuantitativas del frotis de sangre periférica y con menor frecuencia la cuenta de plaquetas, de eritrocitos e índices eritrocitarios.

Con el advenimiento de los equipos automatizados, no solamente disminuyen los coeficientes de variación de los diversos parámetros, sino que además se incrementaron algunos otros parámetros.

La prueba hematológica de laboratorio más frecuente es un hemograma obtenido mediante métodos automáticos, como los contadores de Coulter, el hemograma comprende el recuento leucocitario, el recuento eritrocitario, la hemoglobina, el hematocrito, el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media (CHCM), la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE ó RDW) y el recuento de plaquetas. El recuento de eritrocitos, la Hb y el Hcto se utilizan como mediciones indirectas del volumen eritrocitario para diagnosticar anemias, el VCM sirve para estimar el tamaño medio de los hematies, tanto la HCM como la CHCM se utilizan para determinar el contenido de hemoglobina en los eritrocitos, siendo más exacta la CHCM, ya que refleja el volumen total de sangre, la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) constituye una indicación de la variación de tamaño de los eritrocitos. El hemograma más un recuento diferencial de leucocitos y un recuento morfológico de hematies y plaquetas se denomina recuento completo de sangre.

Esta automatización ha permitido además contar con mayor disponibilidad de personal y tiempo, para el desarrollo de nuevas técnicas, el seguimiento de

los pacientes, la participación del personal del laboratorio en actividades académicas y de investigación.

Los equipos automatizados en hematología van desde los muy sencillos hasta los más sofisticados, los fabricantes se han preocupado por cubrir las necesidades de laboratorios pequeños ó grandes, de tal forma que en el mercado se encuentra una diversidad de aparatos, en los que básicamente predominan dos principios de operación ó combinaciones de estos: Impedancia eléctrica y difracción de rayos láser y para la cuenta diferencial emplean unos; el análisis de imágenes por computadora (DIFF3), la citoquímica (H1, H3), gradientes de centrifugación (QBC)1, energía de alta frecuencia (STKS). Todos ellos como es de esperarse tienen ventajas y desventajas, pero los beneficios son sin duda muy superiores, aún así, no existe hasta la fecha una máquina capaz de detectar bastones de Auer, anillos de Cabot, parásitos intracelulares, etc. no debemos olvidar que las máquinas son herramientas que facilitan nuestra labor, incrementan la productividad, la exactitud y la precisión, pero se requiere el juicio analítico, el análisis integral, la capacidad creativa del ser humano. Cada día las tendencias señalan cada vez más a la total automatización desde la recepción del paciente, la relación del trabajo, la ejecución de las pruebas, la obtención de resultados, e inclusive en la actualidad

es posible incluir un diagnóstico presuntivo.

Para que un equipo automatizado sea confiable en hematología, además de comprender parámetros como: WBC, RBC, Hb, VCM, plaquetas y otros deben de incluirse otros factores como eficiencia la mezclar las muestras de sangre y en la aspiración, promedios generalizados en las muestras, interpretación en muestras de sangre con leucopenia, interferencia en los análisis de substratos ó estados patológicos, confiabilidad en la evaluación y que sea de fácil uso.

2.2- TRASTORNOS ERITROCITARIOS.

Los trastornos eritrocitarios son básicamente dos grupos que son: Anemia y Policitemia; Cada una de las cuales se dividen en relativas y absolutas.

Tanto la anemia como la policitemia relativas se caracterizan por presentar un volumen eritrocitario normal, por lo que no son consideradas como trastornos hematológicos, sino como defectos en la regulación del volumen plasmático. Sin embargo, tanto la anemia por dilución como la policitemia por deshidratación tienen importancia para el médico en cuanto a su diagnóstico clínico diferencial.

2.2.1- SINDROME ANEMICO.

Se entiende por ANEMIA a los trastornos caracterizado por la disminución de Hemoglobina, Hematocrito y/ó eritrocitos; La anemia no constituye por si misma la enfermedad, sino es la suma de manifestacio-

nes clínicas, y la intensidad de la sintomatología; lo cual depende de:

a) La enfermedad causal, sabemos que la anemia se presenta como consecuencia de un trastorno primario y la etiología de este, condicionará en gran parte la sintomatología.

b) La velocidad de instauración de la anemia, si la anemia se presenta de manera aguda la sintomatología será más manifiesta.

c) Estado previo del aparato cardiovascular, un defecto en el aparato cardiovascular, condicionará mayor evidencia en la sintomatología.

Clinicamente, el diagnóstico de la anemia está basado por la historia del paciente, la exploración física, signos y síntomas, y hallazgos de laboratorio; lo que es importante determinar es el agente etiológico para una apropiada terapia y pronóstico de la misma.

Las causas de anemia son múltiples como: deficiencias nutricionales, destrucción acelerada de eritrocitos, trasplante de médula ósea, infecciones ó toxicidad, sistema celular hematopoyético dañado, congénito ó adquirido.

Siendo la sangre un elemento que se encuentra distribuido en todo el organismo, las manifestaciones clínicas se presentaran en todos los aparatos y sistemas de la economía, estas manifestaciones son:

Neuromuscular: irritabilidad, somnolencia, poco

poder de concentración, cefalea, zumbidos de oídos y sensación vertiginosa.

Boca y Mucosas: piel seca, fisuras en comisura de los labios, lengua lisa ó geográfica, alucinaciones olfatorias, pelo delgado y quebradizo, poiloniquia y coiloniquia, piel fría y tacto húmedo.

Aparato Cardiorespiratorio: disnea y taquipnea.

Aparato Cardiovascular: taquicardia, soplo sistólico plurifocal.

Aparato Gastrointestinal: flatulencia, meteorismo, diarrea y estreñimiento intermitente, anorexia.

Aparato Genitourinario: en mujeres trastornos menstruales, en hombres pérdida de la libido sexual.

El diagnóstico de las causas de anemia debe hacerse paso a paso, empleando toda la información obtenida en la exploración clínica y en los datos de laboratorio iniciales; a continuación se enumeran cinco grupos de pruebas diagnósticas:

1.- Pruebas diagnósticas sistemáticas:

-Hemograma: Hb, Hcto, VCM, HCM, CHCM, ADE, y recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

-RCS: Hemograma más morfología eritrocitaria y plaquetaria más recuento diferencial leucocitario.

2.- Valoración de la nutrición:

-Recuento completo de sangre (RCS)

-Hierro: Hierro sérico, transferrina, CTFH, saturación férrica, ferritina, tinción férrica de las

células de médula ósea, protoporfirina eritrocitaria libre.

3.- Valoración de la eritropoyésis:

- RCS
- Recuento de reticulocitos
- Aspiración ó biopsia de médula ósea
- Volumen de eritrocitos y de plasma
- Eritropoyetina
- Cultivo in vitro de células de médula ósea

4.- Valoración de la hemólisis:

- RCS
- Recuento reticulocitario
- Haptoglobina, hemopexina, Hb plasmática libre, Hb urinaria, hemosiderina urinaria, bilirrubina libre.
- Prueba de Coombs
- Prueba de fragilidad osmótica
- Prueba de detección selectiva de células falciformes.
- Electroforesis de Hb
- Prueba de cuerpos de Heinz
- Enzima eritrocitaria
- Prueba de supervivencia eritrocitaria

5.- Pruebas para porfirias:

- Uroporfirina
- Coproporfirina
- Protoporfirina
- Acido delta-aminolevulínico
- Porfobilinógenos

2.3- CLASIFICACION DE ANEMIA.

Existen varias clasificaciones de las anemias entre las que se incluyen, por el curso de la enfermedad (agudas ó crónicas), las de tipo geográfico (anemias africanas, del mediterráneo, etc.). Sin embargo se encuentran tres clasificaciones que son: morfológica, etiológica y funcional.

La clasificación morfológica, se basa en las variaciones morfológicas y /ó índices eritrocitarios, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración media de hemoglobina globular (CMHG).

- a).- Anemias Microcíticas Hipocrómicas
- b).- Anemias Macrocíticas Normocrómicas
- c).- Anemias Normocíticas Normocrómicas

La clasificación etiológica se hace solo después de investigaciones clínicas y de laboratorio ulteriores y trata de establecer la causa de la anemia, estas pueden ser:

- 1.- Por falla medular (Anemias Aplásicas, de infiltración, etc.)
- 2.- Por falta de elementos anti-anémicos (Anemias carenciales)
- 3.- Por pérdida (Hemorragias)
- 4.- Por aumento en la destrucción (Anemias hemolíticas)

La clasificación funcional, está basada en la

capacidad de respuesta medular, evaluada por la cuenta de reticulocitos y pueden ser:

- a).- Regenerativas
- b).- Arregenerativas

USO DEL RDW EN LA CLASIFICACION DE ANEMIAS.

Como ya fue citado con anterioridad las anemias se clasifican en base a sus características morfológicas y /ó a los índices eritrocitarios, sin embargo se presentan anemias clasificadas con altos grados de anisocitosis y anemias semejantes con población muy homogénea; gracias al uso del ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA (ADE ó RDW).

En 1922 Price- Jones midió 500 eritrocitos en un frotis de sangre periférica y determinó que el diámetro promedio era de 7.21 micras en personas sanas, de 8.24 micras en pacientes con anemia perniciosa y 6.85 micras en pacientes posthemorrágicos, sus resultados los gráfico en lo que posteriormente sería considerado como un parámetro que aportaba mayor información que solo el diámetro medio, con el advenimiento de los procedimientos electrónicos se ha medido el volumen corpuscular medio (VCM) y al graficar la población celular analizada, se obtiene el coeficiente de variación ($CV = DS / \text{media}$), que también es conocido como RDW, la utilidad clínica ha sido ampliamente documentada tanto que ahora se conocen dos clasificaciones más de las anemias que son: las HOMOGENEAS (RDW= Normal 11.5 -14.5%) y las HETEROGE-

NEAS (RDW =Elevado).

La evaluación morfológica de los extendidos de sangre ó médula ósea es altamente subjetiva, también depende de lo bien hecho de los extendidos y de la calidad de la tinción; la confiabilidad de este método debe ser vigilada regularmente por personal especializado, su cuidadosa observación permite detectar errores en los índices eritrocíticos y en el recuento de leucocitos y plaquetas proporcionando información clínica útil, lo que permitira un diagnóstico correcto.

CLASIFICACION SEGUN LA PATOGENIA

Si la causa se la anemia se considera en sentido estricto, como causa inmediata ó mecanismo productor, puede establecerse una clasificación práctica de las anemias, como a continuación se muestra.

Clasificación de las anemias según su mecanismo de producción

Mecanismo	Causa	Enfermedad ó síndrome clínico
1. ERITROPOYESIS DISMINUIDA		
A) Deficiencia nutritiva		
1. Dieta	Ingreso inadecuado	Def. múltiples
2. Absorción insuf.	Falta de secreción de factor intrínseco	Def. de Vit B12 (anemia perniciosa)
Estómago	Gastrectomía total	
	Gastrectomía parcial	Def. de hierro
Intestino	Diarrea	Def. de ac. fólico, vit. B12 ó hierro
	Fistulas	
	Estenosis	
3. Necesidades aumentadas	Embarazo	Def. de ac. fólico, vit. B12 ó hierro
	Crecimiento	Def. de hierro

B) Insuf. de médula ósea	Enf. asociada - medicamentos Prod. químicos Irradiación Endócrina	Enfermedad primaria Anemia aplásica Anemia aplásica Anemia aplásica Mixedema, enf. hipofisaria Anemia aplásica
	Idiopática	

II. PERDIDA DE SANGRE

A) Aguda	Traumatismo ó enf.	Choque ó anemia
B) Crónica	Lesión del tubo digestivo ó trastorno ginecológico	Anemia por def. de hierro ó enf. primaria

III. HEMOLISIS AUMENTADA

A) Trastornos hemolíticos hereditarios	Defectos de la membrana del eritrocito	a) Esferocitosis hereditaria b) Eliptocitosis hereditaria c) Estomatocitosis d) Aumento selectivo de la lecitina de la membrana
--	--	--

Def. del sistema enzimático vía P- de pentosa-glutación

a) Deshidrogenasa de 6-P-de glucosa
b) Otras: Deshidrogenasa de 6-fosfogluconato, reductasa de glutación

Def. de enzima glicolítica

a) Def. de cinasa de piruvato
b) Otras: Difosfogliceromutasa, isomerasa de triosa-P

Hemoglobinopatias

a) Anemia de hematies falciformes
b) Enf. de Hb C
c) Talasemia
d) Hemoglobinas inestables: de Zurich, Colonia, Ginebra, Sidney
e) Combinaciones

B) trastornos hemolíticos adquiridos

1. Mediados por Acpos
a) Isoanticuerpos

Reacciones de transfusión: eritroblastosis fetal

b) Acpos inducidos por medicamentos

Sensibilidad a la quinidina, penicilina

c) Autoanticuerpos

Idiopática, procesos malignos sec.

