



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

"ACTUALIZACION DE LAS HIPOPLASIAS MEDULARES"

LA BIBLIOTECA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
LAURA DEL CARMEN PAEZ CABRERA

ASESOR: Q.F.B. IDALIA AVILA MIYAZAWA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

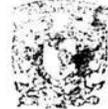


UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Actualización de las Hipoplasias Medulares".

que presenta la pasante: Laura del Carmen Páez Cabrera
con número de cuenta: 9756111-4 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 2 de Julio de 2003.

PRESIDENTE Q.F.B. Idalia Avila Miyazawa

VOCAL M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

SECRETARIO Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda

PRIMER SUPLENTE Dr. Francisco López Mejía

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Gabriela Escalante Reynoso

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por darme la oportunidad de concluir uno de los anhelos más grandes de mi vida, por la bendición que me brindaste a lo larga de este camino que me condujo a ser lo que soy y estar donde estoy. GRACIAS.

A MIS PADRES.

Al ser más maravillosa que he tenido, por todos y cada uno de los momentos más hermosos que brindaste en mi niñez; fuiste uno de los impulsos que día con día me motivaba a seguir adelante en mi camino a pesar de los obstáculos que se me presentaban, gracias por la protección y bendición que siempre me has brindado desde que te fuiste de nuestras vidas, y aunque físicamente no estás aquí siempre te llevo en mi mente y en mi corazón. Dedico este trabajo en tu memoria, papá.

A ti madre por tus sacrificios y esfuerzos, por haber dado la mayor parte de tu vida y de tu felicidad a cambio de mis sonrisas y alegrías, por que siempre has procurado lo mejor para mi y cumplido mis caprichos; haber estado siempre a mi lado en este gran camino de lucha y superación que he recorrido, por que gracias a tu confianza, cariño y amor he podido vencer todos los obstáculos que la vida me ha presentado, llegando hasta donde estoy. No tengo más palabras para agradecer todo lo que has hecho por mí, sólo me resta decirte que te dedico este triunfo con cariño, admiración y respeto.

Los quiero mucho.

A MI HERMANO CARLOS.

Gracias por estar siempre conmigo, apoyándome y motivándome a seguir siempre adelante. Por los buenos, malos, divertidos y tristes momentos que hemos pasado juntos, esperando que pronto llegues a compartir con nosotros la alegría que hoy siento .Dios te bendiga siempre.

A LA FAMILIA PAEZ Y A LA FAMILIA CABRERA.

Una vez que he concluido con mi carrera, me he dado cuenta que lo he logrado a través de grandes esfuerzos y sacrificios en los que ustedes siempre estuvieron a mi lado, sé que sin su apoyo, cariño y comprensión me hubiese sido difícil concluir con esta meta que me propuse.

Gracias a todos y cada uno de los miembros que forman a ambas familias, por estar siempre al cuidado de mis actos y apoyándome cuando más lo he necesitado.

A MIS AMIGOS DE SIEMPRE.

Celia, Rocío, Eva, Elizabeth; Miguel Ángel e Ivon por las lecciones de vida que juntos hemos aprendido, por su compañía y paciencia en todos los buenos y malos momentos que vivimos.

Q.F.B. Idalia Ávila Miyazawa.

Por la confianza, paciencia y el tiempo dedicado en la realización de este trabajo, con el cual culmino uno de los anhelos de mi vida. GRACIAS.

A todas aquéllas personas que de alguna u otras forma contribuyeron conmigo para alcanzar la gran meta de mi vida: Gracias.

INDICE

	HOJA
I-	INTRODUCCION. 4
II.-	OBJETIVOS. 7
III.-	GENERALIDADES DE LA MÉDULA ÓSEA. 8
III.1.	Hematopoyesis. 11
III.1.1.	Estroma. 12
III.1.2.	Factores de crecimiento. 13
III.2.	Células madre (stem cell). 15
III.3.	Sistemas de compartimientos. 16
III.3.1.	Compartimiento pluripotencial. 17
III.3.2.	Compartimiento bipotencial. 18
III.3.3.	Compartimiento unipotencial. 19
III.3.4.	Compartimiento terminal. 21
III.4.	Regulación de la hematopoyesis. 22
III.4.1.	Reguladores de la producción hematopoyética. 23
III.4.1.1.	Factores que actúan sobre una línea específica. 25
III.4.1.2.	Factores multilinaje. 27
III.4.1.3.	Factores sinérgicos. 28
III.4.1.4.	Factores que actúan indirectamente. 30
III.4.1.5.	Factores inhibidores. 31
III.4.2.	Regulación de la eritropoyesis. 34
III.4.3.	Regulación de la granulopoyesis. 37
III.4.4.	Regulación de la trombopoyesis. 40
III.4.5.	Regulación de la linfopoyesis. 43
III.4.6.	Marcadores de membrana. 56
IV.	MECANISMOS ETIOLÓGICOS DE LA HIPOPLASIA. 60
IV.1.	Generalidades de la enfermedad. 60
IV.2.	Etiología y clasificación. 61
IV. 2 1.	Hipoplasia medular adquirida. 61
IV. 2.2.	Hipoplasia medular constitucional. 82
V.-	FISIOPATOLOGIA. 84
V. 1.	Defectos del Estroma de la Médula Ósea. 84
V. 2.	Supresión inmunitaria. 85
V. 3.	Deficiencias en los Factores de Crecimiento. 86
V. 4.	Células Progenitoras Anormales o Deficientes. 87
V. 5.	Proceso Fisiopatológico. 87
V. 6.	Signos y síntomas. 88

VI.-	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.	90
VI. 1.	Datos de laboratorio (sangre periférica).-.	90
VI. 2.	Médula ósea.	92
VI. 2.1.	Aspirado y biopsia medulares.	94
VI. 3.-.	Otros datos de laboratorio.	102
VI. 4.-.	Diagnóstico diferencial.	103
VI. 4.1.	Anemia mieloptísica.	104
VI. 4.2.	Síndromes mielodisplásicos.	104
VI. 4.3.	Anemia diseritropoyética congénita.	105
VI. 4.4.	Hiperesplenismo.	105
VI. 4.5.	Hemoglobinuria paroxística nocturna.	105
VI. 4.5.1.	Prueba de hemólisis de la sacarosa.	106
VI. 4.5.2.	Prueba de Ham's.	106
VII.-	TRATAMIENTO.	107
VII. 1.	Casos leves de hipoplasia medular.	107
VII. 2.	Casos severos de hipoplasia medular.	108
VII. 3.	Recomendaciones para lograr un exitoso tratamiento.	109
VII. 4.	Factores de crecimiento.	110
VII. 4.1.	Factores de estimulación granulocítica y monocítica.	111
VII. 4.2.	Eritropoyetina.	111
VII. 5.	Andrógenos.	113
VII. 5.1.	Andrógenos y tratamiento en la hipoplasia medular.	114
VII. 5.2.	Compuestos más empleados.	115
VII. 6.	Inmunosupresores.	115
VII. 6.1.	Globulina antilinfocito.	115
VII. 6.2.	Globulina antitimocito.	116
VII. 6.3.	Ciclosporina.	116
VII. 6.4.	Combinación de inmunosupresores.	117
VII. 6.5.	Metilprednisolona.	118
VII. 7	Tratamiento específico: trasplante de médula ósea.	118
VII. 7.1.	Trasplante de médula ósea en hipoplasia medular severa.	122
VII. 7.2.	Trasplante de médula ósea y anemia de Fanconi.	123
VIII.-	IMPORTANCIA DE LOS PROCESOS DE PREVENCIÓN.	126
VIII. 1	Incidencia y Pronóstico	128
IX.-	PERSPECTIVAS.	129
IX. 1	Diagnóstico: Resonancia Magnética.	129
IX. 2	Tratamiento: Trasplante de células de cordón umbilical.	132
X.-	RESUMEN.	136
XI.	GLOSARIO.	139
XII.	BIBLIOGRAFIA.	142

ABREVIATURAS

ADN o DNA=	ácido desoxirribonucleico.
ARN o RNA=	ácido ribonucleico.
Bas=	basófilo.
BFU=	unidad formadora de brotes.
CD=	cluster of differentiation.
CFM=	ciclosfosfamida.
Cs=	ciclosporina.
CSF=	factor estimulante de colonias.
CTH=	célula totipotencial hematopoyética.
dl=	decilitro.
E=	eritrocito.
Eo=	eosinófilo.
EPO=	Eritropoyetina.
Fc=	fracción cristalizable.
GAL=	globulina antilinfocitos.
GAT=	globulina antitimocitos.
GvHD=	enfermedad de injerto contra huésped.
Hb=	hemoglobina.
He =	hematoxilina y eosina.
HLA=	antígenos leucocitarios humanos.
Ht=	hematocrito.
ICT=	irradiación corporal total.
IFNs=	interferones.
Ig=	inmunoglobulina.
INT=	irradiación nodal total.
Kda=	kilodaltons.
L=	linfoide o linfocito.
LB=	Linfocito B.
LIF=	factor inhibidor de leucemias.
LLA=	leucemia linfoide aguda.
LMA=	leucemia mieloide aguda.
LMA=	leucemia mieioide aguda.
LMC=	leucemia mieloide crónica.
LT=	linfocito T.
M=	monocito.
MHC=	complejo principal de histocompatibilidad.
Mk o Meg=	megacariocito.
N=	neutrófilo.
TGF=	factor de crecimiento de transformación.
TMO=	trasplante de médula ósea.
TPO=	trombopoyetina.
µg=	microgramos.
µl=	microlitros.

I. - INTRODUCCION

En 1888, Ehrlich describió, por primera vez, un caso de anemia grave, leucopenia y hemorragias, sin embargo, se acredita a Chauffard acuñar, 16 años después, el término anemia aplásica para describir un cuadro clínico hematológico grave, de evolución aguda, subaguda o crónica, que se manifiesta por una disminución importante del número norma Desde entonces el término se ha empleado sin mucha precisión, ya que hace referencia a la ausencia total de la médula ósea, situación incompatible con la vida; ahora bien describirlo bajo la terminología de anemia hipoplásica es también estrictamente incorrecto, pues en este padecimiento hay, además de anemia, otras citopenias en sangre periférica, por lo que se considera el término de Hipoplasia Medular el más correcto, preciso y apropiado para referirse a esta entidad. (8,12, 90)

En general en la Hipoplasia Medular hay una disminución absoluta del tejido hematopoyético en médula ósea, la célula progenitora pluripotencial y su medio ambiente están defectuosos dando lugar a pancitopenia (disminución de las tres líneas celulares hematopoyéticas) con células sanguíneas intrínsecamente normales y con tiempos de supervivencia normales. (1, 2,30)

Antes del decenio de 1930, el examen de médula ósea sólo se practicaba durante la autopsia, de ordinario se encontraba que los pacientes con pancitopenia habían tenido médulas óseas hipocelulares, al realizárselas, como resultado de este descubrimiento, el hallazgo hemático de pancitopenia en pacientes vivos conducía automáticamente a un diagnóstico de Hipoplasia Medular. Sin embargo, después de varios estudios, actualmente se le considera como una de las posibles causas de pancitopenia en sangre periférica, reservándose dicho término para describir los casos de pancitopenia vinculados con una médula ósea hipocelular, excluyendo los fallos medulares derivados de una invasión de células malignas (leucemias, macroglobulemia, metástasis de neoplasias epiteliales, etc.), de una mielofibrosis o de las denominadas anemias refractarias adquiridas. (21,22)

Este padecimiento es raro, aun que se encuentra con mayor frecuencia ahora de lo que se presentaba a principios del siglo XX, debido a la gran cantidad de agentes tóxicos industriales y terapéuticos a que está sometida gran parte de la población. Nuestro país forma parte del grupo de naciones con mayor incidencia de esta enfermedad, teniendo en cuenta la elevada incidencia encontrada en los diferentes hospitales pediátricos del país en los que se investiga específicamente este problema. (50)

Se conocen diversas causas de la Hipoplasia Medular; la lesión directa de la célula madre puede deberse a agentes como las radiaciones, quimioterapia, toxinas o fármacos, aunque cerca del 50% de los casos no se vinculan con laguna causa (Hipoplasia Medula Idiopática).

Nunca se debe establecer el diagnóstico de Hipoplasia Medular sólo mediante los resultados de un aspirado de médula ósea y de sangre periférica, se tendrá que valorar adecuadamente la celularidad de la médula ósea y cuantificar la proporción remanente a través de una biopsia de hueso imprescindible.

En cuanto al tratamiento se han evaluado diversos protocolos, con los que se ha llegado a la conclusión de que en las formas graves el método terapéutico ideal es el trasplante alogénico de médula ósea. En la actualidad se siguen realizando protocolos de investigación terapéutica, debido a que a que sólo 30% de los receptores tiene donante, razón por la cual estos estudios se~ están basando en el empleo de tratamiento alternativos con drogas inmuno supresoras previos al trasplante para disminuir la incidencia de rechazo del injerto, principal problemática ante este tratamiento. (70,90)

Como se ha visto, los métodos de diagnóstico y tratamiento presentan cierto grado de complejidad, y debido a que nuestro país es uno de los de mayor incidencia, fue de mi interés llevar a cabo una investigación bibliohemerográfica para presentar este trabajo en el que expongo de manera actualizada los principales mecanismos

etiológicos, los *métodos* de diagnóstico y tratamiento, la importancia de los procesos de prevención, así como perspectivas para el diagnóstico y tratamiento de la Hipoplasia Medular.

II.- OBJETIVOS

1.- Objetivo General.

Estudiar las características funcionales de la médula ósea, así como los principales mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos de la hipoplasia medular, a través de una revisión bibliohemerográfica para entender las manifestaciones clínicas y la expresividad hematológica de dicha enfermedad y con ello establecer un diagnóstico, tratamiento y prevención adecuados.

2.- Objetivos Particulares

- × Actualizar los métodos de diagnóstico para la detección de la hipoplasia medular.
- × Conocer los parámetros diagnósticos que se deben seguir al evaluar a personas con posible hipoplasia medular, para hacer un diagnóstico diferencial correcto.
- × Actualizar los métodos de tratamiento, de tal manera que con ellos sea posible proponer otras formas de terapia.
- × Destacar las estrategias para la prevención de los tipos adquiridos de hipoplasia medular.

III.- GENERALIDADES DE LA MÉDULA ÓSEA

El tejido productor de sangre localizado entre las trabéculas del hueso esponjosos se conoce como médula ósea. Este tejido hematopoyético tiene un peso aproximado en el adulto, calculado en estudios de necropsia, de 3.4% a 5.9% (1,500-3,000 gramos) del peso corporal total. Su distribución en el adulto se limita al esqueleto axial y a los extremos proximales de huesos largos.(1,2) La médula ósea está dividida en dos tipos principales:

- La hematopoyética activa (médula roja) con un peso aproximado de 1000 g, distribuida en pelvis (34%), cráneo y mandíbula (13%), esternón y costillas (10%), húmero y escápulas (8%) y fémur (4%), constituida por células hematopoyéticas en abundancia, entre células adiposas y tejido conectivo.
- La médula grasa o amarilla, sin actividad hematopoyética, compuesta por células adiposas y tejido conectivo de sosten.

La médula ósea hematopoyética así como la grasa derivan de células reticulares éstas forman el armazón o estroma de la médula ósea, entre cuyas mallas radican las células hamatopoyéticos cuando la médula es la roja parenquimatosa. La médula ósea está compuesta de:

- 1) Endosito. Encargado de la formación osteoblástica (endostal) y osteoclástica (capaz de originar policarpios).
- 2) Tejido adiposo. De células hinchadas por la abundante grasa de su protoplasma, que desplaza excéntricamente al núcleo.
- 3) Tejido reticular. Este tejido reviste al endostal y forma la armazón estromática de la médula ósea.

Desde el punto de vista estructural, se compone de células hematopoyéticas alojadas en una trama de vasos y células fibroblásticas ramificadas.

***El parénquima mieloide.** Es la estructura directamente responsable de la hematopoyesis en el adulto. Formado por los tres sistemas sanguíneos, se reparte homogéneamente por los diversos huesos que contienen médula roja, reaccionando de un modo unitario.

*** Citología medular general.** En la médula se producen diariamente unos 900 millones de hematíes, y leucocitos en proporción menor. Las células de la médula ósea roja normal se clasifican en los siguientes grupos:

a) Reticulares (plasmáticas, indiferenciadas, linfoides, adiposas, histiocitarias y macrófagos).

b) Blancas granulocitopoyéticas (mieloblastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos y granulocitos en banda o segmentados, neutrófilos, eosinófilos y basófilos).

c) Rojas eritropoyéticas (proeritroblastos, eritroblastos basófilos, policromáticos y ortocromáticos).

d) Megacariocitos trombocitopoyéticos (plaquetas).

En el recién nacido, casi todas las cavidades medulares están compuestas de médula roja, pero en el adulto la médula de los huesos largos se vuelve amarilla, con excepción de pequeñas regiones en las cabezas del húmero y fémur. (3,4).

Como ya se mencionó, una de las funciones de la médula ósea roja es la producción de células sanguíneas, llevada a cabo en la porción extravascular de la

médula, la cual se separa de los amplios senos venosos (compartimiento intravascular de la médula ósea) por una sola capa de células endoteliales, que se acompaña de modo intermitente por una membrana basal discontinua y células adventicias adyacentes, dicha capa representa el lugar donde se efectúa la emigración transluminal de las células sanguíneas maduras o en fase de maduración. Otra función que lleva a cabo la médula roja es la endocítica, realizada en la capa de células endoteliales. Fig. III.1.1) (2)

El riego vascular de la médula ósea se realiza por una arteria nutrie y una vena central, que entran al hueso por los agujeros óseos y una vena central. La arteria nutrie se ramifica y enrolla alrededor de la vena central longitudinal, la cual se extiende en la cavidad medular. Las arteriolas irradian al exterior del endostio dando origen a los lechos endostiales de senos interconectados. Los senos están revestidos de células endoteliales, las que están interrumpidas por numerosos espacios celulares a través de los cuales la luz sinusal está en contacto directo con el parénquima medular. Los senos drenan a vénulas recolectoras que se abren a conductos venosos más anchos que terminan en la vena central. La médula hematopoyética activa, es adyacente al endostio, mientras que la médula amarilla ocupa la cavidad central y rodea a los vasos sanguíneos. (4)

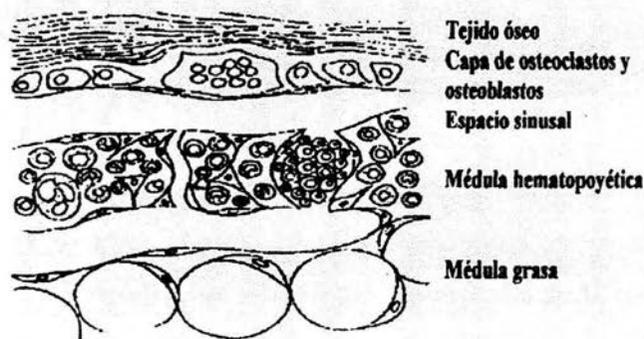


Fig. III.1.1-Estructura de la médula ósea.(2)

Las células maduras deben tener la propiedad de deformarse de modo que puedan pasar a través de los estrechos espacios del revestimiento sinusoidal. (3)

Hay que tener en cuenta que la celularidad normal de la médula ósea puede llegar a alterarse por ciertos estados patológicos, es decir, la médula roja normal es capaz de responder a estímulos, incrementando su actividad a varias veces la normal, volviéndose hiperplásica y reemplazando porciones de médula grasa, o puede volverse hipoplásica debido a la acción de factores ambientales, como son las sustancias químicas y toxinas, además del tipo de hipoplasia determinada genéticamente. (21)

III.1.- HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis (del griego hemo =sangre y poiesis =producción) se define como la serie de fenómenos que se inician a nivel unicelular con la autoduplicación, seguidos de la diferenciación y maduración, culminando con la producción de elementos formes sanguíneos funcionales. (1) Todas las células sanguíneas proceden de una célula madre totipotencial, con capacidad de proliferación, diferenciación y autorenovación.

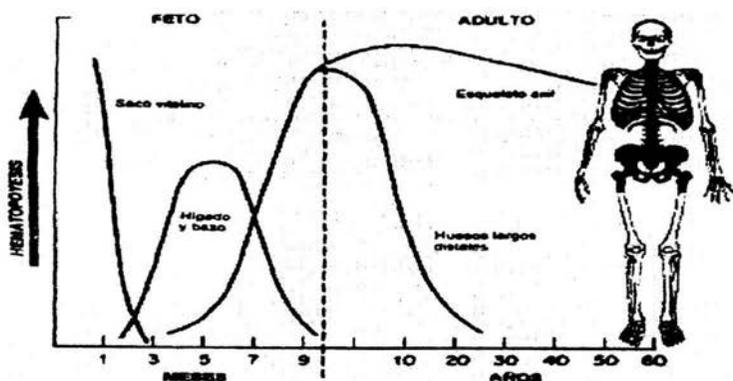


Fig.III.1.2- Esquemización del proceso hematopoyético desde el nacimiento hasta la edad adulta. (8).

Durante las primeras semanas embrionarias, la hematopoyesis se establece en el mesénquima del saco vitelino; a partir del tercer mes hasta el séptimo de embarazo, las células madre migran, primero al hígado fetal y después al bazo, donde continúa el proceso. En el séptimo mas la hematopoyesis va disminuyendo en el hígado y bazo, hasta que desaparece para la época del nacimiento, donde va adquiriendo importancia el papel de la médula ósea.(Fig., III.1.2) (3,8). La producción diaria de eritrocitos, plaquetas y granulocitos en un adulto normal es de aproximadamente 3×10^9 , 2.5×10^9 por kilogramo de peso corporal, respectivamente. Este nivel de producción se ajusta a las necesidades de cada individuo y puede variar desde casi cero hasta muchas veces la normal. La hematopoyesis se mantiene durante toda la vida del individuo, de modo que el número de células nuevas equilibra al de células que se pierden o mueren.(7,8)

III.1.1.- ESTROMA.

Como se puede ver, tanto en el linaje linfoide como en el mieloide, los progenitores quedan comprometidos a seguir una determinada ruta de diferenciación; ello se debe a que adquieren la capacidad de responder a determinados factores de crecimiento. En la médula ósea adulta, las células de la línea hematopoyética van madurando y diferenciándose en el interior de un estroma cuya matriz suministra un microambiente adecuado para el crecimiento celular.(6)

Dicho microambiente, mejor conocido como microambiente hematopoyético inductivo (MIH) se define, básicamente por su función, como un complejo heterogéneo de células y sus respectivos productos, necesarios para mantener y regular el crecimiento de la célula totipotencial (stem cell). Este complejo funcional está integrado por células endoteliales y adventiciales de las sinusoides, monocitos y macrófagos medulares, fibroblastos, mastocitos y adipocitos, fibras colagénicas, natural Killer y por los factores de crecimiento, (9,10)

Diversas pruebas experimentales sugieren que el estroma instruye a la célula madre totipotencial para que ésta se diferencie hacia la línea mieloide o hacia la línea linfoide.

En la actualidad se ha establecido que tanto las células estromales como las hematopoyéticas tienen un precursor común, que es la célula madre totipotencial. (12)

III.1.2. FACTORES DE CRECIMIENTO.

Todas las células hematopoyéticas requieren factores de crecimiento o citocinas para la supervivencia, multiplicación, diferenciación y maduración. Estos factores de crecimiento se dividen en tres tipos principales:

- × Factores Estimuladores de Formación de Colonias (CSF).
- × Interleucinas (IL).
- × Factores Inhibidores de la Hematopoyesis.

Hasta hoy, son por lo menos 18 las citocinas de crecimiento celular caracterizadas bioquímicamente y donadas a través de copias complementarias de ADN, *cuyas* características generales incluyen: estructura glucoproteica, actividad *in vitro* e *in vivo*

¿a bajas concentraciones, son producidas por diferentes tipos de células, regulan más de una línea celular generalmente, muestran efecto sinérgico con otros factores de crecimiento, con frecuencia actúan en la contraparte neoplásica de las células normales. (Tabla III. 1) (2)

CELULA BLANCO	FACTOR DE CRECIMIENTO
UFC-BL, UFC-LM	LK, IL-1, IL-3, IL-6, IL-11
UFC-GEMN	LK, CSF-GM, IL-3IL-4IL-9
UFC-L	LK
UFC-GM	LK, CSF-G, CSF-GM, IL-4IL-9
UFB-E	LK, EPO, IL-3IL-9
UFC-E	LK, EPO, IL-3, IL-4
UFC-M	LK, CSF-GM, CSF-M, IL-6
UFC-G	LK, CSF-G, CSF-GM, CSF-M, IL-6, IL-9
UFB-Meg	LK, TPO, IL-3 IL-6IL-11
UFC-Meg	LK, TPO, IL-3, IL-4, IL-6, IL-11
UFC-Bas	LK, IL-10, IL-11
UFC-Eo	CSF-GM, IL-5
UFC-LB	LK, IL-2, IL-4
UFC-LT	LK, IL-2, IL-7
Proeritroblasto	EPO
Linfoblasto B	IL-2, IL-4
Linfoblasto T	IL-2, IL-7
Monocito/Macrófago	CSF-G, CSF-M, IL-1, IL-7
Neutrófilo	CSF-G, CSF-GM, IL-1, IL-8
Basófilo/mastocito	LK, CSF-GM, IL-4, IL-11
Plaqueta	TPO
Eosinófilo	CSF-GM, IL-5
Linfocito B/célula plasmática	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13
Linfocito T	IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13

Tabla III.1.-Acción de los Factores de Crecimiento en Progenitores Hematopoyéticos y Células Sanguíneas. (1). UFC = unidad formadora de colonias; UFB = unidad formadora de brotes; BL = blastos; LM linfoide-mieloide; GEMN granulocitos, eritrocitos, monocitos, megacariocitos; L = linfoide; GM granuicito, monocitos; E = eritroide; M = monocito; G = granulocito; Meg megacariocitos; Bas= basófilo; Eo= Eosinófilo; LB = linfocito B; LI linfocito 1; LK ligando c-kit; IL = interleucina; CSF = factor estimulador de colonias; TPO = trombopoyetina; EPO = eritropoyetina.

De todos los factores de crecimiento, la eritropoyetina (hormona glucoproteica producida por el riñón) es el factor de crecimiento hematopoyético más estudiado, cuya producción está mediada por la tensión de oxígeno tisular. (11)

De las interleucinas, la IL-3 es la más investigada hoy en día por su capacidad de estimular múltiples líneas celulares (Tabla 111.1) y la de síntesis de inmunoglobulinas. (4)

Hasta ahora se ha mencionado la función estimuladora de los diversos factores de crecimiento, sin embargo, hay que mencionar que todo sistema biológico, incluyendo la hematopoyesis, se encuentra regulado por señales positivas y negativas. En la Tabla 111.2 se muestra, de manera resumida, la función inhibidora de algunos factores.

MOLÉCULA	CELULA BLANCO
Factor transformador de crecimiento b.	UFC-BL; UFB-E
Ferritina subunidad H	UFC-GEMM; UFB-E; UFC-GM
Interferón a	UFC-GEMM; UFB-E; UFC-GM
Factor de necrosis tumoral	UFC-GEMM; UFB-E; UFC-GM
Prostaglandina E1, E2	UFC-GM; UFC-G; UFC-M
Inhibina	UFC-GEMM; UFB-E; UFC-E
Lactoferrina	UFC-GM; UFC-G
Proteína inflamatoria macrofágica 1 a, 2 a	UFC-GEMM; UFB-E; UFC-GM

Tabla III.2.- Factores inhibidores de la hematopoyesis. (14)

III.2. - CELULAS MADRE (STEM CELL).

Diariamente muere un número importante de células en cada uno de los sistemas celulares sanguíneos. Aun así, el número normal de las mismas dentro del organismo adulto permanece hasta cierto grado constante. Por lo tanto resulta obvio que unas células reemplacen a otras, lo que ocurre gracias al sistema de células madre.(14)

Las células madre son células en estado semilátente, cuyas características funcionales principales son su capacidad de autoduplicación (autorenovación) y de diferenciación. (12)

El proceso de mitosis es el mecanismo de producción de células nuevas, es decir, se duplica la cantidad de ADN y de algunos componentes para que se generen dos células hijas idénticas a la célula madre original. Estas células hijas deben de ser capaces de madurar y conservar todas las características de la célula que les dio origen, incluso la de reproducirse de nuevo.(13)

En cultivos, empleando células humanas de cordón umbilical, se ha establecido que el tiempo de autoduplicación de la célula madre es de aproximadamente 65 horas, que posee un solo núcleo y capacidad migratoria. Mediante técnicas de concentración celular y estudios de ultraestructura e inmunología se han identificado como linfocitos de pequeño tamaño, que pueden expresar antígenos HLA-DR, CD33, CD34 (principal marcador antigénico de las células madre).(15)

Aunque la célula madre no es fácil de identificar en un frotis de la médula, su presencia puede demostrarse en forma experimental por sus características de crecimiento en sistemas de cultivo celulares.(3)

El compartimiento de células madre tiene carácter de autosuficiencia: en condiciones normales, por cada célula que madura y abandona el compartimiento se dividirá otra célula semejante que conservará el compartimiento de tamaño normal.

Ahora bien, la diferenciación se considera como la secuencia de hechos genéticos que permiten sintetizar productos específicos, los que le confieren potencialidad para determinada función. La maduración es la secuencia de fenómenos bioquímicos y morfológicos iniciados por la diferenciación y que confieren capacidad funcional a la célula. (2)

En los adultos, la célula madre más primitiva es totipotencial, pues da origen a todas las células sanguíneas mientras que su progenie es al mismo tiempo pluripotencial para los sistemas linfóide y mieloide. (3)

III.3.-SISTEMA DE COMPARTIMIENTOS.

Este Sistema consiste básicamente en una serie compleja de 4 compartimientos entrelazados, cada uno de los cuales representa un grado progresivo de diferenciación, donde se relacionan unos con otros como precursores y progenie. Estos compartimientos integran la hematopoyesis de una manera general. (1)

III.3.1 .-COMPARTIMIENTO PLURIPOTENCIAL.

Dentro de este sistema se encuentran aquellas células que aún no eligen un linaje determinado: la célula madre totipotencial y las células que se comprometen adquiriendo capacidad para diferenciarse hacia una línea celular hematopoyética definida, ya sea mieloide o linfoide.

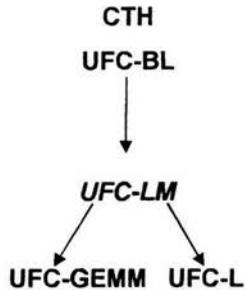
Cultivos de células de médula ósea humana en agar en presencia de factores de crecimiento y en óptimas condiciones revelan la existencia de la UFC linfoidemieloide, pues una vez hecha la disección y caracterización de los agregados celulares (colonias)

Se encontró que algunos, los menos, contienen todo tipo de precursores hematopoyéticos incluyendo linfocitos, mientras que otros, en mayor cuantía, están formados por precursores: granulocíticos, eritroides, monocitos y megacariocitos.

El primero corresponde a la UFC linfoide-mieloide y el segundo tipo de colonia representa la descendencia de la primera, es decir, a la UFC-GEMM (célula pluripotencial mieloide).

La frecuencia de aparición de UFC linfoide es baja en los cultivos, pero gracias al empleo de isoenzimas A y B de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa se concluye que la UFC-L descende de la UFC-LM; ésta a su vez da origen a la UFC-LB y UIFC-LT.(4) (Esquema 111.3.1.1)

La UFC-LM y la UFC-GEMM, al igual que su antecesor se autoduplican, tienen capacidad migratoria, expresan antígeno CD34 y HLA-DR, además la UIFC43EMM es reconocida por anticuerpos monoclonales anti-CD33 y anti-CD 13. (11)



ESQUEMA III.3.1.1-REPRESENTACION DEL COMPARTIMIENTO PLURIPOTENCIAL.

