



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**“SALVADOR ZUBIRÁN”**

*TESINA PARA OBTENER EL POSGRADO EN LA  
ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA:*

**“RELEVANCIA CLÍNICA DE LA DACRIOCITOSIS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDADES CRÓNICAS, DIFERENTES TIPOS DE ANEMIA Y  
DISFUNCIÓN RENAL.”**

**PRESENTA:**

QBP LUIS ARMANDO SARIAS CUETO

**ASESORES:**

QBP SONIA ROJAS MAYA

DR. IVÁN PÉREZ DÍAZ

**México D.F. a Julio 2014**



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.

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	iii
ABREVIATURAS Y SIGLAS	iv
I.- RESUMEN	1
II.- INTRODUCCIÓN	2
III.- JUSTIFICACIÓN	20
IV.- HIPOTESIS	21
V.-OBJETIVOS	22
VI.- MATERIAL Y MÉTODOS	23
VII.-RESULTADOS	24
VIII.- DISCUSIÓN	29
IX.- CONCLUSIONES	32
X.- REFERENCIAS	33

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<b>Figuras</b>	<b>Página</b>
1. Formación de dacriocitos	4
2. Dacriocitos en sangre periférica	4
3. Dacriocitos en sedimento urinario	5
4. Dacriocitosis falsa	7
5. Frecuencia de las distintas enfermedades en la población la cual padece de dacriocitosis	25

<b>Tablas</b>	
1. Valor medio para los dacriocitos por 10 campos	5
2. Clasificación de la ERC según las guías K/DOQI 2002	10
3. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes	24
4. Grado de dacriocitosis presente en las principales enfermedades encontradas en los pacientes	26
5. Tipos de anemia presente en la población estudiada	26
6. Relación del grado de dacriocitosis con el tipo de anemia	27
7. Estratificación de la población de acuerdo a su función renal	28

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

**AAF:** Anticuerpos Antifosfolípidos

**aCL:** anticuerpos anticardiolipina

**AEC:** Anemia de la Enfermedad Crónica

**AHA:** Anemia Hemolítica Autoinmune

**AMH:** anemia microcítica hipocrómica

**AMN:** anemia macrocítica normocrómica

**ANN:** anemia normocítica normocrómica

**CTSC:** Capacidad total de saturación de transferrina

**DM:** Diabetes Mellitus

**Epo:** Eritropoyetina

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica

**FG:** Filtración Glomerular

**G6PD:** Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

**Hb:** Hemoglobina

**HTA:** Hipertensión Arterial

**IFN- $\gamma$ :** Interferón gamma

**Ig:** Inmunoglobulina

**IL:** Interleucina

**INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

**IRCT:** Insuficiencia Renal Crónica Terminal

**IST:** Índice de saturación de transferrina

**IVU:** Infección de vías urinarias

**K/DOQI:** Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

**LEG:** Lupus Eritematoso Generalizado

**MDRD:** Modification of Diet for Renal Disease

**ml:** mililitro

**min.:** minuto

**PCR:** Proteína C Reactiva

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

**TFG:** Tasa de Filtración Glomerular

**TK:** Transcetolasa

**TNF- $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral alfa

**USG:** Ultrasonografía

**VCM:** Volumen Corpuscular Medio

**VHC:** Virus de la Hepatitis C

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana

## I.- RESUMEN

La presencia de dacriocitos en la citología hemática, se observa con cierta frecuencia en pacientes con enfermedades mieloproliferativas, pero se desconoce su prevalencia y significado clínico en otras enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, la enfermedad renal, el lupus eritematoso generalizado y la cirrosis. Se realizó un estudio descriptivo en el cual se analizaron los expedientes de 492 citometrías hemáticas que presentaron dacriocitos de pacientes del INCMNSZ, con el propósito de hacer una correlación con su diagnóstico y grado de anemia y disfunción renal. El estudio fue realizado en el periodo agosto a noviembre de 2013. Resultados: La dacriocitosis tuvo una prevalencia de 1.4%. No se encontró relación estadísticamente significativa entre las variables anemia, disfunción renal ni con el diagnóstico de los pacientes, tampoco se observó que este hallazgo se debiera a la presencia de esplenomegalia ya que esta última se presentó únicamente en el 37.5% en el subgrupo de pacientes que contaban con estudio de imagen para su evaluación. Conclusión: La dacriocitosis se puede observar en enfermedades sistémicas independientemente del grado de anemia, falla renal y esplenomegalia. Sin embargo existe una mayor tendencia a presentarse en cáncer y lupus eritematoso generalizado.