2. Hemólisis mecánica	Hemoglobinuria de marcha Anemia hemolítica microangiopática
3. Infecciones	Paludismo Neumonía neumocócica Septicemia Inf. virales y - bacterianas
4. Agentes químicos	
5. Agentes físicos	
6. Hiperesplenismo	
7. Dudosas	Hemoglobinuria - nocturna paroxis- tica

Las preparaciones de médula ósea delgadas, como de frotis sanguíneo empleando las primeras gotas obtenidas de médula suelen ser las mejores por que la muestra está poco diluida con sangre, suelen teñirse con colorante de Wright, de May-Grüwald-Giemsa, ó con el método de las peroxidases; Las partículas de médula ósea obtenidas por aspiración pueden también fijarse en parafina y teñirse con hematoxilina y eosina,

Al examinar la médula ósea, se observa la celularidad de la muestra se estima el número de megacariocitos, y se buscan cúmulos de células malignas y otras poco comunes, sobre todo cerca de los bordes de la preparación, las porciones mejor teñidas se examinan después con objetivo de inmersión, se estudian los precursores de los eritrocitos, y se observa si la eritropoyésis es de tipo megaloblástica ó normoblástica, y a la vez el número y madurez de

estas células; luego se estudia la serie granulocítica, prestando mayor atención al número y aumento de formas jóvenes, en particular mieloblastos y progranulocitos, se señala si hay macropolicitos ó metamielocitos, se estudia también el número y madurez de los megacariocitos y la formación de plaquetas. En forma similar se estudian el número, el grado de madurez y la presencia de inclusiones citoplásmáticas; en células plasmáticas, células del retículo, histiocitos y otras células; se observa el número de linfocitos y se vigila la presencia de células tumorales u otras de tipo anormal.

La celularidad se determina de normal, aumentada ó disminuida, la eritropoyésis se clasifica según el tipo de maduración, como normoblástica ó megaloblástica; y según su actividad como hipoplásica, normal ó hiperplásica; la maduración granulocítica se clasifica de normal ó anormal, los megacariocitos y la formación de plaquetas se indican como normales, reducidos ó aumentados; Análogamente se indican el número y madurez de linfocitos, células plasmáticas y células del retículo.

El examen de médula ósea puede establecer el diagnóstico de ciertas enfermedades, puede demostrar que algún diagnóstico particular es muy poco probable, y brindar información útil de valor indirecto ó limitado; Aunque este examen puede no ser necesario a continuación se darán algunos diagnósticos que pueden

efectuarse con dicho examen:

- 1) Mieloma múltiple
- 2) Leucemia de todos tipos
- 3) Deficiencia no tratada ó parcialmente tratada de vitamina. B12 ó ácido fólico
- 4) Enfermedad por almacenamiento, como la de Gaucher
- 5) Metástasis maligna (al encontrar células pos.)
- 6) Micosis
- 7) Deficiencia de hierro
- 8) Sobrecarga de hierro
- 9) Anemia sideroblástica

Al examinar la médula ósea, junto con la sangre periférica puede brindar información útil, entre ellas están las siguientes:

- 1) Anemia aplásica
- 2) Púrpura trombocitopénica idiopática
- 3) Linfoma
- 4) Hiperesplenismo
- 5) Agranulocitosis

CAPITULO 3

ANEMIAS CARENCIALES

3.1- ANEMIAS MICROCITICAS HIPOCROMICAS

Este tipo de anemias, basa su clasificación en la presencia de eritrocitos cuyo VCM es inferior a los 82 fl. y la CMHG se encuentra por debajo de 32%, estos datos complementados con la observación del frotis de sangre periférica, donde se aprecian eritrocitos pálidos y pequeños; La gran mayoría de estas anemias, son debidas a deficiencia de hierro, talasemia ó anomalidades del metabolismo de hierro.

En la anemia por deficiencia de hierro los eritrocitos son típicamente hipocrómicos y microcíticos, pero el grado de estas anomalidades depende del nivel de Hb y del Hcto; Cuando el Hcto es menor de 0.30 y la Hb inferior a 100 g/L, la microcitosis es muy evidente y se comienza a apreciar hipocromia; cuando los valores de Hb y Hcto aún son más bajos, la hipocromia y la microcitosis son muy aparentes y se observa marcada anisocitosis, poiquilocitosis, algunas células en blanco de tiro y formas alargadas ó elípticas de eritrocitos; La cuenta de plaquetas a menudo está incrementada.

Los extendidos de sangre de los pacientes con talasemia y otras hemoglobinopatias, pueden tener cambios morfológicos parecidos , pero el grado de

anormalidad de los eritrocitos depende también de la gravedad de la anemia y del tipo de talasemia; en la talasemia mayor, los extendidos de sangre muestran eritrocitos notablemente microcíticos e hipocrómicos y muestran variaciones muy raras de forma, como células en blanco de tiro, eritrocitos nucleados y policromatofilia y frecuentemente células con punteado basófilo grueso, los reticulocitos a menudo están elevados, así como el número de leucocitos y de plaquetas.

Cuando la causa de anemia microcítica e hipocrómica es la incapacidad de utilizar el hierro en la síntesis del grupo funcional Heme, este tipo de anemia se conoce como anemia sideroblástica, la cual puede ser congénita ó resultado de algún proceso patológico capaz de bloquear dicha síntesis. Sin embargo los cambios morfológicos son muy similares en todos los casos. En los casos graves se observan numerosos eritrocitos en blanco de tiro, estos y otros eritrocitos pueden contener pequeños grupos de 3 a 4 gránulos grandes (punteado basófilo grueso); Cuando los extendidos de sangre se tñen para hierro se demuestra que estos gránulos lo contienen.

3.2- TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO.

El hierro es un elemento fisiológicamente esencial en el organismo, este se combina con protoporfirina para formar Hem, y con diversas proteínas para formar enzimas como el citocromo, la catalasa y

peroxidasa; La cantidad total de hierro en el organismo depende del volumen de este y la concentración de Hb circulante, esta cantidad está regulada por la cantidad de hierro absorbida.

La cantidad de hierro absorbido después de la ingestión depende de factores como cantidad y tipo de hierro presente en el intestino, presencia ó ausencia de alimento en el tubo digestivo, índole del alimento, estado del hierro almacenado en el organismo, actividad de la médula ósea, secreciones del páncreas y función de la mucosa intestinal. Se ha observado que el hierro ferroso se absorbe mejor que el férrico, aunque el hierro puede ser absorbido de cualquier parte del tubo digestivo, desde estómago a colon, la absorción es máxima en el duodeno y disminuye en las partes más distales del intestino.

Los factores que controlan ó modifican la absorción del hierro desde el intestino son varios como: deficiencia de hierro, aumento de eritropoyé-
sis, anoxia de las grandes alturas, e ingestión de cantidades excesivas de hierro, las cuales aumentan la absorción de hierro e inversamente; Cabe mencionar la importancia de la mucosa del intestino delgado en dicha absorción, y como cofactores de esta se encuentran la concentración de Hb, la de hierro sérico, la de transferrina insaturada en el plasma y la tensión de oxígeno en la sangre. Las relaciones entre actividad eritropoyética y absorción de hierro por el

intestino es inversamente proporcional según estudios e investigaciones recientes en este sentido. De igual forma la transferencia activa a través de la célula incluye dos etapas: captación por la mucosa y transferencia hacia la superficie serosa (ó hacia el torrente sanguíneo), ambos procesos necesitan un metabolismo oxidativo, se ha comprobado también la existencia de dos etapas de absorción de la mucosa, una captación rápida de hierro de la luz, y una transferencia más lenta de hierro hacia el cuerpo; está segunda etapa corresponde solamente a la mucosa duodenal.

Cuando el hierro abandona las células de la mucosa en forma férrica se transporta hacia el plasma unido a una β -1-globulina, la cual ha recibido diversos nombres; transferrina, siderofilina, proteína fijadora de hierro ó globulina fijadora de metal; La transferrina no solo transporta hierro en el plasma, también interviene en la transferencia de hierro desde el plasma a los eritrocitos que se están desarrollando como normoblastos y reticulocitos, proceso que incluye la fijación de la molécula de transferrina a la membrana celular, este mecanismo necesita energía,. El ritmo de penetración en las células eritroides del hierro unido a la transferrina se modifica por diversos factores como son: la edad de las células, la concentración de hierro unido a la transferrina en el medio ambiente y la cantidad del

Hem en los reticulocitos y células más jóvenes.

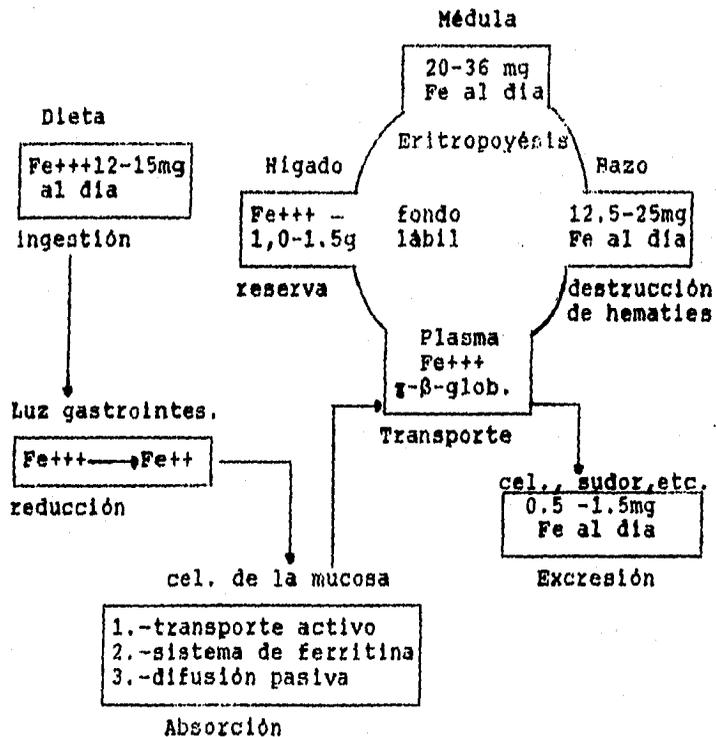
Las concentraciones de hierro y transferrina en el plasma varían según las circunstancias, como sucede en la anemia hemolítica, la perniciosa, la aplásica, la hemocromatosis y la hemosiderosis, en las cuales el nivel de hierro es más alto de lo normal, ahora bien los valores bajos de hierro sérico se presentan en presencia de infecciones, procesos malignos y otros procesos patológicos.

El hierro es almacenado como ferritina ó hemosiderina principalmente en las células fagocíticas del SRE de hígado, bazo y médula ósea, este puede ser utilizado en la formación de Hb, la incorporación de hierro plasmático a la ferritina en las zonas de almacenamiento es una reacción que necesita energía y en la cual intervienen ATP y ácido ascórbico, se ha postulado que al estimularse la oxidación del ac. ascórbico por el ATP, el hierro férrico unido a la transferrina se reduce, formándose hierro ferroso y así se libera de su unión con la proteína para incorporarse a la ferritina.

El exceso de hierro se forma de 2 maneras: por absorción intestinal excesiva y por hiperhemólisis; La primera puede producirse como resultado de un defecto intestinal ó de una dieta rica en hierro, y la segunda por destrucción excesiva de eritrocitos, en la talasemia y también en la anemia refractaria acompañada de hiperplasia eritroide ineficaz.

El hierro se pierde en pequeña cantidad diariamente a consecuencia de la descamación de las células de la piel y tubo digestivo, por migración de leucocitos hacia la luz intestinal, por la pérdida de cabello y por la excreción de mínimas cantidades de hierro en orina, bilis y sudor; se considera que la pérdida normal es de solamente 1mg. al día; El poder disponer de hierro radiactivo ha permitido aclarar varios aspectos del metabolismo del hierro en forma normal y comprender mejor los trastornos de algunas enfermedades.