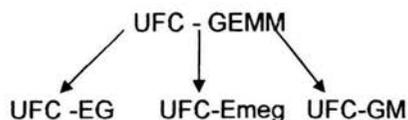
La CTH, identificada en cultivo por la UFC blastos (BL) y las células que se comprometen y se diferencian hacia una línea celular definida. CTH= célula totipotencial hematopoyética; UFC= unidad formadora de colonias; LM= linfoidemmieloide; GEMM= granulocitos, eritrocitos, megacariocitos, monocitos; L=linfoide. (14)

La UFC-BL y la UFC-LM se consideran como células irrestrictas, pues aún no eligen un linaje determinado, mientras que su progenie, la UFC-GEMM y la UFC-L representan el compartimiento restringido.(12)

III.3.2.-COMPARTIMIENTO BIPOTENCIAL.

Pluznik y Sachs, en 1965 fueron los primeros en cultivar con éxito células de médula ósea. Empleando el sistema de cultivo en agar de Pike y Robinson, las colonias identificadas alrededor del día 7 estaban constituidas principalmente por una mezcla de granulocitos y monocitos, lo que indicó la presencia de un progenitor hematopoyético bipotencial, la UFC-GM. (14)(Ver esquema III.3.2.1)

En otros cultivos de células de médula ósea se encontró una alta frecuencia de colonias mixtas, constituidas por células eritroides-megacariocíticas y eritroidesgranulocíticas, lo que sugiere la existencia de precursores bipotenciales como la UFC-EMeg y la UFC-EG,(12)



ESQUEMA III.3.2.1.-COMPARTIMIENTO BIPOTENCIAL. EG= eritrocitos y granulocitos; Emeg= eritrocitos y megacariocitos; GM= granulocitos y monocitos. (14)

III.3.3.-COMPARTIMIENTO UNIPOTENCIAL.

Compartimiento formado por células irreconocibles morfológicamente, identificadas sólo por su capacidad para formar colonias en cultivo (células progenitoras) y por células con características morfológicas definidas (células precursoras). (22)

CELULAS PROGENITORAS. En la ontogenia eritropoyética la unidad formadora de brotes eritroides (UFB-E) antecede a la UFC-E; ambas tienen como progenitores comunes inmediatos a la UFC-EMeg y la UFC-EG.(14) (Ver esquema III.3.3.1)

Al igual que la CTH y la UFC-GEMM, la UFC-E y la UFC~E circulan en sangre. Entre 13 y 15 es el número de divisiones celulares que realizan los progenitores eritroides antes de alcanzar el primer estadio de maduración morfológicamente reconocible, el proeritroblasto. (14)

Las células progenitoras que dan origen a la UFC-G y a la UFC-M descienden de un precursor bipotencial común inmediato, la UFC-GM. Es posible que algunas UFC-G. se originen del precursor bipotencial UFC-EG. Estas colonias al igual que la UFC-GM están en circulación.

Evidencias clínicas como la eosinofilia y el incremento del número de basófilos sanguíneos en ausencia de un aumento de neutrófilos y monolitos.

Y el dato experimental de la presencia en cultivo de colonias puramente eosinofílicas y de otras constituidas únicamente por basófilos, apoyan el origen unipotencial de los eosinófilos. (16)

La UFC-GEMM, así mismo, da origen a la UFB-Meg y a la UFC-Meg, algunas UFB-Meg son descendientes de la UFC-EMeg. Ambos tipos de colonias están presentes en circulación sanguínea.

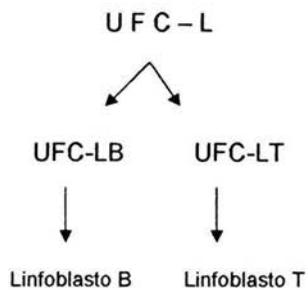
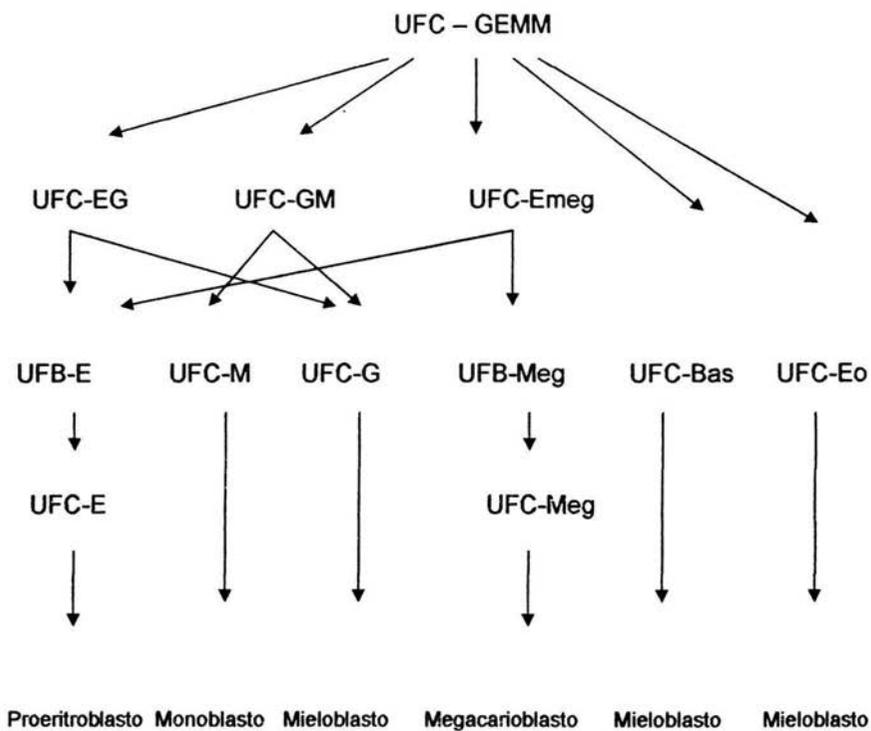
La trombopoyetina estimula la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y la liberación de plaquetas a partir de ellos. (1)

Las UFC-LT y las UFC-LB tienen como precursor pluripotencial común a la UFC-L, ambas circulan en sangre.(21)

CELULAS PRECURSORAS. En este compartimiento se encuentran precursores como: proeritroblastos, mieloblastos, monoblastos, *megacariocitos* y linfoblastos, todos con características morfológicas distintivas y con capacidad de duplicación.(14)

La actividad mitótica del proeritroblasto continúa hasta la etapa de eritroblasto policromatófilo, la del mieloblasto hasta el estadio de mielocito y la del monoblasto hasta la etapa de promonocito.

El megacarioblasto no se divide, pero mantiene su capacidad de duplicar su núcleo (endoduplicación). El linfoblasto continúa su división hasta el estado de prolinfocito. (13)



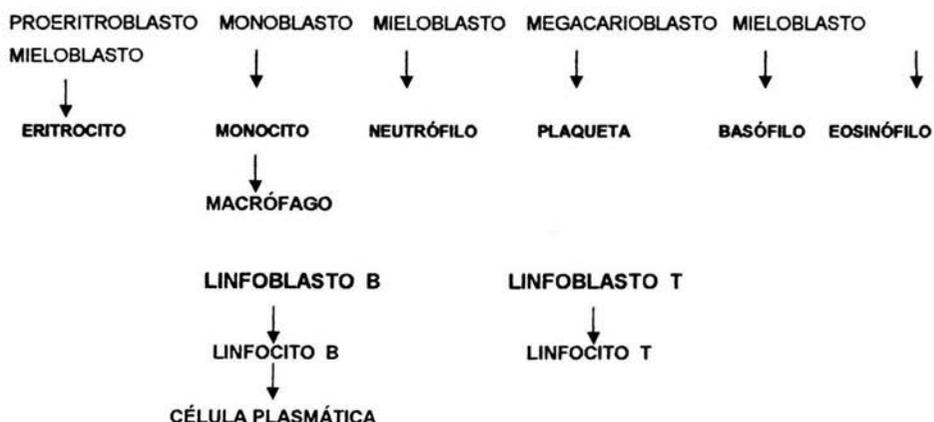
Esquema III.3.3.1.-COMPARTIMIENTO UNIPOTENCIAL.(14)

III.3.4.- COMPARTIMIENTO TERMINAL

Representa el estadio final de los fenómenos de diferenciación y maduración iniciados a nivel de la CTH.

Las células maduras son retenidas en la médula ósea hasta alcanzar cierto grado de maduración con características morfológicas y funcionales distintivas y sin potencial proliferativo, a excepción de los linfocitos, para después ser liberadas al torrente sanguíneo. Las células ya diferenciadas adquieren deformabilidad de membranas, lo cual les permite pasar a través de la pared sinuosa a los senos de la médula ósea, desde donde acceden a la circulación general. (4,8) (Ver esquema III.3.4.1)

Cuando las células maduras retornan a la médula pueden liberar sus productos y éstos nuevamente ejercer regulación en la hematopoyesis. (12)



ESQUEMA III.3.4.1.-COMPARTIMIENTO TERMINAL.

III.4.-REGULACION DE LA HEMATOPOYESIS.

La hematopoyesis se mantiene durante toda la vida del individuo, de modo que el número de células nuevas equilibra al de células que se pierden o mueren (22)

Los procesos de división, maduración y diferenciación se encuentran regulados por mecanismos homeostáticos complejos, basados en sustancias o factores estimulantes e inhibidores que controlan la supervivencia y destino de las diferentes clases de células. La hematopoyesis está regulada de forma muy fina, de modo que cada tipo celular tiene un control diferente y es lo suficientemente flexible para permitir incrementos de 10 a 20 veces ante una infección o una hemorragia.(16)

III.4.1.-REGULADORES DE LA PRODUCCIÓN HEMATOPOYÉTICA.

Las células no viven o funcionan en forma aislada, de tal manera que existen mecanismos que promueven la comunicación intercelular. En el sistema hematopoyético la comunicación celular es por medio de mediadores químicos, los cuales se unen a proteínas específicas (receptores) de las células, denominados citocinas. (19)

Las citocinas pueden ser endógenas o exógenas; las primeras son producidas en el microambiente medular por células estromales y linfohematopoyéticas e incluyen varias interleucinas (IL) y factores estimulantes de colonias (CSF). Las exógenas llegan a la médula ósea a través de la sangre arterial y provienen de células maduras como linfocitos, monocitos y NK que han sido activadas en otros tejidos. (5)

Las características generales de estas citocinas incluyen: bajo peso molecular (menos de 80Kda), estructura glucoproteica, actividad in vivo e in vitro a bajas concentraciones (10^{-9} - 10^{-15}), son producidas por diferentes tipos de células, regulan más de una línea celular, muestran efecto sinérgico con otros factores, actúan de manera autocrina o paracrina, algunas tienen acciones endocrinas (factor transformante de crecimiento β , eritropoyetina, factor de células madre o ligando c-kit y el de monocitos) modulan la expresión de sus propios receptores o los de otras citocinas sobre la misma célula, lo que permite establecer un mecanismo de retroalimentación positiva. (5,20)

En la actualidad se han descrito más de 20 citocinas que actúan de forma compleja y concreta en interacciones que regulan finalmente el proceso hematopoyético e incluyen:

- Factores Estimulantes de Colonias (CSFs).
- Interleucinas (ILs).
- Factores de Necrosis Tumoral (TNFs)~.
- Interferones (IFNs).
- Factores Transformantes de Crecimiento (TGFs).

Los CSFs y algunas ILs participan como reguladores positivos, mientras que el TGF-B y el TGF-a poseen efectos predominantemente negativos. Otras como la IL-2 y IL-4 realizan ambas funciones. La inclinación hacia la estimulación o inhibición dependerá del estado de desarrollo, maduración y diferenciación de las células blanco y de la presencia de otros factores en el microambiente.(4)

Para su función se requiere básicamente de la participación de cinco componentes:

- 1) Las células que las producen.
- 2) La citocina producida.
- 3) La presencia del receptor celular específico.
- 4) La célula blanco.
- 5) Que la célula disponga de los sistemas bioquímicos a través de los cuales se realiza la transducción de la señal generada por la unión de ligandos.(2)

Como mediadores químicos que son, los factores de crecimiento requieren de receptores de superficie en las células blanco para poder expresar su actividad, los cuales pueden existir ya sea integrados a la membrana celular o en forma soluble circulante. (7)

Cualquiera que sea su forma, todas las citocinas actúan en las células hematopoyéticas a través de la interacción directa con receptores específicos ubicados en la superficie celular, los cuales consisten en proteínas transmembranales con un dominio extracelular, el cual actúa con la citocina, una porción que atraviesa la bicapa lipídica y un dominio citoplasmático, involucrado en la transducción de señales.(6)

Las señales se inician con la interacción receptor-ligando, de donde pasan por una cascada de intermediarios moleculares (proteínas citoplasmáticas) a través de mecanismos de fosforilación y desfosforilación, llegando finalmente al interior del núcleo celular, donde interaccionan con factores de transcripción, encargados de encender y/o apagar la expresión de genes específicos.(7)

Se han descrito varias clases de receptores de superficie. Una primera clase carece de actividad de tirosina-cinasa y posee características estructurales representadas en el dominio extracelular, una segunda familia con actividad de tirosina-cinasa en el dominio citoplasmático, por último se incluye a una familia de receptores similares a la superfamilia de las inmunoglobulinas.(12)

III.4.1.1-FACTORES QUE ACTUAN SOBRE UNA LÍNEA ESPECÍFICA.

Factor Estimulante colonias Granulocíticas (G-CSF). Estimulan primordialmente la producción de colonias granulocíticas; actúa sinérgicamente con la IL-3 para desarrollar colonias blásticas in vitro y así mismo juntos estimulan la formación de colonias megacariocíticas. También estimula la proliferación y aumenta la diferenciación de progenitores blásticos de leucemia mielógena. Cuando se administra a humanos induce a leucocitosis neutrofilica, además se ha observado que ejerce un grado estimulación sinérgica en células progenitoras multilineales, la mayor parte de la actividad cuantificable es realmente específica para la línea neutrofilica. Se ha purificado de pulmón de ratón y tiene un peso molecular de 25000 daltons.-

- *Factor Estimulante de Colonias de monocitos (M-CSF)*. Es un factor de crecimiento mononuclear fagocítico. Actúa sobre la población de células progenitoras con una alta predilección por macrófagos maduros; se adhiere a ellos y es internalizado y degradado. Grandes cantidades de dicho factor estimulan la síntesis de proteínas, la división celular y varias funciones de los macrófagos, incluyendo su actividad anti-tumor, secreción de productos de reducción de oxígeno, activador del plasminógeno. También induce la producción de IL-1 en macrófagos. Se ha aislado de orina humana y células L murinas. (7)
- *Eritropoyetina (EPO)*. Glucoproteína de bajo peso molecular de 34000 daltons. Se produce principalmente en riñón, hígado en murinos y mamíferos (carnero). Su inducción se debe a la reducción de oxigenación titular, principalmente. Estimula el crecimiento y diferenciación de células progenitoras eritroides BFU-E y CFU-E, estimula la proliferación y síntesis de RNA en células progenitoras eritroides reconocibles morfológicamente. Se ha reportado que también estimula a varios niveles de la megacariopoyesis in vitro así como la producción plaquetaria en animales de experimentación. Ha mostrado su efecto previniendo o corrigiendo en parte la hematopoyesis inadecuada, en anemias asociadas a fallo renal y en infantes con deficiencias nutricionales extremas, (12,13)
- *Interleucina-5 (IL-5)*. Factor producido por linfocitos T, con peso molecular de 45,000 daltons. Es la primera citosina reconocida que ejerce acción directa en la producción de eosinófilos. Conduce la secreción de inmunoglobulina, estimula la producción y diferenciación de eosinófilos e induce la diferenciación de linfocitos T y B. Su receptor se encuentra expresado principalmente en células B y eosinófilos. (6)
- *Interleucina-7 (IL-7)*. Glucoproteína de 25,000 daltons. Estimula la proliferación de células pre-B. Induce la secreción de citocinas por monocitos de sangre periférica, aunque este efecto puede ser mediado por otros factores inducidos

por IL-7 en células linfoides. Desempeña un papel relevante en la proliferación y diferenciación de los timocitos, actúa como mitógeno y comitógeno en linfocitos T maduros. (7,12)

- *Interleucina-2 (IL-2)*. Proteína de 24,000 daltons, producida mayormente por células linfoides en crecimiento y diferenciación; también induce la expresión de IL- 1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-x) en fagocitos mononucleares. Se encuentra involucrada en una etapa limitada de la mielopoyesis temprana, cuando las células comienzan a diferenciarse hacia la serie monocítica. Promueve la proliferación de precursores macrófagos en ratón, de blastos de pacientes con leucemia mieloide aguda.

Así mismo aumenta la actividad citotóxica de los linfocitos "asesinos" activados, modula la expresión de las moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (HLA). (7)

III.4.1.2.-FACTORES MULTILINAJE.

- *Interleucina-3 (IL-3)*. De todos los factores de crecimiento hemolinfopoyéticos la IL-3 es la más investigada hoy en día por la capacidad que posee de estimular múltiples líneas celulares. Es producida por activación de linfocitos 1 y células NK. Estimula células hematopoyéticas de todas las estirpes. Su mayor actividad in vitro es el mantenimiento del desarrollo de colonias mixtas (CFU-Mix) mieloides/eritroides, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, macrófagos y células mast. Tiene la capacidad de estimular, a bajas concentraciones, la proliferación y la diferenciación de las células de la estirpe macrófago-granulocito; a altas concentraciones favorece el crecimiento de progenitores de eritrocitos, megacariocitos, células cebadas y basófilos. Estimula la función de los macrófagos y eosinófilos maduros. Causa liberación de histamina de basófilos. Interactúa con la eritropoyetina estimulando la célula madre eritroide primitiva

con CSF-M para estimular la proliferación de células formadoras de colonias de potencial altamente proliferativo (HPP-CFC). Favorece el crecimiento de células leucémicas de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) No obstante, el amplio espectro de actividades biológicas observadas in vitro no se correlacionan con las observadas in vivo. (10)

- *Factor Estimulante de Colonias Granulocito-Macrófago (CSF-GM)*. Glicoproteína con un peso molecular de 22,000 daltons. Purificado de una línea humana de células 1 leucémicas. Es un mensajero intercelular que ejerce acción uniéndose a receptores específicos en las membranas superficiales de las células blanco. Estimula la producción de neutrófilos, monocitos/macrófagos y colonias de eosinófilos en cultivos de gel semisólido; aumenta el crecimiento in vitro de progenitores eritroides y en algunos sistemas aumenta los precursores megacariocitos. Tiene múltiples acciones sobre la maduración final de la vía granulomonocítica, como la de estimulación de síntesis de membrana y nucleoproteínas en granulocitos murinos, estimula la actividad fagocítica y citotóxica contra bacterias, parásitos, levaduras y anticuerpos cubiertos de células tumorales, incrementa la supervivencia de neutrófilos y eosinófilos in vitro.
- *Interleucina-II (IL-II)*. Se origina en células estromales. Estimula el crecimiento celular del plasmocitoma. Induce la diferenciación de linfocitos B, tiene actividad sinérgica con IL-4 en el crecimiento de colonias multilíneas; induce la formación de colonias megacariocíticas en colaboración con IL-3. (6,10)

III.4.1.3.- FACTORES SINERGISTICOS.

- *Interleucina-6 (IL-6)*. Producida principalmente por monocitos y fibroblastos, con un peso molecular de 21-25 Kdaltons. Aumenta la secreción de inmunoglobulinas, el crecimiento de células plasmáticas de mieloma, induce la

diferenciación de linfocitos B, estimula la proliferación y diferenciación de macrófagos granulocitos y progenitores megacariocitos. Actúa sinérgicamente con IL-3 para mantener la proliferación de progenitores múltiples (UFC-GEMM) murinos y al crecimiento de colonias UFB-Meg; con CSF-GM induce el crecimiento de colonias de granulocitos. Sinergiza con IL-4 en la inducción y proliferación de células T, mientras que con IL-2 e IL-1 en la inducción de crecimiento de células T, y estimulación del crecimiento del plasmocitoma.

- Factor Steel. También conocido como factor de célula madre, ligando c-kit y factor de crecimiento de células mast. Es una proteína glicosilada pesada, cuya actividad biológica hematopoyética no está completamente definida, sin embargo, está claro que no puede por si mismo inducir el crecimiento clonal de células progenitoras comisionadas. Mejora substancialmente el número y tamaño de las colonias que se desarrollan in vitro cuando se añade a los cultivos IL-3, IL-7 o EPO. La administración diaria in vivo de dicho factor además de CSF-GM da como resultado un incremento sinérgico de neutrófilos en médula ósea de ratón, pero no tan notable como el incremento sinérgico de neutrófilos circulantes que se observa con SCF más CSF-G(7).
- Factor Inhibidor de Leucemias (LIF). Citosina con habilidad para inducir la diferenciación de células leucémicas mieloides. Es tan potente como la IL-6 para inducir la diferenciación de la línea celular leucémica M1. está involucrado en el metabolismo óseo. Puede inducir la expresión de proteínas en fase aguda por células hepáticas. Tiene habilidad para actuar sobre células madre embriogénicas. (12)
- Interleucina-4 (IL-4). Producida por linfocitos T, tiene una peso molecular de 20,000 daltons, cuya actividad fundamental es la de activar la proliferación y diferenciación de linfocitos B. Tiene la capacidad para estimular el crecimiento de células mast, células T, fibroblastos, induce la

expresión del gen de CSF-M y CSF-G en monocitos humanos, así como la expresión de TNF- α . Con la EPO estimula las células cebadas, con CSF-G y CSF-M estimula el desarrollo de granulocitos y macrófagos, respectivamente.

Participa en la respuesta inmune induciendo la expresión del antígeno en macrófagos. Estimula la fusión de médula ósea y macrófagos alveolares para formar células multinucleadas gigantes, conocidas como células gigantes de Langerhans. La adición de dicho factor a cultivos de agar con células de médula ósea produce la formación de algunas colonias de granulocitos, macrófagos, células blásticas, lo que indica que puede estimular su proliferación. (7,12)

III.4.1.4.- FACTORES QUE ACTÚAN INDIRECTAMENTE.

- *Interleucina-1* (IL-1). Factor producido por monocitos y macrófagos. Activa linfocitos T e induce la expresión de CSF-GM, CSF-G, IL-6 en células estromales, induce la proliferación y preactivación de linfocitos T, la síntesis de proteínas de fase aguda, promueve el paso transendotelial de los neutrófilos, sinergiza con IL-3 estimulando la proliferación de células progenitoras hematopoyéticas primitivas. (5,7)
- *Factor de Necrosis Tumoral Alfa* (TNF- α). Tiene actividad citostática o citolítica contra numerosas líneas celulares y tumorales. Posee una gran capacidad para producir grandes necrosis hemorrágicas en diversos tumores. Es producido principalmente por macrófagos. Su mayor función es la de inducir la expresión de otros genes subordinados que funcionan como reguladores más específicos en la respuesta inmunológica y hematológica de la inflamación. Puede inhibir directamente el crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas, actividad que puede anularse en la granulopoyesis y linfopoyesis por su habilidad para inducir la expresión de los genes de otros factores de crecimiento. Estimula fibroblastos, células endoteliales y células de músculo liso para producir CSFs y células del mesénquima para producir CSF-G y CSF-GM. (13)

III.4.1.5.- FACTORES INHIBIDORES.

Hasta ahora se ha mencionado la función estimuladora de los diversos factores de crecimiento, sin embargo, hay que mencionar que todo sistema biológico está regulado tanto por señales positivas como negativas.

Factor de Crecimiento de Transformación Beta (TGF-β~. Es la citocina supresora que ha recibido mayor atención por su habilidad para ejercer efectos inhibidores directos sobre las células madre primitivas CD 34** CD 38, impidiendo su salida de la fase Go del ciclo celular, mientras que funciona como factor estimulante sobre células más maduras.

- Es el más potente supresor endógeno de la proliferación celular; actúa como señal negativa autocrina en linfocitos B y T e inhibe la activación de señales positivas, sobre todo las que son mediadas por IL-2; suprime la expresión del receptor de IL-1 en las células hematopoyéticas. También inhibe el crecimiento de células NK in vivo, la UFC-GM, la síntesis de factores como IL-3,CSF-.GM y el crecimiento celular inducido por CSF-M y afecta la actividad antitumoral mediada por la IL-2 y células LaK. (5)
- *Inhibinas y Actívinas.* Son proteínas diméricas de la superfamilia TGF-β. La activina A recombinante humana incrementa el crecimiento clonal de UFC-GEMM y UFB-E, pero no en UIFC.GM, la inhibina A bloquea dicho efecto.
- *Interleucina-4 (IL-4).* Inhibe la expresión de los factores inductivos de los granulopoyesis IL- 1 e TNF-a por fagocitos mononucleares y la liberación de factores mitogénicos en células expuestas a factores inductivos de relevancia biológica.
- *Interleucina-10 (IL-10).* Producida por una endotoxina inducida por mohincitos; aunque es un factor de crecimiento de linfocitos B y células mast, inhibe citocinas

producidas por fagocitos mononucleares in vitro, la proliferación de células T y la producción de IL-2; suprime IL-5 mediadora de la secreción de inmunoglobulinas inducidas por antígenos independientes de células T; sinérgica con IL-4 y TGF- β hasta inhibir la citotoxicidad de macrófagos activados.

- *Prostaglandinas*. Forman parte de la familia de los eicosanoides lípidos. Son potentes reguladores de la hematopoyesis y de la respuesta inmune. La PGE2, liberada por macrófagos tiene función supresora sobre la mielopoyesis, principalmente en la monocitopoyesis.
- *Interferones (IFN)*. Inhiben indirectamente la hematopoyesis al inducir la producción de TNF- α por células accesorias del estroma y por inhibición de la expresión de IL-1. Por su parte IFN- γ inhibe selectivamente células CD 34⁺CD 38⁻, pero no de células progenitoras más maduras CD 34⁺ CD38⁺.
 - *Lactoferrina*. Proteína enlazada a un metal que disminuye la producción de monocitos por CSF-GM. Inhibe la proliferación de células progenitoras hematopoyéticas; al parecer inhibe la expresión del factor inductivo indirecto IL-1 por monocitos.
 - *Ferritina*. Su cadena pesada (H-ferritin) inhibe el crecimiento de células progenitoras normales. Se ha demostrado que su capacidad de supresión sobre la mielopoyesis está correlacionada con su actividad ferroxidasa (convierte Fe²⁺ a Fe³⁺).
- Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Regulador bidireccional de la hematopoyesis. Sus efectos estimulantes ya se mencionaron (ver factores que actúan indirectamente). El TNF- α inhibe el crecimiento de células granulocíticas, efecto anulado por su acción estimulante. También inhibe el crecimiento de progenitores eritroides, así como la expresión del gen EPO.

En la actualidad la biotecnología permite la producción industrial de citocinas ya sea a través del cultivo de líneas celulares productoras de una citocina particular o por células procariotas o eucariotas a las que se le inserta el gen para la citocina, que son empleadas primordialmente para la terapia de enfermedades neoplásicas.(5,6,7)

Todos los tipos de células sanguíneas derivan de una clase de células precursoras, las células madre hematopoyéticas, las cuales representan una constante fuente potencial de células sanguíneas que contrarresta el agotamiento de la población celular al mantener su capacidad intrínseca de autorrenovarse. La autorreplicación de las células madre resulta en la producción de células hijas, en donde ambas retienen la pluripotencialidad.

Han surgido dos teorías en relación con la replicación, la primera sostiene que las dos células hijas se vuelven a una línea de células comprometidas, la segunda sostiene que puede ocurrir una división asimétrica dando lugar a un progenitor comprometido y a un progenitor multipotencial. (Ver figura III.4.1)



Fig. III.4.1.- MITOSIS SIMÉTRICA: cada célula hija es un progenitor comprometido. MITOSIS ASIMÉTRICA: una célula hija es comprometida (CP) y la segunda permanece no comprometida (S).(2)

Cada tipo celular tiene un control diferente, lo suficientemente flexible para permitir incrementos de 10 o 20 veces ante una infección o una hemorragia, de tal manera que se tiene dos tipos de regulación hematopoyética:

1) *La regulación de fase estacionaria, en ausencia de infección o de hemorragia, en donde se tiene una producción controlada de' citocinas por parte de células estromales de la médula ósea.*

2) *La regulación ante una infección o hemorragia, en donde se produce una hematopoyesis inducible (incrementada) por la acción de citocinas liberadas por macrófagos y linfocitos T_H , de modo que la cantidad de células se ve aumentada, migrando al foco de infección o lesión.(14)*

III.4.2.-REGULACION DE LA ERITROPOYESIS.

El eritrocito humano es una célula muy especializada encargada del transporte de oxígeno, carece de núcleo y mitocondrias, contiene hemoglobina. El eritrocito está adaptado de una manera ideal para la función de transporte de oxígeno.(13)

Dentro de los principales factores que regulan la eritropoyesis se encuentra la eritropoyetina (EPO) que estimula la actividad mitótica de las células progenitoras eritroides: UFB-E y UFC-E actuando también como factor de diferenciación de UFC-E a proeritroblasto. (16)

Las células intersticiales peritubulares que se encuentran en el riñón son capaces de detectar la disminución del oxígeno disponible, ya sea debida a una disminución de la hemoglobina, baja en el contenido de oxígeno de la hemoglobina o mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, es decir, dichas células responden a la disminución de la cantidad de oxígeno que puede extraerse de la sangre arterial con una tensión de oxígeno dada. (7,13)

La hipoxia parece ser el factor fundamental para la producción de EPO, además de factores externos como los factores químicos que indirectamente estimulan o inhiben la producción de la hormona.(7)

❖ *FACTORES ESTIMULANTES*. Las prostaglandinas de tipo E y A, la prostaciclina 2 (PGI 2) estimulan la eritropoyesis in vivo.

❖ *FACTORES INHIBIDORES*. Las prostaglandinas del grupo F se encuentran en este grupo, así como las circunstancias que disminuyen la demanda de oxígeno por los tejidos.

La presencia de metahemoglobina disminuye los niveles de EPO debido a que es incapaz de transportar oxígeno.

Los factores CSF-GM, IL-3, IL-9 e IL-10 participan en la maduración del eritrocito.

El primer progenitor comisionado en la línea eritroide es la UFB-E en la que actúan factores como IL-3 y CSF-GM, estimulando su crecimiento. En esta fase se llevan a cabo de 11-12 divisiones. Una sola UFB-E es capaz de producir, en un cultivo in Vitro, una colonia visible que contiene más de 1,000 células eritroides.

El siguiente estado de maduración es la UFC-E que producen colonias eritroides hasta de 100 células, en comparación con las colonias mayores que produce la UFB-E. En este estado la EPO actúa para llevar a cabo la maduración terminal del eritrocito, llevándose a cabo de 2-3 divisiones. (2,13,22)

La maduración celular comprende los estadios en los cuales las células son reconocibles morfológicamente. Los precursores eritroides nucleados llamados eritroblastos, se diferencian de otras células primitivas por su densa cromatina nuclear y la ausencia de gránulos citoplasmáticos y, en etapas tardías, por la presencia de hemoglobina en el citoplasma celular. (8,13)

Las formas tempranas, proeritroblasto y eritroblasto basófilo son células grandes con cromatina nuclear ligeramente densa, en la etapa intermedia el eritroblasto es mas

pequeño, con un núcleo compactado y poca hemoglobina en el citoplasma, lo que da un color verde-azuloso (tinción de Wright), dichas células se denominan eritroblastos policromáticos.

En la etapa tardía, el núcleo continúa disminuyendo de tamaño y en forma eventual se convierte en una masa densa de menos estructura.

El citoplasma se presenta rosa (tinción de Wright) debido al aumento del contenido de hemoglobina, por lo que las células se denominan eritroblastos eosinófilos u ortocromáticos. (4,13)

El eritroblasto ortocromático por expulsión de su núcleo emerge cómo un reticulocito, precursor inmediato del eritrocito adulto circulante.