## II.- INTRODUCCIÓN

Los desórdenes de la sangre pueden ser los primeros en manifestarse por la disfunción de un órgano en particular ya que la sangre juega un papel importante en la economía del cuerpo y la circulación es ubicua. Los mecanismos involucrados incluyen la supresión o estimulación de la función medula ósea, incremento en la destrucción o secuestro de las células sanguíneas, hemodilución o sangrado. Las causas pueden ser muchas y frecuentemente son corregibles. El escrutinio del frotis sanguíneo es esencial ya que es muy útil para distinguir anomalías morfológicas de los eritrocitos, leucocitos o plaquetas. La cuenta de reticulocitos es importante para distinguir la disminución en la producción de eritrocitos, por un incremento en su destrucción.<sup>1</sup>

Bajo circunstancias normales, la eritropoyesis es regulada por la eritropoyetina (Epo). Esta hormona es producida principalmente en los riñones y una pequeña parte en el hígado, la Epo actúa con las células progenitoras eritroides de la medula ósea que promueve su proliferación y mantiene su viabilidad así como su diferenciación.<sup>2,3</sup>

La anemia se define por la baja circulante de eritrocitos<sup>4</sup> o la disminución de la concentración de hemoglobina de la sangre y constituye una de las causas más frecuentes de consulta médica por tres motivos fundamentales: 1) su elevada incidencia en niños, mujeres jóvenes e individuos de edad avanzada, especialmente si existe desnutrición; 2) constituye un signo que suele aparecer en el curso de un elevado número de enfermedades, 3) presenta una frecuencia muy elevada en países del tercer mundo debido a los graves problemas de desnutrición y enfermedades transmisibles.

El mecanismo por el cual la Epo responde a la anemia con desórdenes sistémicos se debe a la inhibición de la transcripción de los genes de esta hormona por

citocinas inflamatorias como la interleucina 1(IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>5</sup>

### **Utilidad clínica del frotis de sangre periférica**

El extendido de sangre periférica está indicado en todos las citometrías hemáticas que muestren alguna desviación en los recuentos directos, indirectos o calculados, o cuando se sospeche clínicamente de una enfermedad con manifestaciones hematológicas. En el extendido de sangre periférica es posible observar alteraciones relacionadas con la morfología de los eritrocitos<sup>6</sup>

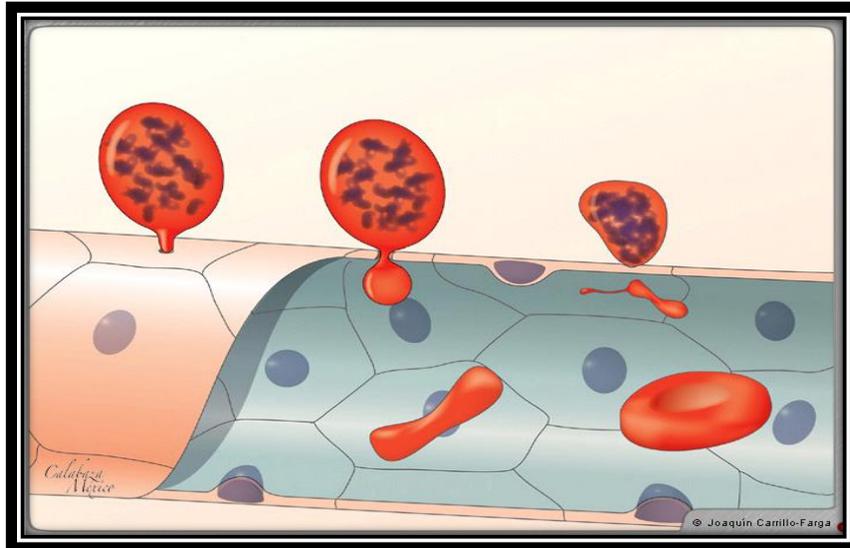
Desde el punto de vista semiológico, las variaciones en el tamaño de los eritrocitos se expresan con el término de anisocitosis y las variaciones en la forma de los eritrocitos se expresan como poiquilocitosis. Las desviaciones en la forma de los eritrocitos son múltiples y en muchos casos son de gran ayuda cuando su presencia en sangre periférica hace pensar en enfermedades insospechadas.<sup>6</sup> El dacriocito es una anomalía encontrada principalmente en pacientes con mielofibrosis, pero se puede observar en otros trastornos no hematológicos.

.