VÍAS METABÓLICAS DEL HIERRO



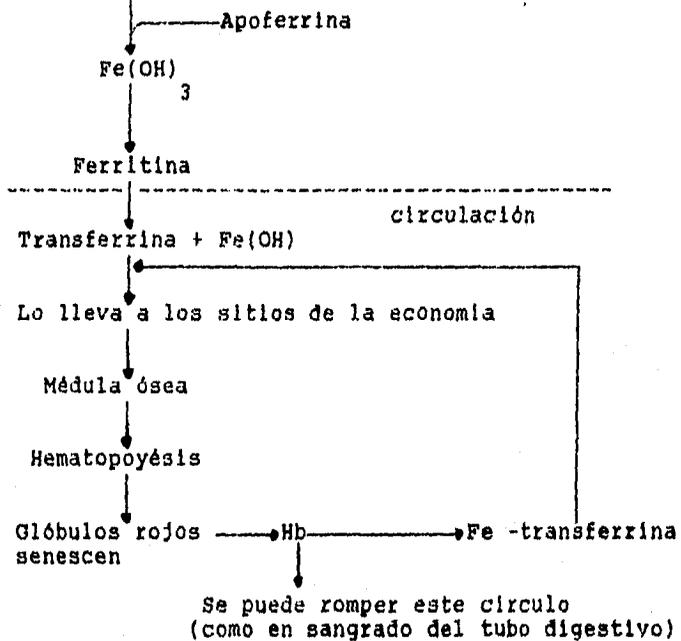
Una dieta bien balanceada contiene aproximadamente de 12 a 18 mg. de fierro por día, al llegar al estómago, todo el fierro es convertido a la forma ferrosa, gracias a la acción del ac. Áscorbico, la cisteína y el ácido clorhídrico, el fierro reducido es absorbido a nivel del duodeno, ya en las células intestinales se transforma en hidróxido férrico y de esta manera reaccionará con la apoferrina para formar la ferritina, si el organismo lo requiere, el Fe pasará a la circulación enterohéptica ó en caso contrario será retenido, para posteriormente ser eliminado por la luz intestinal, durante el proceso normal de descaecación intestinal.

Una vez en el torrente sanguíneo, el fierro se une a la transferrina la cual se encargará de transportarlo hacia los sitios de la economía, principalmente hacia el sistema retículo endotelial, pero sobre todo a la médula ósea donde será depositado para su posterior uso en la síntesis de Hb; Al concluir la vida media del hematie, los productos del catabolismo entre otros el fierro, pasan a formar parte de la fosa metabólica e iniciar un nuevo ciclo. Es bien sabido que el organismo conserva celosamente este mineral al grado de que en la literatura se han reportado sujetos que durante varios años no ingirieron fierro y no desarrollaron anemia, únicamente una gran depleción de las reservas.

Fe ingerido 20-30mg/día

Fe ⁺⁺⁺ Oxidado
Ac. ascórbico ó
HCl ó cisteína
↓
Fe ⁺⁺ Reducido

Se absorbe en el duodeno por micropinocitosis en las células endoteliales.



3.3- ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

Las causas que condicionan el desarrollo de una anemia ferropénica, se clasifica en dos grupos:

- a) Por aumento de las necesidades
- b) Por disminución en el aporte

En general la anemia ferropénica es un estadio más avanzado del déficit de hierro que la depleción

férrica, las causas u orígenes de esta anemia son diversas entre las cuales están:

Por aporte deficiente: disminución de la ingesta y lactancia

Requerimientos de hierro aumentados: embarazo y crecimiento

Pérdidas aumentadas: menstruación, parto, hemorragia en otros órganos, hemólisis intravascular con hemosiderinuria, y hemosiderosis pulmonar

Malabsorción: gastritis atrófica, por gastrectomía y esprue

En los niños, el déficit de hierro es frecuentemente debido a un contenido inadecuado de dicho metal en las dietas, estudios recientes al respecto señalan que al cambiar los hábitos dietéticos mejoran dicho trastorno, sobre todo en países en desarrollo como el nuestro; Se ha determinado que la anemia por deficiencia de hierro en hombres y mujeres postmenopáusicas, es a menudo causada por pérdida de sangre gastrointestinal, también el uso de agentes antiinflamatorios para el tratamiento del SIDA, puede inducir sangrado gastrointestinal, otras causas entre los adultos después de los 40 años se encuentran: la presencia de hemorroides, de angiodisplasias y neoplasmas, de cáncer en el colón y otros. Entre los niños y adolescentes este déficit es causado por el crecimiento de gran cantidad de células rojas, en las

mujeres la principal causa es por la menstruación y el embarazo , la hemólisis intravascular, seguida de pérdida de hierro bajo forma de hemosiderina en la orina, ocasiona deficiencia de hierro y anemia cuando se prolonga mucho tiempo. Otra de las causas es la parasitosis intestinal causando hemorragia gastrointestinal en muchas partes de mundo.

Cabe mencionar que los defectos de coagulación pueden conducir a hemorragia gastrointestinal, la cual está asociada con trombocitopenia, puede presentarse anemia ferropénica en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), en las hemólisis producidas por traumatismos mecánicos de los eritrocitos, en prótesis valvulares, en el empleo de la diálisis extracorporea para el tratamiento de la enfermedad renal crónica y en los atletas específicamente en maratonistas.

3.4- MANIFESTACIONES CLINICAS.

A medida que se elimina el hierro corporal en cantidades importantes, ocurren cambios en muchos tejidos, la hemosiderina y la ferritina desaparecen virtualmente de la médula ósea y de los otros lugares de depósito por lo que hay una disminución importante en proteínas transportadoras de hierro como el citocromo C, la succinil- deshidrogenasa y otras, Además de otras proteínas; Así también ocurren trastornos del metabolismo y de la función celular, existe aclorhidria y otros signos patológicos. Generalmente

los síntomas que se observan en este trastorno eritrocitario puede relacionarse con la enfermedad primaria ó con la anemia, estos síntomas pueden ser debidos a: 1) las manifestaciones clínicas del trastorno primario cuando existe una lesión anatómica que produce la hemorragia; 2) la presencia de la anemia y 3) la alteración de las funciones celulares debido a la reducción de la actividad de las proteínas férricas, más que la de la hemoglobina.

Algunos pacientes consultan al médico después que han observado pérdida normal de sangre en hemorragia rectal u otra, otros cuando presentan síntomas como palpitaciones, disnea, debilidad, fatiga fácil, etc. ó bien cuando algunos presentan dolor de cabeza, vértigo; así también la depleción de los depósitos férricos y de hierro histico precede a la aparición de la anemia , estas observaciones suscitan la posibilidad de que muchos de estos síntomas clínicos pueden ser causados por la afectación de las funciones de las enzimas ó de las proteínas férricas, más que por la disminución de la hemoglobina.

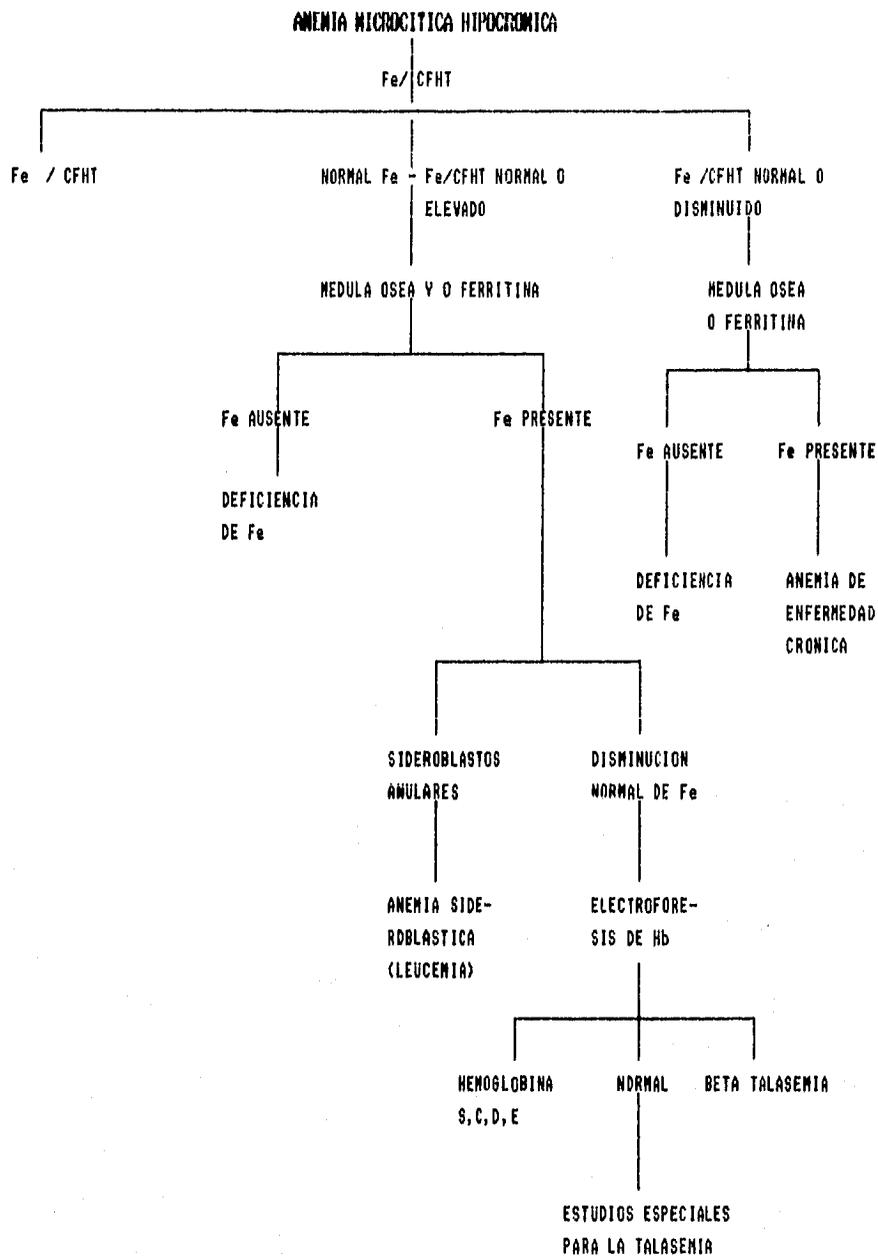
Las cefaleas, parestesias y la sensación de quemazón lingual son síntomas propios de déficit de hierro que no son atribuidos a la anemia, sino que es más probable que se deban al déficit de hierro en las células histicas; otro de los síntomas que es característico es el anhelo de comer sustancias inhabituales, tales como el barro, yeso, hielo, tierra y

almidón, la cual es una manifestación clásica de déficit de hierro que se conoce como Pica, y se quita normalmente con el tratamiento férrico. Las manifestaciones claras de anemia ferropénica comprenden, según orden de frecuencia: palidez, glositis (lengua Lisa, roja), estomatitis y queilitis comisural, la coloniquia se encuentra con menor frecuencia; las hemorragias y los exudados retinales pueden verse en los enfermos con anemia grave.

3.5- DATOS DE LABORATORIO.

El primer paso en el diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro es el uso de un hemograma el cual establece un RDW heterogéneo, además de los otros parámetros hematológicos característicos de anemia, también se puede establecer dicho diagnóstico por la observación de un frotis de sangre periférica; muchas veces puede ser sugerida la anemia por otros datos de laboratorio por ejm., la presencia de plaquetas elevadas puede ser indicativo de hemorragia crónica, si a esta se le detecta eosinofilia es probable que exista algún parásito involucrado ó en ausencia de estas alteraciones la sola anemia ferropénica puede indicar una anemia carencial.

Es conveniente determinar si se trata de una anemia por deficiencia de hierro, para lo cual se harán otras pruebas que corroboren dicho diagnóstico, como se muestra en el siguiente cuadro:



El diagnóstico definitivo de las causas de anemia hipocrómica puede requerir del examen de médula ósea, de electroforesis de Hb y de otras pruebas especializadas, especialmente de la medición de hierro sérico. Sin embargo se puede establecer el diagnóstico por déficit de hierro cuando se cumplen los siguientes criterios:

- 1) El examen del extendido de sangre debe ser compatible ó sugerir anemia por deficiencia de hierro.
- 2) Debe existir una causa razonable para sospechar anemia por deficiencia de hierro, por ejm., deficiencia dietética, una razón de sangrado crónico, ó la sospecha de una tumoración gastrointestinal.

El desarrollo de la deficiencia de hierro produce la siguiente serie de cambios: 1) vaciamiento de las reservas de hierro, que suele manifestarse en la médula ósea; 2) Aumento de la capacidad de fijación de hierro en el suero; 3) disminución de la cantidad de hierro en el suero; 4) desarrollo de anemia normocrómica ó ligeramente hipocrómica y 5) desarrollo de anemia microcítica hipocrómica.