En cada uno de los proeritroblastos ocurren cuatro divisiones mitóticas, produciéndose 16 reticulocitos. (Ver figura III.4.2.1).

La maduración requiere de una periodo de aproximadamente 72 horas; en las siguientes 48 horas el reticulocito circulante madura a eritrocito. (7,13)

Así mismo, para la eritropoyesis normal son indispensables diversos factores nutricionales como el hierro que se requiere tanto para la proliferación de los eritrocitos en desarrollo como para su maduración.

La síntesis de hemoglobina depende, evidentemente, del aporte de hierro. También son necesarias dos vitaminas, el ácido fólico y la vitamina B₁₂ para la proliferación y maduración. (10)

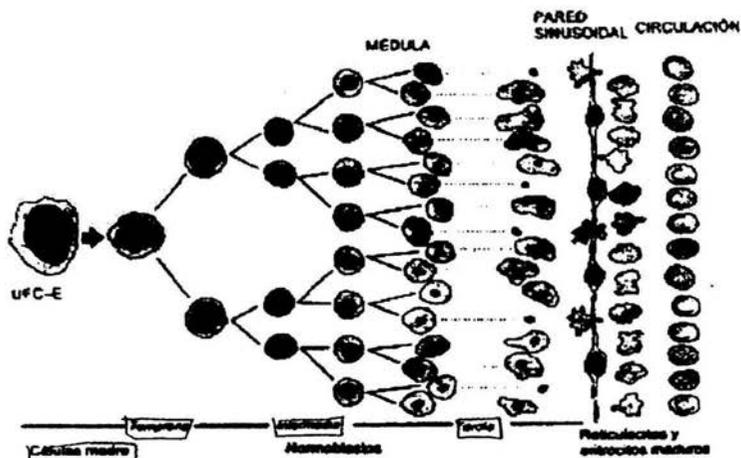


Fig. III.4.2.1.-SECUENCIA DE LA PROLIFERACIÓN DE UFC-E. Cada célula primitiva pasa por 4 mitosis, originando de 14-16 progenies que maduran y pierden su núcleo para convertirse en reticulocitos medulares y subsecuentemente en glóbulos rojos adultos circulantes. La muerte celular y su eliminación por las células reticuloendoteliales medulares durante el proceso de maduración se presenta hasta cierto grado incluso, en la médula normal. (7)

III.4.3.-REGULACIÓN DE LA GRANULOPOYESIS.

En la médula ósea se encuentran las células progenitoras y en menor cantidad en la sangre, las que originan, en cultivos in Vitro, colonias de granulocitos, macrófagos o de ambos.

La célula progenitora que origina a granulocitos y a mortocitos-macrófagos se denominó UFC-GM, la cual forma colonias únicamente ante la presencia de moléculas de glucoproteínas específicas que además favorecen la maduración de progenitores normales en cultivo, los CSF-GM, CSF-G y CSF-M, que actúan sobre células madre comisionadas para granulocitos-macrófago, granulocitos, o diferenciación de macrófagos. También actúan la IL-3, IL-4, IL-6 e IL 1. (7,10,13)

El papel de CSF en la estimulación de la producción de neutrófilos y su función como parte de la respuesta inflamatoria está bien definido. Durante el tiempo necesario de la defensa del huésped (invasión microbiana) los macrófagos y linfocitos T son activados, liberando CSFs que provocan un aumento en la producción y maduración de neutrófilos.

La granulopoyesis está regulada por mecanismos de retroalimentación negativa, para inhibir la actividad proliferativa de las UFC-GM; entre éstos se encuentra la lactoferrina liberada por gránulos secundarios de los granulocitos maduros, la cual impide que los monocitos estimulen a los linfocitos T para que produzcan CSFs.

La prostaglandina E (PGE) producida por monocitos, reduce la capacidad de respuesta al CSF de las células progenitoras en cultivo, puede estimular o inhibir la granulopoyesis y monocitopoyesis, pues el CSF estimula a los monocitos para liberar PGE y ésta estimula a los monocitos para liberar CSF.

Las isoferritinas ácidas inhiben el crecimiento de precursores granulocíticos normales. (6,15)

El desarrollo secuencial de los neutrófilos es como sigue:

Mieloblasto → promielocito → metamielocito → neutrófilo en banda → neutrófilo segmentado.

El término granulocito se emplea haciendo referencia a los neutrófilos, eosinófilos y basófilos. (22)

La serie granulocítica en médula ósea se divide en dos grupos:

- 1) Un grupo mitótico de células que se dividen (Mieloblasto, promielocito y mielocito).

- 2) Un grupo post-mitótico o de maduración de células que ya no se dividen (metamielocitos, bandas y granulocitos).

El tiempo aproximado desde que una célula entra en mitosis a la aparición de granulocitos es de 10 días, produciéndose, en promedio, 1.6×10^9 /Kg/día.(15,30)

Las células progenitoras de los eosinófilos, UFC-Eo son diferentes de las células progenitoras de los neutrófilos y monocitos. Los CSF-GM de células estromales y mieloides, IL-3 e IL-5 producidas por linfocitos T inducen la proliferación de UFC-Eo en eosinófilos maduros.

La epinefrina y los corticosteroides promueven la proliferación de los neutrófilos de la médula e inhiben de forma significativa la liberación de los eosinófilos de la médula ósea.

El ciclo menstrual, el embarazo y el stress físico y emocional influyen en la movilización de los eosinófilos de la médula ósea a la circulación.

La IL-3 aumenta la proliferación de los basófilos mientras que los corticosteroides y las hormonas tiroideas suprimen su circulación. (15)

Los macrófagos juegan un importante papel en la regulación hematopoyética: elaboran CSF-M y CSF-GM capaces de estimular la producción de fagocitos mononucleares en médula y algunos sitios de inflamación local. La producción de dichos factores por los macrófagos es estimulada por la exposición a estímulos externos, como las partículas fagocitables y endotoxinas, los que inducen la transcripción de los genes de los factores, produciendo como resultado al factor estimulador. Asimismo, producen citocinas reguladoras de la producción de CSF-M y CSF-GM desde las células endoteliales y mesenquimales, este último factor induce la expresión del gen del TNF en fagocitos mononucleares. (6,30)

El proceso de regulación de la trombopoyesis se da en dos etapas:

- 1) En la primera etapa actúan factores estimulantes que no son específicos sobre una línea celular y que regulan a las células madre y a los primeros progenitores, aunque no son exclusivos de ellos.
- 2) En la etapa de diferenciación terminal participan factores que actúan sobre una línea específica y median la respuesta de depleción de la maduración de células circulantes. (40)

La IL-3 es el factor principal promotor de la formación de colonias de megacariocitos, se encuentra asociado a la presencia de CSF-GM. Puede actuar como un factor de progresión en la entrada de las células a la proliferación y asimismo, promueve la diferenciación terminal de megacariocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos.

La IL-4 en combinación con EPO e IL-1 induce in Vitro la proliferación de progenitores megacariocitos. (4,12,30)

Diversos estudios han revelado que los factores que actúan en la diferenciación terminal sólo estimulan la maduración y que no tienen efecto en la formación de colonias de megacariocitos.(50)

El factor estimulante de trombopoyesis (TSF) incrementa el número de megacariocitos detectados en cultivo, pero no eleva el número de UFC-Mk.

La trombopoyetina, producida principalmente en el riñón, funciona como factor estimulante y como potenciador de megacariocitos, actúa sinérgicamente con IL-3, CSF-GM, IL-9 en colonias mixtas, actúa como coestimulante junto con EPO sobre UFB-E.

El factor estimulante de colonias de megacariocitos (CSF-Mk) es el otro agente humoral que afecta la fase inicial proliferativa de la megacariocitopoyesis. Se ha encontrado un título elevado de dicho factor en el suero de pacientes con trombocitopenia grave y con aumento de la cantidad de megacariocitos en médula. La principal fuente de CSF-Mk es el suero de pacientes con hipoplasia medular; con la reducción de la masa megacariocítica al emplear citostáticos se tiene un aumento de los niveles de CSF-Mk en el suero, mientras que con la transformación de plaquetas se tiene su disminución.(6.40)

En cantidades relativamente elevadas la EPO humana estimula la megacariocitopoyesis marina. La inyección de .15 U de EPO humana tiene un efecto en el aumento de tamaño de plaquetas.

El TGF- β es una molécula que inhibe la proliferación de UFC-Mk, así como el tamaño de megacariocitos reconocibles mientras que los interferones α y γ inhiben a la UFC-Mk y a sus progenitores.

La acetilcolinesterasa (*AchE*) es una enzima secretada por diferentes tipos de células incluyendo los megacariocitos. La inyección de un inhibidor de ésta (neostigmina) provoca un aumento importante de UFC-Mk.

Los estrógenos, la menstruación, el embarazo, los glucocorticoides y metales son factores inespecíficos inhibidores que actúan sobre la producción de plaquetas.

Estudios recientes por Wickenhauser et. Al revelaron que un número de citocinas son sintetizadas y secretadas por los megacariocitos humanos y no sólo por células del estroma hematopoyético.

Lo cual sugiere la presencia de un mecanismo autocrino y paracrino, el cual podría influir en la maduración y diferenciación de megacariocitos o actuar sobre células del estroma manteniendo un microambiente adecuado.

Se ha encontrado que los glicosaminoglicanos (GAGs), incluyendo el heparin sulfato, condroitin sulfato, el dermatan sulfato y el ácido hialúrico estimulan el crecimiento de progenitores de megacariocitos de murinos, aumentando el diámetro individual del megacariocito en la presencia del suero, mientras que en su ausencia no tienen efecto alguno.

El GAGs neutraliza la acción inhibitoria del factor plaquetario-4 y el TGF- β_1 . La heparina potencializa la actividad megacariocitopoyética del ligando c-mpl u IL-6. (6,12,30)

Los progenitores de megacariocitos originados de células madre pluripotenciales pertenecen a tres compartimientos consecutivos. Los progenitores bipotentes (UFB-ME) dan origen a colonias mixtas eritroblástica-megacariocíticas siendo, posiblemente, el final de la multiplicación y el switch de la endorreduplicación por doble tiempo. Los progenitores de megacariocitos UFC-M1 y UFC-M2 son unipotenciales y tienen grandes posibilidades de entrar a la fase de endorreduplicación.

Las células diploides comisionadas a la endorreduplicación son denominadas promegacarioblastos las células blásticas endorreduplicantes son llamadas megacariocitos; éstos son seguidos por promegacariocitos que no sintetizan DNA y megacariocitos, los que liberan plaquetas, en aproximadamente 8-12 días en humanos con una vida media de 7-10 días. (7,14)

III.4.5.-REGULACION DE LA LINFOPOYESIS.

La línea celular linfoide se origina en la célula progenitora pluripotencial que se encuentra en la médula ósea, que produce a la célula progenitora linfoides, misma que se va a diferenciar y madurar, bajo la influencia inductora del microambiente selectivo, hacia dos tipos de linfocitos idénticos, pero inmunitaria y funcionalmente diversos, los linfocitos T y los linfocitos B.(19)

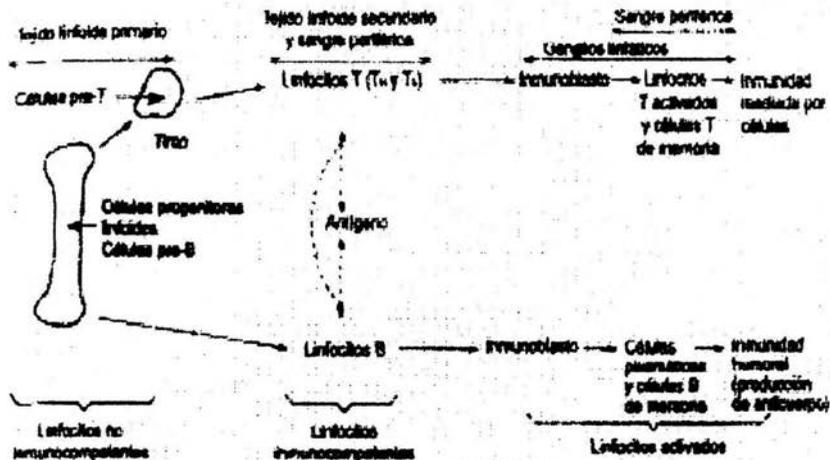


Fig. III.4.51.-Los linfocitos se originan a partir de la célula progenitora linfóide. Los linfocitos que maduran en el timo se convierten en linfocitos T, mientras los que lo hacen en la médula ósea se convierten en linfocitos B. Las etapas de identificación morfológica en el desarrollo de las células T y B son tres: linfoblasto, prolinfocito y linfocito. Entre las etapas morfológicas reconocibles de la transformación blástica se hallan linfocitos activados, inmunoblastos, linfocitos plasmacitoides (células B) y células plasmáticas (células B).(69)

La linfopoyesis suele dividirse en dos fases distintas:

- 1) Linfopoyesis independiente de antígeno.
- 2) Linfopoyesis dependiente de antígeno.

La linfopoyesis independiente de antígeno se realiza dentro del tejido linfático primario (médula ósea, timo, hígado fetal, saco vitelino). Comienza con la célula progenitora linfóide y produce como resultado la formación de linfocitos T y linfocitos B inmunocompetentes (linfocitos vírgenes, pues aún no han reaccionado con antígenos).

En la linfopoyesis dependiente de antígeno, la médula ósea del adulto, bazo, ganglios linfáticos, tejido linfoide relacionado con el intestino constituyen el tejido linfoide secundario. Dicho proceso comienza con la estimulación antagónica de los linfocitos inmunocompetentes y da lugar a la formación de linfocitos T y B efectores que median la respuesta inmunitaria a través de la producción de linfocinas por los linfocitos T y de anticuerpos por los linfocitos B. (Ver figura III.4.5.1)

**LINFOPOYESIS INDEPENDIENTE DE ANTÍGENO.* Son tres las etapas de maduración morfológica de la médula ósea reconocidas: linfoblasto, prolinfocito y linfocito.

-Linfoblasto. Presenta una relación N:C alta, se aprecian 1-2 nucleólos de color azul pálido. A diferencia de los mieloblastos, no presentan peróxido lípido o esterasa. Contienen una polimerasa DNA desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), marcador específico de células linfoides inmaduras. Los linfoblastos de linfocitos T pueden contener esterasa del ácido α -naftil, mientras que los de linfocitos B suelen contener cantidades reducidas de inmunoglobulina.

-Prolinfocito. Es un poco menor que el linfocito, con una relación N:C más baja, su cromatina nuclear forma grumos, su citoplasma es azul claro y agranular.

-Linfocito. Su tamaño depende principalmente de la cantidad de citoplasma presente. Los linfocitos pequeños (7-10 μm) presentan una cromatina intensamente condensada, en grumos, su núcleo ocupa cerca del 90% del área celular. Los linfocitos grandes (11-16 μm) presentan un núcleo ligeramente más grande que el linfocito pequeño.

**LINFOPOYESIS DEPENDIENTE DE ANTÍGENO (transformación del blasto).* Durante el desarrollo a linfocitos T y B inmunocompetentes, las células adquieren receptores específicos para antígeno. El contacto y el enlace de este antígeno

específico con los receptores en linfocitos inmunocompetentes inicia una compleja secuencia de acontecimientos celulares conocida como transformación del blasto, cuyo resultado final es una amplificación clonal de células productoras de la expresión de inmunidad al antígeno específico. Dichos acontecimientos son llevados a cabo en los ganglios linfáticos e incluyen crecimiento celular, aumento en la síntesis de DNA, crecimiento del nucleólo, aumento del retículo endoplásmico rugoso y mitosis.

Las células transformadas tienen la opción de diferenciarse a células de memoria o a células efectoras capaces de mediar la respuesta inmune. (69, 71, 19)

-Linfocito reactivo: Linfocito estimulado por un antígeno, es más grande que un linfocito no estimulado, presenta un aumento de basofilia difusa en su citoplasma, su concentración aumenta en infecciones virales.

-Inmunoblasto: Es la siguiente etapa de transformación del blasto. Se caracteriza por poseer nucleólos prominentes y un patrón de cromatina nuclear fina. Estas células proliferan al aumentar el fondo común de células programadas para responder al antígeno inicial (linfocitos efectoras), las cuales maduran a células que median el bazo eferente de la respuesta inmunitaria.

Las células hijas de los inmunoblastos B que median la inmunidad humoral son linfocitos plasmocitoides y células plasmáticas, mientras que las de los inmunoblastos T (linfocitos efectoras) son morfológicamente indistinguibles de los linfocitos originales.

El linfocito plasmocitoide (célula plasmática linfocitoide) es un precursor inmediato de la célula plasmática, es semejante al linfocito, pero con basofilia citoplasmática muy notable. (22)

Algunas células hijas, tanto de inmunoblastos T como B, forman de manera alternativa células de memoria T y B, las cuales retienen la memoria del antígeno estimulante y tienen la capacidad de producir una respuesta inmunitaria secundaria cuando son expuestas nuevamente al antígeno. (22,30)

La mayoría de los linfocitos se localizan y concentran en órganos o tejidos, anatómicamente definidos, de tal manera que los tejidos linfoides se pueden clasificar en dos:

A. Los órganos generadores. En ellos los linfocitos expresan por vez primera los receptores antigénicos y alcanzan su madurez fenotípica y funcional.



B. Los órganos periféricos. En donde se inicia y desarrolla la respuesta a los antígenos extraños. (Ver figura III.3,4,5). Comprenden los ganglios linfáticos, el bazo, el tejido linfático asociado a mucosas y el sistema inmunitario de la piel.

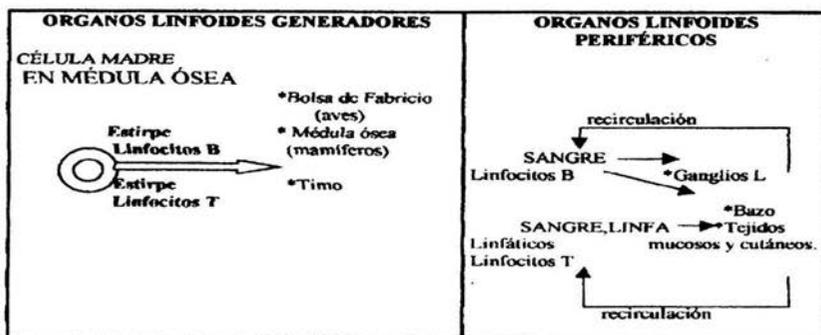


Fig. III.4.53.-Maduración de linfocitos. El desarrollo de linfocitos maduros previo a la *exposición* al antígeno en los órganos linfoides generadores y la respuesta inmunitaria a antígenos extraños tiene lugar en los tejidos periféricos.

(22)

Una porción de las células precursoras linfoides de la médula ósea migra al timo, donde prolifera y se diferencia para adquirir las características celulares de los linfocitos T. La linfopoyesis en esta etapa es independiente de la estimulación de antígeno. (22)

La muerte intratímica de linfocitos T es alta, cerca del 95%, por lo que sólo una porción pequeña abandona el timo bajo el aspecto de linfocito T inmunocompetente. Tardíamente se diversifican en linfocitos 1 cooperadores o 1 citotóxicos/ supresores, los cuales son morfológicamente indistinguibles pero fenotípica y funcionalmente diferentes. Posteriormente entran en circulación y llegan a ganglios linfáticos y bazo.

Aproximadamente del 60-80% de los linfocitos de sangre periférica son linfocitos 1, con una relación de célula cooperadora a supresora de 2:1. (16,23)

Los linfocitos B producidos a partir de la célula progenitora linfóide comprometida maduran en la médula ósea independientemente de la estimulación por antígeno. Estos linfocitos B inmunocompetentes llegan a sangre hasta los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides periféricos, tras una estimulación antigénica el linfocito B prolifera y se diferencia a célula plasmática secretora de inmunoglobulina, la cual fija y reconoce antígenos extraños.

Los linfocitos B constituyen cerca del 15-30% de los linfocitos de sangre periférica.

El prelinfocito B no estimulado por antígenos sintetiza la cadena pesada de IgM (cadena μ), la cual permanece en el citoplasma hasta la siguiente etapa, linfocito B temprano, en la que desaparecen las cadenas pesadas μ citoplasmáticas y la subsecuente aparición de la IgM de membrana superficial que contiene la estructura normal de la inmunoglobulina de dos cadenas ligeras y dos pesadas, la cual es distinta de la IgM secretada debido a que tiene varios aminoácidos adicionales en sus cadenas pesadas.

La IgD de membrana llega a identificarse tras la aparición de IgM. Una vez desarrolladas dichas inmunoglobulinas, los linfocitos B adquieren la capacidad de reaccionar con antígenos.

La mayoría de los linfocitos B posee sólo una clase de inmunoglobulina en su membrana. (20,22)

Una vez estimulado por el antígeno, el linfocito B maduro prolifera y se transforma en célula plasmática (fase dependiente de antígeno) secretora de inmunoglobulinas específicas.

Posee grandes cantidades de inmunoglobulinas citoplasmáticas y sólo produce una de las cinco clases de inmunoglobulinas, que reconocen antígenos particulares. (Ver figura III. 4.5.4)(23)

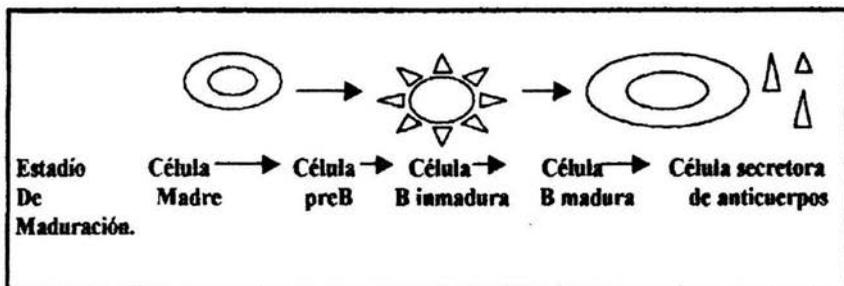


Fig. III.4.5.4. – Maduración y diferenciación de linfocitos B. (23)

Los linfocitos B son las únicas células capaces de producir anticuerpos. Los receptores para los antígenos en los linfocitos B son formas de anticuerpos unidos a la membrana.

Mientras que las principales funciones de los linfocitos T son regular todas las respuestas inmunitarias frente a antígenos proteicos y ayudar en su calidad de células efectoras en la eliminación de microorganismos intracelulares.

En respuesta a la estimulación antigénica, las células T colaboradoras secretan hormonas proteicas llamadas citocinas, cuya función es promover la proliferación y diferenciación de las células.

Los linfocitos T citolíticos usan las células que producen antígenos extraños, como las infectadas por virus y otros microorganismos intracelulares. (16)

Como ya se ha mencionado, la célula progenitora linfoide se deriva de la célula progenitora pluripotencial y origina linfocitos T y linfocitos B.

Múltiples factores de crecimiento desempeñan una función en el crecimiento y desarrollo de dichas células, la mayor parte de ellos lo realiza de modo sinérgico.(Figura 111.4.5.5)

La IL-3 es un factor de crecimiento que influye en la actividad de células como las progenitoras pluripotenciales.

La IL-2 va a estimular la activación y proliferación de linfocitos T y B. La IL-4 va a estimular la proliferación y activación de linfocitos B, linfocitos 1 cooperadores, linfocitos T citotóxicos.

Así mismo promueve el cambio por linfocitos B de síntesis de inmunoglobulinas e interactúa con IL-2 eliminando la proliferación de linfocitos B y manteniendo a los linfocitos T.

La IL-7 estimula el crecimiento de linfocitos, junto con IL-5 la que a su vez activa a los linfocitos T citotóxicos. (20,24)

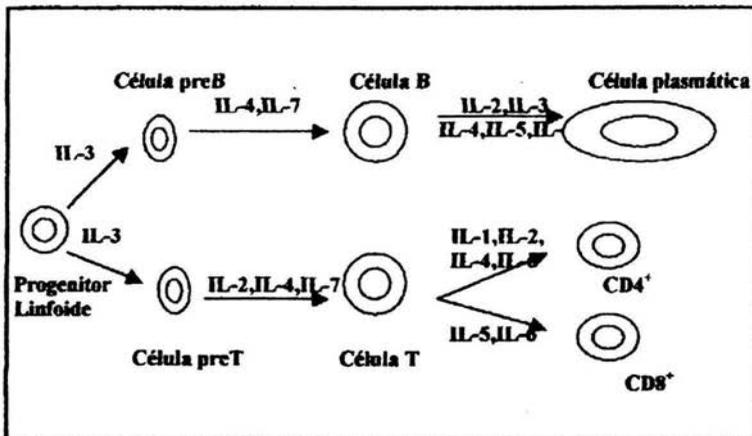


Fig. III.4.5.5.-Factores de crecimiento que influyen en la linfopoyesis. Algunos de los factores involucrados en el crecimiento y diferenciación son suficientes para producir uno o ambos procesos, mientras que otros actúan de manera sinérgica.(CD4⁺=T cooperador, CD8⁺= T supresor) (24)

FACTOR	ORIGEN CELULAR	CELULA BLANCO	EFECTO BIOLÓGICO
*Factor Estimulante de Colonias de Granulocito.	Macrófagos, células endoteliales, fibroblastos.	UFC-GM, UFC-G, Monocito/macrófago, neutrófilo	*Estimula la formación de colonias granulocíticas in vitro. * Actúa con IL-3, CSF-GM estimulando la formación de megacariocitos, granulocitos y monolitos *Estimula la proliferación y maduración de células malignas. *Estimula la producción de neutrófilos.

FACTOR	ORIGEN CELULAR	CÉLULA BLANCO	EFECTO BIOLÓGICO
Factor Estimulante de Colonias de Granulocito monocitos.	Linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos.	UFC-GEMM, UFC-GM, UFC-M, UFC-G, UFC-EO, UFC-neutrófilo, basófilo, eosinófilo.	*Estimula colonias granulocíticas-monocíticas in vitro. * Estimula megacariocitos, células blastoideas, UFB-E in vitro, al sinergizar con otros factores. *Activación fagocítica y citotóxica en neutrófilos maduros.
*Factor Estimulante de Colonias de Monocitos.	Macrófagos, células endoteliales, fibroblastos.	UFC-M, UFC-G, Monocito-macrófago.	*Incrementa la adhesión de células maduras en neutrófilos. *Inhibe la movilidad de neutrófilos maduros.
*Eritropoyetina	Células intersticiales Renales.	UFB-E, UFC-E, Proeritroblasto.	*Estimula formación de colonias de macrófago in vitro* Mantiene la supervivencia de macrófagos diferenciados in vitro.* Induce en monocitos y macrófagos la fagocitosis y función secretora. *Sinergiza con otros factores en la formación de colonias in vitro.
Ligando c-kit		UFC-BL, UFC-LM, UFC-GEMM, UFC-E, UFC-MEG, UFC-meg.	Estimula la formación de colonias eritroides in vitro Sinergiza con IL-3 estimulando la formación de UFB-E in vitro* Estimula la eritropoyesis. *Controla la regeneración de la eritropoyesis.
*Factor Inhibidor de Leucemias	Tejidos	UFB-Meg, UFC-Meg.	*Favorece el crecimiento clonal de UFC-GEMM, UFB-E, cuando se Combina con IL-3, EPO, IL-7 actúan directamente.
	Monocitos, mononucleares, macrófagos.		*Estimula la resorción del hueso favoreciendo el crecimiento de megacariocitos y aumentando la proliferación de células progenitoras múltiples* Induce la diferenciación de células leucémicas.

FACTOR	ORIGEN CELULAR	CÉLULA BLANCO	EFECTO BIOLÓGICO
Factor de Necrosis Tumoral alfa	Macrófagos, células B, Células Natural Killer.	Fibroblastos, células Endoteliales, neutrófilos.	<p>*Inhibe la diferenciación de células de carcinoma embrionario</p> <p>*Induce la expresión de CSF-GM, CSF-G, IL-1, IL-6 en fibroblastos y células endoteliales</p> <p>Induce la liberación de CSF-GM Y CSF-M.</p> <p>*Estimula la producción de prostalandina E en fibroblastos y neutrófilos</p> <p>*Inhibe la replicación de ciertos virus al sinergizar con interferones.</p> <p>*Inhibe el crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas, linocitos, líneas celulares leucémicas. *Aumenta la citotoxicidad de eosinófilos y macrófagos.</p>
*Factor de crecimiento de Transformación	Macrófagos.	UFC-UFB-E, UFC-GEMM, UFB-Meg, UFC-Meg, UFC-GEM, UFC-G.	<p>*Inhibe el crecimiento de progenitores hamtopoyéticos de todas las líneas. *Inhibe el crecimiento de UFC-Meg.</p> <p>*Reprime la expresión de receptores CSF-GM, CSF-G e IL-3.</p>
*Inhibina A *Activina A	Tejidos.	UFC-GEMM, UFB-E, UFC-E, UFC-GEMM, UFB-E	<p>*Bloquea el efecto de la activina A.</p> <p>*Incrementa el crecimiento clonal de UFC-GEMM y UFB-E</p>
*Prostaglandinas E2	Macrófagos	UFC-GM, UFC-G, UFC-M.	<p>*Suprime la mielopoyesis, principalmente la monocitopoyesis.</p>
*Interferones ...	Células estromales.	UFC-GEMM, UFB-E, UFC-E, UFC-GM, UFC-G, UFC-M, célula pre-B.	<p>*Induce la producción de TNF-a. *Inhibe la granulopoyesis y eritropoyesis. *Provoca reducción en células del linaje B.</p>

FACTOR	ORIGEN CELULAR	CÉLULA BLANCO	EFFECTO BIOLÓGICO
*Lactoferrina		UFC-GM, UFC-G	*Inhibe la proliferación de células progenitoras. *Inhibe la expresión de IL-1 en monocitos.
*Ferritina		UFC-GEMM, UFB-E, UFC-GM.	*Inhibe el crecimiento de células progenitoras. *Suprime la mielopoiesis.
*Interleucina 1 (IL-1),	Monocitos, macrófagos, Células endoteliales, Queratinocitos.	UFC-BL, Monocito/macrófago, UFC-LM, UFB-E, UFB-Meg, UFC-Meg, UFC-GM, Células pre-B, Natural Killer, célula B madura	*Aumenta la activación de células T y síntesis de IL-2. *Sinergiza con IL-3 estimulando la proliferación de células progenitoras primitivas. *Induce la expresión de CSF-GM, CSF-G, IL-6, IL-1 en células estromales. *Síntesis de fibroblastos.
*Interleucina 2 (IL-2)	Linfocitos T activados.	UFC-L, UFC-M, célula Pro-B, Natural Killer, célula CD4 cd8 TCR..	*Factor de crecimiento de células T, B y Natural Killer. *Induce la expresión de IL-1 en monocitos y macrófagos. *Aumenta la citotoxicidad en células T.
*Interleucina 3 (IL-3)	Linfocitos T.	UFC-BL, UFC-M, UFC-GEMM, UFB-E, UFC-E, UFB-Meg, UFC-Meg, Megacarioblasto, UFC-GM, UFC-Eo, UFC-Bas, UFC-G, UFC-M, Mieloblasto, monoblasto, Promonocito, mielocitos, Células pro-B.	*Factor de crecimiento multipotencial hematopoyético. *Induce UFCs y blastos leucémicos. *Factor de crecimiento de células mastoideas. *Factor de activación de células T y B.
*Interleucina 4 (IL-4).	Linfocitos T y células Malignas.	UFB-E, UFC-E, UFC-GM, UFC-Eo, UFC-Bas, UFC-G, UFC-M, Mieloblasto, mielocito, Células pro-B, CD4'CD8' TCR, Natural Killer, Célula B inmadura, célula B madura, célula Plasmática.	*Inhibe la expresión de IL-1 y TNF-a por los Fagocitos mononucleares.