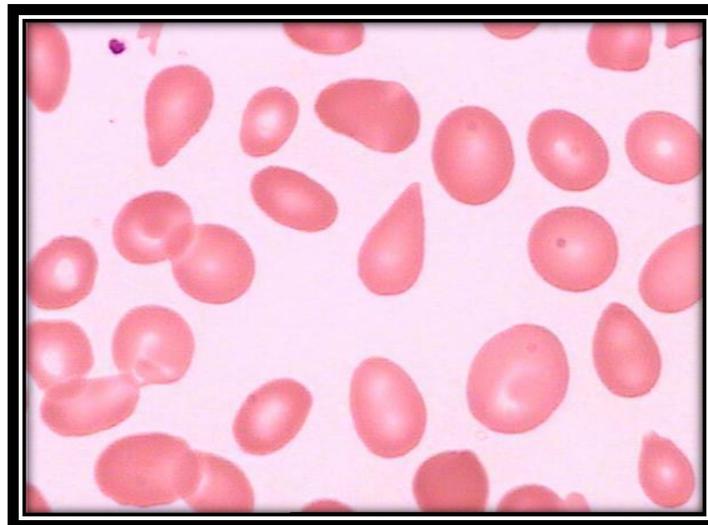
### **Dacriocitos**

Los dacriocitos, son eritrocitos alargados en un extremo que forman una célula con aspecto de gota de lágrima o pera. Algunos autores sugieren que pueden formarse después de que los eritrocitos con inclusiones celulares han atravesado el bazo. Los eritrocitos con inclusiones son más rígidos en el área de inclusión, y esta porción de las células tiene más dificultades para pasar a través del filtro esplénico que el resto; en consecuencia, la célula se estira a una forma anormal (Figura 1). El dacriocito no logra retornar a su forma original debido a que la célula ha sido estirada más allá de los límites de deformabilidad de la membrana o ha permanecido con la forma anormal durante un tiempo excesivo. Los dacriocitos también se observan en la mielofibrosis con metaplasia mieloide y en el cáncer metastásico a la médula ósea (Figura 2). Se desconoce el mecanismo de formación de los dacriocitos en estos estados patológicos. La estimación de los dacriocitos se realiza mediante el promedio de la cuantificación de estos en 10

campos microscópicos. De acuerdo al número contado se da el valor del grado de esta anomalía (Tabla 1).<sup>7</sup>



**Figura 1. Formación de dacriocitos.** El paso de eritrocitos por los capilares, aumenta su deformabilidad. Algunos se forman después de que los eritrocitos con inclusiones celulares han atravesado el bazo. Los eritrocitos con inclusiones son más rígidos en el área de inclusión, y esta porción de las células tiene más dificultades para pasar a través del filtro esplénico que el resto; en consecuencia, la célula se estira a una forma anormal. Tomado de *Carrillo-Farga. Atlas Digital de Hematología. Cybercell 2005.*

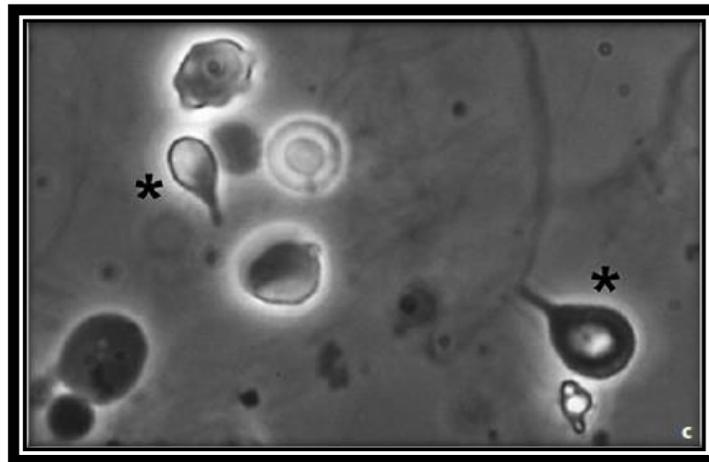


**Figura 2. Dacriocitos** en sangre periférica donde se observa la presencia de dacriocitos. Tomado de la colección de fotos del laboratorio de hemato-oncología del INCMNSZ.

FORMA ANORMAL	NORMAL	LEVE	MODERADO	INTENSA
Dacriocito	0-1	2-5	6-15	>15

**Tabla 1. Valor medio para los dacriocitos por 10 campos.** Modificado de O'Connor BH: *A color atlas instruction manual of peripheral blood cell morphology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.<sup>57</sup>

Los dacriocitos se observan en frotis de sangre periférica, pero en un estudio reciente se ha descrito por primera vez en sedimento urinario, como parte de la hematuria con eritrocitos dismórficos en un paciente quien sufría de nefritis lúpica (la biopsia presentó glomerulonefritis difusa proliferativa), la citometría hemática reveló anemia microcítica hipocrómica asociada a leucopenia y plaquetas normales (Figura 3).<sup>8</sup>