Se puede decir que las pruebas a realizar para el diagnóstico de anemia ferropénica son: estudio de médula ósea, observación de sangre periférica, capacidad de fijación de hierro y saturación de transferrina, ferritina sérica, protoporfirina eritrocítica,

absorción de Co57, supervivencia eritrocitaria, ferrocinética, pruebas de tolerancia para el hierro y pruebas con agentes quelantes del hierro.

En la observación de sangre periférica se debe corroborar la existencia de eritrocitos desde normocrómicos y normocíticos, hasta una considerable anisocitosis con poliquilocitosis, dependiendo del déficit de hierro; A medida que aumenta este déficit, la concentración de Hb disminuye y aparecen entonces la microcitosis y la hipocromia.

En la anemia ferropénica existe la variabilidad en el grado de celularidad de la médula ósea y en la proporción relativa de células eritroides y mieloides, este examen solo debe practicarse cuando pueda ser adecuadamente interpretado y si la información ayude a confirmar el diagnóstico; Habitualmente la carencia de hierro se confirma practicando tinciones de hierro en extendidos de médula ósea con azul de Prusia, produciendo un color azul, esta reacción es positiva en los eritroblastos, los cuales son conocidos como sideroblastos, los que aparecen como células nucleadas cuyo citoplasma contiene pequeños gránulos azules.

La capacidad de saturación del hierro mide la cantidad de transferrina que existe en la sangre circulante, normalmente en 100 ml. de suero existe suficiente transferrina para saturar de 250 a 450 Mg. de hierro, dado que la concentración normal de hierro

sérico es aproximadamente de 100 Mg./100 ml; podemos hallar casi un tercio de transferrina saturada con hierro. Esta capacidad está elevada en los pacientes con anemia por deficiencia de hierro y reducida en aquellos con talasemia, anemia hemolítica y las anemias por infecciones crónicas. Los métodos para cuantificarla se basan en saturar el plasma con hierro, eliminar el exceso de hierro absorbiéndolo (por ejm. con $MgCO_3$) y finalmente calculando la cantidad de hierro que quedó en el suero saturado de hierro.

La cuantificación de ferritina sérica se utiliza ampliamente como prueba para determinar deficiencia ó sobrecarga de hierro por métodos inmunoradiométricos, la ferritina sérica refleja la cantidad de reservas de hierro; En los adultos la concentración normal de ferritina varía entre 15 -300 Mg./L, por lo que las concentraciones por debajo de 15 Mg./L, indica ausencia de reservas de hierro; Sin embargo en pacientes con enfermedades agudas ó crónicas que determinan anemia secundaria, la conc. de ferritina aumenta aproximadamente a 50 Mg./L, a pesar de la ausencia de reservas de hierro.

La determinación de hierro sérico es útil para establecer la causa de la hipocromia, en pacientes con anemia por deficiencia de hierro ó con infecciones crónicas, la concentración es menor de 13 Mmol/L, pero se mantiene a niveles normales ó más altos en

las personas que padecen talasemia, hemoglobinopatía ó anemia sideroblástica y en los pacientes que han recibido muchas transfusiones sanguíneas.

La protoporfirina eritrocitaria libre está aumentada en los trastornos de la síntesis del hem incluido el déficit de hierro, el saturnismo y las anemias sideroblásticas, así como otros procesos. Puede hacerse un estudio del movimiento de los átomos de hierro entre los distintos compartimientos tales como el depósito lábil y el compartimiento hemoglobínico, mediante la inyección intravenosa de hierro radiactivo Fe 59, midiendo posteriormente el grado de aclaramiento plasmático de dicho isótopo y su incorporación a la Hb de los eritrocitos circulantes. En los déficit de hierro, el aclaramiento plasmático es rápido y está estrechamente correlacionado con la conc. de hierro sérico, el grado de transporte de hierro plasmático puede ser normal ó estar aumentado.

Las determinaciones de HbA2 y HbF son muy útiles para distinguir a la talasemia de la utilización anormal del hierro y deben ser las últimas pruebas que se apliquen para la evaluación general; Deben utilizarse cuando el paciente tiene anemia hipocrómica microcítica asociada al aumento de reservas de hierro en la médula ósea. La HbA2 y la HbF se elevan en pacientes con talasemia- α ; sin embargo en la talasemia- α anormalidad genética, puede pasar inadvertida ya que no ocurren cambios electroforéti-

cos y solo se pueden identificar examinando los extendidos de sangre en familiares.

Una cantidad excesiva de hierro en los eritrocitos nucleados bajo la forma de agregados de ferritina (sideroblastos), se observa en los pacientes que sufren de anemias hemolíticas, anemias megaloblásticas, sobrecarga de hierro y talasemia, cuando el hierro no asociado a la ferritina se deposita en las mitocondrias, se desarrollan los sideroblastos en anillo (anemia sideroblástica).

En pacientes hospitalizados es conveniente la medición de hierro sérico y ferritina comparados con la observación de extendidos de médula ósea, y de esta forma establecer la correlación entre ambos datos. Frecuentemente los pacientes hospitalizados son anémicos por factores múltiples y complicaciones, por lo que se llevó a cabo un estudio en dichos pacientes y en los cuales se demuestra que los datos de medición de hierro sérico y ferritina y a la vez el estudio de médula ósea no son suficientes para demostrar la cantidad de hierro de depósito, lo que demuestra la inadecuada sensibilidad y especificidad de saturación de transferrina en el diagnóstico de deficiencia de hierro. Por lo que se determina que es recomendable el uso de más pruebas de laboratorio y además el estudio de médula ósea para correlacionar dichos datos y establecer el diagnóstico.

Por lo anterior se establecen los siguientes

cuadros para establecer un diagnóstico correcto.

	Fe Ser.	C.C.Fe	%Sat.	T	F	FeM/O	Sid.
Anemia Ferropénica	↓	↑	↓	N	↓	↓	—
Infec. Cron.	N	V	N ó V	↑/↓	↑	↑	+/-

T= transferrina
F= ferritina

N= normal
V= variable

	Normales	Def. lat	Def.inic	Def.avanz
Anemia	Ausente	Ausente	Norm/Norm	Micro/hipo
%Sat.transf.	33%	33%	15%	10%
Fe/M. O.	Normal	Reducido	Ausente	Ausente
Sideroblasto	30%	20%	10%	5%
Ferritina	Normal	Dism.	Mod.dism.	Negativo

3.6- TRATAMIENTO.

Lo esencial en el tratamiento de la anemia ferropénica es corregir la causa, ya que el pronóstico guarda mayor relación con la enfermedad causal que con la intensidad de la anemia. El hierro se administra de varias formas: Por vía oral, en forma de simples sales de hierro, ó por vía parenteral en forma de complejos de hidratos de carbono- hierro ó bien mediante transfusiones de sangre.

En el mercado existe una gran variedad de preparados de hierro, en casi todas las formas concebibles todos los cuales son de interés para el médico ó el paciente por una u otra razón, de acuerdo a los siguientes principios:

1.-Cada comprimido ó capsula debe contener entre 50 y

100 mg. de hierro, por vía oral.

2.-El hierro debe ser prontamente liberado en el jugo gástrico ácido ó neutro ó en el jugo duodenal, por que la máxima absorción ocurre cuando el hierro se pone en contacto con la mucosa.

3.-Debe administrarse en forma ferrosa (tomarse en agua acidulada).

4.-Los efectos secundarios deben ser poco frecuentes.

5.-Debe desaconsejarse el empleo de preparados que contengan varios hematinicos.

6.-El costo para el paciente debe ser reducido.

Nota: no se debe usar medicamentos con capa entérica.

Para el tratamiento del déficit de hierro en los adultos, la dosis debe aportar entre 150 y 200 mg. de hierro elemental diariamente, este puede ser ingerido por vía oral en 3 ó 4 dosis una hora antes de cada comida; los niños pueden tomar como tratamiento de 50 a 100 mg. ó de 10 a 20 mg. diarios como profilaxis de déficit de hierro. Los efectos secundarios pueden ser leves manifestaciones gastrointestinales como son: estreñimiento, diarrea, pero generalmente no se presentan.

En el caso de administrar hierro por vía parenteral como sucede en el síndrome de malabsorción, intolerancia al hierro administrado por vía oral, necesidades de hierro superiores a la cantidad que puede ingerirse oralmente y falta de colaboración por parte del paciente, aunque es preferible adminis-

trarlo por via oral.

A continuación se muestra una comparación entre el Tx oral y parenteral de hierro:

Comparación entre Tx oral y parenteral de hierro.

Terapia	Costo(\$/g. Fe	Respuesta	Toxicidad
ORAL:			
Sulfato ferroso	0.30	Moderada	Sintomas gastrointest.
Bistec	250.00	Lenta	Ninguno
PARENTERAL:			
Fe Dextrano	120.00	Rápida	Dolor, fiebre, artralgia, shock anafiláctico
Transfusión	300.00	Inmediata	Acceso transfusional

Para la evolución y pronóstico, si el tratamiento es adecuado, la corrección de la anemia ferropénica es completamente satisfactoria; los síntomas tales como las cefalalgias, astenia, parestesias y sensación de ardor en la mucosa orofaríngea puede ceder en pocos días, en la sangre periférica, la cifra de reticulocitos comienza a ascender en pocos días entre los 7 a 12 días, la concentración de Hb se puede normalizar después de 4 a 5 semanas de tratamiento y alcanzará su valor normal a los dos meses de tratamiento.

Cuando la causa del déficit de hierro es un trastorno benigno, el pronóstico es excelente, siempre y cuando se siga con el tratamiento a base de hierro hasta su completa recuperación.

CAPITULO 4

4.1- ANEMIAS MACROCITICAS NORMOCROMICAS.

Si se comprueba que el paciente sufre anemia macrocítica importante ($VCM > 100$), si sus eritrocitos son macrocíticos, esto es predominantemente más grandes que el núcleo de un linfocito pequeño y maduro en la sangre periférica, se deben considerar tres causas principales:

- 1) anemia megaloblástica (debida a la deficiencia de vitamina B12 ó de folatos, ó de ambas.)
- 2) alcoholismo y enfermedades del hígado.
- 3) padecimientos que determinan reticulocitosis.

4.2- ANEMIAS MEGALOBLASTICAS.

Estas anemias determinan un grupo de trastornos que tienen como característica común anomalías morfológicas y funcionales de la sangre y médula ósea, la causa común se atribuye a una síntesis del DNA defectuosa que sobreviene como consecuencia de numerosas causas. Desde la época de Hipócrates hasta 1926 todas las anemias eran tratadas a base de sales ferrosas, desde luego había algunas que respondían al tratamiento y otras no, estas últimas eran clasificadas como ANEMIAS PERNICIOSAS, puesto que no se contaba con el tratamiento adecuado, su pronóstico era malo a mediano plazo, por esas fechas un grupo de investigadores observaron que perros anémicos por

sangrado experimental producían una respuesta eritrocitaria más efectiva cuando eran alimentados con hígado; este mismo tipo de tratamiento se empleó en pacientes con anemia perniciosa, obteniéndose magníficos resultados tanto clínicos como hematológicos, en cuanto el paciente dejaba de ingerir esta viscera nuevamente presentaba una recaída por lo que el paciente estaba condenado al mismo tipo de dieta de por vida. Afortunadamente el espíritu investigador del hombre lo lanzó a la búsqueda del factor antianémico, con el paso del tiempo y con observaciones ingeniosas, se llegó a la conclusión que lo que se conocía como factor extrínseco de Castle era en realidad una vitamina.

Cualquiera que sea su causa, la anemia megaloblástica está asociada con dos anomalías fisiopatológicas: un grado anormal de eritropoyésis ineficaz y de hemólisis moderada de eritrocitos circulantes.

Estudios ferrocinéticos indican que en la anemia megaloblástica se encuentran los siguientes datos:

- 1) Tasa plasmática de Fe elevada
- 2) Intercambio plasmático de Fe elevado
- 3) Disminución de la incorporación del hierro plasmático a la hemoglobina circulante
- 4) Acumulación de hierro en las células reticulares de la médula ósea

Además se encuentran aumentados los depósitos

hepáticos de Fe (siderosis hepática), así como en otros tejidos, Cabe agregar que este tipo de anemia produce de igual forma leucopoyesis y trombopoyesis ineficaz.