FACTOR	ORIGEN CELULAR	CÉLULA BLANCO	EFEECTO BIOLÓGICO
*Interleucina 5 (IL-5)	Células T	UFC-GEMM, UFB-E, UFC-E, UFC-Eo, mielocito, eosinófilo célula pro-B, Células T y B	*Induce la diferenciación de células T; B y eosinófilos.
*Interleucina 6 (IL-6)	Monocitos y fibroblastos	UFC-BL, UFC-LM, UFB-E, UFC-GEMM, UFB-Meg, UFC-Meg, UFC-GM, UFC-G, UFC-M, Megacarioblasto, célula Pro-B, célula B madura	*Induce al factor de diferenciación de células B *Sinergiza con IL-3 estimulando el crecimiento de UFC-GEMM con CSF-M Y CSF-GM.
*Interleucina 7 (IL-7)	Células estromales	UFC-L, UFB-Meg, UFC-Meg, Megacarioblasto, Células B y T	*Coestimula células T. *Induce la secreción de citocinas por monocitos y macrófagos. *Induce el crecimiento clonal de células pre-B
*Interleucina 8 (IL-8)	Células estromales, Macrófagos, células T.	Neutrófilos	*Induce la quimiotaxis de neutrófilos
*Interleucina 9 (IL-9)	Células estromales	UFB-E, UFC-GEMM, UFC-GM	*Mantiene el crecimiento de UFB-E. *Estimula la maduración de UFC-GEMM y UFC-GM.
*Interleucina 10 (IL-10)	Células T y macrófagos	Células B y T, Macrófagos	*Induce la rpliferación de linfocitos B y células mast. *Inhibe la producción de citocinas por monocitos. *Inhibe la proliferación de linfocitos T, la producción de IL-2 e IL-5 *Sinergiza con TGF-β e IL-4 inhibiendo la citotoxicidad en macrófagos.
*Interleucina 11 (IL-11)	Hígado o riñón	UFC-GEMM, linfocitos B, UFB-Megm UFC-Meg, UFC-GM, Megacarioblastos.	*Induce la diferenciación de linfocitos B. *Sinergiza con IL-4 en el crecimiento de colonias multilinjaje y con IL-3 induciendo la formación de colonias megacariocíticas.

III.4.6.- MARCADORES DE MEMBRANA.

Se han realizado un gran número de ensayos para caracterizar los antígenos de superficie celular en células primitivas en donde gracias a una batería de anticuerpos es posible identificar y seleccionar células que expresen marcadores de líneas específicas.

Las moléculas de superficie celular (proteínas de membrana) reconocidas por anticuerpos monoclonales se llaman antígenos, pues es posible crear anticuerpos contra ellos, o marcadores fenotípicos, al identificar y discriminar entre diferentes poblaciones celulares. Estos marcadores se agrupan en varias categorías: algunos son específicos para células de una determinada extirpe o línea de maduración, mientras que la expresión de otros varía según el estado de activación o diferenciación de las propias células. Se ha encontrado, a través de análisis bioquímicos de las proteínas de la superficie celular reconocidas por diferentes anticuerpos monoclonales en la misma especie, incluso en especies diferentes, que en muchos casos los anticuerpos son específicos para las mismas proteínas celulares conservadas a lo largo de la evolución. Algunos marcadores aparecen en una etapa muy prematura de desarrollo de la célula y desaparecen con la madurez, otros surgen en células más maduras. (5,18)

Con el fin de evitar confusión en cuanto al término adecuado para identificar a los diversos antígenos, la Organización Mundial De La Salud sugirió el empleo de la abreviatura CD (del inglés cluster of differentiation) para identificar antígenos específicos de diferenciación celular. En este sistema una célula es positiva a un antígeno CD particular si reacciona a un anticuerpo específico. (36)

Para identificar el fenotipo de las UFCs blásticas se empleó una gran variedad de anticuerpos monoclonales, encontrándose que las células fueron $CD34^+ / CD38^-$. El antígeno CD34 es una glicoproteína de 110 Kda expresada en la superficie celular de progenitores hematopoyéticos medulares humanos, en otros precursores de la sangre, así como en células leucémicas de pacientes con leucemias mielocíticas o linfocíticas agudas con un alto porcentaje de blastos, células madre de primates no humanos y

células endoteliales capilares. El antígeno C038 también es una glicoproteína de 45 Kda, expresada por todas las líneas hematopoyéticas. (6)

Para la completa caracterización de las células madre hematopoyéticas se incluyen anticuerpos *CD33* (para selección negativa).(4)

La célula progenitora pluripotencial mieloide, UFC-GEMM, expresa HLA-DR, es positiva para *CD33* y *CD34*. Al adquirir compromiso hacia línea granulomonocítica, UFC-BGM, expresa *CD33*, *CD34* y *CD 13*, éste último lo conserva hasta la forma de granulocito maduro, mientras que para la línea monocítica se reconoce al *CD 14* como marcador específico. (4,12)

Los progenitores eritroides, UFB-E y UFC-E comparten el *CD33* y el *CD34* con la glicoforina A (proteína integral constituida en 60% por carbohidratos como cadenas de oligosacáridos unidas hacia el extremo externo de la molécula, que da una carga negativa en la superficie del eritrocito, previniendo la aglutinación celular.

Las UFC-Mk comparten *CD33*, *CD34* con *CD61* y *CD41*, éste último se expresa a lo largo de su maduración. El promegacarioblasto adquiere un nuevo antígeno, el *CD42*. Los antígenos *CD61*, *CD41* y *CD42* permiten identificar la línea megacariocítica.

El antígeno HLA-DR desaparece en estadios tempranos de diferenciación, excepto en la línea monocito-macrófago, en la que permanece hasta los elementos maduros.

Los linfocitos T en desarrollo se pueden dividir en tres etapas intratímicas separadas; timocito maduro, timocito común y timocito maduro, antes de ser liberados a sangre periférica como linfocitos. T maduros. Los timocitos inmaduros tempranos expresan TdT (desoxinucleotidil transferasa terminal) nuclear, *CD34*, *CD38*, *CD2*, *CD5*, *CD7* y *T9* (éste aún no tiene un número CD asignado). Al madurar la célula a timocito común, pierde los antígenos *19* y *CD34*, pero adquiere *CD1*, *CD4* y *CD8*. En la etapa de timocito maduro, la célula pierde *CD 1* y expresa un nuevo antígeno, el *CD3*, y

retiene CD4 o CD8, pero no ambos, de tal manera que los Cd4- son linfocitos cooperadores, mientras que los CD8⁺ son linfocitos supresores.

Los linfocitos T periféricos maduros pierden CD38, aunque puede llegar a expresarse nuevamente cuando la célula es activada, ésta llega a expresar el antígeno CD25.

En el linfocito B, algunos antígenos de superficie se presentan antes de que la inmunoglobulina logre detectores; entre éstos se encuentran las moléculas MHC, CD34, CD19 y CD10.

El antígeno CD19 es específico del linfocito B más temprano, reteniéndose hasta las etapas últimas es específico del linfocito B más temprano, reteniéndose hasta las etapas últimas de la activación celular. Este es seguido por la aparición de CD10 el cual está presente hasta la madurez celular.

La adquisición de CD20 señala la etapa de linfocito b intermedio. Con las pérdidas de CD10 y 1 adquisición de CD21 y CD22 se identifica la etapa madura.

Los linfocitos B estimulados, sufren transformación de linfocitos reactivos a inmunoblastos, a linfocitos plasmocitoides y por último a células plasmáticas en los ganglios linfáticos.

El linfocito plasmocitoide tiene los antígenos CD19 y CD20 y el antígeno PC-1, mientras que la célula plasmática pierde los antígenos CD 19 Y CD20, reteniendo al PC- 1 (antígeno de membrana más *limitado*) (5, 18,25)

En la figura III.4.6.1 se muestra el fenotipo del antígeno de superficie de células madre o células tronco y progenitoras, así como de la progenie relacionada en la hematopoyesis.

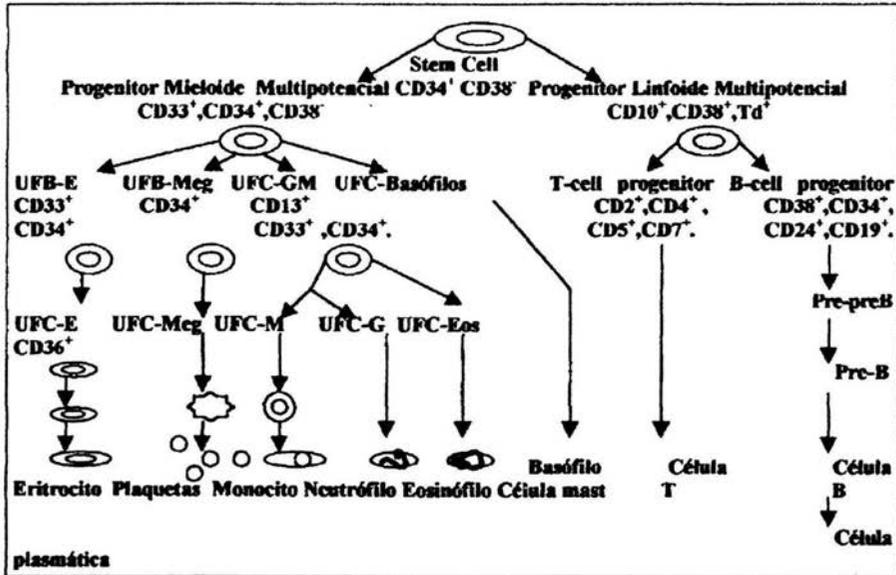


Fig., III.4.6.1.- diagrama que ilustra algunos de los antígenos de superficie importante expresada por células madre y las células progenitoras. (TdT: desoxirribonucleotidil transferasa terminal). (4)

IV. MECANISMOS ETIOLÓGICOS DE LA HIPOPLASIA

IV.- GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD.

Con el término de hipoplasia medular, y no precisamente como anemia aplásica, término de amplia difusión e incorrecto (hace referencia a la ausencia total de la médula ósea, además de que en dicho padecimiento no sólo hay anemia sino leucopenia y trombocitopenia) definimos un cuadro clínico hematológico de evolución aguda, subaguda o crónica, que se manifiesta por una disminución importante del número de elementos formes de sangre periférica como consecuencia de un trastorno hematopoyético medular.

En general en la hipoplasia medular hay disminución absoluta del tejido hematopoyético en la médula ósea, las células sanguíneas suelen ser intrínsecamente normales, con tiempos de supervivencia normales. Cualquiera que sea el mecanismo etiológico (ver fisiopatología) va a dar origen a un daño medular que provocará la disminución del número de células pluripotenciales por debajo del nivel crítico, de esta manera la capacidad de autorreplicación propia de las células pluripotenciales predomina con relación a la diferenciación y maduración, para abatir esa disminución, las células diferenciadas se agotan y la cavidad medular es ocupada por tejido adiposo. (44)

La primera descripción de la hipoplasia medular fue proporcionada por Ehrlich en 1888, quien comunicó el caso de un varón joven que murió por la combinación de anemia y neutropenia, cuya autopsia reveló una médula ósea hipocelular y amarilla.

Antes de la década de los 30's el examen de médula ósea sólo se practicaba durante la autopsia. De ordinario se encontraba en ella que los pacientes con pancitopenia presentaban una médula ósea hipocelular, con ello el hallazgo de pancitopenia en pacientes vivos condujo automáticamente a un diagnóstico de hipoplasia medular. (26,3 8)

IV.2.- ETIOLOGIA Y CLASIFICACIÓN.

La etiología es muy variada. La célula madre puede lesionarse directamente por radiación, quimioterapia, toxinas así como por agentes farmacológicos.

La hipoplasia medular se puede clasificar en dos grupos: 1) Adquirida y 2) Constitucional (ver cuadro IV. 1). Las causas de los tipos adquiridos no siempre son claras, lo que hace apropiado el diagnóstico de hipoplasia medular idiopática. Otras veces se llega a identificar una exposición previa a fármacos, sustancias químicas, radiación, agentes infecciosos u otros factores ambientales, los cuales, como ya se ha mencionado, tienen el potencial de dañar a las células progenitoras de la médula ósea, considerándose una hipoplasia secundaria a dicha exposición ambiental, la cual puede causar daño temporal o permanente (tipo adquirido).

La hipoplasia medular constitucional es la insuficiencia crónica de la médula ósea por una disposición congénita. Esta variedad es rara y menos comprendida que la variedad adquirida. (27,31,32)

IV.2.1.- HIPOPLASIA MEDULAR ADQUIRIDA.

IDIOPÁTICA. Más del 50% de los casos de hipoplasia medular no puede vincularse con causa alguna; sin embargo, en muchos de los casos es posible que haya un agente tóxico desconocido previo causante del daño a la célula progenitora, así como un mecanismo autoinmune que esté involucrado primaria o secundariamente.

AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS. La mayoría de los padecimientos de causa conocida se deben a la acción nociva de productos tóxicos., farmacológicos e industriales. Estos agentes se han clasificado en dos categorías: 1) Aquéllos que producen daño dependiendo de la dosis. 2) Aquéllos que causan daño por idiosincrasia.

- 1) *Agentes que causan daño medular dependiente de la dosis.* En estos casos la lesión causada depende de la dosis y en la mayoría de ellos es reversible. (16)

***Radiaciones ionizantes.** La hipoplasia medular por radiación se haya en personas expuestas a accidentes industriales, a pruebas militares nucleares y a regímenes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades malignas.

Las pequeñas dosis afectan a todas las células pero son especialmente destructoras de las células que se dividen rápidamente.

La médula ósea llega a recuperarse de dosis submortales de irradiación debido a que las células progenitoras en reposo se activan después de la exposición.

Cuando existe exposición a dosis altas, más de 4,000 rads, ocurre un daño permanente en médula ósea y pancitopenia en sangre periférica.

Hay casos en donde el daño es en el estroma medular de soporte, por lo que la siembra de la médula ósea con células progenitoras normales (transplante)

no suele tener éxito en el alivio y mejora de la pancitopenia.

CUADRO IV.2.-CAUSAS DE HIPOPLASIA MEDULAR (49)

*HIPOPLASIA MEDULAR ADQUIRIDA.

-PRIMARIA: Idiopática.

-SECUNDARIA: Agentes físicos y químicos.

- 1) Agentes que causan daño dependiendo de la dosis.
Radiaciones.
Agentes quimioterapéuticos.
Benceno.

- 2) Agentes que dañan por idiosincrasia.
Cloranfenicol.
Anticonvulsivos.
Feniibutazona.
Sales de oro.
Insecticidas.
Estrógenos a altas dosis.

-OTRAS CAUSAS: Hepatitis NoA-NoB, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus Epstein-Barr, Enfermedad de Injerto Contra Huésped, Linfocitos Grandes Granulares.

*HIPOPLASIA MEDULAR CONSTITUCIONAL.

-ANEMIA DE FANCONI.

-ANEMIA APLÁSICA FAMILIAR.

-DISQUERATOSIS CONGENITA.

-SINDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND.

Las lesiones provocadas por el radio, todo, los rayos Röntgen y otros productos radiactivos (radiosfósforo, radioyodo) son conocidas desde que dichos productos empezaron a emplearse con fines terapéuticos y diagnósticos.

(28, 29,38)

Las radiaciones causan diferentes tipos de enfermedades, entre las que se incluyen efectos en tejido, inducción de anomalías genéticas, cambios morfológicos (cambios en la membrana, incremento de su permeabilidad,

pérdida de enzimas esenciales) observables a las pocas horas de la exposición. Los efectos más importantes relacionados con la pérdida de la función celular y cambios en la misma, ocurren a dosis muy bajas. (30,33)

Las dosis de las radiaciones son expresadas en términos de la cantidad de energía absorbida por unidad de masa. La unidad es el gray (Gy) el cual se define como 1 joule de energía absorbida por kilogramo. Un rad equivale a 0.01 Gy.

Se observa hipoplasia en médula ósea a exposiciones de entre 1 y 245 Gy y una mortalidad del 100% en el rango de 10 Gy. (39,48)

Los efectos de la exposición crónica a los rayos X son relativamente menores si se comparan con las graves lesiones producidas por las enormes radiaciones desencadenadas por una explosión nuclear. (22)

Tres factores determinan los efectos de las radiaciones ionizantes sobre el tejido hematopoyético.

- El tipo de radiación.
- La sensibilidad del tejido.
- La susceptibilidad de las diferentes especies.

Los rayos γ , los X y los neutrones penetran fácilmente y atraviesan el cuerpo, lesionando a los órganos hematopoyéticos. Al manejar inadecuadamente o durante mucho tiempo los materiales radiactivos, se corre el riesgo de ocasionar exposiciones peligrosas a los rayos γ . Los rayos X se emplean para diagnósticos y tratamientos, por lo general la dosis está controlada y se evita cuidadosamente el peligro de la excesiva exposición.

La ionización y las emisiones secundarias causan profundas cambios en el metabolismo celular después de la absorción: inhiben las enzimas celulares, especialmente aquellos sistemas enzimáticos en los que actúan enzimas que contiene grupos sulfhidrilos, inhiben la síntesis de DNA (no hay mitosis), efectos debidos posiblemente a la liberación de oxígeno. (47)

Las células muestran variable grado de sensibilidad hacia las radiaciones. En la médula ósea las células afectadas, en orden decreciente de sensibilidad, son los linfocitos, eritroblastos, granulocitos y megacariocitos.

Antes se utilizaba el dióxido de torio en forma de suspensión coloidal (Thorotrast) como contraste radiológico, pero a causa de su peligro potencial hacia el tejido hematopoyético, se ha sustituido por otros productos. Este agente emite partículas α y radiaciones β y γ . (24, 29)

* **Agentes quimioterapéuticos.** Gran parte de las sustancias químicas usadas en la quimioterapia de enfermedades malignas eliminan rápidamente las células en proliferación.

Estas sustancias no establecen diferencia entre células malignas y normales, por lo que llegan a lesionar células proliferantes, incluyendo células normales del compartimiento hematopoyético.

Las dosis repetidas a lo largo de un periodo prolongado llegan a agotar las células progenitoras restantes conforme éstas van llegando al fondo común en proliferación. (7,8)

Actualmente la terapia antineoplásica es el tratamiento básico del cáncer. Los fármacos antineoplásicos (cito táticos) actúan fundamentalmente sobre las células en crecimiento, pues inhiben dicho crecimiento al dañar su DNA, sin embargo estos efectos no son específicos frente al tumor, sino que también se ejerce sobre células progenitoras de todos los tejidos.

Durante la quimioterapia se observa primeramente un descenso de leucocitos en sangre periférica al cabo de 1-2 semanas después de la administración. La neutropenia es un problema habitual asociado a la quimioterapia. (7)

*Benceno y sus derivados. El benceno es un hidrocarburo derivado de la manufactura del coque (carbón poroso resultante de la calcinación de la hulla), se emplea como solvente para el caucho, gomas, resinas, grasas y alcaloides, así como en la manufactura de cueros artificiales, productos naturales de cuero, fotografía, litografía, etc. (89)

Ciertas fracciones de petróleo contienen cantidades significativas de benceno y muchas veces son usadas para limpiar partes de maquinaria, así mismo un derivado del benceno está presente en el tubo de escape de gases de diversas industrias. El benceno es volátil y por consiguiente se absorbe rápidamente por inhalación en cuartos que poseen mala ventilación, por piel, directamente, es poco absorbido.

En 1977, The National Institute for Occupational Safety and Health recomendó trabajar a exposiciones menores a 1 ppm. En ciudades industrializadas a pesar de las limitaciones que se han establecido en cuanto a la exposición al hidrocarburo, se siguen observando los más altos niveles de exposición, sobre todo en aquellos países que están en desarrollo. (17,18)

Aun cuando la exposición industrial parece declinar, los restos de benceno son una causa importante de desórdenes hematopoyéticos.

El cuadro clásico de pancitopenia severa representa solamente la forma severa y fatal de envenenamiento con benceno.

El benceno inhibe la división y maduración celular, inhibe la síntesis de RNA y DNA en células de la médula ósea y puede producir anormalidades cromosómicas.

El óxido de benceno, el fenol, la hidroquinona son metabolitos intermediarios del benceno, los cuales son capaces de formar complejos con la hemoglobina y el DNA, causando daño oxidativo, anormalidades cromosómicas y la formación de micronúcleos. (17,18,64)

Entre los productos químicos industriales más nocivos para la médula ósea destacan el benceno, el toluol, xilol, tetracloruro de carbono y tricloroacetileno. Una concentración de .5-10 g/m³ de benceno en el aire respirado representa una causa de intoxicación crónica. Otros de los efectos atribuidos a la intoxicación por dicho agente es la atrofia del parénquima medular. (21,22)

En sí el principal efecto tóxico del benceno se ejerce en las etapas de maduración y proliferación de las células sanguíneas. (1,2)

- 2) *Agentes que causan daño medular por idiosincrasia.* Este tipo de agentes causa daño independientemente de la dosis y su eliminación no siempre resuelve la hipoplasia.

* **Cloranfenicol.** Es un de los fármacos que ha demostrado mayor nocividad hematológica, pues diversas estadísticas han revelado que dicho fármaco se cita como responsable en un 44% total de casos de hipoplasia medular.(22)

El mecanismo de acción más destacado del fármaco es que lesiona directamente a célula progenitora. Se ha sugerido que algunos fármacos al no metabolizarse fácilmente por la médula ósea se acumulan y ocasionan lesiones a las células progenitoras.

Este antibiótico de amplio espectro se vinculo con dos tipos de deficiencia medular:

- 1) En un primer caso las lesiones se presentan durante la administración del fármaco y desaparecen al suprimirlo. Primeramente se desarrolla la anemia, a la que le sigue una disminución de leucocitos y plaquetas. Los normoblastos de la médula ósea son característicamente vacuolados. En este tipo de reacción al cloranfenicol es más probable que la supresión de la médula ósea tenga como causa la inhibición de la síntesis de proteínas

mitocondriales, las cuales afectan a las enzimas del grupo hem (su síntesis).(4,68)

- 2) En el segundo caso la hipoplasia se puede presentar de semanas a meses después del tratamiento con el fármaco. La médula ósea sufre una destrucción permanente, la cual da lugar a una hipoplasia grave, que con frecuencia es mortal. La posibilidad de que haya un defecto genético o adquirido en la eliminación o detoxificación del medicamento en los pacientes que desarrollan este tipo de hipoplasia se asocia al hecho de que algunas personas sí desarrollan la hipoplasia después de la exposición al fármaco mientras que en otras no.
(9, 34,35)

Así mismo, cabe la posibilidad de que se desarrolle la enfermedad debido a que las células de ciertas personas sean más vulnerables al daño o inhibición por fármacos. (47)

Este hecho de que el cloranfenicol provoca depresión medular en relación con la hipersensibilidad propia de la persona debida posiblemente a una predisposición genética se fundamenta aún más con las estadísticas hechas en diversos países, pues en México se ha encontrado contacto con cloranfenicol en 7% de los casos, cifras que contrastan con las de países de Oriente y Europa, así como en Estados Unidos, donde se ha encontrado que dicho fármaco tiene relación causal en un de cada 2-5 enfermos (25% de los casos) mientras que en China 1 de cada 60,000 personas que recibe cloranfenicol desarrolla la hipoplasia medular. (51,68)

En un estudio de 408 pacientes tratados con el fármaco se encontró que 75% de los pacientes habían desarrollado la hipoplasia (306 pacientes) , en ellos se encontró depresión de las tres líneas celulares (pancitopenia). En 50% de los sujetos las reacciones empezaron a observarse a los 35'40 días después de la última dosis, en 22% durante el tratamiento y en 10% después de los 130 días. Se observó que la

hipoplasia se desarrolla después de una administración pequeña de 2 g del fármaco, en pacientes que incluso nunca habían recibido tratamiento. (6, 34,47,49)

Los resultados de subsecuentes estudios han proporcionado evidencias de que la síntesis de proteínas mitocondriales, así como la ultraestructura mitocondrial tanto de precursores eritroides como mieloides son severamente afectados por el simple nivel clínico usado del cloranfenicol (10-16 µg/ml). El cloranfenicol también inhibe el estallido respiratorio postfagocítico, posiblemente al inhibir la actividad del nicotinamida adenin dinucleotido. (17,18, 29,65)

***Anticonvulsivos (Trimetadiona, fenitoína)** Con el nombre de drogas anticonvulsivas o antiepilépticas se designan aquellos depresores centrales que tienen la propiedad de suprimir selectivamente la crisis de la epilepsia en sus diversas formas, impidiendo su aparición.

La trimetadiona, perteneciente el grupo de los antiepilépticos sintéticos ureídos y al subgrupo de las oxazolidinadonas y succinimidas, produce acciones selectivas en el pequeño mal epiléptico o ausencia, produce efectos sedantes y provoca somnolencia y confusión. (Fig. IV.2.1.1.)

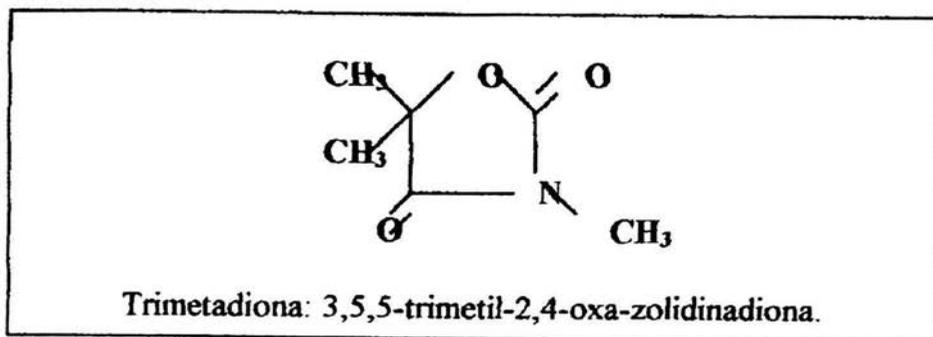


Fig. IV.2.1.1.- Estructura química de la trimetadiona. (60)

Se absorbe fácilmente por vía bucal y parenteral, sufre biotransformación en el hígado (dimetadona) y se excreta lentamente por la orina, de manera que pueden producirse fenómenos de acumulación. Las principales alteraciones hemáticas que provoca son agranulocitosis, púrpura trombocitopénica e hipoplasia medular. (27,60)

La fenitoína pertenece al mismo grupo de la trimetadona y al subgrupo de las hidantoínas (Fig. IV.2. 1.2). Es capaz de impedir los accesos de gran mal o crisis tónico-clónicas generalizadas, epilepsia parcial simple y epilepsia psicomotora. No ejerce acción sedante hipnótica, inhibe la propagación de la descarga cerebral desde la zona epileptógena al resto de las regiones cerebrales sin inhibir el foco mismo, tiene la propiedad de estabilizar la membrana celular neuronal frente a estímulos excesivos. (27)

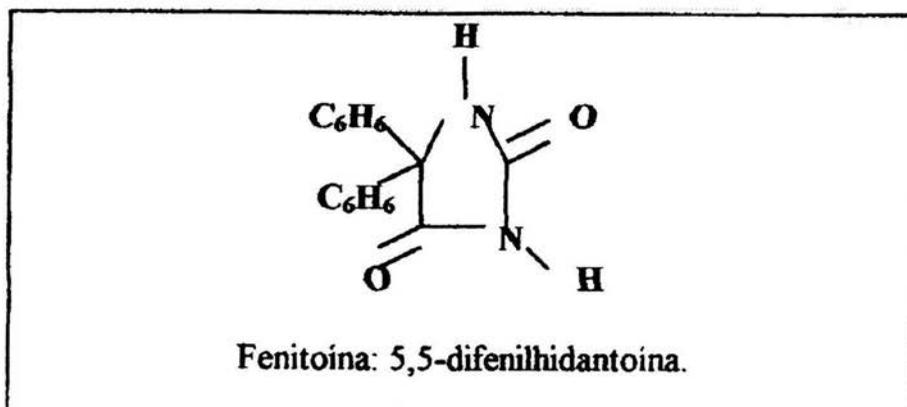


Fig. IV.2.1.2.- Estructura química de la fenitoína (27)

Se absorbe bien en tracto digestivo. Se metaboliza en su mayor parte en el hígado y es excretado en riñones, procesos que se llevan a cabo lentamente, por lo que puede acumularse a dosis continuas. Su principal efecto en el sistema hematopoyético consiste en producir anemia megaloblástica, debida a una deficiencia de ácido fólico, ya que impide la hidrólisis del folato en los alimentos, por lo que no se libera el ácido fólico para absorberse en el intestino. (36,37)

* Fenilbutazona. Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) perteneciente al subgrupo de las pirazonas. Fármaco inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, por medio de su acción sobre ciclooxigenasa, por su efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético es muy empleado en el tratamiento de la artritis y otras afecciones reumáticas.

La importancia de estos medicamentos radica en su amplia disponibilidad en el mercado, con el consiguiente aumento de su consumo y por tanto una mayor posibilidad de intoxicaciones agudas o crónicas, tanto accidentales como de origen voluntario.

Los ALNE poseen un margen amplio de seguridad en la dosis de uso, consumidos en dosis importantes suelen producir una toxicidad leve, a no se descartan los casos graves y mortales. (40,50)

La neutropenia es el efecto tóxico más común producido por la fenilbutazona. En diversos estudios se ha encontrado como mecanismo de su efecto tóxico, más probable, una lesión directa sobre las células progenitoras.

El hecho de que con la lesión farmacológica aparezca o se desarrolle principalmente una neutropenia se debe al hecho de que el neutrófilo posee un tiempo de vida más corto(días) que las demás células sanguíneas. (8)

Se absorbe perfectamente cuando se administra por vía bucal o vía rectal, así como por vía parenteral cuando se emplean preparados hidrosolubles, de ahí pasa a sangre y se combinan con las proteínas plasmáticas en un 98%, de manera que éstas constituyen un depósito de la droga.

Se biotransforma en el hígado (por hidroxilación en oxifenbutazona y excreta en la orina.(Fig. IV.2. 1 .3)(12,13,26)

La fenilbutazona constituye una droga tóxica, entre sus muchos efectos tóxicos destacan la anemia, leucopenia y trombocitopenia, principalmente agranulocitosis.

Actualmente se acepta que se debe a una reacción de naturaleza inmunológica, pues la fenilbutazona actuando como hapteno es capaz de unirse a las proteínas del suero y adquirir propiedades antigénicas,

Lo que puede provocar hipersensibilidad, de manera que el individuo adquiere la propiedad de reaccionar anormalmente a la droga en forma de agranulocitosis; el antígeno de lugar a anticuerpos que tiene la propiedad de aglutinar los leucocitos, los cuales son posteriormente destruidos. (57,65)

La médula ósea reacciona produciendo elementos inmaduros que llegan a circulación para destruirse rápidamente (pobreza celular en la médula).

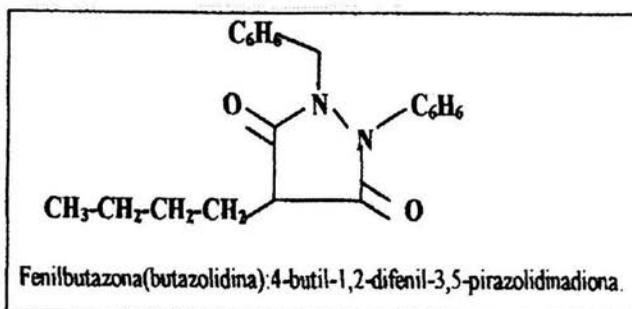


Fig. IV.2.1.3. Estructura química de la fenilbutazona

Sales de oro. Los compuestos de oro retienen la evolución de la artritis reumatoide en la fase de inflamación activa. El dolor, la tumefacción y la rigidez articular retroceden. Dichos efectos son supresivos, pues muchas veces, suspendida la administración de la droga se produce una recaída del proceso únicamente en la artritis reumatoide y de los compuestos de oro no tiene la menor acción en otras formas de reumatismo.

El oro, metal pesado, forman dos grupos sintéticos solubles

- a) Compuestos inorgánicos (tiosulfato de sodio y oro).
- b) Compuestos orgánicos (tiomalato de oro y sodio, auroqueratinato de calcio).

El tiosulfato de oro y sodio, el tiomalato y el auroqueratinato son mal absorbidos por vía bucal, en cambio por vía intramuscular se absorben perfectamente. Una vez absorbidos pasan a sangre.

Los compuestos empleados por vía parenteral existen en su mayor parte en el plasma, el oro se combina con la alfa-globulina y se distribuye en el organismo depositándose en riñón, hígado, pulmón, bazo, se excreta por riñón y heces por la bilis.

Hay acumulación y es así que una vez suspendidas las dosis queda en el organismo, prosiguiendo la excreción urinaria por más de un año. (54,55)

Los compuestos de oro son tóxicos y dan lugar a una serie de reacciones adversas frecuentes; suele haber eosinofilia, leucopenia y, de pronóstico fatal, hipoplasia medular. (41)

El oro puede disminuir las concentraciones del factor reumatoide e inmunoglobulinas y deteriora la proliferación de linfocitos inducida por mitógenos, suprimen la inmunidad celular. (52)

El mecanismo por el que el oro causa hipoplasia medular aún no está definido, pero es posible que se deba a la fuerte afinidad que el oro tiene hacia el azufre, inhibiendo de esta manera las diversas enzimas. (42)

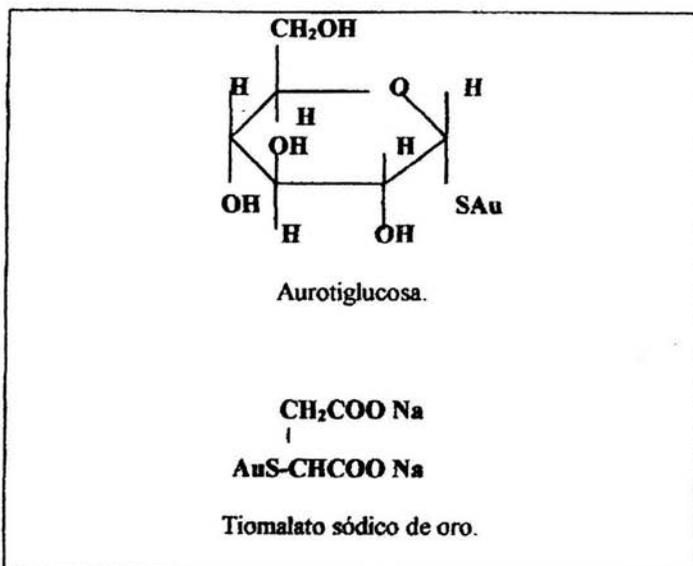


Fig. IV.2.1.4.- Estructura química de los compuestos de oro. (41, 42)

***Insecticidas.** Son sustancias que afectan el sistema nervioso de los insectos y mamíferos, en humanos los efectos neurotóxicos de los insecticidas son muchas veces prominentes.

Los insecticidas como el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y el gammabenceno/hexacloride pueden desencadenar hipoplasia medular fácilmente. El DDT pertenece al grupo de los insecticidas organoclorados, cuyo uso, en años recientes, ha sido severamente restringido en muchos países. (58)

Desde la primera utilización del DDT en 1941 se han empleado diversos plaguicidas, tanto en la lucha contra enfermedades transmitidas por insectos vectores como en la protección de cultivos agrícolas. Al tratarse de productos de gran estabilidad química y alta liposolubilidad han acabado por convertirse en una amenaza para la salud humana. Son moléculas prácticamente indestructibles, pueden incorporarse a la cadena alimentaria humana produciendo efectos patológicos agudos o crónico-acumulativos. (46,68)

Una vez asimilados por el organismo se concentran en el sistema nervioso central, ganglios nerviosos, glándulas suprarrenales y tejido adiposo en general. Poseen una potente acción inhibitoria de la actividad de las ATP-*asas* relacionadas con la fosforilación oxidativa, bloqueando la respiración celular. Se transforman en el hígado en metabolitos hidrosolubles y se excretan por vía biliar o urinaria. Se absorben rápidamente por vía cutánea. Hayes (1965) ha señalado que el DDT debe su efectividad sobre los insectos al hecho de que es absorbido con facilidad directamente a través de su exoesqueleto quitinoso. (43,57,60)

***Estrógenos en altas dosis (embarazo).** Es muy probable que el embarazo influya como desencadenante de la hipoplasia medular. Durante él hay ocasiones que se produce una pancitopenia (hipoplasia medular) vinculada con la inhibición de la proliferación de las células por los estrógenos. (53,56)

Durante el embarazo los estrógenos aumentan continuamente durante las cinco primeras semanas y alcanzan al final de esta última una cifra superior a cualquiera de las del ciclo mensual normal. En los últimos meses alcanzan una meseta estacionaria. El estrógeno principal es el estriol, con concentraciones variables durante el embarazo. (Ver tabla IV.2)(21)

Tabla IV.2.-CONCENTRACIONES DE ESTRIOLO.(21)	
Estriol $\text{O} \rightarrow$	1-11 $\mu\text{g}/24$ horas.
$\text{O} \uparrow$	0-65 $\mu\text{g}/24$ horas.
Embarazo	$\mu\text{g}/24$ horas
18 semanas	2.5-7
22 semanas	3.8-11
26 semanas	4.4-13.3
30 semanas	5.5-16.0
34 semanas	7.5-22.0
38 semanas	11.5-34.0
42 semanas	15.0-45.0

Los estrógenos inhiben la secreción de las citocinas como las interleucinas IL- 1 e IL-6 y estimulan la producción del factor β de crecimiento, esta última citocina incrementa la apoptosis de los osteoclastos (reabsorbe el hueso previamente formado). (35,60)

El efecto de los estrógenos sobre la epífisis es la aceleración del cierre epifisario. Aunque la respuesta inicial de las epífisis abiertas a los estrógenos es de aumento del crecimiento, usualmente se espera el cierre rápido de éstas con la dosificación excesiva de los mismos. La respuesta inicial estimulante del crecimiento puede inhibirse si se usan grandes dosis para inhibir la hormona de crecimiento.

Las pacientes con hipoplasia medular y embarazo pueden ser divididas en dos grupos:

- 1) Aquellas que desarrollan la enfermedad en el curso de un embarazo.
- 2) Aquellas que desarrollan la enfermedad y después se embarazan.

Estas últimas poseen mejor pronóstico y sobrevida. La hipoplasia medular asociada con el embarazo, si bien es poco probable, obliga al médico asistente a estar atento a los signos iniciales, dado que sólo el tratamiento temprano es capaz de ofrecer resultados satisfactorios y evita un desenlace fatal. El embarazo agrava la patología de base y lleva a un estrecho control y manejo del recuento periférico de los distintos elementos para lograr un embarazo a término con buenos resultados perinatales. Sólo se han descrito, aproximadamente, 69 casos de hipoplasia medular y embarazo desde 1888. (72,73)

OTRAS CAUSAS.

* **Virus de Hepatitis C.** A la hepatitis vírica puede seguir una forma grave de hipoplasia medular, generalmente en la del tipo NoA NoB, también y mejor conocida como hepatitis C. Este virus se transmite a través de la sangre y de los productos sanguíneos contaminados. La hepatitis C es uno de los grandes problemas de salud mundial. En algunos países en vías de desarrollo hasta el 15% de la población está infectada y se prevé que en Estados Unidos, en las próximas décadas, las muertes debidas a esta infección superarán a las causadas por el VIH.(58)

Cuando este virus infecta a una persona produce una hepatitis aguda, el virus es muy inestable se replica a gran velocidad una vez que entra en contacto con las células sanguíneas del huésped. (44,45)

Los virus son parásitos intracelulares obligados que se replican dentro de las células, utilizando con frecuencia la maquinaria de síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas del huésped. Típicamente los virus infectan una amplia variedad de poblaciones celulares utilizando moléculas normales de la superficie celular como receptores para penetrar en las células. (60,61)

Una vez que penetran a las células, los virus producen lesión tisular y enfermedad por varios mecanismos. La replicación viral interfiere con la síntesis proteica celular normal y con su función, lo que da lugar a la lesión y finalmente la muerte de la célula infectada (efecto citopático) por lisis de la misma. Los virus no citopáticos, como el virus éste, son capaces de producir infecciones latentes, durante las cuales residen en las células del huésped elaborando proteínas extrañas al organismo que estimulan la inmunidad específica. El principal mecanismo de inmunidad específica frente a las infecciones virales establecidas, especialmente con virus no citopáticos es a través de los linfocitos T citotóxicos, cuya función fisiológica esencial es la vigilancia de las infecciones virales.

En algunas infecciones por este tipo de virus, los linfocitos 1 citotóxicos pueden ser los responsables de la lesión tisular: el virus infecta la célula y estimula el desarrollo de los linfocitos T específicos que usan las células debido a que sus receptores 4~ específicos los nuevos antígenos peptídicos.(63, 64)

Este virus pertenece a la familia flavoviridae, es icosaédrico envuelto, con ARN de una cadena, transmitido por transfusiones sanguíneas o vía parenteral.

*Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIII). Perteneciente a la familia retroviridae, es un virus icosaédrico envuelto y con RNA de una cadena y transmitido por vía sexual,

parenteral y madre-hijo. Los retrovirus dependen de sólo una enzima, transcriptasa reversa (ADN polimerasa dirigida por el ARN) para replicarse dentro de la célula huésped. La piedra angular de la infección sintomática por el VIH corresponde a la inmunodeficiencia producida por la replicación vital continua. El virus logra infectar todas las células: que manifiestan el antígeno CD4, el cual sirve como receptor para el VIH. Una vez que ingresa a la célula se replica y da lugar a la muerte de la misma. (61)

La célula principalmente afectada es el linfocito T cooperador (CD4), el cual conduce muchas funciones de la red inmunitaria. Existen otras células de la red inmunitaria infectadas, como los linfocitos B y los macrófagos.

La inmunodeficiencia se debe directamente a los efectos del VIH sobre las células. Se presenta un diversidad de infecciones y neoplasias, una autoinmunidad como resultado de la función desordenada de la inmunidad celular o de la disfunción de los linfocitos B, dando lugar a la producción de autoanticuerpos.

Ahora bien, las infecciones virales estimulan directamente la producción de IFN, el cual inhibe directamente la hematopoyesis al inducir la producción de TNF- α (inhibidor de la granulopoyesis y eritropoyesis) e inhibir selectivamente células CD34+CD38. (5 9, 62,64)

El IFN- γ activa a los fagocitos mononucleares durante la infección para secretar TNF- γ , el cual aumenta la citotoxicidad inespecífica de las células NK contra las células infectadas. (65)

* **Virus Epstein-Barr (EB).** Este virus pertenece a la familia Herpetoviridae, es icosaédrico envuelto, con un DNA de dos cadenas, transmitido por saliva y sangre. Es causante de la mononucleosis infecciosa y se asocia a algunos linfomas y carcinomas nasofaríngeos. La mononucleosis infecciosa aguda se relaciona con la hipoplasia medular debido a que el virus se ha identificado en células de la médula ósea de algunos pacientes con hipoplasia. (17,69)

Este virus infecta la célula progenitora hematopoyética y desencadena una respuesta inmunitaria: la célula es destruida por linfocitos citotóxicos. (66,67)

***Parvovirus B19.** Este es un virus con DNA sin envoltura que infecta que infecta células que se replican rápidamente, tiene particular predilección por los precursores eritroides de la médula ósea. Este virus depende por completo de las células en síntesis activa de DNA: aparentemente requieren algún producto de la fase S del ciclo celular para su crecimiento. El parvovirus B19 es un virus autónomo que una vez que infecta al humano causa depresión medular en tan sólo 120 días. (11,70)

***Enfermedad de injerto contra huésped.** En los últimos años, se ha reconocido cada vez más que un número importante de casos de hipoplasia medular se debe a aberraciones del sistema inmunitario. Otras pruebas de la base autoinmunitaria del desarrollo de la hipoplasia medular se encuentran indirectamente en su relación con diversos trastornos inmunitarios, como la enfermedad de injerto contra huésped.(55)

In vitro se ha logrado encontrar que la eliminación de las células T supresoras puede aumentar la proliferación de UIFB-E. Algunos autores han encontrado que las células T supresoras activadas y productoras de IFN- γ son responsables de la supresión inmune de la hematopoyesis en algunos pacientes con hipoplasia medular. (11,64,72)

El trasplante es el proceso por el que se toman células, tejidos u órganos llamados injertos, de un individuo u que habitualmente se colocan en otro individuo diferente (huésped). Existen varios problemas típicos que se asocian con el trasplante alogénico de médula ósea (entre individuos genéticamente diferentes y de la misma especie) médula ósea y que llevan a considerarlo a parte4 en relación con otros trasplantes de órganos sólidos, como es la enfermedad de injerto contra huésped.

Las células de un injerto trasplantado pueden producir una respuesta de rechazo contra el huésped: las células 1 maduras, injertadas en el inoculo de la médula ósea, reaccionan con aloantígenos del huésped (moléculas que se reconocen como

extrañas), dicha reacción se da cuando el huésped está inmunocomprometido y por lo tanto es incapaz de rechazar las células alogénicas en el injerto. La enfermedad también se puede desarrollar después del trasplante de órganos sólidos que contienen cantidades importantes de células T (intestino delgado y pulmón). (17,29,73)

La enfermedad aguda implica la necrosis de las células epiteliales en piel, hígado y tracto gastrointestinal, mientras que la forma crónica se caracteriza por fibrosis y atrofia de uno o más órganos sin signos de necrosis celular aguda, esto es en trasplantes de órganos sólidos. La forma crónica suele asociarse con la producción de anticuerpos, representando una forma de autoinmunidad. Las reacciones de rechazo intensas son generalmente el resultado del reconocimiento por las células T CD4⁺ y CD 8⁺:

1.- Los linfocitos T citotóxicos alorreactivos (linfocitos que reaccionan con los aloantígenos), principalmente células T CD8⁺, usan directamente las células del huésped.

2.- Las células T colaboradoras alorreactivas (células T CD4⁺) pueden reclutar y activar a los macrófagos mediante una reacción de hipersensibilidad retardada.

3.- Los aloanticuerpos se unen al endotelio, activan el sistema del complemento y lesionan los vasos sanguíneos del huésped.

La función de las moléculas del MHC (complejo principal de histocompatibilidad) como aloantígenos es incidental. Varias células expresan estas moléculas, pues desempeñan una función crítica en el sistema inmunitario normal, la presentación de péptidos procedentes de antígenos proteicos extraños de una forma que pueden ser reconocidos por las células T. Las MHC alogénicas pueden ser reconocidas como proteínas extrañas convencionales. En un primer mecanismo, éstas son presentadas a las células T sin necesidad de procesar el antígeno (presentación directa de aloantígenos). Las MHC alogénicas difieren estructuralmente de las del huésped y por tanto representan

una fuente de proteínas (en este caso difieren de las del donante), pueden ser presentadas como proteínas extrañas convencionales, es decir, como péptidos generados por el procesamiento dentro de las células presentadoras de antígeno del donante y que se asocian a moléculas de MHC propias (presentación indirecta). Como la moléculas MHC son las proteínas más polimórficas en el genoma, cada una puede dar lugar a múltiples péptidos extraños reconocidos por células T diferentes. (29,65)

En la mayor parte de los casos de la enfermedad la reacción se dirige contra antígenos de histocompatibilidad menores del huésped, ya que el trasplante de médula ósea no suele realizarse cuando existen diferencias alogénicas en las moléculas del MHC. Gran parte de los antígenos de Histocompatibilidad menores son proteínas que son procesadas y presentadas indirectamente a las células T del injerto, asociadas a moléculas del MHC propias en las células presentadoras de antígeno del injerto; en los órganos sólidos el trasplante se realiza sin respetar las barreras del MHC, por lo que la enfermedad puede dirigirse contra las moléculas del MHC alogénicas. (64)

***Linfocitos Grandes Granulares.** Las células citocidas naturales NK (del inglés natural killer) representan una subpoblación de linfocitos que se encuentran en la sangre y tejidos linfoides (bazo), derivan de médula ósea y son linfocitos grandes con un gran número de gránulos citoplasmáticos (linfocitos grandes granulares). Dichos gránulos, al igual que los del linfocito T citolítico, contienen perforina, granzimas y proteoglicanos. Tras la exocitosis dirigida de los gránulos las células NK y los linfocitos citolíticos usan osmóticamente a las células diana e inducen la muerte celular apoptótica a través de la vía perforina/granzima B. Las células NK son capaces de matar células normales infectadas por virus (Ver figura IV.2. 1.7). En las etapas tempranas de una infección viral, las NK se expanden y son activadas por las IL-5, IFN- γ e IL-2 y secretan IFN- γ , el cual activa a los macrófagos.

Se ha observado que cuando son tratadas con una concentración suficiente de IL-2 se diferencian a células citocidas activadas por linfocinas (LAK), las cuales exhiben una capacidad citolítica aumentada, usando una gran variedad de células tumorales y tipos

celulares normales. Este efecto se ha asociado como un mecanismo en la enfermedad de injerto contra huésped, pues las células T CD⁴⁺ producen IL-2 estimulando la diferenciación de las NK a células LAK (células que lisan el epitelio).(65)

Las células NK no usan células sin infectar porque reciben una señal inhibitoria a través del reconocimiento del complejo péptido propio-molécula MHC clase 1 en la superficie de la célula diana.

Por el contrario, las células infectadas por virus son usadas debido a que no existe dicha señal inhibitoria, lo que se debe a que los péptidos propios han sido sustituidos por péptidos derivados de las proteínas del virus o porque el virus impide la síntesis de moléculas de MHC clase 1. Así mismo, la célula NK puede usar una célula diana que esté unida a moléculas de IgG, utilizando su receptor FcγR 111 A de baja afinidad (receptor para la porción Fc de la IgG=CD 16) que pone en marcha la secreción de IFN-γ y TNF, y la exocitosis de sus gránulos. (74,77)

IV.2.2.- HIPOPLASIA MEDULAR CONSTITUCIONAL.

Las alteraciones congénitas asociadas con insuficiencia de la médula ósea incluyen; la anemia de Fanconi, anemia familiar (hipoplasia familiar) y la disqueratosis congénita. Entre el 20-30% de las hipoplasias medulares observadas en la infancia es de origen hereditario o genético.

- **ANEMIA DE FANCONI.** Se trata de una enfermedad constitucional que se hereda con carácter autosómico recesivo. En esta enfermedad se encuentran anomalías cromosómicas; los análisis cromosómicos presentan un cariotipo normal, con inestabilidad cromosómica que condiciona anomalías mixtas: roturas cromosómicas, cromosomas dicéntricos y en forma de anillos, fragmentaciones, endorreducción del material genético y translocaciones.

En las células de estos individuos hay dificultad para sintetizar el ADN (fase G2 del ciclo) así como alteraciones en la reparación o arreglo de dicho ácido, específicamente defectos en la reunión de las roturas del ADN. Las anomalías hemáticas son progresivas desde el nacimiento. Los linfocitos de sangre periférica en preparaciones en metafase muestran un aumento en rupturas cromosómicas, rearrreglos, reduplicaciones e intercambios. Dos teorías se sugieren para explicar el defecto:

- 1) La célula es incapaz de superar el estrés oxidante y que el oxígeno es la causa de las lesiones cromosómicas.
- 2) Hay un defecto en las proteínas reparadoras del DNA.

Las manifestaciones hemáticas se desarrollan lentamente. Los signos de pancitopenia se observan entre los 5 y 10 años de edad, la anemia es macrocítica, la leucopenia afecta a los granulocitos y la trombocitopenia precede con frecuencia a la anemia y leucopenia. (2, 7,8, 72)

- **ANEMIA APLÁSICA FAMILIAR.** Es un subgrupo de la anemia de Fanconi, pero sin anomalías físicas congénitas. Es interesante señalar que algunos pacientes con esta variedad tienen un pariente con anemia de Fanconi.
- **DISQUERATOSIS CONGÉNITA.** Este síndrome afecta predominantemente a los varones, se caracteriza por una hiperpigmentación reticular, uñas distróficas y leucoplasia de mucosas. Se transmite por medio del cromosoma X. En esta entidad es posible que el defecto básico se localice en la capacidad de replicación de las células. Algunas observaciones sugieren que en sujetos con disqueratosis la presencia de material genético viral condiciona la expresión de la anomalía y en consecuencia la hipoplasia medular: entre el 35% y 50% desarrolla la hipoplasia. (12,76)

V. FISIOPATOLOGIA

La explicación etiológica de la hipoplasia medular ha sido referida como la hipótesis de la semilla, la tierra y el gusano. A este puede agregarse un cuarto componente, el fertilizante.

Para que una semilla viable crezca debe plantarse en un ambiente (tierra) que favorezca su crecimiento, protegida de antagonistas e inhibidores (gusanos) y nutrida con fertilizantes adecuados. La deficiencia en cualquiera de estos elementos inhibe el crecimiento adecuado de la semilla, de igual manera, la presencia de un número adecuado de células progenitoras funcionalmente normales (la semilla).

Las células progenitoras deben tener la capacidad de proliferar y diferenciarse en sus descendientes normales.

En muchos casos se piensa que la hipoplasia medular se debe a células progenitoras deficientes o defectuosas, sin embargo, también puede resultar por anomalías en los factores de crecimiento (fertilizante) o por un microambiente defectuoso en la médula ósea (tierra), así como por inmunosupresión celular o humoral de la hematopoyesis (el gusano).(5,6)

La hematopoyesis fisiológica se realiza en la médula ósea como consecuencia del proceso madurativo de las células germinales pluripotenciales, las cuales, en su última fase de diferenciación, vierten a la sangre periférica los *hematíes*, leucocitos y plaquetas. Este proceso se desarrolla en el estroma medular o microambiente, cuya integridad es imprescindible para que dicho proceso llegue a término correctamente.

(42)

V.1.DEFECTOS DEL ESTROMA DE LA MÉDULA ÓSEA.

Hay evidencia que da soporte a la importancia del estroma de la médula ósea o microambiente inductor hematopoyético en la proliferación y maduración de las células

sanguíneas. Por ejemplo, la conservación de células progenitoras en cultivos, a largo plazo, depende de la presencia de células del estroma medular. Las lesiones estromales in vivo o la lesión microvascular de la médula ósea, parecen inhibir el cultivo de células progenitoras viables. En un pequeño número de casos de hipoplasia medular se ha demostrado que la médula es incapaz de dar soporte al crecimiento de células hematopoyéticas normales.

En este caso existe una lesión o inhibición del crecimiento celular indirecta a través de la influencia que el microambiente alterado ejerce. (32,42)

V.2.-SUPRESIÓN INMUNITARIA.

Actualmente se ha centrado atención en el papel que la supresión inmunitaria ejerce sobre la hematopoyesis en algunos casos de hipoplasia medular. Los estudios realizados revelan que sólo 50% de pacientes gemelos con hipoplasia responde favorablemente a los trasplantes de la médula ósea de su gemelo normal. El otro 50% sólo se recupera cuando el trasplante va precedido de inmunosupresión.

El mecanismo inmunitario responsable implica la supresión del crecimiento de la célula progenitora y de su diferenciación causada por un grupo de linfocitos T supresores. La inmunosupresión da lugar a mejoría hasta 77% de los pacientes, pero sólo la tercera parte de los casos que responden alcanza una remisión completa. La inmunosupresión actúa para eliminar la población anormal de linfocitos T activados que producen sustancias supresoras de la hematopoyesis, como IFN- γ y el TNF.

Cultivos celulares de linfocitos T de la sangre periférica de pacientes con hipoplasia medular sugieren que la producción anormal de IFN- γ es responsable de la inhibición de la hematopoyesis bajo una amplia variedad de condiciones experimentales. Además de la eliminación de la población anormal de linfocitos, la inmunosupresión ejerce un efecto mitógeno sobre otros linfocitos y los induce a producir factores de crecimiento hematopoyético. (51,79)

En otros casos es posible que la inhibición de las células progenitoras resulte de anticuerpos contra precursores hematopoyéticos, o menos comúnmente, anticuerpos contra los factores de crecimiento eritropoyetina o trombopoyetina.

En las infecciones virales, el virus infecta a la célula progenitora desencadenando una respuesta inmunitaria. Ciertos tóxicos lesionan las células madre pluripotenciales y diferenciadas, así como la estructura del microambiente medular, alterando los antígenos de la membrana celular y favoreciendo la aparición de reacciones autoinmunes humorales y celulares.

Todos estos hechos se sustentan en:

- 1) La mejoría de la enfermedad en algunos pacientes al tratarse con suero antilinfocítico T o antitimocito o con corticoides.
- 2) Los enfermos tratados con inmunosupresores y radioterapia previa al trasplante de médula ósea desarrollan una repoblación autóloga de su médula antes del trasplante o después de rechazarlo.
- 3) Cuando se cultiva médula ósea deplecionada de linfocitos se observa un mayor número de colonias en comparación con la médula sin deplecionar. (21 ,22)

V.3.-DEFICIENCIAS EN LOS FACTORES DE CRECIMIENTO.

La deficiencia en la estimulación hormonal del crecimiento y de la diferenciación de las células progenitoras por carencias o alteraciones en los factores de crecimiento es poco probable, pues los pacientes con hipoplasia medular han mostrado diversas respuestas al manejo con factores de crecimiento hematopoyético.

Los tratamientos con factores de crecimiento específicos sólo han mostrado eficacia cuando se administran precedidos por un factor estimulante de colonias más precoces, como la IL-3. (3,20)

V.4.-CÉLULAS PROGENITORAS ANORMALES O DEFICIENTES.

El éxito de los trasplantes de médula ósea en muchos pacientes con hipoplasia medular sugiere que la deficiencia de la médula ósea se consigue mediante su repoblación con células normales, por tanto las células progenitoras defectuosas o deficientes son aparentemente una causa de la entidad.

Este éxito se apoya en los resultados de los análisis de cultivos de médula ósea a largo plazo, en los que las células de médula ósea de pacientes con hipoplasia medular exhiben una hematopoyesis defectuosa cuando crecen en un microambiente normal. Las células de la médula ósea de estos pacientes producen una cantidad significativa menor de colonias en comparación con la de sujetos sanos. La anomalía en la célula puede ser heredada o adquirida (lesión por un agente tóxico). (8,34)

V.5.-PROCESO FISIOPATOLÓGICO.

La célula precursora de la médula ósea es una célula hematopoyética totipotencial con capacidad de proliferación, diferenciación y autorenovación. Cuando el número de células totipotenciales hematopoyéticas disminuye por debajo de sus niveles críticos, la capacidad de autorreplicación predomina a expensas del sacrificio de la capacidad de diferenciación, de tal manera que al no ser renovado el compartimento de células pluripotenciales se abate la generación de células comprometidas, declinándose los recuentos en sangre periférica y la médula ósea restante es infiltrada por tejido adiposo.

La mayoría de las células residuales funcionan en condiciones de extrema presión por la eritropoyetina, causando diseritropoyesis, produciéndose eritrocitos macrocíticos con altos niveles de hemoglobina fetal, incluso anormalmente sensibles a la acción del complemento hemolítico. (11,65)

MECANISMOS PATOGENICOS EN LA HIPOPLASIA

- * Lesión tóxica directa de la célula madre pluripotencial o de las células madre diferenciadas.
- * Lesión tóxica al microambiente celular, el cual afecta secundariamente a las células.
- * Mecanismo *immune*. Alteración de los antígenos de la membrana celular que favorece la aparición de reacciones autoinmunes humorales y celulares.

V.6.-SIGNOS Y SINTOMAS.

En la mayoría de los pacientes, los síntomas iniciales de la hipoplasia medular adquirida son manifestaciones de anemia o sangrado, a menudo se observa fiebre e infecciones.

Los síntomas y sus características dependen de la rapidez con que progresa la hipoplasia y del desarrollo de complicadas infecciones y hemorragias, las que dependen del grado de granulocitopenia y trombocitopenia, respectivamente.

En un curso rápido aparecen fiebre y síntomas atribuibles a la anorexia. Si es lento, cansancio y fatiga progresivos son las principales complicaciones observadas, hasta que se desarrolla la trombocitopenia, la cual se llega a manifestar bien cuando se observan sangrados de nariz, boca, tracto gastrointestinal y menorragia.

Con el tiempo aparecen ulceraciones en la boca, faringe y un cierto grado de celulitis en el cuello. (33,34)

En formas secundarias, los síntomas pueden desarrollarse de semanas hasta meses después de la exposición al agente causal.

El comienzo más común es la aparición lenta y progresiva de una palidez anémica, Esta anemia provoca en el paciente una astenia notable acompañada de cefaleas, palpitaciones y vértigos.

Los procesos infecciosos febriles llegan a dominar apareciendo úlceras anales, anginas necróticas, celulitis.

Los síntomas más comunes entre los pacientes involucran:

- * fatiga
- * palidez
- * falta de aliento al esforzarse
 - * ritmo cardiaco rápido
- *latidos cardiacos irregulares
 - * erupciones
- *tendencia a los moretones
 - * hemorragias nasales
 - * sangrado de encías
- * sangrado prolongado. (50)

Los pacientes buscan atención médica en razón de las consecuencias de la insuficiencia de la médula ósea. La anemia conduce a síntomas de debilidad y fatiga; la neutropenia da lugar a la vulnerabilidad frente a las infecciones bacterianas; la trombocitopenia resulta en hemorragia de las mucosas de la piel.

El examen físico revela signos de palidez, púrpura y petequias. No deben presentarse otras anormalidades como hepatosplenomegalia, linfadenopatía o sensibilidad de los huesos, pues su presencia debe poner en duda este diagnóstico.

(31)

VI. PRUEBAS DIAGNOSTICAS

VI.I.-DATOS DE LABORATORIO (SANGRE PERIFERICA)

El dato característico de las hipoplasias medulares es pancitopenia en sangre periférica, por afectación de las tres líneas hematopoyéticas. La intensidad es variada, por lo que se recomienda cuestionar siempre el diagnóstico de la hipoplasia medular, a menos que las cuentas de leucocitos, de eritrocitos y de plaquetas se encuentren, todas, por debajo de los límites de referencia. (**Cuadro VI.1.**)

CELULAS SANGUINEAS	VALOR NORMAL EN EL ADULTO (>18 AÑOS)	
	MUJER	HOMBRE
Eritrocitos	4-5 millones/ μ l	4.5-5.5 millones/ μ l
Plaquetas	150-400 mil/ μ l	150-400 mil/ μ l
Leucocitos	5-10 mil/ μ l	5-10 mil / μ l
Hemoglobina	2-16 g/dl	14-18 g/ dl
Hematocrito	37-47%	40-54%

Cuadro VI.1 -Valores normales en sangre periférica de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en el adulto. (80)

Como ya se ha mencionado los pacientes están, usualmente, anémicos, la concentración de hemoglobina suele ser inferior a 7g/dL. La anemia presentada es normocítica y normocrómica, aunque pueden llegarse a observar eritrocitos macrocíticos, sobre todo en las hipoplasias medulares secundarias y constitucionales. Hay anisocitosis y píquilocitosis.

Algunas veces se llega a observar anemia mieloptísica, es decir, eritrocitos nucleados y eritrocitos en forma de gota de lágrima, que no son propios de la hipoplasia

medular, más bien sugieren una infiltración de la médula ósea. El hematocrito es inferior al 20%. (46,83)

En cuanto a los reticulocitos, es importante saber que su cuenta relativa por sí sola llega a ser desorientada debido a la intensa anemia que pueda presentar el paciente, por lo que para interpretar correctamente la cuenta hay que determinar en números absolutos, o corregirse de acuerdo a la anemia. En los casos de hipoplasia, ésta llega a ser menor de $25 \times 10^9 / L$ mientras que la cuenta corregida es inferior al 1%.

Hay una trombocitopenia intensa, por lo que generalmente aparece un cuadro hemorrágico cuando se tiene una cuenta plaquetaria por debajo de las $3 \times 10^9 / L$. Las pruebas de coagulación son normales excepto las que derivan del déficit de plaquetas: Tiempo de coagulación de sangre completa, tiempo de sangrado, tiempo de coagulación del plasma.