Para distinguir las causas de la macrocitosis frecuentemente son útiles otras características de la sangre periférica, por decir si la causa es la deficiencia de vitamina B12 ó de folatos, el extendido de sangre puede mostrar trombocitopenia ó leucopenia. En los casos típicos se observan leucocitos polimorfonucleares hipersegmentados que contienen 6 ó más lóbulos nucleares, se pueden encontrar cuerpos de Howell-Jolly, así como otras inclusiones y punteados anormales.

Las causas más comunes de anemia megaloblástica se enlistan a continuación:

- 1.- Deficiencia de folatos
 - a) Dieta inadecuada
 - b) Embarazo y lactancia
 - c) Alcoholismo
 - d) Esteatorrea ó sprue
 - e) Otras causas de mala absorción, incluyendo la gastrectomía parcial
- 2.- Deficiencia de vitamina B12
 - a) Anemia perniciosa
 - b) Gastrectomía
 - c) Sprue
 - d) Deficiencia dietética prolongada
 - e) Parásitos (*Diphyllobothrium latum*)
- 3.- Anemia megaloblástica inducida por fármacos
 - a) 6-mercaptopurina
 - b) 5-fluorouracilo
 - c) Arabinósido de citosina
 - d) Alcaloides de la vinca
 - e) Difenilhidantoína
 - f) Compuestos antifólicos

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 4.- Defectos congénitos
a) Aciduria orótica
b) Anemia sideritropoyética congénita
c) Anemia perniciosa juvenil

5.- Leucemia y mielodisplasia

6.- Eritroleucemia

Tanto la vit. B12 como el ácido fólico, son esenciales para procesos metabólicos normales, un déficit de cualquiera de estas sustancias produce anemia de tipo megaloblástica, en consecuencia anomalías en la maduración de granulocitos y origina macrocitos, también origina graves trastornos del sistema nervioso; una deficiencia de vit. B12 ó de folatos suele resultar manifestándose en las células que intervienen en la eritropoyésis, sobre todo en la división celular y en su maduración, estas anomalías sugieren que una función principal de estas vitaminas guarda relación con el metabolismo de DNA y RNA.

4.3- DEFICIT DE VITAMINA B12

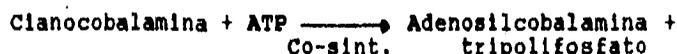
La dieta diaria de vit. B12 contiene entre 5 y 30 μ g., de esta cantidad se absorben de 1-5 μ g., menos de 250 nanogramos aparecen en la orina; la porción no absorbida aparece en las heces; esto implica que: 1) las necesidades dietéticas diarias son de 2 a 5 μ g. y 2) que el déficit de vitamina B12 no aparecerá hasta algunos años después de la supresión en la ingesta de esta.

La vit. B12, que tiene peso molecular de 1355 y su formula es $C_{63}H_{88}O_{14}N_{14}Co$, se encuentra prácticamente en todos los tejidos animales, es sintetizada

exclusivamente por microorganismos; en el metabolismo celular animal poseen importancia cuatro cobalaminas, como se representan en la siguiente tabla:

Formas Activas de la Cobalamina		
Cianocobalamina—R-cianida-CN—		Forma usada radioactivamente, para el estudio de la absorción y metabolismo.
Metilcobalamina—R-metilo-CH		Forma principal en el plasma humano.
Desoxi-Adenosilcobalamina—R-5-desoxi adenosil		Forma principal en los tejidos.
Hidroxicobalamina—R-hidroxi-(OH)		Forma principal en el tratamiento.

La cianocobalamina y la hidroxicobalamina son directamente convertidas a adenosilcobalamina en los tejidos por una sistema "coenzima sintetasa", la reacción requiere ATP, un tiol ó ditiol y una flavina reducida. El ATP es el agente quelante biológico, mediante la siguiente reacción:



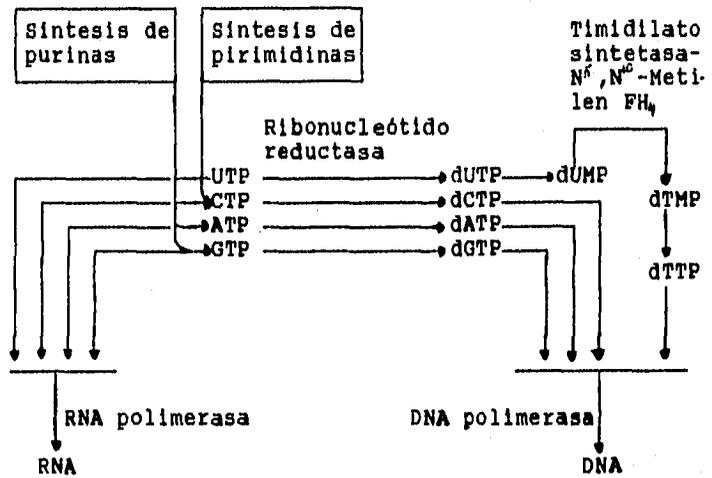
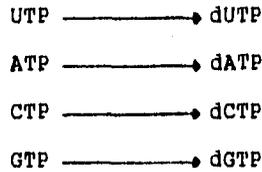
Co-sint. = coenzima sintetasa

La función específica de desoxiadenosil cobalamina DAC, es la de actuar como dador ó aceptor de hidrogeniones en diversos pasos metabólicos, como en la reacción de:



ó en la transformación de la forma RIBOSA de las bases púricas y pirimidicas a la forma desoxirribosa, la cual es necesaria para la síntesis del DNA, como se muestra a continuación:

DAC



Otras funciones propuestas para las cobalaminas en las células animales, que conciernen a su posible participación son: en el transporte del ácido fólico en la membrana, el metabolismo del cianuro y la biosíntesis de los folilpoliglutamatos.

4.4- FISIOLÓGIA Y METABOLISMO DE VITAMINA B12.

El factor intrínseco, es un componente normal del jugo gástrico el cual se requiere para facilitar la absorción de las cobalaminas en el intestino (íleon), administradas por vía oral a niveles fisiológicos, se sabe actualmente que el FI es una glucoproteína ó un mucopolisacárido que fija una molécula

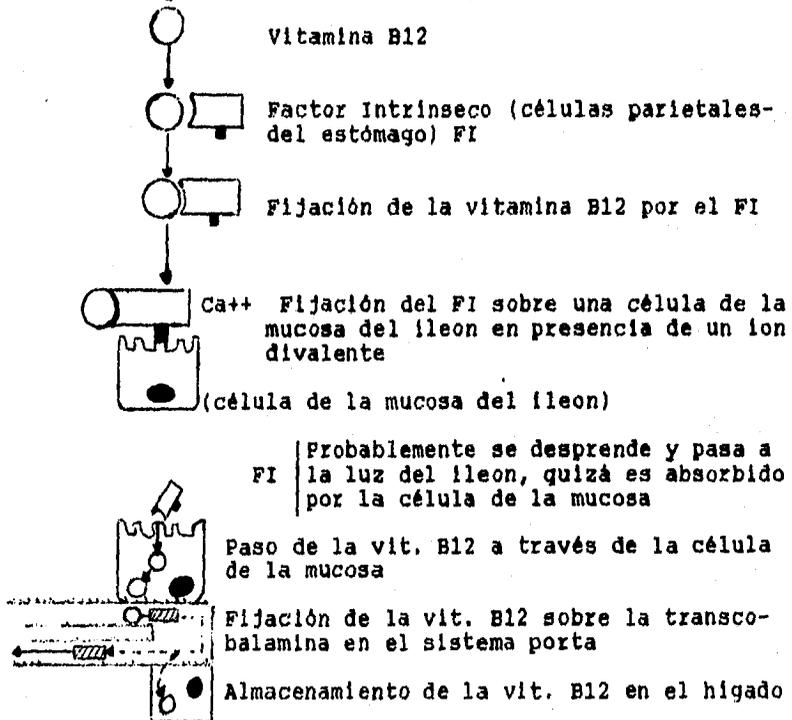
de cobalamina (ciano-, hidro-, ó adenosil derivado) con una elevada constante de afinidad. Estos compuestos (vit. B12), se encuentran en buena cantidad en los alimentos de origen animal, al llegar al estómago, es liberado de los alimentos por digestión péptica y se pondrá en contacto con el factor intrínseco (FI), el cual es secretado paralelamente con el ácido clorhídrico; el complejo estable FI-B12 se une a los receptores específicos presentes en las microvellosidades de la mucosa del íleon; esta unión se ve favorecida por la presencia de iones calcio, otros cationes divalentes y un pH neutro. Después de la fijación de FI-B12 al receptor, la vitamina ó bien pasa a la célula abandonando al FI ó la vitamina B12 por pinocitosis, dejando al FI en la luz intestinal; Una vez absorbida, la vitamina B12 se transporta en el plasma unida principalmente con proteínas que poseen funciones diferentes, en el plasma la vitamina B12 es fijada por la transcobalamina II (TC II); y llevada a los sitios de la economía, entre ellos al hígado. La transcobalamina I (TC I) también interviene en el transporte de vit. B12 aunque solamente después de que ha circulado durante algún tiempo.

En diversos estados patológicos se han descrito las anomalías de las proteínas fijadoras de la vitamina B12 plasmáticas siguientes: 1) los niveles plasmáticos de TC III y TC I se elevan en los trastornos mieloproliferativos, particularmente en la

leucemia granulocítica crónica, en la policitemia vera, en el carcinoma hepatocelular y otros tumores sólidos; 2) los niveles de TC II disminuyen en los trastornos mieloproliferativos crónicos y a veces en la anemia perniciosa, 3) la TC I esta subsaturada en la anemia perniciosa y otros estados de déficit de vitamina B12.

4.5- SINTOMATOLOGIA Y CARACTERISTICAS CLINICAS.

Antes de mencionar la sintomatología, es importante conocer algunas de las causas que pueden ocasionar este tipo de anemias que son: Ingreso inadecuado y absorción defectuosa por diversos factores.



Absorción de vitamina B12

Las características clínicas del déficit por vit. B12 incluye las manifestaciones específicas que son: anemia megaloblástica y sus secuelas, glositis, elevación de la LDH séricas, pérdida de peso, etc. y las no específicas que son las comunes a todas las anemias. Entre los mecanismos y síndromes que suscitan el déficit de esta vitamina se dará énfasis a:

ANEMIA PERNICIOSA.

A Thomas Addison, se le reconoce el haber establecido la enfermedad como entidad clínica, el describió un tipo progresivo mortal de anemia, en 1872 el nombre de anemia perniciosa fue introducido por Biermer; posteriormente después de varias investigaciones Castle y Townsend comprobaron la relación existente entre la secreción gástrica anormal y el valor de la dieta hepática en el tratamiento de la anemia perniciosa; demostraron que a los pacientes con esta enfermedad les faltaba una sustancia necesaria para la absorción, y determinaron que la vit. B12 actúa como factor extrínseco y como un factor de maduración eritrocítica, por lo tanto la función del FI es permitir la absorción de la vit. B12 de la dieta para utilizarla en la médula ósea y almacenarla en el hígado.

Se concluye que la anemia perniciosa es un trastorno genético, ya que se han descubierto autoanticuerpos para células parietales en el suero de

dichos pacientes y anticuerpos para factor intrínseco; la anemia perniciosa y la malabsorción intestinal son las dos causas más frecuentes de deficiencia de vitamina B12, la prueba de Schilling suele distinguir entre estos dos procesos.

Las manifestaciones clínicas más importantes son:

1) características de la anemia megaloblástica: pancitopenia, glositis, tasa sérica elevada de LDH , etc.

2) características específicas del déficit de vit. B12 : tasa sérica disminuida de vit B12, trastornos neurológicos, aciduria metilmalónica, respuesta al tratamiento con vitamina B12.

3) historia familiar positiva.

4) disminución en la función de las células parietales gástricas: aclorhidria histaminorresistente, disminución en la absorción de vitamina B12 en la primera parte de la prueba de Schilling y su corrección en la segunda parte con la administración de FI oral.

Cabe mencionar la macrocitosis como signo principal de estas anemias, en la mayor parte de los pacientes el examen neurológico revela anomalías de nervios periféricos y cordones posterolaterales, más intensa en las extremidades inferiores, la progresión de la enfermedad en la médula espinal se acompaña de aparición de hiperreflexia y reflejos patológicos,

como la respuesta plantar extensora constituyen manifestaciones tardías la paraplejía y la pérdida de control de esfínteres; las disfunciones neurológicas en la anemia perniciosa se han clasificado como: 1) cerebrales, 2) olfatorias, 3) de nervios periféricos y cordones laterales y posteriores de la médula espinal.