La cuenta leucocitaria es baja (leucopenia), observándose principalmente neutropenia y debido a ésta una linfocitosis relativa en conteo diferencial. Al inicio las cuentas de basófilos y monocitos son normales, e incluso llegan a permanecer así. En algunos casos llega a haber una linfopenia absoluta, esto se observa cuando la cuenta leucocitaria es menor a $1.5 \times 10^9 / L$. (85,88,89)

Hay un aumento en relación entre los neutrófilos en banda y los segmentados; en ocasiones se llegan a encontrar formas más inmaduras. A menudo los gránulos de los neutrófilos son más grandes de los normales y se tiñen de color oscuro. (81,82)

Aunque la diferenciación de la forma grave de la variedad sumamente grave (ver cuadro VL2) parezca trivial es importante realizarla, ya que las personas con hipoplasia medular grave, temprana y que no es tratada a tiempo presentan una supervivencia media de tan sólo 3-6 meses, mientras que las que padecen la variedad grave poseen una mayor supervivencia, con esperanza de una espontánea recuperación, o cuando

menos una respuesta parcial a un tratamiento que no sea tan agresivo. (Ver capítulo VII)

GRAVEDAD DE LA HIPOPLASIA	
*Hipoplasia grave	
Sangre:	
Neutrófilos	$<0.5 \times 10^9 / L$ ($<500/\mu l$)
Plaquetas	$<20 \times 10^9 / L$ ($<20000/\mu l$)
Reticulocitos	$<1\%$ (corregido)
Médula:	
Celularidad	$<25\%$
*Hipoplasia sumamente grave	
Igual que la variedad anterior más:	
Granulocitos	$<0.2 \times 10^9/L$ ($<200/\mu l$)

Tabla VI.2.-Variedades de la hipoplasia. Criterios tomados en cuenta para diferenciarlas. (46)

VI.2.-MEDULA OSEA.

El examen de la médula ósea es necesario para diferenciar a la hipoplasia medular de o tras enfermedades acompañadas con pancitopenia.

En la hipoplasia medular la médula ósea presenta una disminución general de la celularidad hematopoyética, es decir, se caracteriza por presentar una pobreza de elementos celulares más o menos intensa y abundantes lagunas de grasa que sustituyen al tejido normal. (84)

Pueden encontrarse en un aspirado de médula ósea células como basófilos tisulares, linfocitos, plasmocitos e histiocitos, en focos de células restantes, ya que la médula no está 100% ocupada por grasa, por lo general se observa un 70% de espacio ocupado, además de que la lesión medular no es uniforme. (86,87) (Fig. VI.2.1)

Ahora bien, nunca debemos establecer el diagnóstico de la hipoplasia medular sólo mediante la imagen del aspirado de la médula ósea y el cuadro de sangre periférica, es imprescindible realizar una biopsia de hueso para valorar de manera precisa la celularidad de la misma y cuantificar la proporción remanente.



Fig. VL2.1.-Aspecto microscópico de la médula ósea de un paciente con hipoplasia medular que muestra hipocelularidad muy notable (10%). Los focos de las células restantes están constituidos principalmente por linfocitos. (25)

Un aspirado de médula ósea de pacientes con hipoplasia medular muestra, como ya se ha mencionado, una médula pobre, aunque puede llegar a presentarse lo contrario, es decir, que la celularidad sea cuantitativamente normal o aun rica, lo que lleva a un diagnóstico equivoco debido a que las lesiones en la médula no son uniformes y junto a zonas totalmente hipoplásicas pueden existir otras que aún se mantienen activas, por lo que como se dijo, la mejor manera de evaluar la celularidad en estas condiciones es a través de una biopsia. (71)

Se recomienda que se realicen aspiraciones de varios sitios diferentes debido a que una muestra aislada de un órgano tan extenso como lo es la médula ósea puede ser desorientadora. Algunas partes de estroma medular acelular con su grasa contenida están infiltradas con cúmulos de linfocitos, células plasmáticas y células reticulares. Las tinciones de hierro revelan muchos gránulos de hierro en macrófagos, raramente se ven en los normoblastos. (86, 87,90)

VI.2.1.ASPIRADO Y BIOPSIA MEDULARES.

El examen minucioso de un frotis de sangre periférica bien teñido proporciona una cantidad abundante de información referente al estado hematopoyético de la persona. A pesar de esto, hay casos en los que el análisis de sangre periférica no refleja adecuadamente la actividad o las alteraciones que presenta la médula ósea hematopoyética. El examen de la médula ósea es importante en el diagnóstico y la vigilancia de una gran variedad de trastornos hematológicos. *Colección y procesamiento de la muestra. Se obtiene un aspirado de la médula ósea o una biopsia.

El aspirado de médula ósea consiste en un sencillo pinchazo en el interior del hueso a través del cual se extrae una pequeña cantidad de su contenido, con una aguja fina.

La biopsia de médula ósea es un proceso similar al anterior con la diferencia de que además se extrae un minúsculo cilindro de hueso con la finalidad de poder valorar la arquitectura de la médula ósea, incluyendo a las poblaciones celulares que contiene.(65,76) La colección se realiza con el empleo de una agujas finas de diferente calibre. .(Fig. VI.2. 1.1)

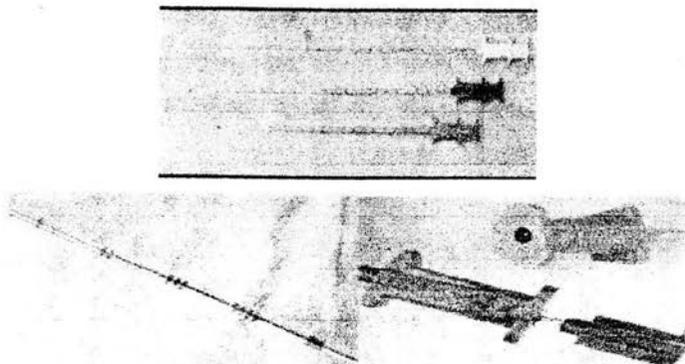
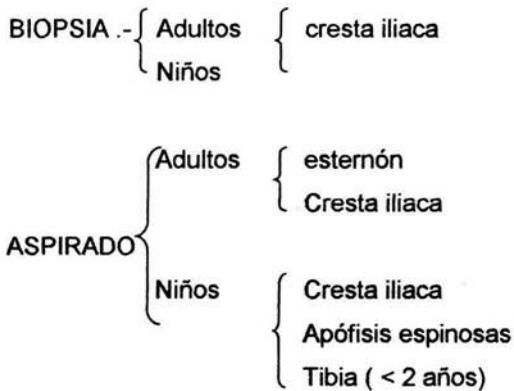


Fig.VI.2.1.1."AGUJAS DE CORTE PARA BIOPSIAS HISTOLOGICAS ADAPTABLES A DIVERSOS SISTEMAS AUTOMATICOS" Su cuerpo tiene una marcación centimetrada que permite calcular la profundidad de la penetración. Las agujas se presentan con terminales de fijación en colores que permiten identificar su calibre. El orificio central permite la adaptación de una jeringa normal.

En el adulto y en la mayoría de los niños, el aspirado y la biopsia de la médula ósea se obtienen fácilmente a través de la espina iliaca posterosuperior; así mismo es posible obtener muestras de aspirado de médula ósea del esternón, en adultos. En los niños menores de 2 años de edad se puede obtener un aspirado de médula ósea de la tibia y de las apófisis espinosas de los segmentos vertebrales (L1 y L2) en niños de más edad.



Las muestras obtenidas por aspiración se trabajan de la siguiente manera:

- 1) Se realiza un frotis directo del líquido extraído inmediatamente después de su obtención, colocando unas gotas sobre un portaobjetos para realizar una extensión sin aplastar las partículas y se tiñen con tinción de Wright.
- 2) Parte del aspirado se anticoagula con EDTA (1.5 mg/ml), se coloca en un tubo de Wintrobe y se centrifuga a 2500 rpm durante 10 minutos. En este material centrifugado se distinguen cuatro capas:
- 3) De la capa de grasa y perivascular se preparan dos frotis y se tiñen con la reacción de azul de Prusia.

- 4) Se realiza un frotis concentrado de la capa leucocítica resuspendida en una porción del plasma y se tiñen con Wright.
- 5) El resto de las partículas se mezcla con dos gotas de cloruro de calcio 0.015 N; se fijan en una solución de ácido acético glacial al 5% y se incluyen en parafina para después preparar los cortes que serán teñidos con hematoxilina y eosina.(Fig. VI. 1.2.2)

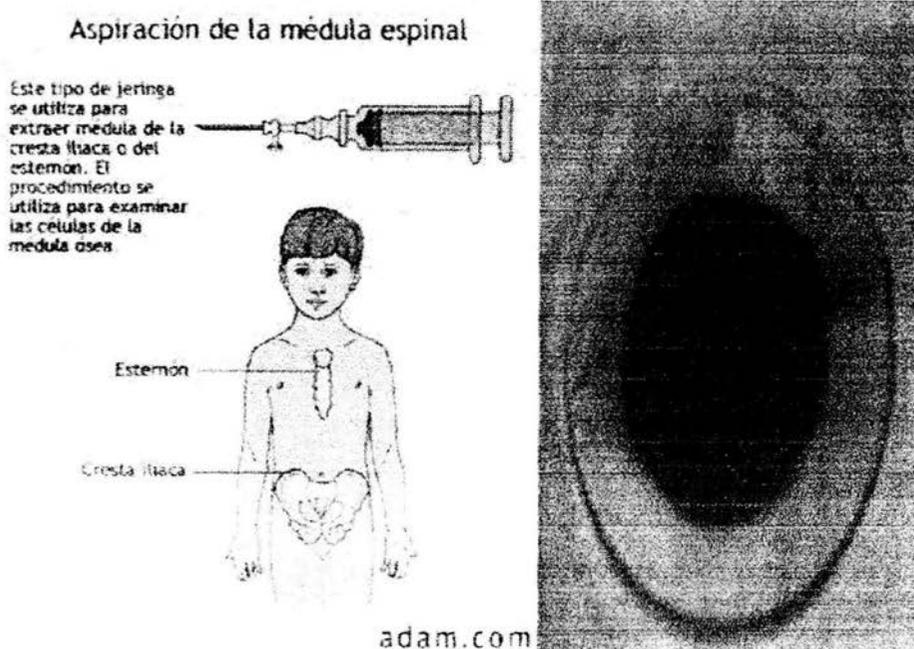


Fig. VI.2.1.2.-SITIOS DE PUNCIÓN DEL ASPIRADO MEDULAR Y RESULTADO DE LA ASPIRACION: SANGRE Y GRUMOS DE *MÉDULA* ÓSEA. (56)

Para la biopsia, el cilindro obtenido es procesado por métodos histológicos, realizándose previamente algunos frotis al hacer "rodar" el cilindro óseo por encima de un portaobjetos. Las células desprendidas pueden ser teñidas y visualizadas directamente al microscopio. (65,76, 88,91)

- Tinciones de las preparaciones **Tinción de Wright:** El frotis una vez seco se tiñe mediante colorantes adecuados. Generalmente en los laboratorios hematológicos se emplean colorantes basados en la tinción de Romanowski, basado en una combinación de eosina y azul de metileno. Con la tinción de los elementos formes de la sangre se pueden distinguir los siguientes aspectos morfológicos de las células:
 - La forma, dimensión y contorno de los hematíes, leucocitos y plaquetas.
 - El núcleo.
 - El citoplasma.
 - Granulaciones

El colorante de Wright se prepara mezclando igde polvo de Wright en 600 ml de alcohol metílico absoluto calentando a 56 grados hasta la disolución completa y se deja enfriar. Una vez seco el frotis se tiñe con el colorante durante un minuto, agregando después el buffer de fosfatos por 10 minutos, se jaya y se deja secar antes de observar al microscopio. Para que el recuento porcentual, o mielograma posea reproducibilidad el número de elementos celulares contados debe ser muy elevado, como mínimo de 500 o 1000 células. (Fig. VI.2.3) (88,99)

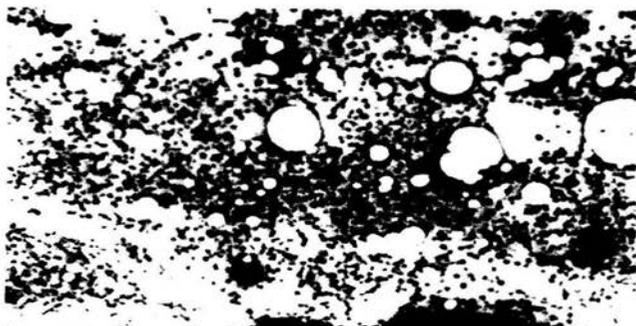


Fig. VI.2.1.3.-IMAGEN DE BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA NORMAL.(56)

Tinción con Reacción de azul de Prusia Emplea como reactivos al ferrocianuro de potasio al 2%, ácido clorhídrico al 1% y eosina. Los portaobjetos a teñir se fijan durante 10 minutos en vapor de formalina colocándolos en un recipiente que contenga un papel filtro humedecido con dos gotas de formalina. La solución colorante se prepara al instante mezclando el ácido clorhídrico con un alícuota del ferrocianuro de potasio, en la cual se van a sumergir los portaobjetos durante 10 minutos; se enjuagan con agua destilada y se secan. Sólo un portaobjetos se contrañe con eosina durante 10 minutos, se lava y se seca. (77,88)

Hematoxilina y eosina (HE). Para colorear los cortes de tejido se elimina la parafina con xilol o toluol y se rehidrata por pasaje por una serie de soluciones alcohólicas de solución decreciente hasta llegar a agua. Enseguida se colorea con hematoxilina acuosa. Como el colorante de contraste, la eosina, es más soluble en alcohol que en agua, se deshidrata nuevamente por pasaje en soluciones alcohólicas de graduación creciente hasta llegar al 100%, y se colorea con eosina en alcohol. Por último se pasa por xilol o toluol, se coloca en un medio de montaje no acuoso y se protege con un cubreobjetos. En el cuadro VI 3 se presenta en resumen los colores con los que la técnica tiñe distintas células y componentes tisulares. (28,76)

Cuadro VL3. -Características tintoriales de distintas estructuras teñidas con HE. (40)

CELULAS Y COMPONENTES	COLORACIÓN
Núcleo	azul
Citoplasma	rosada
Fibras colágenas	rosada
Matriz ósea (descalcificada)	rosada

**Cortes histológicos.* De la médula ósea aspirada se toma una parte de las partículas y se agrega con dos gotas de cloruro de calcio 0.01 5M; los fijadores evitan la

degeneración post mortem y los cambios que deforman la estructura de células y tejidos, además de que evitan que las enzimas hidrolíticas que quedan en libertad, al morir las células, degraden sus componentes hísticos y con ello deformen la estructura del tejido, detienen el metabolismo celular y conservan la estructura celular. El material de la biopsia y las partículas de médula ósea coagulada se fijan en una solución de ácido acético de Zenker (ácido acético glacial al 5%). Una vez fijadas se incluyen en parafina, se preparan cortes y se tiñen. (78,81,88)

*Obtención de la muestra por biopsia y aspiración de la médula. Lo primero es informar al paciente, prepararlo e instruirlo sobre la técnica del estudio, sus propósitos, beneficios y riesgos. La aspiración de médula ósea está contraindicada en presencia de hemofilia.

El paciente se coloca en posición decúbito lateral o supino, según el sitio de punción seleccionado. Se realiza la asepsia de la zona y enseguida un anestésico local (procaína o xilocaína). Con mucha precaución se introduce la aguja con el estilete, hasta la cavidad ósea, momento en el que suele haber cierta molestia; el estilete es extraído para aspirar de 0.2-0.5 ml de líquido medular (sangre con "nidos" de células que están naciendo y desarrollándose).

Para la biopsia se requiere realizar una incisión cutánea de 3mm a través de la cual se introducen la aguja y el estilete, éste último se extrae para obtener la muestra introduciendo la aguja con movimientos giratorios en varias direcciones. Para obtener los fragmentos de médula hay que volver a introducir el estilete en la aguja, para que éste empuje la muestra.

Cualquiera que sea la muestra, en ambos casos, una vez obtenida hay que colocar un compresa esterilizada sobre la zona por unos minutos, colocando enseguida una gasa estéril y un vendaje. (66,90)

*Examen microscópico. Una vez obtenidos los frotis y los cortes se examinan al microscopio.

La evaluación de los frotis de la muestra aspirada incluye:

- Conteo diferencial de 500 células.
- Evaluación de la morfología celular.

-Observación de células anormales presentes.

- Determinación de la proporción mieloide eritroide (M:E) o capa leucocítica.

Mientras que la evaluación de la biopsia abarca:

- Identificación de células anormales.
- Observación de la arquitectura y celularidad (porcentaje de tejido hematopoyético en comparación con el tejido adiposo).

Todas las preparaciones realizadas se consideran en una evaluación total del estado hematopoyético de la persona.

*El frotis directo proporciona el detalle morfológico de las células dentro de la médula ósea, así como el conteo diferencial.

*El frotis de grasa proporciona información de la reserva de hierro. Este frotis teñido es útil en el diagnóstico diferencial de anemia, permite evaluar como ya se dijo, la reserva de hierro de las células endoteliales y el depósito de hierro en los normoblastos individuales. El hierro almacenado se lee fácilmente en el portaobjetos sin contrateñir; el portaobjetos contrateñido se emplea para los normoblastos. El hierro almacenado en la médula (hemosiderina y ferritina) está localizado en los macrófagos, en los que se observa normalmente un pequeño número de gránulos azules; en los casos de deficiencia de hierro la ausencia de estos gránulos es notoria. (Ver tabla VI.4)

Los sideroblastos son normoblastos que contienen una o varias partículas de hierro visible por tinción (1~3 gránulos). Normalmente del 30% de los normoblastos contienen estos gránulos, es decir, son sideroblastos, en el resto no se detectan gránulos azules.

En la hipoplasia medular estas lindones revelan muchos gránulos de hierro en los macrófagos; raramente se ven en los normoblastos.

FORMA DE REPORTAR FROTIS TENIDOS CON AZUL DE PRUSIA	
*NEGATIVOS	* POSITIVOS
Ausencia de gránulos	1+= cantidad pequeña *
	2+= moderado **
	3+= ligero incremento
	4+= moderado incremento
	5+ fuerte incremento

Tabla VI.4.-* Valor normal en mujeres; valor normal en hombres. (415).**

*El frotis concentrado permite la observación y examinación de un mayor número de células medulares distribuidas al azar. Es particularmente útil realizar el conteo diferencial de una médula ósea hipoplásica.(Ver tabla VL5)

ELEMENTOS FORMES	PROMEDIO NORMAL (%)
Células indiferenciadas	0.0
Células del retículo	0.0-0.4
Mieloblasto	2.0
Promielocito	5.0
Mie{ocito	14.0
Metamielocito	26.0
Neutrófilo en banda	18.0
Neutrófilo segmentado	20.0
Eosinófilo	2.0
Basófilo	0.2
Monocito	2.0
Linfocito	10.0
Megacariocito	0.4
Pronormoblasto	0.5
N. basófilo	1.6
N. policromático	10.4
N. ortocromático	6.4
Relación M:E (Leucocitos y eritrocitos)	2.1-4:1

Tabla VI.5-Recuentos celulares diferenciales de la médula ósea para un adulto normal. (62)

*Los cortes, tanto de aspirado como de biopsia, revelan la arquitectura, la celularidad y la morfología celular individual.

*Las preparaciones por contacto de la biopsia permiten el examen de la morfología celular y la detección de grupos tumorales.

*Del material centrifugado se toma la altura proporcional de las cuatro capas, leída en la escala del tubo, para obtener el porcentaje de cada una.

En la hipoplasia medular, la celularidad de la médula ósea es del 30% o menos. Así mismo se observa una escasa fracción de la capa leucocítica y un alto valor de grasa.

VI.3.-OTROS DATOS DE LABORATORIO.

Existen otros hallazgos anormales que no son específicos de la hipoplasia medular, pero son encontrados, con frecuencia, vinculados con la enfermedad.

*La hemoglobina F está aumentada a más de 1.5 g/ dl, especialmente en niños.

*La eritropoyetina aumenta a menudo cuando se compara con los valores de pacientes con grados similares de anemia. Por medio de radioinmunovaloración se ha analizado la concentración plasmática basal de la eritropoyetina, siendo de 9-26 m U /ml.

*El hierro del suero se incrementa con más de 50% de saturación de la transferrina, lo cual refleja la supresión eritroide y la hematopoyesis ineficaz. El suministro de hierro tiene una función principal en la determinación de la maduración y proliferación de la médula eritroide. La determinación de las reservas de hierro ha dependido tradicionalmente de la determinación colorimétrica de hierro sérico. El primer paso consiste en su separación de las proteínas a la que va fijado mediante exposición

a ácidos fuertes, manualmente se logra precipitando las proteínas con ácido tricloroacético caliente. Con métodos automatizados el hierro es dializado de la transferrina; el siguiente paso consiste en la reacción del hierro reducido con un cromógeno (ferricina,terosita) para producir un complejo hierro-cromógeno coloreado con máxima absorción en la región visible. La determinación de hierro sérico por espectrofotometría de absorción atómica ha tenido un éxito relativo, debido a la baja sensibilidad y a la interferencia con otros componentes que contienen hierro (hemoglobina). Otros métodos son espectrofotometría de absorción atómica sin llama y por fluorescencia a los rayos X.

Ahora bien, la transferrina se determina directamente por la cantidad de hierro que puede captar (capacidad total de fijación de hierro=CTFH). Esta se halla saturada con hierro en un 30%, de tal manera que la CTFH se determina saturando la transferrina con hierro, eliminando el exceso de hierro no fijado con un absorbente férrico (carbón activado, carbonato de magnesio) y midiendo el hierro en el filtrado. El porcentaje de saturación relaciona la cantidad de hierro sérico con la transferrina:

$$\text{SATURACIÓN (\%)} = \text{Fe sérico} / \text{CTFH} \times 100$$

$$\text{Saturación} = 30\%$$

$$\text{Fe sérico} = 50 - 150 \text{ ug / dl}$$

$$\text{CTFH} = 330 - 360 \text{ ug / dl (33,45)}$$

*Fosfatasa alcalina de origen neutrófilo: suelo hallarse elevada. Esta enzima se localiza en los neutrófilos desde la fase de metamielocito hasta la fase de segmentado. Se detecta tras la exposición al sustrato naftolfosfato en presencia de una sal diazónica y a un pH= 9.5. El sustrato es hidrolizado por la enzima liberando un fosfato y una arilnaftolamida, la cual se acopla con la sal formando un azocolorante. (30,31)

VI.4.-DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Existen diversos trastornos hematológicos que cursan con pancitopenia, por lo que es importante diferenciar la hipoplasia medular de otras causas de pancitopenia

mencionadas a continuación, en las que ésta no es el resultado de un defecto en la proliferación de las células progenitoras.

PANCITOPENIA *Falla relativa de la médula ósea.

*Destrucción periférica excesiva de células (70)

VI.4.1.-ANEMIA MIELOPTÍSICA.

El término mieloptísica es usado para designar al reemplazo o infiltración de la médula ósea por células fibróticas, granulomatosas o neoplásicas, el cual reduce la hematopoyesis normal y perturba la arquitectura de la médula ósea, además de que permite la liberación de células inmaduras a la sangre periférica. Esta anemia suele estar acompañada con cifras normales, aumentadas o disminuidas de leucocitos Y plaquetas. Una reacción leucoeritroblástica y una poiquilocitosis de moderada a intensa son características de esta anemia.

En contraste, en la hipoplasia medular es difícil encontrar eritrocitos nucleados, así como cambios morfológicos significativos. (67,46)

VI.4.2.-SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.

Este es un grupo de padecimientos de la médula ósea, que tienden a evolucionar en leucemia aguda, que pueden ser heredados o adquiridos.

Los principales hallazgos hematológicos son pancitopenia, bicitopenia o citopenias aisladas con reticulocitopenia, la médula ósea, sin embargo es normo o hipercelular.

En general, la presencia de anomalías citogenéticas clonales favorece el diagnóstico de síndrome mielodisplásico, pues el 30% de los pacientes con displasias

medulares presentan alteraciones en los cromosomas 5, 7, 8 y 17 principalmente, además de que el tejido hematopoyético es cuantitativamente normal pero cualitativamente defectuoso.

Otra característica de estos padecimientos son los diversos grados de anomalías cualitativas de una o más líneas celulares (dishemopoyesis). (1,14,41)

VI.4.3.-ANEMIA DISERITROPOYÉTICA CONGÉNITA.

Esta es una anemia refractaria familiar rara caracterizada por una eritropoyesis anormal o ineficaz. La médula ósea es normo o hiper celular, en sangre periférica hay pancitopenia, los eritrocitos de la médula ósea exhiben multinuclearidad, hay un aumento de mieloblastos y de promielocitos, la anemia con mucha frecuencia es macrocítica. (20,420)

VI.4.4.-HIPERESPLENISMO.

Este padecimiento puede dar lugar a la falta de unos o más elementos celulares de la sangre, pues éstos se acumulan y se secuestran en el bazo.

En este caso la médula es hiperplásica, hay reticulocitosis, la granulocitopenia puede acompañarse con una desviación a la izquierda, la presencia de esplenomegalia es importante en el diagnóstico de este trastorno. (30)

VI.4.5 HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN).

Este es un defecto intrínseco adquirido de los eritrocitos que los vuelve inusualmente sensibles al complemento, debido a una anomalía en su membrana, en la que se observa un cuadro clásico de pancitopenia. Se caracteriza por una hemólisis intravascular crónica con hemoglobinuria. En este caso es importante llevar a

cabo un análisis de citometría de flujo para excluir la HPN. En caso de no disponer de este análisis se realizarán las pruebas de hemólisis de sacarosa y la prueba de suero acidificado.

VI.4.5.1.-PRUEBA DE HEMÓLISIS DE SACAROSA.

Esta prueba se debe realizar siempre que se sospeche el diagnóstico de HPN.

El principio de la prueba es que la sacarosa brinda un medio de bajo poder iónico que favorece la unión de los eritrocitos con el complemento. Los eritrocitos lavados del paciente se mezclan con suero normal ABO compatible y sacarosa isotónica. El tubo se incuba a temperatura ambiente por 30 minutos y se centrifuga determinando el porcentaje de hemólisis del sobrenadante; se emplean dos tubos control sin suero en los que no debe haber hemólisis:

NEGATIVO	=	Menos de 5% de hemólisis.
SOSPECHOSO	=	5-10% de hemólisis.
POSITIVO	=	Más de 10% de hemólisis.

VI.4.5.2.-PRUEBA DE SUERO ACIDIFICADO (PRUEBA DE HAM).

Constituye el diagnóstico definitivo de la HPN. Cuando se acidifica el suero, el complemento se activa por vía alternativa, se une a los eritrocitos y los lisa (sólo a los anormales). Los eritrocitos lavados del paciente se mezclan con suero normal ABO compatible y ácido, incubándose 1 hora a 37°C; en la HPN entre el 10% y 50% de las células suele lisarse. (65)

VII.- TRATAMIENTO.

Los objetivos principales del tratamiento de la hipoplasia medular son:

- 1) Apoyar al paciente en las complicaciones agudas de la insuficiencia medular como la anemia, trombocitopenia y/o granulocitopenia.
- 2) Evitar la exposición a otros agentes mielotóxicos que pudieran agravar la hipoplasia.
- 3) Intentar estimular la médula ósea residual o abatir la supresión del funcionamiento de la misma.

Eliminar al agente causal suprimiendo el fármaco, retirando al paciente del ambiente peligroso, etc.

El tratamiento específico de la hipoplasia medular será determinado por el médico, el cual deberá basarse en lo siguiente:

- Edad, estado general de salud, historia médica.
- Qué tan avanzada está la hipoplasia.
- Tolerancia a medicamentos, procedimientos.

El primer paso del tratamiento es interrogar al paciente acerca de la exposición a fármacos inducen hipoplasia y de las condiciones en el sitio de trabajo o en casa que la pudieron haber provocado. Enseguida se suprimirán todos aquellos medicamentos que no son absolutamente necesarios. (5, 50, 51)

VII.1.-CASOS LEVES DE HIPOPLASIA MEDULAR.

Los casos leves son tratados con cuidados generales y de apoyo:

- Transfusiones sanguíneas.

- Terapia preventiva con antibióticos.
- Dar alimentos cocinados.
- Terapia para estimular la médula ósea.
- Lavarse las manos meticulosamente.

Las transfusiones ayudan a corregir los conteos sanguíneos anormales y a mejorar los síntomas. El empleo de andrógenos en estos casos es de gran utilidad para estimular la médula ósea.

VII.2.-CASOS SEVEROS DE HIPOPLASIA MEDULAR.

Estos Casos, identificados al obtener conteos celulares bajos, son una condición mortal, por lo que el tratamiento de elección es el trasplante de médula ósea para adultos menores de 40 años, pues en personas mayores las dificultades con las reacciones de injerto contra huésped y otras complicaciones lo hacen un procedimiento sumamente arriesgado, por lo que se recomienda un tratamiento alternativo con globulina antilinfocítica (GAL), metilprednisolona y ciclosporina o con globulina antitimocitos (GAT). (43,53)

TRATAMIENTO DE SOPORTE. Las complicaciones más a menudo responsables de la muerte del enfermo hipoplásico son las infecciones y las hemorragias.

Las infecciones suelen manifestarse cuando el recuento de granulocitos es inferior a 5004t/l (hipoplasia severa). La aparición de fiebre constituye una urgencia médica e implica la búsqueda de focos sépticos, realizando cultivos y hemocultivos de las secreciones de dichos focos para identificar al microorganismo (E. Coli, P. Aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, estafilococos y diversos hongos son los más hallados), mientras se establece el resultado se instaura un tratamiento empírico con la administración de dos antibióticos, uno aminoglucósido y uno betalactámico, con los que se han alcanzado tasas de respuesta del 70%.(Cuadro VII. 1). Si a la semana no se obtiene respuesta alguna se modifica dicho tratamiento con un fármaco antifúngico como la anfotericina B. (83, 84, 88)

VII. 1- AGENTES ANTIMICROBIANOS Y SU MECANISMO DE ACCION.(41)

*β-LACTÁMICOS	Interfieren en la síntesis de la pared celular
Penicilinas	interactuando con las proteínas fijadoras de
Cefalosporinas	penicilina, auto lisis.
*AMINOGLUCOSIDOS	Se unen a la subunidad 30s del ribosoma
Estreptomicina	bacteriano, causando una lectura incorrecta
Kanamicina	en la traducción (síntesis de proteínas).
Neomicina	
Gentamicina	
*POLIENOS	Se unen a esteroides de la membrana, inhibiendo
Anfotericina β	su función: filtración y lisis.

La clínica hemorrágica que se presenta en estos casos (plaquetas <20,000 μ l) se combate con concentrados de plaquetas compatibles. Los corticoides o pequeñas dosis (10-25 mg/día) son útiles por su acción hemostática a nivel capilar; los antifibrinolíticos ayudan a la acción hemostática, como el ácido epsilon-amino-caproico administrado tanto por vía oral como parenteral. (30,38)

La hemosiderosis que se presenta, en menor o mayor grado, en la hipoplasia, y que se incrementa con el hierro aportado por las transfusiones, se combate con la administración del quelante desferrioxamina-B a dosis de 1g/día.

VII.3.-RECOMENDACIONES PARA LOGRAR UN EXISTOSO TRATAMIENTO.

- En las transfusiones se deben usar paquetes de eritrocitos y/o concentrados plaquetarios. La transfusión de granulocitos, debido a las dificultades tecnológicas, sólo se indicará en los enfermos. cuya cifra

esté por debajo de 500/ μ l, con una respuesta negativa a antibióticos.