Anemia Perniciosa Juvenil.-Este tipo de anemia se ha observado en niños de pocos meses hasta jóvenes de 18 años, los signos más frecuentes son palidez, debilidad, falta de atención e irritabilidad, fiebre, anorexia, vómitos, diarrea, glositis y pérdida de peso y otros trastornos poco frecuentes como; hepa-toesplenomegalia, ictericia, retraso mental y anomalías neurológicas. Los caracteres hematológicos son los mismos que en la anemia perniciosa del adulto, en la actualidad se cree que esta enfermedad esta constituida por 4 entidades; Anemia perniciosa verdadera con fallo de secreción de FI, malabsorción selectiva de vitamina B12 con secreción anormal del FI y HCl en el estómago, falta congénita de secreción del FI gástrico exclusivamente y producción de un FI biológicamente inerte.

Síndromes de la Gastrectomía.- La extirpación quirúrgica parcial ó total del estómago conduce a menudo a esta anemia, la cual depende de varios mecanismos etiológicos, como sucede al practicar una gastrectomía total aparecerá anemia megaloblástica después de

5 a 6 años sin haber administrado vitamina B12 debido a la incapacidad de secreción de FI y en consecuencia la no absorción de vitamina B12.

En el caso de una gastrectomía parcial el déficit de vit. B12 se puede atribuir a la extirpación parcial de las células productoras del FI con la consiguiente atrofia de las células productoras restantes y del resto de la mucosa.

Trastornos Intestinales.- Otros trastornos intestinales que conducen a un déficit de vit. B12 son: resecciones ileales extensas, ileitis regional, malabsorción vitamínica asociada a hipotiroidismo, esprue tropical y déficit de vit. B12 por sí mismo.

Parásitos Competitivos.- En este caso se encuentran diversos parásitos como son: E. Coli no tipificada y Diphyllobotrium latum siendo este último el más característico, los que producen deficiencia de vitamina B12.

4.6- DEFICIT DE ACIDO FOLICO.

El ácido pteroilmonoglutámico conocido como ácido fólico ó folatos, puede indicarse por el símbolo PteGlu, ó F; el ácido fólico sintético utilizado para terapia es el pteroilglutamato. La conversión de F a ácido 5,6,7,8-tetrahidrofólico (FH4) es necesario para su participación en reacciones enzimáticas.

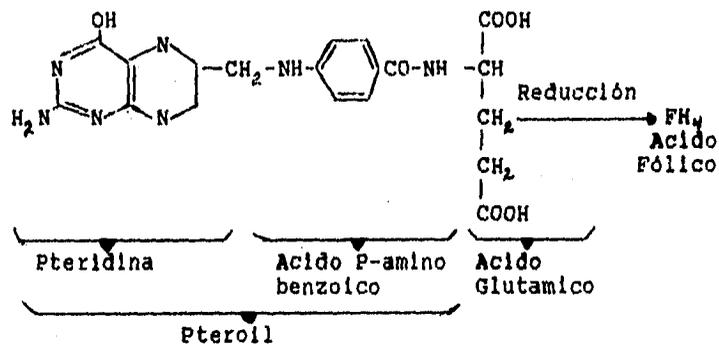
El ácido fólico se encuentra en cantidad importante en los alimentos de origen vegetal como son: espárragos, brocoli, espinacas, lechugas, limo-

nes, plátanos etc., generalmente esta presente en forma de poliglutamatos, pero que a nivel intestinal se requiere la fragmentación a monoglutamatos para que se pueda realizar la absorción a nivel de yeyuno.

El ácido fólico es otro cofactor muy importante en la síntesis de ácidos nucleicos, las necesidades diarias mínimas de folatos ó sus equivalentes en un adulto normal son aprox. de 50 μ g. el aumento de los requerimientos diarios de folatos se presenta en la anemia hemolítica y otras enfermedades malignas, durante el crecimiento, en el embarazo y en la lactancia. La deficiencia de folatos esta asociada a anemia megalobástica, la cual puede resultar de una dieta inadecuada.

ACIDO FOLICO

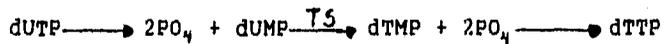
Grupo Pteridil- Ac. Paraamino Benzoico- Ac. Glutámico



4.7- FISIOLÓGIA Y METABOLISMO DE ACIDO FOLICO.

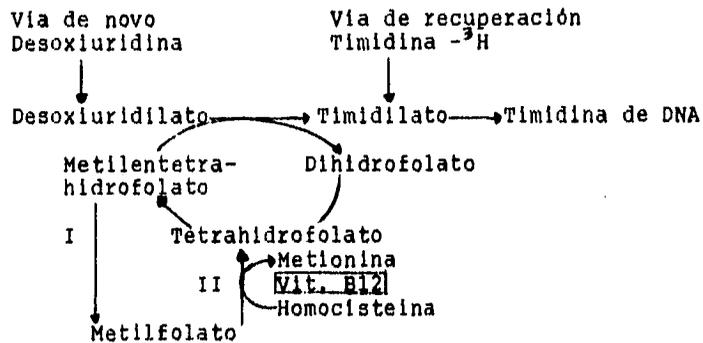
El principal lugar de absorción de folato es el yeyuno proximal, este es hidrolizado a través del intestino como monoglutamato, es posible que el ácido

fólico sufra una tetrareducción con hidrogeniones y metilación posterior, lo más común es que esto se realice en los sitios de la economía como son los sistemas hematopoyéticos, la coenzima generada es conocida como TIMIDILATO SINTETASA (TS), su participación es actuar como dador ó aceptor de grupos metilo, es bien conocida su acción en la conversión del URIDIN MONOFOSFATO a TIMIDIN MONOFOSFATO.



Los folatos integros y sus productos metabólicos se excretan por el riñón en forma reducida, aunque también se encuentra en heces y bilis. La pérdida de folato en la excreción biliar puede acelerar su depleción en pacientes con malabsorción de folato. Los procesos metabólicos que son dependientes de tetrahidrofolato incluyen a: regeneración de metionina, biosíntesis de timina, metabolismo de serina y glicocola, biosíntesis de purina y desintegración de histidina; en las cuales hay oxidación de tetrahidrofolato a dihidrofolato.

La interrelación de acción de vit. B12 y folato señalan cierto papel importante en el metabolismo de DNA, ya que la relación entre las 2 vitaminas proviene de la necesidad de metilcobalamina como coenzima en la reacción en la que un grupo metilo es transferido del 5-metil-folatoH₄ a la homocisteina como se muestra a continuación:



4.8- SINTOMATOLOGIA Y CARACTERISTICAS CLINICAS.

El cuadro clínico debido a déficit de folatos incluye a: glositis, anemia megaloblástica, LDH elevada, anomalías citológicas en varios tipos de epitelio etc. y además nivel de ácido fólico disminuido en suero, nivel de folato eritrocitario disminuido, desaparición anormal y rápida del suero de una dosis estándar de ac. fólico inyectada por vía intravenosa, excreción urinaria disminuida de radiactividad tras una dosis estándar oral de $^3\text{H-F}$ y plena respuesta clínica al tratamiento con dosis fisiológicas de folatos.

Las principales causas de déficit de folatos se consideran las siguientes: consumo disminuido de folatos causado por una mala nutrición ó por una alteración de la absorción, necesidades aumentadas de folatos y activación bloqueada.

Deficiencia Dietética.- La falta de folatos, acompañada de anemia megaloblástica, suele ser consecuencia

de una dieta inadecuada, debido a que las reservas de folato del organismo son relativamente pobres; tales pacientes incluyen a: alcohólicos, personas de edad avanzada con una dieta inadecuada, ancianas enfermas, niños que presentan una infección ó diarrea, y pacientes sometidos a hemodiálisis, a veces esta deficiencia puede estar producida por una cocción inadecuada de los alimentos que contienen folato, por lo que este déficit es más común en países como la India, China ó Malasia por sus costumbres de dieta en la que ingieren poca carne y en personas vegetarianas. El déficit nutricional de folato se asocia a menudo con otros múltiples déficit vitamínicos, en tales pacientes se presentan hemorragias musculares, típica hipertrofia y petequias perifoliculares, para tales pacientes se recomienda la administración oral de folato.

Síndrome de Malabsorción.- Si la absorción de folato esta lo suficientemente alterada se produce un cuadro hematológico idéntico al que se observa en pacientes con anemia perniciosa no tratada; para determinar si se trata del síndrome de malabsorción se han utilizado pruebas que valoran mediante técnicas microbiológicas e isotópicas la concentración de folato en el suero, orina y heces posterior a la administración de una dosis oral de folato. La prueba de folato sérico establece la existencia de un déficit de folato, si este nivel es bajo se diagnostica como un síndrome de

malabsorción de folatos.

Esprue no Tropical.- Este suele ser un trastorno crónico, que es común en los trópicos y se asocia clínicamente con glositis, diarrea y heces de color claro, voluminosas y espumosas, el nombre de esprue fue sugerido en 1880 por Sir Patrick Manson, quien describió esta enfermedad como un trastorno generalizado de la absorción en niños ó adultos que esta relacionado con la ingesta de proteínas de trigo ó sus componentes polipeptídicos ricos en glutaminas. Los criterios de diagnóstico de esta enfermedad son: evidencia clínica de déficit de folato, respuesta al tratamiento a base de una dieta exenta de gluten, biopsia yeyunal en la que se determina una atrofia subtotal de las vellosidades, elongación de las criptas, variaciones en la superficie del epitelio, infiltración de la mucosa por células mononucleares y esteatorrea.

Para corroborar si un paciente sufre de esta enfermedad son necesarios diversos exámenes incluyendo a: medición de la cantidad de grasa en las heces, determinación de los valores séricos de calcio, hierro, colesterol y caroteno, pruebas de absorción de vit. A y de d-xilosa, estudio radiográfico del intestino delgado y con frecuencia la biopsia del yeyuno proporciona información que es útil.

Esprue Tropical.- Es un trastorno de malabsorción de etiología desconocida, es frecuente y endémica en los

trópicos sobre todo en India y Asia; su característica principal es la rápida respuesta de la malabsorción intestinal al tratamiento con folato. Clínicamente presenta los siguientes datos: absorciones deficientes de grasa e hidratos de carbono, hipoalbuminemia, hipocalcemia, déficit de folato y vit. B12, y alteraciones morfológicas características del intestino delgado.

Otros Trastornos Intestinales.- La malabsorción de folato ocurre habitualmente en la enteritis regional, posterior a una resección del intestino delgado, infiltraciones linfomatosas ó leucémicas del intestino delgado, enfermedad de Whipple, esclerodermia y amiloidosis, diabetes mellitus, e infecciones bacterianas sistémicas.

Ingesta de Anticonvulsinantes y otros Fármacos.- La malabsorción de folato se ha determinado después de la ingesta de fármacos anticonvulsinantes, estos alteran en cierto modo la absorción intestinal de folato, existen otros fármacos que también producen una deficiencia de folato como son: la glutetimida, isoniacida y la cicloserina y anticonceptivos orales que contienen mestranol, estos anovulatorios orales interfieren la absorción de folato por inhibición de la desconjugación de los poliglutamatos.

Aumento de las Necesidades de Folato.- Se produce anemia megaloblástica cuando la demanda de folato es mayor que el aporte como sucede con el embarazo, su

frecuencia se atribuye a las escasas reservas de folato en el organismo y a que aumentan las necesidades diarias del mismo.

Las necesidades de folato aumentan bruscamente en la anemia hemolítica asociada con hiperactividad crónica de la médula ósea, debido a las grandes cantidades de folato que necesitan las células medulares en división, también se ha observado deficiencias de folato y hematopoyésis megaloblástica en pacientes con enfermedades renales crónicas y en pacientes con neoplasias en especial en cánceres metastásicos y en leucemias.

Otro trastorno es la activación bloqueada de folato; mediante sustancias como antagonistas del ácido fólico, déficit de vit. C, en el caso de ácido ascórbico estudios al respecto señalan que este participa en la reducción de ac. fólico a FH_4 , y es una de las causas de anemia megaloblástica en niños alimentados con leche desecada carente de vit. C.