- Administrar antibióticos de amplio espectro en caso de granulocitopenia grave.
- Evitar el uso de inyecciones intramusculares, medicamentos mielosupresores y que interfieran con la función plaquetaria.
- En el caso de trasplantes de médula ósea, se tendrán mejores resultados en aquellos pacientes que no han recibido transfusiones sanguíneas. (420)

VII.4.-FACTORES DE CRECIMIENTO.

Los grandes avances relacionados con la identificación, caracterización y síntesis de un gran número de factores que regulan la hematopoyesis, gracias a la tecnología del DNA recombinante, han llevado a evaluar el uso de éstos como tratamiento en la hipoplasia medular.

Sin embargo, los resultados de dichos análisis han mostrado que los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento presentan una variabilidad de respuestas, lo cual se debe a que los factores de crecimiento hematopoyéticos endógenos están normales o elevados en la mayoría de los pacientes con hipoplasia medular. El efecto mostrado de estos medicamentos es transitorio y desaparece en cuanto se suspende el tratamiento.

Aunque estos factores no son útiles para el tratamiento específico de la hipoplasia medular adquirida severa, sí lo son para el tratamiento de los procesos infecciosos severos con los que cursan estos pacientes y que a menudo constituyen la causa de muerte.

La administración de factores estimuladores de colonias granulocíticas (FEC.-G) y/o gránulo-macrófago (FEC-GM) farmacológicos puede aumentar el número de neutrófilos, pero generalmente en pacientes con mielopoyesis residual y sin neutropenia severa. El empleo combinado de factores con mecanismos sinérgicos y efecto

multilineal (IL-3, FEC-GM, trombopoyetina y eritropoyetina), pudiera mejorar la respuesta terapéutica en algunos enfermos.

El uso de estos factores como único tratamiento inicial no es recomendable, porque los resultados no son adecuados y porque la demora en la administración del tratamiento con inmunosupresores ó trasplante de médula ósea disminuye las posibilidades de respuesta del paciente. Están indicados para acelerar la recuperación de los neutrófilos después del trasplante, durante la inmunosupresión para estimular temporalmente la producción de los granulocitos y en el paciente neutropénico crónico que no responde a la terapia convencional.(29,30,60)

VII.4. 1.-FACTORES DE ESTIMULACION GRANULOCÍTICA Y MONOCÍTICA.

El empleo de CSF-GM y/o CSF-G ha resultado útil para incrementar el recuento de granulocitos.

En pacientes con neutropenia como anomalía dominante, los factores de crecimiento mieloide CSF-G (filgrastim) a dosis de 5µg/Kg de peso al día y CSF-GM (sargastim) 250µg/m²/día son eficaces para incrementar los neutrófilos.(46,25,55)

Se ha mostrado mayor eficacia para estimular la proliferación celular cuando dichos factores van precedidos por un tratamiento con IL-3, debido que se estimulan colonias más precoces, es decir, la hematopoyesis residual.

VII.4.2.-ERITROPOYETINA.

Se ha reportado que el tratamiento con grandes cantidades de eritropoyetina recombinante humana (rh-EPO) mejora las condiciones de algunos pacientes.

Estudios en modelos animales (ratones) han mostrado que la administración de rh-EPO a dosis elevadas dio como resultado un ligero aumento en el hematocrito de dichos animales.(Fig VII.4.2.1) (9,26).

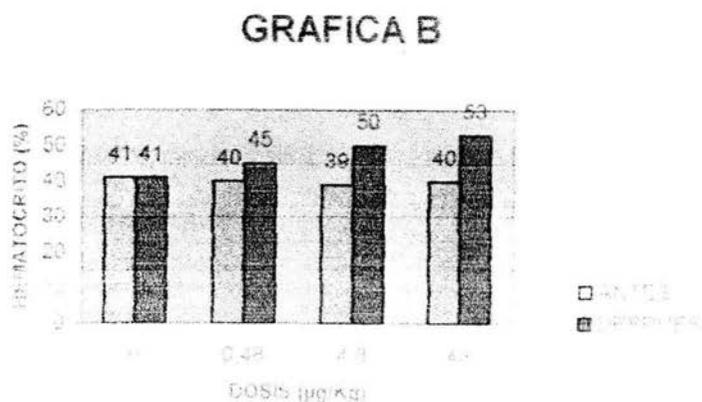
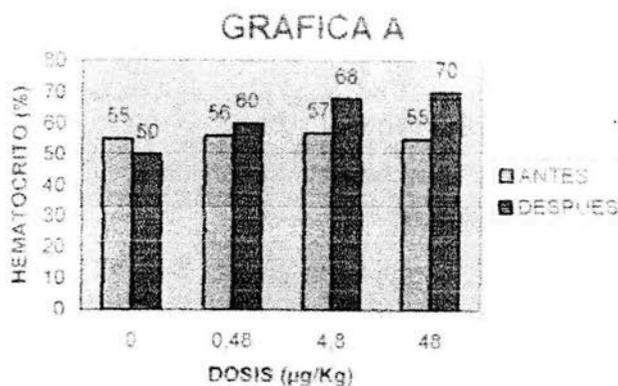


Fig. VII.4.2.1.-EFECTO DE UNA REPETIDA ADMINISTRACIÓN DE rh-EPO SOBRE EL Ht. Gráfica A= ratones control sanos, Gráfica B= ratones con stem cell defectuosas. La rh-EPO se administró a dosis de 0, 0.48, 4.8 y 48 µg/Kg/día por 7 días. El Ht se determinó el octavo día. Cada barra representa la media de lote (cinco animales).(89)

VII.5.-ANDRÓGENOS Y TRATAMIENTO DE LA HIPOPLASIA MEDULAR.

Los andrógenos fueron los medicamentos más empleados en el tratamiento de la hipoplasia medular moderada y severa en todo el mundo, antes de los resultados alentadores del trasplante de médula ósea (TMO) y de los inmunosupresores.(50,64)

McCullag y Jones (1942) fueron los primeros en demostrar que la anemia ligera de los individuos con hipogonadismo puede corregirse por reemplazo de andrógenos. Más tarde se observó que las grandes dosis de andrógenos causaban algunas veces excesiva eritropoyesis con moderada policitemia. Gardner y Pringle aprovecharon este efecto (1961) para el tratamiento de la hipoplasia medular. y anemia de enfermedades neoplásicas.

Los efectos de los andrógenos sobre la formación de eritrocitos explican el hematocrito y la concentración de hemoglobina normalmente elevados en el sexo masculino, en comparación con los valores bajos normales en el femenino. Se consideran compuestos estimulantes no específicos de la eritropoyesis.

**MECANISMO DE ACCIÓN.* Se ha comprobado que la eliminación de la eritropoyetina aumenta 10 veces después de la administración de andrógenos. Además, el efecto policitémico de dosis farmacológicas de andrógenos puede suprimirse en animales por la administración simultánea de anticuerpos contra eritropoyetina o por antiandrogénicos específicos. Estas observaciones hicieron llegar a la conclusión de que los andrógenos ejercen mayor parte de su influencia estimulante sobre la eritropoyesis a través de la eritropoyetina.

La respuesta de la médula ósea varía según las diferentes condiciones. La eritropoyesis se estimula primero y constantemente, mientras que la leucopenia mejora después seguida de la trombocitopenia. En este caso, su efectividad está condicionada por la presencia de una reserva mínima de células madre residuales adecuadas.

Aunque los andrógenos son eficaces estimulantes inespecíficos de la síntesis de eritrocitos, sólo desempeñan un papel terapéutico secundario, a menos que los demás métodos no han podido corregir el trastorno, debido a que sólo resultan efectivos en la mitad de los casos, además de que se llega a necesitar de grandes períodos de tratamiento para apreciar un aumento de eritrocitos, y más aún para un aumento de neutrófilos y plaquetas.

En resumen, estos agentes se aceptan y son beneficiosos para casos leves de hipoplasia medular. (54,55,64,65)

VII.5.1.-COMPUESTOS MAS EMPLEADOS.

Decanoato de Nandronola (Deca-Durabolin). Se administra por vía intramuscular, consiste en una solución oleosa de 50 y 100 mg/ml, su dosis clínica usual (planes habituales para lograr efectos anabólicos) es de 50-100 mg cada 3-4 semanas en el adulto, en niños menores de 13 años es de 25-50 mg.

En el caso de la hipoplasia medular, para ser efectiva debe aplicarse a dosis de 3-5 mg/Kg/día, esperando tener buenos resultados al 1-2 años de tratamiento. (59,60)

Oximetazona (Androyd y Anadrol). Se administra por vía oral, presentada en tabletas de 2.5, 5, 10 y 50 mg, la dosis empleada es de 5-15 mg/día; para la hipoplasia medular se emplea 50-100 mg diarios (3-5 mg/Kg/día).(56,61)

Es importante tener en cuenta que este tipo de tratamiento no debe suprimirse de manera brusca, se debe mantener durante un tiempo una dosis de sostén de 0.5 mg/Kg/día, ya que de lo contrario habría recaídas.(57,58)

**EFECTOS SECUNDARIOS.* En mujeres hay masculinización irreversible cuando se emplea un tratamiento prolongado. Los efectos en cuanto al aumento de cierre

epifisiario, en niños, puede persistir hasta varios meses después de suspender el tratamiento. Al ser un tratamiento largo la virilización es inevitable, una cuarta parte de los enfermos llega a desarrollar una ictericia (rasgo clínico prominente) siendo los esteroides con un constituyente 17-alfa-metilo los que frecuentemente la producen. (65,66)

VII.6.-INMUNOSUPRESORES.

La base del tratamiento inmunológico se fundamenta en algunas teorías que ya se han mencionado al referirse a la patogenia y en las experiencias que hacen suponer un mecanismo autoinmune.

Para los adultos mayores de 40 años o para los que carecen de pacientes donadores pareados en HLA, el tratamiento de elección en la hipoplasia medular severa es la inmunosupresión, así como para aquellos pacientes que no responden a trasplantes de médula ósea. Más del 50% de los pacientes que reciben este tratamiento mejora, sólo la tercera parte de ellos logra la remisión completa.(25)

VII.6.1.-GLOBULINA ANTILINFOCITO (GAL).

Constituye el tratamiento alternativo para los pacientes con hipoplasia medular adquirida severa que no disponen de un donador histocompatible o para pacientes mayores de 40 años.

Teniendo en cuenta que los linfocitos T son capaces de suprimir la hematopoyesis de algunos pacientes se ha planteado el tratamiento con este medicamento. La respuesta favorable varía en las diferentes series entre 30-60% de los pacientes con remisiones parciales en la gran mayoría de los casos.

En un estudio realizado por el Grupo de la Anemia Aplásica en México se incluyeron 38 niños con hipoplasia adquirida severa: 19 fueron tratados con andrógenos y 19 con GAL (15 mg/Kg/día por cinco días). Después de dos años de seguimiento, sólo 13 niños sobrevivieron, todos éstos recibieron tratamiento con GAL.

En este mismo estudio se planteó la posibilidad de que un grupo importante de estos pacientes requirieron de un periodo adicional de tratamiento con andrógenos o ciclosporina para consolidar la remisión. (75,83)

VII.6.2.-GLOBULINA ANTITIMOCÍTO (GAT).

En muchos casos ha tenido éxito un nuevo tratamiento con GAT. Consiste en un suero de caballo que contiene anticuerpos contra células T humanas y es empleado para suprimir el sistema inmune, permitiendo que la médula ósea recupere su función de generar células sanguíneas. (65,72)

VII.6.3-CICLOSPORINA.

La respuesta al tratamiento con ciclosporina es con frecuencia parcial y ha variado en proporción de 30-60% de los casos.

En un estudio realizado se indicó tratamiento con ciclosporina en 9 niños con hipoplasia medular adquirida severa, observándose respuesta racial en seis casos, con una sobrevida Global de 67% a los 18 meses de haber establecido el diagnóstico con certeza. (13,33)

En un estudio realizado en 66 niños con hipoplasia medular, se les administró ciclosporina, obteniéndose que 30 de ellos (45%) llegaron a tener una completa remisión, al cabo de 8 semanas. La respuesta fue de la siguiente manera:

- 3/19 (16%) casos de hipoplasia sumamente grave.
- 16/34 (47%) casos de hipoplasia grave.
- 11/13 (85%) casos de hipoplasia no grave.
- 120m(33%) tuvieron una recaída después de cesar la terapia, 6 de ellos (60%) respondieron nuevamente el tratamiento.

Con dicho estudio se llegó a la conclusión de que este tipo de tratamiento es el mejor para pacientes con hipoplasia medular leve, no siendo así para la variedad sumamente grave, para la cual se debe recurrir a una combinación de inmunosupresores y G-CSF. (27)

VII.6.4.-COMBINACIÓN DE INMUNOSUPRESORES.

Cada vez se emplea más la combinación de inmunosupresores GAT y ciclosporina, que produce remisiones en 80% de los pacientes con formas graves de hipoplasia medular.

Un régimen útil consiste en 40 mg/Kg/día durante cuatro días combinados con 6 mg/Kg/dos veces al día de ciclosporina, por vía oral.

Cuando se usa GAT, se debe combinar con corticosteroides: prednisona 1-2 mg/Kg/día al inicio, seguidos por una disminución progresiva rápida, esto es para evitar las complicaciones de la enfermedad del suero. Cabe mencionar que el empleo inicial de una inmunosupresión intensa no evita la posibilidad de llevar a cabo, en segundo tiempo, un trasplante de células hematopoyéticas. Así mismo es importante tener en cuenta que todos los pacientes deben recibir el tratamiento bajo vigilancia hospitalaria, pues la administración de GAT llega a desarrollar la enfermedad de suero o incluso una reacción anafiláctica. Por último, existe una alta incidencia de desarrollar finalmente una enfermedad hematológica clonal como la HPN o incluso una leucemia aguda. (34,56)

VII.6.5.-METILPREDNISOLONA.

Bajo el mismo criterio inmunológico, se han ensayado dosis elevadas de metilprednisolona (de 3 días 20mg/Kg/día hasta 10 días 1 mg/Kg/día) y se han obtenido resultados comparables a los de GAL y GAT.

La recuperación medular se produce entre 20-30 días y los mejores resultados se logran cuando se aplica el tratamiento en forma temprana. En general se ha encontrado que las dosis de 1 mg/Kg no tienen eficacia, mientras que mega dosis de 30 mg/Kg o más son importantes para el tratamiento en niños con hipoplasia sin posibilidades de trasplante de médula ósea, así como para aquellos sin un posible donador. (87)

VII 7.-TRATAMIENTO ESPECÍFICO: TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.

El trasplante de médula ósea histocompatible es el tratamiento ideal en la hipoplasia medular adquirida y en los pacientes jóvenes, ya que reemplaza células progenitoras hematopoyéticas por médula ósea normal, además de que ofrece la curación de la enfermedad en el 80% de los casos, sin embargo la posibilidad de obtener un donador histocompatible familiar es sólo del 25% y los efectos colaterales deben ser tomados en cuenta: enfermedad de injerto contra huésped aguda, neumonitis postirradiación, infecciones severas.

El TMO de donantes no familiares fenotípicamente idénticos, precedidos de radioterapia intensiva es útil en niños y adultos jóvenes sin donante familiar y que no responden al tratamiento con inmunosupresores convencionales. (32,33)

Es un procedimiento que consiste en la extracción de cierta cantidad de médula ósea del donante. Una vez extraída pasa por filtros y se coloca en una bolsa de transfusión para administrarla por vía intravenosa al paciente compatible. Cuando la

médula ósea se introduce en el interior del torrente sanguíneo, las células madre se trasladan hacia las cavidades medulares donde se implanten, crecen y dividen. La extracción de la médula ósea se realiza cuando se ha comprobado que la médula del donante es totalmente compatible con la del paciente, a través de punciones múltiples de las dos crestas ilíacas, por medios quirúrgicos y con anestesia general epidural. La médula ósea extraída es reconstituida con rapidez y espontáneamente por el organismo.(Fig. VII.7. 1) (56,83)

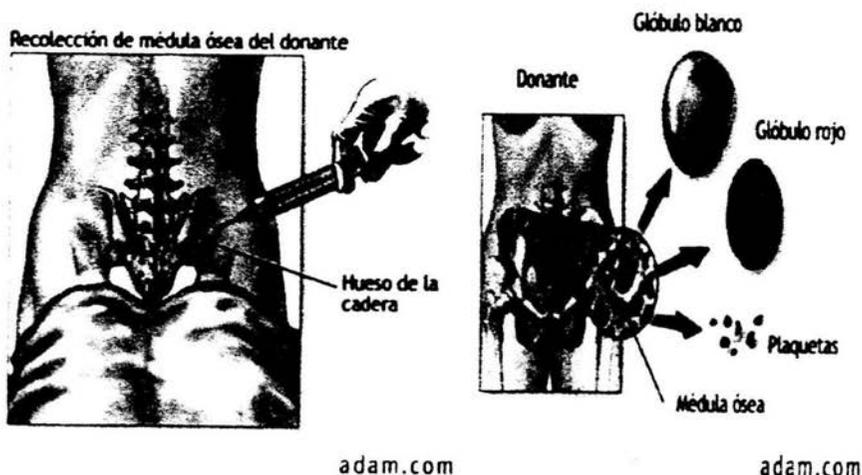


Fig. VII.7.1.-TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA.

Se pueden distinguir varios tipos de trasplantes según la procedencia de la médula ósea:

1 **Singénico:** la médula ósea procede de gemelos univitelinos, por lo tanto es idéntica a la del receptor desde el punto de vista genético e inmunológico, está limitado por la escasa frecuencia de gemelos univitelinos.

2. **Autólogo:** la médula ósea procede del propio paciente, se extrae y es sometida a un tratamiento con métodos químicos, inmunológicos, biológicos y físicos,

su ventaja es que se puede aplicar a un mayor número de pacientes y no representa rechazo contra el injerto.

3. **Alogénico:** la médula ósea procede habitualmente de un hermano genética e inmunológicamente diferente al receptor, pero con compatibilidad del sistema HLA, sus inconvenientes son que sólo se puede aplicar a una minoría y que puede haber rechazo contra el injerto.

El donante idóneo, en ocasiones, no se encuentra entre la familia del receptor por lo que hay que buscarlo entre personas no emparentadas, en los registros de donantes de médula ósea. (45,66,87)

✦ **RECHAZO DEL INJERTO.** La respuesta inmunitaria frente a los aloantígenos puede ser celular y humoral. En general, las reacciones inmunitarias celulares son más importantes en el rechazo de los órganos trasplantados.

Estas reacciones de rechazo frente a los aloinjertos son generalmente el resultado del reconocimiento de los tejidos trasplantados por las células T CD⁴⁺ y CD⁸⁺.

Los linfocitos T citolíticos, T CD⁸⁺, lisan directamente las células endoteliales y parenquimatosas del injerto, mientras que las células T colaboradoras reclutan y activan a los macrófagos iniciando una lesión en el injerto a través de una reacción de hipersensibilidad retardada. Los aloanticuerpos se unen al endotelio, activan el sistema del complemento y lesionan los vasos sanguíneos del injerto. Si el receptor de un aloinjerto tiene un sistema inmunitario totalmente funcional, el trasplante producirá casi invariablemente alguna forma de rechazo, en la práctica clínica se han empleado diversas estrategias para evitar y retrasar el rechazo:

1. Minimizar la fuerza de la reacción alogénica específica, tras reducir al mínimo las diferencias aloantigénicas entre el donante y el receptor mediante la selección del donante y haciendo tolerante al receptor del injerto.

2. Inmunosupresión general, inhibiendo o lisando las células T mediante tratamientos con fármacos inmunosupresores (azotioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A), que eliminan las células que están proliferando rápidamente, inhiben su maduración e inhibiendo la formación de anticuerpos por las células B y eliminar los preformados con agente como la rapamicina y el blequinar, los cuales inhiben la síntesis de anticuerpos. (25,48,65)

La cuidadosa selección del donante es imprescindible para poder evitar que las células inmunocompetentes del receptor rechacen las células trasplantadas a que las de éste rechacen a las del receptor (enfermedad de injerto contra huésped) (Tabla VII.1)

TABLA VII.1.-PREVENCION DE RECHAZO POR INMUNOSUPRESION. (7)

- o Irradiación corporal total o toracoabdominal (1,000Gy).
- Ciclofosfamida (50 mg/Kg/día por 4 días).
- Ciclofosfamida + irradiación (300-800 cGy) en pacientes que han recibido un considerable número de transfusiones.
- Ciclosporina (12.5 mg/Kg/día en dos tomas).

***CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE.** Puede ser donante de médula ósea cualquier persona sana entre 18 y 55 años que no padezca ninguna enfermedad susceptible de ser transmitida al receptor y que ponga en peligro su vida por el hecho de la extracción.

A través de un simple análisis de sangre se estudian las características de la médula ósea y para qué tipo de pacientes podría ser empleada. para ello se utiliza el sistema de histocompatibilidad HLA (sistema de antígenos celulares más importante) una vez realizado y con los datos obtenidos se incluyen en el Registro de Donantes de Médula Ósea, quien a través de otros registros, a nivel internacional, podrá disponer de dichos datos para cualquier paciente que pudiera ser compatible.

En el caso de que el tipaje HLA sea compatible con algún paciente, el donante será llamado para completar el estudio (tomas de muestras de sangre) y comprobar que su médula ósea es totalmente compatible con la del receptor. (80,82)

Desde los años ochenta funcionan en todos los países desarrollados los llamados Registros de Donantes Voluntarios de Médula Ósea. Por ley, la donación de médula ósea es libre, voluntaria, confidencial, anónima y gratuita. (Tabla VII.2)(73)

TABLA VII.2.-FACTORES A CONSIDERAR PARA LA SELECCION DEL TMO.

- *Previos al tratamiento:* Edad (≤ 20 años), donador HLA compatible.
 - *Importantes:* Cifra absoluta de neutrófilos $<200/\text{mm}^3$, transfusiones sanguíneas mínimas, ausencia de graves trastornos médicos, ausencia de infecciones sin control.
-
-

VII.7.1.-TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN HIPOPLASIA MEDULAR SEVERA.

Como ya se ha mencionado, la hipoplasia medular severa es una grave enfermedad hematológica en la que el TMO es el tratamiento de elección en pacientes pediátricos y adultos jóvenes, siendo el número de transfusiones pre-TMO el factor más importante para determinar la incidencia de rechazo de injerto. Para este tipo de hipoplasia medular se han intentado originalmente diversos tratamientos que han mostrado ser, en general, inefectivos (corticoides, folatos, andrógenos), siendo el TMO el mejor tratamiento. Desafortunadamente sólo 30% de los potenciales receptores tienen donante, razón por la cual en el resto de los pacientes se han utilizado otros tratamientos alternativos con drogas inmunosupresoras. A través de los años se han ensayado distintos regímenes mieloablativos e inmunosupresores pre-TMO para disminuir la incidencia rechazo injerto. A continuación se presentan diversas experiencias de TMO en pacientes con hipoplasia medular severa de distintas

etiologías utilizando la asociación de ciclofosfamida (CFM) + GAL en el régimen condicionante pre-TMO:

# DE PACIENTES	EDAD (MEDIA)	TIPO DE TMO	ORIGEN HIPOPLASIA	TRANSFUSIONES PRE-TMO	PROFILAXIS GvHD
6 Varones 3 Mujeres 9 TOTAL	20 Años (4-41)	8 Alog. 1 Sing.	8 Idiopático 1 A. Fanconi	28 /paciente	8= Cs + prednisona.

RÉGIMEN PRE-TMO: CFM= idiopático-100 mg/Kg, A.F-20 mg/Kg, GAL= 100 mg/Kg, 4 días **RESULTADOS:** 2/8= GvHD, 8/9= vivieron (88.8%), 1/9= falleció de GvHD **CONCLUSIONES:** La asociación de CFM + GAL previa al TMO resultó adecuada para este grupo de pacientes, con una supervivencia libre de enfermedad de 88.8% (87)

# DE PACIENTES	EDAD (MEDIA)	TIPO DE TMO	ORIGEN HIPOPLASIA	TRANSFUSIONES PRE-TMO	PROFILAXIS GvHD
13 Varones 7 Mujeres 20 TOTAL	15 Años (4-41)	19 Alog. 1 Sing.	16 idiopático 2 hepatitis 2 A. Fanconi	36/paciente	19= Cs + prednisona.

RÉGIMEN PRE-TMO: CFM= 18-200 mg/Kg, 2 A.F-20 mg/Kg, GAL= 18-100 mg/Kg, A.F- 80 mg/Kg y 60 mg/Kg durante cuatro días intercalada con CFM. **RESULTADOS:** 1 paciente murió antes del TMO por lo que no se evaluó, otro después del TMO Singénico 4/18= GvHD, 17/20 vivieron (85%), 3/20= fallecieron (1 al décimo día del tratamiento total por sepsis, otro por fallo multiorgánico al día cincuenta y ocho y otro de GvHD crónica. **CONCLUSIONES:** El TMO de mostró ser una excelente opción terapéutica en este grupo de pacientes y el régimen condicionante fue adecuado para una buena mieloablación e inmunosupresión pre-TMO sin rechazos tempranos o tardíos del injerto. La adecuación de la dosis de CFM en los pacientes con A.F. resultó ser útil en la asociación con GAL, justificada por el trastorno en la reparación del ADN que se observa en esta anemia, pues dosis mayores podrían generar mucositis severa, enteritis (73)

VII.7.2.-TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN ANEMIA DE FANCONI.

La Anemia de Fanconi HA concentrado en el Centro de Investigación Energético y Medioambiente (Ciemat), en Madrid, a un grupo de especialistas españoles extranjeros que han presentado los últimos avances en el conocimiento molecular de la enfermedad y el éxito de trasplante de médula ósea, solución a la que pueden acceder un tercio de los afectados. Para el resto se confía en el desarrollo de la terapia génica.

El trasplante de médula ósea constituye, actualmente, la única posibilidad de curación para la insuficiencia medular, que es la principal causa de muerte de los enfermos de Anemia De Fanconi. Cuando hay un hermano histocompatible sano, la curación es posible en más del 80% de los casos, según la experiencia del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Valle de Hebrón, de Barcelona, donde de los 11 enfermos que han trasplantado, viven todos.

Sin embargo, cuando hay que recurrir a donantes no emparentados, las complicaciones son muy importantes, lo que reduce a un 30% las posibilidades de éxito.

Este grupo de investigadores ha esquematizado que los nuevos regímenes de acondicionamiento previos al trasplante tal vez mejoren los resultados. Las nuevas estrategias incluyen a la fludarbina, que es muy eficaz para prevenir rechazos y fracasos de implante, aunque al ser muy inmunosupresora retrasa mucho la recuperación de la inmunidad, lo que conlleva un importante riesgo de mortalidad por procesos infecciosos, situación que exige una estrecha vigilancia.

Los trasplantes en los afectados por la anemia de Fanconi deberían agruparse en un centro especializado, con experiencia y equipos multidisciplinares y deberán realizar un seguimiento posterior, para atajar pronto las complicaciones que pueden derivarse. La gravedad de la enfermedad se asocia a los defectos cromosómicos y en muchos casos no se establece el diagnóstico hasta los 8 años de vida o más, lo que lleva que algunos padres conozcan su condición de portadores cuando han tenido hijos después de un afectado.

Los avances en el conocimiento molecular de la patología están favoreciendo el desarrollo de modelos de terapia génica, que podrá soportar una alternativa al 80% de enfermos que carecen de un donante alogénico histocompatible. Con la terapia génica la anemia de Fanconi será la mejor candidata, ya que afecta a la sangre un órgano fácil de atacar. Si podemos corregir las células madre sanguíneas, podremos atajar todo el

proceso. El trasplante de médula es el tratamiento único para la enfermedad, por lo que lo único que debemos hacer es saber cómo sustituir el gen defectuoso.

Hace ya casi dos años, el niño americano Adam Nash acaparó la atención internacional tras convertirse en el primer niño sano nacido tras una selección embrionaria destinada a ser donante de precursores hematopoyéticos para su hermano Molí de 6 años afectada por la anemia de Fancom. El trasplante se realizó el 26 de octubre del 2001, la niña sobrevive aún, aunque debe recibir un nuevo trasplante. EL oncólogo Juan José Ortega ha señalado que este tipo de trasplante es una estrategia altamente experimental, que consiste en partir de un cordón de no más de 8 células, de las que con dos se verificará la histocompatibilidad con el receptor y que no es portador de la enfermedad. (79,90)

VIII-IMPORTANCIA DE LOS PROCESOS DE PREVENCIÓN

Como ya se ha mencionado, mas del 50% de los casos de hipoplasia Medular es idiopático, expresión que se considera como admisión de ignorancia, es decir, se desconoce su causa, el resto tiene como origen un daño directo de la médula ósea por agentes físicos y químicos, así como por medicamentos.

Al manejar inadecuadamente o durante mucho tiempo los materiales radiactivos, se corre el riesgo de ocasionar exposiciones peligrosas a los rayos gamma. Los rayos X se emplean para el diagnóstico y tratamiento. Por lo general las dosis están controladas y se evita de esta forma el peligro de la excesiva exposición. Las explosiones atómicas producen una emisión muy intensa de rayos gamma y neutrones. Por no conocer el peligro que entrañaba exponerse periódicamente a los rayos X, los primeros investigadores sufrieron diversas complicaciones, tales como hiperqueratosis y carcinoma de piel de células escamosas. Los radiólogos actuales tienen más conciencia del peligro que comprota una exposición excesiva, sin embargo, antes de que adoptaran medidas de seguridad más eficaces, la frecuencia de leucemia era nueve veces mayor en esta especialidad que el resto de los médicos.

Antes se utilizaba el dióxido de torio en forma de suspensión coloidal, como contrasta radiológico pero a causa de su peligro potencial para el tejido hematopoyético, se ha sustituido en la actualidad por otros productos.

Actualmente se ha generalizado el uso de los isótopos en la investigación y tratamiento de enfermedades. Se ha minimizado el peligro que conllevan con el cuidadoso control del material radiactivo mediante el empleo de técnicas escrupulosas por el personal que lo manipula. Las dosis necesarias para determinar la vida de los eritrocitos, el volumen sanguíneo y el estudio de la función tiroidea son pequeñas e inocuas para el paciente. El uso generalizado de los isótopos radiactivos obliga a manejarlos con especiales precauciones. El National Bureau of Standards estadounidense ha publicado 81958, un manual de gran utilidad para los médicos forenses, embalsamadores y empleados de funerarias. (67,88,99)

Se ha atribuido a diversas sustancias químicas el producir anemia e hipoplasia medular. La mayoría de las veces es difícil de probar su relación causal, directa. Algunas sustancias como el benzol y sus derivados son considerados mielotóxicos. La supuesta toxicidad de otros agentes se fundamenta en pruebas menos convincentes. Debido a la importancia de identificar la sustancia tóxica, se interroga al paciente hasta obtener datos sugestivos sobre el contacto con algún producto químico potencialmente tóxico. Es importante hacer notar que hay casos, y continuará habiendo, de hipoplasia medular idiopática, en los que ha sido imposible adjudicar la entidad a un agente específico. Existe además gran variación en la susceptibilidad individual, algunas personas son muy resistentes a sustancias de las cuales se sabe son tóxicas, mientras que otras presentan reacciones graves a fármacos que se consideran inocuos.

Como ya se mencionó el benzol es un producto químico activamente mielotóxico, que se emplea como solvente y se usa mucho en las industrias del caucho, pinturas y lacas. Es volátil y las reacciones tóxicas se producen al inhalar sus vapores. En estos últimos años, el vicio de inhalar cola constituye otra fuente no industrial de exposición al benceno y otros hidrocarburos volátiles.

Las sales de oro, generalmente el tiosulfato, son capaces de originar hipoplasia medular, pero ya no se emplean tan frecuentemente como antes, para el tratamiento de la artritis.

No existe duda de que el cloranfenicol es un medicamento extremadamente peligroso. Desde el punto de vista del hematólogo debía de estar prohibido.