Es conveniente considerar que a veces la hematopoyésis megaloblástica por deficiencia de vit. B12 ó folatos es causada por metilación deteriorada de monofosfato desoxiuridín a monofosfato de timidina, estudios recientes demuestran que los valores de supresión de desoxiuridín se presentan en pacientes con anemia megaloblástica, con diagnósticos previos de linfomas sin infiltración medular, anemia por deficiencia de hierro, macrocitosis relativo de

alcohol, anemia de desórdenes crónicos ó síndromes mielodisplásicos; entre valores de 1.5 a 12.8%.

Existe evidencia que la incorporación de uracil es normalmente limitado por la acción de dUTP-asa y de uracil N-glucosidasa, estas enzimas y su actividad se relacionan con anemia megaloblástica causada por deficiencia de vit. B12 ó de folatos, es decir esta relación es directamente proporcional. En conclusión esto indica que una anormalidad de megaloblastos por déficit de vit. B12 ó de folatos radica en la calidad de DNA formado independientemente de otros factores intracelulares que juegan un papel determinante en la hematopoyésis.

4.9- DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

El diagnóstico de anemia megaloblástica es presuntivo hasta que no se demuestre la presencia de megaloblastos, los cuales pueden aparecer en sangre periférica cuando las cifras de Hcto sean inferiores al 22%, también se requiere confirmación a través del mielograma. Las anemias macrocíticas normocrómicas sin hepatopatía manifiesta ó historia de tratamiento con antimetabolitos, deben evaluarse determinando los niveles de folato y de vit. B12, el déficit de estos afecta la síntesis de ARN y ADN.

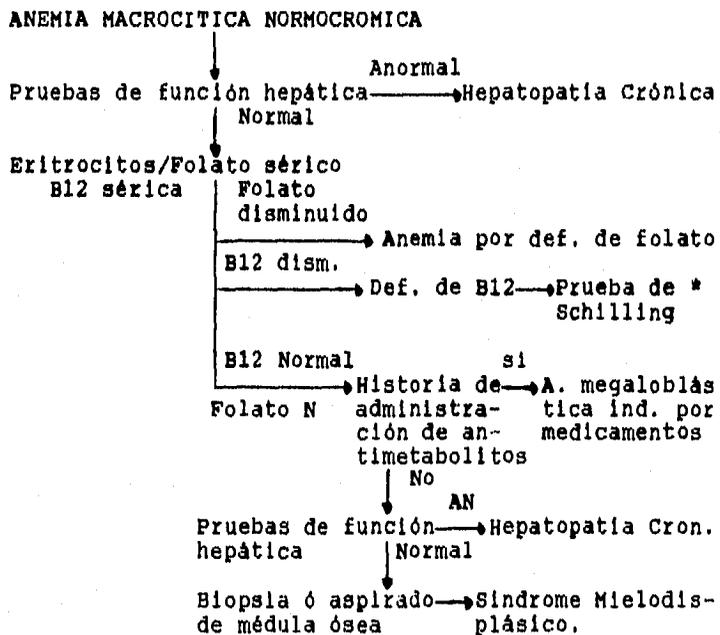
En el pasado reciente, las pruebas de B12 y folatos se realizaban por complicados métodos microbiológicos, actualmente las determinaciones se realizan por técnicas de radioinmunoensayo y son el método

de elección.

Estas anemias se caracterizan por las siguientes alteraciones:

Alteración en Eritrocitos	Alteración en Plaquetas
Macrocitosis	Trombocitopenia
HCM elevada	Plaquetas gigantes y - bizarras.
Cuerpos de Howell-Jolly	
Punteado basófilo	
Anillos de Cabot	
Alteración en Granulocitos	Alteración en Quim. San- guínea
Neutropenia real	DHL elevada
Macropolicitos	TGO, TGP y FA normales
Metamielocitos gigantes	BI moderadamente aumen- tada.

A continuación se muestra un cuadro para diagnosticar anemias macrocíticas normocromicas:



síndrome de malabsorción.

4.10- TRATAMIENTO.

El tratamiento consiste en la administración de vit. B12 en cantidad suficiente para cubrir las necesidades diarias, así como para cubrir los depósitos hepáticos y de otros órganos, esta se administra por vía parenteral; Generalmente se administran 100 g. intramusculares diarios durante 2 semanas ó variar en forma proporcional, la pauta de dosificación que emplea 200 g. cada 2 semanas durante 6 meses consecutivos y es la más recomendable para los pacientes que presentan manifestaciones neurológicas.

El tratamiento oral debe ser reservado para pacientes que por alguna razón, no puedan recibir tratamiento por vía parenteral. También es importante mencionar que hay que tratar las enfermedades secundarias como insuficiencia cardíaca, infecciones genitourinarias en enfermos con afectación neurológica, ya que estas alteran el tratamiento con vit B12.

El ácido fólico se administra habitualmente por vía oral en comprimidos de 1 mg., este tratamiento suele ser satisfactorio en muchos déficit, generalmente la dosis habitual es de 1 a 5 mg. diarios en pacientes gravemente afectados, en ciertos casos de malabsorción ó en pacientes incapacitados para ingerir fármacos por vía oral, puede emplearse un preparado parenteral que contiene 15 mg. de ácido fólico/cm cubico de sal sódica.

CAPITULO 5

ANEMIAS POR FALLA MEDULAR.

5.1- ANEMIA APLASICA.

Se han empleado otros nombres para designar la anemia aplásica como son: anemia hipoplásica y anemia arregenerativa, esta anemia fue claramente diferenciada en 1922 por Kaznel; se puede decir que la anemia aplásica es un trastorno hematológico, caracterizado por pancitopenia, esto es disminución de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, la gravedad de estos síntomas varía según los pacientes y la evolución de la misma enfermedad. Es debida a la sustitución del tejido noble hematopoyético (médula roja) por médula amarilla, la causa ó mecanismo por el cual se presenta esta enfermedad es aún desconocida, aunque algunas veces el inicio de esta enfermedad se asocia con infecciones virales, exposición a drogas, y embarazo; El papel de esos agentes en la patofisiología es aún desconocida.

Sin embargo se sabe que la célula madre mieloides (CMM) es lesionada de manera directa ó bien por la pérdida de la capacidad de diferenciación ó auto-perpetuación.

El defecto primario en pacientes con este tipo de anemia es la incapacidad de la médula ósea para producir eritrocitos, granulocitos y plaquetas en

número normal, a pesar de disponer de cantidades adecuadas de todos los factores hematopoyéticos conocidos, tratando de explicar el mecanismo se evocan las siguientes consideraciones:

a) Pérdida de la capacidad de autopropagación o diferenciación debido a lesión por agentes químicos o físicos.

b) Microambiente inadecuado de la médula ósea, el entorno hematopoyético medular está constituido por una serie de componentes celulares muy diversos que incluyen; células endoteliales, macrófagos, adipocitos, mastocitos, linfocitos, etc. que en conjunto le confieren a la médula ósea un hábitat ideal para el desarrollo de los diferentes tipos celulares, si las interacciones entre los inhibidores y los reguladores producidos por este microambiente, es posible que ocurra una supresión total o parcial de los componentes medulares.

c) Se debe considerar también la presencia de factores inmunológicos inhibidores específicos de las CMM, considerando que un grupo importante de pacientes con esta patología responden al tratamiento con sustancias antagónicas de la respuesta inmune (globulina anti-timocito).

La eritropoyésis defectuosa puede depender de diversas formas de lesión del tejido hematopoyético, en algunos pacientes esta depende del efecto que ejercen sobre la médula ósea agentes que lesionan las

células, entre estos agentes se encuentran:

AGENTES ETIOLOGICOS INVOLUCRADOS CON ANEMIA APLASICA

Agentes	Ejemplos
Físicos	Radiaciones.- Partículas emisoras de radiación de alto poder de penetración (rayos γ y X), como de bajo poder (rayos α y β)
Químicos	Benceno .- ó derivados del benceno - (solventes, tintes, pegamentos, etc.)
Farmacológicos	Antibióticos.-Clorafenicol, Bactrim y otros Antineoplásicos Hipoglucemiantes Antihistaminicos, etc.
Infecciosos	Virus .-Hepatitis viral, sarampión CMV
Trastornos inmunológicos	Bacterias .-M. tuberculosis Acpos .-Inhibidores circulantes de la hematopoyésis Inhibidores de células - tallo

La irradiación corporal total con fines terapéuticos, ó producida accidentalmente, puede provocar una anemia aplásica grave incluso mortal, estas radiaciones se miden en Rads (cantidad de energía necesaria para producir 10^{14} Ionizaciones/ gramo de tejido), como se muestra a continuación:

Exposición a Radiaciones.

Observaciones	Rads
Sin síntomas	0 - 125
Síntomas reversibles	125 - 250 (hipoplasia)
Síntomas irreversibles	250 - 400 (aplasia)
Mutaciones espontaneas	5 - 150
50% mortalidad	500
100% mortalidad	700
Radiación cósmica	0.1 año
Radiación p. atómicas	0.0002 años
Radlografía de tórax	3 rads
Exposición max. permitida	5 años 5 Rad/año

El clorafenicol produce gran toxicidad provocando aplasia, este puede bloquear ó disminuir la síntesis de proteínas e inhiben la incorporación de C en los ribosomas de los reticulocitos y bloquea la fijación de RNA mensajero al ribosoma. En sangre disminuye la proteínasa que es mensajera y se observa vacuolización en sangre periférica debido a la alteración en las proteínas, se ha sugerido que la toxicidad del clorafenicol resulta de un trastorno en el metabolismo de la droga.

Otro tipo de productos que producen anemia aplásica ó hipoplasia son el fenol y difenoles, estos compuestos producen citólisis en los glóbulos rojos ocasionando hemólisis, leucopenia y daño a la célula madre CMM (células tallo).

5.2- MANIFESTACIONES CLINICAS.

Los pacientes con anemia aplásica presentan síntomas ocasionados por la disminución de los 3 elementos formes de la sangre, así que presentan la triada del síndrome anémico, síndrome febril y hemorrágico, esta triada será el común denominador de esta anemia.

Algunos mecanismos patogénéticos de anemia aplásica incluyen defectos primarios y secundarios en las células tallo, debido a una regulación anormal de células, factores humorales ó a deficiencia en el estroma celular hematopoyético, se puede mencionar que los agentes etiologicos de anemia aplásica son:

Clasificación Etiologica de Anemia Aplásica.

- 1.-Idiopática
- 2.-Secundaria a: Productos farmacológicos produciendo toxicidad
Radiación ionizante
Infecciones virales
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Otros
- 3.-Anemia hereditaria : Anemia de Fanconi
- 4.-Anemia aplásica pura : Adquirida
Congénita
- 5.-Anemia diseritropoyética congénita
- 6.-Anemia por falla renal crónica
- 7.-Mielopatías infiltrativas

El comienzo de esta anemia suele ser gradual, caracterizado por debilidad creciente y otros signos de anemia, como disnea de esfuerzo, palpitations y palidez, son raros la pérdida de peso y los sudores nocturnos, en algunos pacientes empieza bruscamente con debilidad intensa, fiebre y otros signos de infección y manifestaciones hemorrágicas, por examen físico lo más notable es la palidez de piel y mucosas, en ocasiones se presenta crecimiento de bazo, hígado y ganglios linfáticos.

En el caso de anemia aplásica pura crónica, los signos y síntomas que presentan estos pacientes ponen de manifiesto la gravedad de la anemia, la palidez, debilidad y anorexia son manifestaciones tempranas que se agravan progresivamente hasta llegar a la insuficiencia cardíaca congestiva con disnea y hepatoesplenomegalia, estos signos iniciales responden rápidamente a las transfusiones, a consecuencia

de estas se pueden producir cambios hepáticos por hemosiderosis postransfusional, hepatitis sérica y cirrosis cardiaca, asociada a todo este cuadro clínico se presentan otros como: estrabismo, anomalías óseas de los dedos ó de las costillas y otros más.

Estudios al respecto señalan que la interleucina I es un factor de crecimiento actuando en las células tallo hematopoyéticas multipotenciales, se ha determinado que la interleucina-I (IL-I) incrementa la activación de linfocitos T y B; Recientemente se ha demostrado que es un factor de crecimiento para las células tallo, por lo que los monocitos juegan un papel central en la regulación de la inmunidad y sistema hematopoyético, en pacientes con anemia aplásica existe una marcada disregulación inmunológica e incluye: 1) actividad celular natural disminuida, 2) incremento en la actividad supresora en la sangre periférica y 3) producción anormal de linfocina e incremento de IL-2 y γ interferon. En conclusión se determinó que la IL-I se incrementa en pacientes con tuberculosis y lepra y disminuye en procesos patológicos, lupus eritematoso y en pacientes con anemia aplásica y se incrementa la IL-2.