Aunque la hipoplasia medular es una enfermedad poco frecuente y más aún las formas congénitas, es importante tener en cuenta a cada uno de los factores que se consideran causales de la entidad así como su uso adecuado, pues los factores ambientales, la automedicación y la falta de protección industrial, sobre todo en países subdesarrollados, desempeñan el papel más importante de la elevada incidencia en algunos países, además de la susceptibilidad individual.(45,70,77,93)

VIII 1.-INCIDENCIA Y PRONÓSTICO.

Este tipo de enfermedad es rara y a pesar de eso se encuentran más frecuentes en la actualidad de lo que se encontraban a principios del siglo XX. Cerca de la cuarta parte de todos los casos se presentan en individuos menores de 20 años, una tercera parte en mayores de 60 años, los individuos jóvenes se afectan más comúnmente con la variedad idiopática, mientras que los de edad avanzada con al variedad secundaria.

Existe variación geográfica en la incidencia. Se observan más casos en Asia que en los países occidentales, esta variación se debe principalmente a factores ambientales y a la susceptibilidad individual. En Europa de 3-15 personas por millón de habitantes se enferman de hipoplasia medular, esta cifra es aún mayor en Japón, China y México (19-30 casos por millón de habitantes al año).

Un 25% de los pacientes tiene un curso rápido y fatal con una supervivencia de 4 meses aproximadamente, 50% muere en el primer años después del diagnostico y 10% de los casos cursan la entidad de manera benigna.

Cuando la hipoplasia medular es grave, el pronóstico es mucho más sombrío, pues cerca del 20% sobrevive a un año. (17,49)

En el hospital Infantil "Federico Gómez" se observa un caso por cada 1000 egresos, mientras que en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" y en el Instituto Nacional de Pediatría se observan 1.4 y 0.9 casos por cada 1000 egresos, respectivamente, en tanto que en los distintos hospitales pediátricos de Argentina, Chile, Venezuela y Costa Rica, las frecuencias varían de 0.12 a 0.56 casos por cada 1000 egresos. México se encuentra en el grupo de países con mayor incidencia de la enfermedad. En general, la incidencia es de 2-6/millón de personas y se describe fundamentalmente en la adolescencia, adulto joven y ancianos, no existiendo diferencia entre sexos. (90,9 1,92).

IX. PERSPECTIVAS

El desarrollo de nuevos métodos de laboratorio y terapéuticos y el descubrimiento de similitudes entre la hipoplasia medular y otras enfermedades mediadas por células 1 han llevado a comprender mejor los mecanismos capaces de producir fallo de la función medular y avanzar en el conocimiento y tratamiento de esta patología. Los progresos futuros dependen de la realización de estudios multicéntricos prospectivos, por lo que los pacientes con hipoplasia medular deben ser referidos a hospitales especializados con experiencia en esta enfermedad. (90,99)

IX.1.- DIAGNOSTICO: RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

En la actualidad, un grupo de investigadores sugiere la utilización de métodos no invasivos, como la resonancia magnética, para la clasificación y cuantificación del contenido medular. (93)

Desde su esperado debut en la década del 90, la Resonancia Magnética Nuclear sigue evolucionando y cada día nos sorprende con nuevas aplicaciones en el diagnóstico por imágenes. El destino de los grandes inventos es perfeccionarse con el tiempo y la resonancia magnética no escapa a esta regla. Su llegada a nuestro medio a principios de los 90 hizo realidad el sueño de visualizar los tejidos blandos del cuerpo a través de imágenes de gran definición y contraste sin la necesidad de recurrir a radiación ionizante como los rayos X. Fue así como esta moderna técnica nos puso a la vanguardia en el diagnóstico médico por imágenes. (98)

La resonancia nuclear magnética (RNM) permite visualizar las estructuras internas del cuerpo. Se basa en las diferencias de contraste que producen los espacios vecinos a los núcleos atómicos ante campos magnéticos muy intensos (hasta 50000 veces mayores que el campo magnético terrestre).

Las imágenes construidas por RNM ofrecen información anatómica similar a la tomografía axial computada (TAC) y además permiten distinguir de un modo más fino entre tejido sano y enfermo. Para obtener una imagen por RNM se necesitan minutos en contraposición con los segundos que lleva el TAC. A pesar de esta desventaja a continuación se verá que las ventajas son mucho mayores:

1. Permite obtener imágenes transversales y longitudinales del cuerpo humano. Con el TAC se pueden producir estrías que dificultan la interpretación cuando hay una imagen muy densa, mientras que con la RNM no se producen estas estrías porque la computadora promedia los datos.
 2. La imagen es similar a la del TAC pero tiene más finura en detalle.
 3. Obtiene cortes en forma directa en cualquier dirección, el TAC sólo, lo hace por computadora.
 4. Tiene mayor precisión que el TAC a pesar de que el poder de resolución espacial es muy inferior al del TAC: 1.5~2 mm en la RNM, frente a 1 mm del TAC. Pero la RNM nos da la composición del organismo y la ubicación de los átomos.
 5. Permite observar los vasos sanguíneos sin necesidad de usar métodos de contraste, lo cual es importante a nivel del cuello. Esto ocurre cuando los vasos son perpendiculares al plano estudiado.
 6. No utiliza radiaciones ionizantes, mientras que el TAC se basa en los rayos X. No obstante, se desconocen los efectos a largo plazo sobre el organismo que pudieran provocar los campos magnéticos tan intensos.
- (92,94)

La resonancia tiene un alto campo magnético. Esto se traduce en una franca mejoría en la calidad de los resultados. Es la técnica con mejor grado de contraste entre los tejidos, muy útil para examinar articulaciones y el sistema nervioso central-encéfalo y médula. En muchos países desarrollados el estudio de las arterias se realiza mediante resonancia magnética ya que la tendencia de

la medicina moderna es tocar lo menos posible al paciente. Sólo en casos muy puntuales es necesario recurrir a una angiografía convencional. En el caso de la resonancia, se recurre al uso de sustancias de contraste sólo cuando es necesario evaluar grandes porciones de arteria como la femoral, o la aorta en sus largos tramos (torácica y abdominal). En estos casos se inyecta al paciente, vía venosa, una sustancia de contraste completamente inocua, el gadolino, metal inerte que aumenta el registro magnético para lograr imágenes de mayor definición. (91,93)

Especialistas han avalado la aplicación de la resonancia magnética al estudio de la leucemia y otras enfermedades hematológicas. El estudio "Resonancia magnética de enfermedades hematológicas" refiere a los avances en técnicas radiológicas centrándose en particular en la resonancia magnética y sus aplicaciones como procedimiento de evaluación global del estado Fisiopatológico de la médula ósea en el diagnóstico y seguimiento de diferentes enfermedades hematológicas. Aunque es una técnica de imagen utilizada con mucha frecuencia en el estudio de las lesiones óseas y articulares su aplicación en las enfermedades hematológicas es menos habitual. Sin embargo se ha constatado que las enfermedades que afectan a la médula ósea producen modificaciones en la imagen de, los huesos; con la técnica de resonancia magnética y utilizando unos protocolos de estudio se pueden definir patrones de lesión que ayudan a evaluar la afectación de la médula ósea en diferentes enfermedades hematológicas. Aunque es un procedimiento largo no es invasivo a diferencia de la biopsia y tampoco expone al paciente a una irradiación. Esta exploración permite visualizar a modo de mapa topográfico por diferencias en el contenido de agua y grasa de los tejidos el interior de los huesos, lugar donde se encuentra la médula ósea. (91, 95,98)

La resonancia magnética constituye una fuente de imágenes que contribuyen de manera no invasiva a realizar el diagnóstico de patologías de la médula ósea, tales como la hipoplasia medular, leucemia aguda, mieloma múltiple o los linfomas malignos. Según Ciril Rozman, "el estudio medular mediante resonancia magnética es una

valiosos complemento para la biopsia medular, pues permite analizar amplias áreas (vértebras dorsales, lumbares y pelvis) a la vez que estudiar el proceso de reconversión hematopoyética. (96,97)

IX.2. TRATAMIENTO: CELULAS DE CORDÓN UMBILICAL.

Actualmente, hay tres fuentes de obtención de células progenitoras: la médula ósea, la sangre periférica movilizada y la sangre del cordón umbilical, de donantes emparentados o no. En el Congreso Internacional de Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical celebrado en Rapalio, Italia, se explicó que el uso de células madre, a partir de las cuales se producen todas las que contiene la sangre, está indicado cuando la médula ósea no funciona (hipoplasia medular), cuando las células de la médula ósea no son suficientes en cantidad ni calidad (enfermedades genéticas, como la talasemia y la agranulocitosis, o metabólicas congénitas y en caso de enfermedades neoplásicas (leucemias, linfomas y algunos tumores sólidos). Cuando el trasplante de células progenitoras está indicado, el donante ideal es un hermano histocompatible, pero esto sólo se encuentra en uno de cada cuatro casos; en el resto hay que buscar donantes no emparentados.

La sangre del cordón umbilical contiene gran cantidad de células especializadas en la renovación de las células sanguíneas y que trasplantadas a pacientes cuya médula ósea esté enferma, permite obtener éxitos terapéuticos prometedores. (75,74)

Las principales ventajas que ofrece la sangre de cordón umbilical, son que puede ser almacenada en un banco y disponer en el momento de su tipaje, lo que permite ahorrar tiempo en la búsqueda de un donante histocompatible; evita la extracción de médula ósea en el donante y que puede ser empleada en el momento en que se necesite. Normalmente, tras el nacimiento, el cordón umbilical y la sangre que contiene son desechados. Sin embargo, hace unos años, se descubrió que es un producto fácil de obtener su uso no perjudica ni molesta al donante, se puede criopreservar y tener

disponible durante años (a 170 grados bajo cero), tiene menor riesgo de transmitir infecciones y que, al ser linfocitos menos reactivos, las complicaciones (injerto contra huésped) son menores y menos graves, además el uso de sangre de cordón umbilical permite donaciones sin compatibilidad total del sistema HLA. Como inconvenientes se reconoce que el número limitado de células que se pueden obtener del cordón y la imposibilidad de repetir la donación hacen que esta técnica sea más adecuada en niños que en adultos.(76, 100)

Los resultados del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de sangre de cordón umbilical son comparables al de células de médula ósea, según un estudio del grupo de trabajo Eurocord, del Hospital San Luis, de París. (75,78)

Una de las fuentes de obtención de células madre son los fetos procedentes de abortos y de los embriones que no han llegado a término de las clínicas de fecundación in vitro. (Fig. IX. 2.1) (78)



Fig. IX.2.1 CORDÓN UMBILICAL DEL QUE SE OBTIENEN LAS CÉLULAS MADRE. (78)

Puede ser donante de sangre de cordón cualquier embarazada sana con un embarazo normal. La recolección de la sangre del cordón se realiza en el momento del parto. Se realiza una historia clínica detallada de la madre a cerca de las posibles enfermedades infecciosas, hematológicas o de cualquier otro tipo que contraindiquen el empleo de la sangre de cordón. En el momento del parto se le realiza a la madre un análisis de sangre para descartar cualquier proceso infecciosos que pudiera ser

transmisibles a la sangre del cordón, en especial, los test de hepatitis B y C, VIII y sífilis, entre otros, así como un examen clínico del bebé al nacimiento y opcionalmente después de los tres meses. (70,80)

Inmediatamente después del nacimiento del bebé, el cordón umbilical es pinzado y se separa al bebé del cordón. En este momento algún miembro del servicio médico (generalmente el ginecólogo) insertará una guja en el cordón umbilical y sacará sangre de éste depositándola en una bolsa especial. El proceso no es invasivo, es indoloro y a diferencia de la recolección de médula ósea para trasplante, que requiere de anestesia general y recuperación, la toma de sangre de cordón umbilical lleva aproximadamente 10 minutos, sin anestesia ni recuperación. Una vez que las células madre son separadas de la sangre, se coloca en tubos de ensayo criogénicos especiales de 5 ml para ser preparados para congelación y almacenamiento en tanques de nitrógeno líquido. El trasplante de sangre de cordón umbilical consiste en la infusión por vía intravenosa de la sangre de cordón umbilical con el objeto de sustituir a las células enfermas del paciente.

(80,96)

El primer trasplante de sangre de cordón fue llevado a cabo en Francia en 1988, en un niño con anemia de Fanconi. En 1991 se realizó un trasplante en un niño con leucemia mielogénica. Ambos trasplantes fueron exitosos, abriendo las puertas para el uso de la sangre del cordón umbilical en lugar de trasplantes de médula ósea que se utilizaban tradicionalmente. Desde entonces, aproximadamente dos terceras partes de este tipo de trasplantes se han llevado a cabo en enfermedades malignas (más de 500 hasta la fecha).

El banco del cordón umbilical en México es filial del New England Cord Blood Bank Inc, uno de los más grandes bancos comerciales de sangre de cordón en el mundo que a la vez es filial del New England Cryogenic Center Inc el mayor banco criogénico de servicio completo en Norteamérica. Cuenta con más 100,000 muestras de células almacenadas, ha procesado muestras desde 1991 y procesado y almacenado tejidos y células por más de 20 años. (68, 70,75)

Tras numerosas investigaciones, se ha llegado a la conclusión que el trasplante de células del cordón umbilical es una buena opción para aquellas personas que no disponen de un donante, obteniéndose mejores resultados en lo que a incompatibilidad se refiere, ya que las células del recién nacido, son inmunológicamente inmaduras.

(79)

X.- RESUMEN

☞ La Médula ósea constituye en los seres humanos el principal lugar de hematopoyesis: produce la serie roja; todas las series granulocíticas, plaquetas, monocitos y linfocitos vírgenes no comprometidos a partir de las células madre totipotencial (steml cell).

☞ El microambiente medular a través de su matriz celular (fibroblastos, adipositos, macrófagos, etc.) y sus factores de crecimiento (factores estimulantes de colonias e interleucinas) proporciona los requerimientos necesarios para la supervivencia, multiplicación, diferenciación y maduración de las células hematopoyéticas.

☞ La hematopoyesis está regulada de forma muy fina, por lo que cada tipo celular posee un control diferente. Esta regulación se clasifica en dos tipos:

1) Regulación de fase estacionaria: Dada por la producción controlada de citocinas por parte de las células estromales de la médula ósea.

2) Regulación ante infección o hemorragia: En la la hematopoyesis se incrementa por acción de citocinas segregadas por macrófagos y linfocitos T.

☞ La hipoplasia medular es una enfermedad rara de la médula ósea caracterizada por su disminución de su funcionalidad que se traduce en una pancitopenia. Puede ser constitucional o adquirida.

☞ La etiología es muy variada: la célula madre puede lesionarse directamente por radiación, quimioterapia, toxinas y agentes farmacológicos. La mayoría de los casos del tipo adquirido no se vincula con alguna causa, llegándose a la conclusión de que haya algún agente tóxico desconocido previo, causante del daño.

☞ Los principales mecanismos fisiopatológicos a los que se debe la hipoplasia medular son:

- 1) Células progenitoras deficientes o progenitoras.
- 2) Defectos del estroma medular
- 3) Spresión inmunitaria.

❧ Los Síntomas más comunes son dolores de cabeza, mareos, náuseas, dificultad para respirar, moretones, fatiga, palidez anormal, hemorragias nasales, encías sangrantes, fiebre.

❧ El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas secundarias a la pancitopenia. En el aspirado y en la biopsia de la médula ósea se observa hipocelularidad con depresión de los tres sistemas hematopoyéticos.

❧ El diagnostico diferencial debe realizarse con todos los trastornos de pancitopenia: la anemia magaloblástica presenta celularidad medular normal, el hiperesplenismo integridad e hiperplasia de los tres sistemas en la médula ósea, los síndromes mielodisplásicos se acompañan de hipocelularidad medular en el 20% de los casos y generalmente existen signos de dismielopoyesis, alteraciones cromosómicas y baja expresión de CO³⁴⁺.

❧ El tratamiento va dirigido a las complicaciones secundarias a la pancitopenia y a la restauración de la hematopoyesis normal. El trasplante de médula ósea es el tratamiento curativo de elección en pacientes jóvenes, mientras que para adultos mayores de 50 años o para quienes carecen de parientes compatibles HLA es la inmunosupresión.

❧ En la actualidad, en cuanto al diagnóstico, se está trabajando en métodos que no sean invasivos, tal es el caso de la resonancia magnética cuyo estudios han

demostrado que permite clasificar y cuantificar el contenido medular de una manera menos traumática. Con respecto al tratamiento, la alternativa que se propone es el empleo de células del cordón umbilical, pues la sangre proveniente del cordón posee una gran cantidad de células especializadas en la renovación de células sanguíneas.

XI. GLOSARIO.

- **Adipositos:** células almacenadoras de grasa, representan la progenie de las células reticulares.
- **Adiposo:** término que alude a los tejidos en los cuales se almacena grasa a la grasa misma. Anafilaxia: Reacción anormal por lo excesiva del organismo a una proteína extraña o a otra sustancia.
- **Aloantígenos:** Molécula reconocidas como extrañas.
- **Alorreactivos:** linfocitos o anticuerpos que reaccionan con los aloantígenos.
- **Anticuerpo:** Proteína producida como respuesta a la presencia de una sustancia extraña en la sangre o en los tejidos.
- **Antígeno:** Sustancia extraña, generalmente proteína o complejo polisacárido proteínico, que suscita a la formación de anticuerpos en el organismo.
- **Antimetabolitos:** Sustancias con gran parecido estructural a aquellas necesarias para el funcionamiento fisiológico normal.
- **Autocrina.** Que actúa sobre la misma célula que la produce.
- **Autorrenovación:** Capacidad que poseen las células madre para regenerarse conservando el compartimento de célula madre.
- **Basófilo.** Célula mediadora de la respuesta inflamatoria. Idiopática. Expresión con la que se hace referencia a casos de hipoplasia medular que no se relacionan con alguna causa.
- **Biopsia:** Pinchazo, en el que además se extrae un minúsculo cilindro de hueso.
- **Célula endotelial:** Mayor componente celular en el microambiente medular óseo, regula el tráfico y nicho de las células sanguíneas.
- **Célula plasmática:** Célula descendiente del inmunoblasto B, linfocito b maduro completamente activado.
- **Célula Totipotencial Hematopoyética:** Célula precursora de la médula ósea.
- **Células reticulares.** Células grandes irregulares adheridas al sustrato, derivadas del mesénquima. Fibroblastos; Células derivadas de las células reticulares que secretan más de un tipo de colágena.
- **Células Reticulares:** Células que forman el armazón (estroma) de la médula.
- **Citocinas:** Moléculas glicosiladas producidas por una gran variedad de células

que controlan los procesos de diferenciación, maduración de las células madre sanguíneas y de su progenie.

- **Compatibilidad:** Adecuación mutua. Mezcla de dos sustancias sin cambios químicos o pérdidas de poder.
- **Componentes de la sangre:** Fracciones separadas de una unidad de sangre.
- **Diferenciación:** Desarrollo hacia un estado de maduración más avanzado, proceso por el cual una célula cambia a otra con mayor especialización.
- **Donante:** Individuo que proporciona el injerto.
- **Endoduplicación.** Capacidad de la célula para duplicar su núcleo.
- **Eosinófilo:** Célula que desempeña un papel defensivo contra parásitos helminto, fagocita bacterias.
- **Fibronectina:** proteína componente de la matriz extracelular.
- **Hematopoyesis:** Serie de fenómenos concatenados que se inician a nivel unicelular con la autoduplicación, seguida de la diferenciación y maduración culminando con la producción de los elementos formes sanguíneos.
- **Hiperplásica:** Término que se le da a una médula ósea que ha incrementado su actividad varias veces su tasa normal.
- **Hipoplásica:** Término para designar una médula ósea con poca actividad de lo normal.
- **Injerto alogénico:** Injerto trasplantado entre individuos genéticamente diferentes de la misma especie.
- **Injerto autólogo:** injerto trasplantado de un individuo al mismo individuo.
- **Injerto singénico:** Injerto trasplantado entre dos individuos genéticamente idénticos
- **Injerto:** Células, tejidos y órganos que se colocan, habitualmente, en otro individuo.
- **Inmunoglobulina:** Molécula producida por linfocitos B y Células plasmáticas, constituida por dos pares de cadena polipeptídicas, dos pesada y dos ligera.
- **Interleucinas.** Citocinas producidas por leucocitos, que además de regular la hematopoyesis actúan en procesos del sistema inmune.
- **Macrófago:** Monocito que madura al pasar de sangre a los tejidos.

- **Maduración:** secuencia de fenómenos bioquímicos y morfológicos que contienen capacidad funcional a la célula. Aspirado: Pinchazo en el interior de un hueso con médula ósea.
- **Matriz extracelular.** Espacio intracelular que hay entre cada una de las células que conforman todo 1 sistema hematopoyético.
- **Médula Ósea.** Uno de los órganos mayores del cuerpo, principal lugar de la hematopoyesis en los seres humanos.
- **Meiosis:** *División* celular que da origen células hijas con el número haploide de cromosomas, es decir la mitad del número correspondiente a la célula original.
- **Mielohlasto:** Precursor más temprano del neutrófilo.
- **Mitosis:** Forma de división celular o nuclear por medio de la cual cada uno de los dos núcleos hijo reciben el mismo complemento de cromosomas de su progenitor.
- **Monoblasto:** Precursor más temprano del monocito.
- **Neutrófilo:** célula leucocitaria que se encarga de la eliminación de microorganismo invasores.
- **Paracrina:** Que actúa de forma localizada.
- **Precursor:** Que precede a algo en una vía metabólica.
- **Prostaglandina:** Grupo de ácidos grasos hidroxílicos de cadena larga, regulan la agregación plaquetaria, controlan la inflamación.
- **Quimioterapia:** Tratamiento de una enfermedad por medios químicos (fármacos).
- **Radioterapia:** Tratamiento de las enfermedades mediante radiaciones ionizantes (Rayos X, Beta, gamma).
- **Receptor o huésped:** Individuo que recibe el injerto.
- **Sideroblasto:** Normoblasto que posee de 1-3 gránulos de ferritina, que se tiñen de azul.
- **Stem cell.** Células tallo, célula madre hematopoyética.
- **Trasplante de médula ósea:** procedimiento que consiste en la extracción de cierta cantidad de médula ósea del donante. Eritrocito; Célula sanguínea altamente diferenciada que protege y transporta la hemoglobina.

XII. - BIBLIOGRAFÍA.

1. Tod, Sanford. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. Tomo 1
Salvat Editores. Barcelona España. 1994. pág.789-900.
2. Williams. Hematología. Tomo 1. Salvat editores. Barcelona España.
1995 .pág.503-534.
3. Uribe p. Situación actual del SIDA en el mundo. Revista de investigación clínica.
1997. Vol.49. Sup. II pág. 108-109.
4. Wintrobe. Hematología clínica. 9a ed. Ed. Reverté. Méx. D.F. 1994. pág. 67-69.
5. Emerson, S.F. The stem cell model of hematopoiesis in hematology: :
principales and procedures. Ed. Hoffma. New York. 1995.
6. Clabretta, 13. et al. Control of cell growth and differentiation. Ed. Hoffma. New
York. 1995.
7. <http://www.baxter.es/Default.htm>
8. Shirllyn, B. M. Hematología clínica. 2~ cd. Manual Moderno. México. 2000. pág.
23-25, 69-107, 241-230.
9. UNAM. FESC. Estudio de citocinas en Médula ósea de Pacientes con Linfoma
No Hodgkin. Tesis. 2001. pág. 3-13.
10. Corrons Introducción al estudio de la patología eritrovitaria. Capítulo 12. pág. 45-
50.
11. Pizzuto, et al. Progresos recientes en hematología. IMSS. Clínica Mayo.
Rochester Minesota Pág. 181-200.
12. Tortora Gerard. Principios de anatomía y fisiología. 3a ed. Ed. Harla. México. pág.
550-572.
13. Ruiz Argüelles. Fundamentos de hematología. 2a ed. Ed. Médica Panamericana.
México. Pág. 17-30, 1358-200.
14. Hillman. Manual de hematología. Ed. El Manual Moderno. México. Pág. 3-24,
51-75.
15. Kavlock, et al. Drug toxicity in embryonic development. Vol. 124. Tomo 1.
Springer. 1997, pág. 396-399.
16. Schrorder steven. Diagnóstico y tratamiento clínicos. Ed. El Manual Moderno.
México. 19991. pág. 329-347.

17. Richard Lee, et al. Wintrobe's clinical Hematology. 10a ed. Vol. 1. ED. Williams and Wilkins. 1999. pág. 1451-1475.
18. Hara, et al. Pluripotent hemopoietic precursors in vitro in aplastic anemia. Exp. Hematology. 1980. pág. 1 1654171.
19. Stohman, F. Aplastic anemia. Blood 1 972;40: 282.
20. Camitta, B. M. , et al. Aplastic anemia. N. Engl J Med. 1982;306:645.
21. Sans. Hematología clínica 2a ed. Doyma. Barcelona. 1988. pp.320-3³³.
22. Zabala PS, et al. Nuestra experiencia en el Tratamiento de la aplasia medular grave. Sangre. 1 984;29(S): 868-871.
23. Natham. clin Haematol: Bone marrow transplantation. Londres. 1983.
24. Loomis. Fundamentos de toxicología. Ed. Acribia. España. Pp.24-28.
25. <http://pcs.adam.com/cney/article/ooo5291.rtf/htm>.
26. Loebl. Manual de farmacología. Ed. Limusa. 1986. México. Pp 653-670.
27. Craig. Farmacología Médica. Ed. Interamericana. México. 1984. pp. 892-897.
28. William. F. Ganong. Fisiología Médica. El Manual Moderno. México. 2000. pp. 10-12.
29. Miate. Hematología. Medicina de Laboratorio. Ed. Reverté. Barcelona. 1985. pp.772-790.
30. Henry. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. 9a ed. Salvat Editores. Barcelona. 11993. pp. 658-670.
31. Tierney Lawrence. Diagnóstico y tratamiento clínicos. El Manual Moderno. México. 2000. pp.497-500.
32. García, Sergio. Aplasia medular . Actualización. Rev Cubana de Hematol Inmunol Hemoter. Inst. de Hematología e Inmunología. 1999;15(2):79-90.
33. <http://www.discope.como/privado/s/pac/pediatric/pb11/api.as.html>.
34. <http://united.edu/tratadoc100203.html>.
35. Dipalma. Farmacología Médica. Prensa Médica. México. 1978. pp. 1365-1377.
36. American Scientist. 2001. Vol. 89. pp. 1230-1240.
37. Research. Communications in Chemical Pathology and Pharmacology. 1999. Vol. 105. Num. 1,2.
38. <http://www.enfermundi.com/rensa/1999/olene>.

39. Leeson. **Atlas de histología.** Mc Graw Hill. México. 1990. pp. 6-11.
40. Atención Médica. **Infectología.** 1999. pp69-79.
41. <http://starmedia.salvdalia.com>
42. **Timbrell.Principles of Biochemical Toxidlogy** 3a ed. 2000. pp.220-225.
43. Gilberto, Ángel. **Interpretación clínica del laboratorio.**6⁸ ed. Ed. Medica panamericana. Bogotá.2000. pp.30-40.
44. Marsh, et al **Treatment options in severe aplastic anemia.**Lancet. 1998. 351:1830-1831.
45. <http://www.ncb. . ./query.fcgi>.
46. Marsh, et al.**In vitro assemen of marrow stem cefi” and stromal cell function in aplasticaneamica.** British journal of Haematology. 1991.78:258-267.
47. <http://www.oncologia 2000.com>
48. Guyton.**Tratado de fisiología médica.**Nueva editorial Interamericana. México.2001 .pp.83-91.
49. Tefferí. **Printary Hematology.**Ed. Human Press. Nueva Jersey. 2001. pp.⁸³-91.
50. <http://www.iladiba. Com/revista/1995>
51. Goodman.**Las bases farmacológicas de la terapéutica.**6a ed. Ed. Panamericana. México. l⁹⁸².pp, 14134430.
52. <http://www.forums.obgyn.net/mujer/MUJER.0008/0002.html>.
53. <htt://www.worldwidehos.ital.com>.
54. Séller, **hans.Handbook of toxicivt of inorganic compounds.** Marcel Dekker. New york. L988.pp.689-697.
55. Ballantyne, et al.**Gneral and applies Toxicology.**Vol. 2. Mac Millan press. USA. 1993. pp. 1400-1410.
56. <http://www.udi.es/deptimedicina/citowehihemato>.
57. <http://www.united.edu./tratado>
58. <http://www.medynet.com>
59. Denington. **Diccionario enciclopédico de laboratorio clínico.**
60. Diploma**Farmacología Médica.**La Prensa. México. 1978. pp.470-500.
61. Abba, et al. **Investigation in celular y molecular.**Interamericana. 3 a.c. España. 1999.pp. 103-109.

62. Miate. **Hematología. Medicina de laboratorio** Ed. Reverté. Barcelona. 1985 .pp.79-93.
63. Henry. **Química Clínica: Principios y Técnicas**. Barcelona. 1985. pp.93-110
64. <http://www.msc.es/ont/esp/informacion/donacion>.
65. Roit. **Fundamentos de inmunología**. 9aed. Ed. Panamericana. 1998. pp .404410, 450-471.
66. <http://www.ncbiabstract/PubMed>.
67. Van Furth. **Heinopoiets Growth Factors and Mononuclear Phagocytes**. 1993. pp. 44-53.
68. Dreisbach. **Manual de Toxicología Clínica**. 5a ed. Manual Moderno. Méxco. 21984~pp~37-43.
69. Lynch. **Métodos de laboratorio**. Ed. Interamericana. México. 1972. pp .785-785.
70. Dorticos, Elvira, et al **Recuperación hematopoyética en el trasplante alogénico de médula ósea**. Rev Cubana de Hematología. 1999;15(3):204-209.
71. <http://www.cucaiba.ms.gba.gov.ar/GOMEZ.htm>
72. <http://www.msc.es/donacionm1.com>
73. <http://www.mcdi.cinabue4nosaires.com>.
74. <http://www.viewandvdkvgwkey>.
75. <http://www.sat.org.ar>.
76. <http://diariomedico.com/hematologia/n160997.html>.
77. <http://www.bancodelcrodonumbiical.com>
78. <http://www.diariomedicovd.refcoletos.es/neurologia/n220201.html>.
79. Gómez, Angeles. **El trasplante de médula ósea en hermanos sanos** histocom atibles cura la anemia de Fanconi. Diaúomedico.com.
80. [http://www.msc.es/ont/esp/informacion.donacionm2.htm](http://www.msc.es/ont/esp/informacion/donacionm2.htm).
81. <http://www.cacaiba.com>.
82. Vásquez Meraz, Ayometzi. **Trasplante de células hematopoyéticas de sangre eriférica en un niño con tumor de Wilms**. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. Vol. 56. No. 11.1999. pp.609-611.
83. Séller. **Diccionario enciclopédico de ciencias de la salud** Ed. Mc Graw Hill. México. 1997.

84. **Technical Manual, American Association of Blood Bank.** IOa ed. Ed. Arlington. Virginia. 1990.
85. **Technical Manual Standards for Blood Banks and Transfusion Service.** 1991. Cap.2.
86. <http://www.default.htm>
87. <http://www.diariomedico.com/entorno/en/combis.html>
88. <http://www.donantesmaiaa.org/cordon.html>
89. <http://elpais.es/supremtoslsalud>
90. <http://www.escuela.nedpuc.cl>
91. <http://www.fda.gov/oc/stemcells>
92. <http://fortunecity>
93. <http://www.haematologica>
94. <http://www.idealibrary.com>
95. <http://ot.od.nih.gov>
96. <http://medicina.umh.es/docencia/m.edcina/614254/hematologia.htm>
97. <http://www.msc.es/salud/epidemiología/introduccion.htm>
98. <http://www.monografias.com.mx>
99. <http://www.ssa.gob.mx/unidades/cnts>
100. <http://www.paiser.com/HEMOCASMU/estadíst.htm>
101. <http://vicord.com/latesnews>
102. <http://www.opolanco.es/Apat/Boletin11/Itrasplan.htm>