También se comprobó que alrededor del 50% de los pacientes con AA respondió a globulina anti-linfocito (GAT), ya que tiene actividad inmunosupresora, más recientemente se demuestra que la globulina anti-linfocito (GAL) es mitogénico e inmunestimulan-

te para células mononucleares de sangre periférica resultando en la liberación de factores de crecimiento hematopoyéticos.

Otras investigaciones determinan que la EPO es un factor importante en el manejo de anemia en pacientes con falla renal crónica, la anemia severa y secundaria a resistencia de EPO en estos pacientes es causada por anemia aplásica, y esta es asociada con desórdenes inmunes, terapia con drogas, etc.

La patogénesis de anemia aplásica es heterogénea y pobremente comprendida, se demuestra en pacientes con leucemia linfocítica crónica asociada a anemia aplásica, que la estimulación antigénica crónica del timo por transfusión sanguínea y hemodiálisis produzca una hiperplasia linfóide conduciendo a una anemia aplásica.

5.3- DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

Generalmente en todos los casos se encuentra anemia normocítica y normocrómica con una reticulocitopenia absoluta, las cifras de Hb oscilan entre 5 -9 g/dl, los índices hematológicos generalmente son normales, sin embargo algunos casos cursan con anemia moderadamente macrocítica, en estos padecimientos el recuento de reticulocitos es de valor indiscutible, ya que permiten establecer el grado de respuesta de la médula ósea ante la anemia aplásica, en cuanto a la cuenta de leucocitos estos estarán por debajo de 3000/ml.

El frotis de sangre periférica de estos pacientes manifiesta poca poliquilocitosis y denotará una linfocitosis aparente con neutropenia real y las células pueden verse ligeramente macrocíticas, con respecto a la cuenta de plaquetas sus valores son bajos y apoyan el diagnóstico, sobre todo en recuentos inferiores a 20,000/ml.

La muestra de médula obtenida por aspiración ó por biopsia quirúrgica, por lo general muestra disminución de la celularidad ó hipocelularidad con un cociente mieloide-eritroide elevado, las escasísimas células eritroblásticas restantes pueden presentar trastornos morfológicos nucleares y de maduración megaloblastoide, la secuencia morfológica de los estadios madurativos de la serie mieloide es normal e igual que la de los megacariocitos, en sangre periférica los leucocitos neutrófilos y linfocitos tienen características normales.

Los resultados de otros exámenes de laboratorio son útiles para el diagnóstico de esta anemia como son:

Hierro plasmático	- elevado
Hierro sérico	- elevado
Vit. B12 y folatos	- normales
Pruebas hepáticas funcionales	- normales
Electroforesis de proteínas	- normales

Estudios al respecto señalan y demuestran que

los niveles de eritropoyetina son significativamente altos en esta anemia, se observa que otros factores afectan la producción de EPO como es la hipoxia, se determina que los niveles altos de EPO pueden ser consecuencia de anomalías de citocinas; En adición, las citocinas pueden no solo interferir en la producción de EPO, sino también pueden contrarrestar los efectos de EPO en los niveles de progenitores eritroides, además de existir otros factores como mecanismos reguladores, sin embargo no hay evidencia de que la deficiencia de EPO contribuya a la patogénesis de anemia aplásica.

La distinción entre leucemia y A. aplásica puede establecerse por examen de médula ósea y un estudio cuidadoso de sangre periférica, la hiperplasia de la médula y la presencia de normoblastos anormales con aumento de paracromatina nuclear sugiere una preleucemia; La A. aplásica debe diferenciarse de la anemia perniciosa, que puede presentar una importante pancitopenia antes del tratamiento; El examen de médula ósea en AA suele ser hipocelular e identificación de tipo normoblástico.

5.4- TRATAMIENTO.

El medio más adecuado de tratamiento de la A. aplásica causada por medicamentos y productos químicos es la profilaxis, hay que efectuar recuentos sanguíneos regulares de los pacientes que están expuestos de alguna forma con estos productos farma-

cológicos y químicos que son de alto riesgo para producir AA.

Otra vía es intentar suplir los diversos elementos celulares mediante transfusiones, tratar de estimular la proliferación de células primitivas ó de producir hiperplasia de las células hematopoyéticas restantes.

Hace dos décadas, la supervivencia con hipoce-lularidad en los pacientes con esta patología era menor del 25%; recientemente los progresos en el trasplante de médula ósea tiene una supervivencia del 80% en la mayoría de los casos son familiares.

El pronóstico de pacientes con AA tiende a mejorar después del trasplante de médula ósea y tratamiento con globulina antilinfocito (GAL), el trasplante de médula es el tratamiento preferido en pacientes jóvenes con hermanos histocompatibles, pero esta aplicación está limitada por la deficiencia de adecuados donadores.

Se puede hacer un autotransplante, este se hace por citoféresis con ACD en el cual se le extraen tanto los leucocitos anormales y normales, se separan las dos poblaciones utilizando acpos monoclonales marcados y se aplica un campo eléctrico, en el cual se separan por fijación con los acpos monoclonales, los que no se fijan se les coloca CD 34 que es un marcador para células tallo a lo que se llama recuperación de células tallo; Una vez que se extraen los

leucocitos y se da inmunoterapia, queda el paciente inmunodeprimido y se introducen entonces las células tallo.

Tanto la GAT y GAL pueden actuar como agentes inmunoestimulatorios e indirectamente perfeccionar la función de la médula por inducción en la producción de factores de crecimiento de células linfoides, la proliferación de linfocitos con incremento en la producción de IL-2 es estimulada por GAL/GAT. La IL-2 promueve la proliferación de linfocitos T, produciendo factores de crecimiento hematopoyéticos así como IL-3 y factores de estimulación de colonias granulocitos/macrófagos, ambos estimulan la hematopoyesis en pacientes con AA; Un efecto adverso es una severa reacción anafiláctica en la administración de GAL/GAT, este tratamiento causa linfopenia, neutropenia y trombocitopenia por lo que la transfusión de plaquetas se usa como tratamiento profiláctico en el curso del tratamiento de GAL/GAT, se usan también el uso de corticosteroides.

Otro agente inmunosupresivo en algunos pacientes de AA es la ciclosporina A, esta inhibe la activación de linfocitos T y su proliferación, esta no es citotóxica, la ciclosporina A induce la activación de linfocitos CD4 y la producción de IL-2 y otras citoquinas.

El pronóstico de AA ha mejorado en los últimos años y el porcentaje de supervivencia es mayor, y es

mejor cuando el agente ofensor puede descubrirse ó suprimirse dando la posibilidad a la médula de recuperarse, el pronóstico es mejor en pacientes que sufren hipoplasia eritrocítica que en los que sufren pancitopenia, la mayor parte de estas anemias no responden a ningún tratamiento.

El curso clínico de la enfermedad es muy variable, algunos pacientes tienen un cuadro agudo con septicemia, fiebre, postración y hemorragia, por lo cual el pronóstico es muy malo.

Existen asociaciones entre algunas enfermedades y AA como son: Hemoglobinuria paroxística nocturna, leucemia mieloblástica aguda y otras.

COMENTARIO FINAL.

El tema tratado permite establecer el papel tan importante que juega el químico, en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento de entidades hematológicas que se presentan con relativa frecuencia en los pacientes que acuden a los servicios médicos, y que en no pocas ocasiones las entidades patológicas no son detectadas oportuna ó adecuadamente por lo que el manejo esta sujeto a posibles iatrogenias; que conducirán a problemas adicionales en la enfermedad del paciente. Se debe insistir en el diagnóstico clínico multidisciplinario, con objeto de precisar en lo que cabe la etiología de la enfermedad.

En el renglón de la hematología el panorama es promisorio para el químico clínico puesto que mucho de su participación se realiza por medio del microscopio óptico y este personaje cuenta con la formación y la sensibilidad para detectar aberraciones en parámetros tan objetivos como la cuantificación de hemoglobina ó de leucocitos sino que además las ciencias morfológicas es parte del quehacer cotidiano de este profesionista y como se ha citado, los hallazgos microscópicos de las anemias revisadas son

parte del diagnóstico inicial integral que orientará al clínico en la elección de pruebas confirmatorias ó recursos de gabinete que permitirán establecer el diagnóstico definitivo.

El químico debe tratar de integrar parte del equipo multidisciplinario de salud, lo cual lograra que se mantenga en constante superación académica enfrentándose a los retos de su profesión.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

-H. Begeman, J. Rastetter y W. Kaboth.(1974) Hematología Clínica, Barcelona, Ed. científico- medica.

-Williams J. Williams, E. Beutler y A. J. Ersley, Hematología, Ed. salvat, tomo 1, 2º edición.

-B.S. Leavell, O.A. Thorup, Jr.(1978) Hematología Clínica, México D.F., Ed. Interamericana.

-D. Harmerig Pittiglio, R.A. Sacher, Clinical hematology and fundamentals of hemostasis, Philadelphia, Ed. F.A. Davis company.

-R. Nieto Camacho (1995) Apuntes de hematología, México D.F., C.U.

-S.N. Wickramasinghe and S. Fida. "Bone Marrow Cells From Vitamin B12- and Folate- Deficient Patients Misincorporate Uracil Into DNA". Blood. London, England. Vol 83, No 6(March 15), 1994: pp 1656-61.

-R. Elison Hirsch. "Porphyrins and Hemoglobin". Seminars in Hematology. PHD, E.U.A., Vol 26, No 1, Jan. 1993: pp 47-53.

-H. Schrezenneier, A. Raghavachar, H. Helmpel and B. Kubanek. "Serum erythropoietin and serum transferrin receptor levels in aplastic anaemia". British Journal of Haematology. Ulm, Germany. Vol. 80 No 2, Oct. 1994: pp 286-94.

-M.B. Cattral, A.N. Langnas, R. Markin, D. Antonson, T. Heffrom, I. Fox, M.F. Sorrell and B. Shaw Jr. "Aplastic anemia after liver transplantation for fulminant liver failure". Hepatology. Nebraska, Canada, Vol. 20 No 4, Oct. 1994: pp 813-18.

-B. Varet, N. Casadevall, C. Lacombe, P. Naveaux." Erythropoietin physiology and clinical experience". Seminars in Hematology. Paris, France. Vol. 27, No 3, Jul. 1990: pp 25-31.

-D.L. Porter and M.A. Goldberg. "Physiology of erythropoietin production". Seminars in Hematology. Boston, E.U.A. Vol. 31, No 2, Apr., 1994: pp 112-21.

-P.C. Farley, J. Foland. "Iron deficiency anemia". Postgraduate Medicine. Tx, E.U.A. Vol. 87, No 2, Feb. 1990: pp 89-102.

-C.G. Fraser, S.P. Wilkinson, R.G. Neville, J. Knox, J.F. King, R.S. MacWalter. "Biologic variation of common hematologic laboratory quantities in the

elderly". Am. J. Clin. Pathology. Scotland, England.
Vol. 92, No 4, Oct. 1989: pp 465-70.

-D.P. Snower, and S.C. Well. " Changing etiology of
macrocytosis". Am. J. Clin. Pathology. PhD, E.U.A.,
Vol. 99, No 1, Jan., 1993: pp 57- 61.

-M.C. Gratwohl, B. Speck. " Management of aplastic
anemia". Postgrad Medicine, Switzerland. Vol. 46,
No 4, Apr. 1961: pp 193- 97.

-M. Björkholm. "Aplastic anaemia: pathogenetic mecha-
nisms and treatment with special reference to immuno-
modulation". Journal of Internal Medicine, Stock-
holm, Sweden. Vol. 231, No 6, Jun. 1992: pp 575-81.

-P. Gascon, G. Scala. "Decreased interleukin-I pro-
duction in aplastic anemia", The American journal of
medicine, Washington, E.U.A. Vol. 85, Nov. 1988: pp
668- 74.

-Maria Diez-Ewald. "Anemia y terapeutica con hierro".
Investigación Clínica, Venezuela, Vol. 33, No 4,
1992: pp 135- 36.

-E.R. Burns, S.N. Goldberg, C. Lawrence, and B.Wenz.
"Clinical utility of serum test for iron deficiency
in hospitalized patients". Am. J. Clin. Pathology.

N.Y., E.U.A., Vol. 93, No 2, Feb. 1990: pp 240- 44.

-B.A.Warner, and D.M. Reardon. " A field evaluation of the coulter STKS". Am. J. Clin. Pathology. Cambridge, England., Vol. 95, No 2, Feb. 1991: pp 207-17.