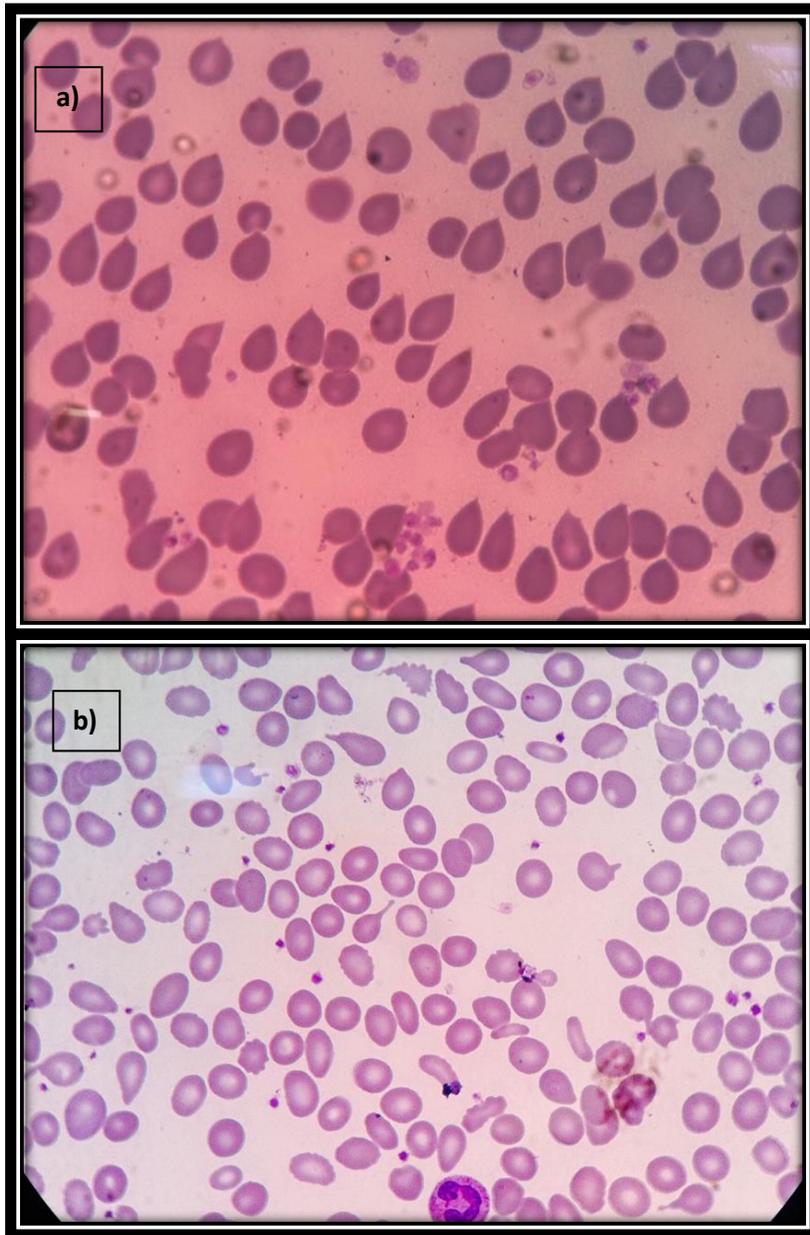


**Figura 3. Dacriocitos presentes en sedimento urinario** vistos con microscopio de contraste de fases. Tomado de Poloni JA *et al. Urinary red blood cells: not only glomerular or nonglomerular. Nephron Clin Pract* 2012;120:36-41

Se ha observado la presencia de estas células en frotis de sangre periférica de pacientes con distintas enfermedades sistémicas pero no se ha establecido una relación directa entre estas.

Además de la etiología relacionada con daño de la médula ósea, los dacriocitos se pueden observar en los extendidos de sangre periférica de pacientes con anemia hemolítica relacionada con talasemias, en particular en la talasemia mayor o en las anemias mediadas por mecanismos autoinmunes y en las anemias megaloblásticas, ya sea por deficiencia de vitamina B12, incluida la forma clásica de la anemia perniciosa o por deficiencia de ácido fólico, cuando hay hematopoyesis extramedular, en la anemia sideroblástica, en particular cuando hay mielofibrosis, en las leucemias agudas y en pacientes con mieloma múltiple, por infiltración primaria a la médula ósea con daño de la estructura íntima de la misma, entre otras muchas.<sup>51</sup>

Los dacriocitos pueden aparecer como artefactos en el extendido de sangre periférica cuando éste no se hace adecuadamente y en los casos en donde esto sucede todos los dacriocitos se observan apuntando hacia la misma dirección. Cuando en la sangre periférica hay dacriocitos usualmente están acompañados de otras alteraciones que si se tienen en cuenta es muy posible que se haga el diagnóstico con mayor facilidad; por ejemplo, cuando están asociados con reacción leucoeritroblástica (eritroblastos en sangre periférica, células mieloides inmaduras y anomalías en la morfología de las plaquetas) sugiere infiltración de la médula ósea por enfermedad maligna hematológica o no-hematológica.<sup>51</sup>



**Figura 4. Dacriocitosis falsa.** Se muestran en frotis de sangre periférica teñidos con colorante de Wright 100X. a) Falsos dacriocitos presentes como artefactos producidos durante el barrido de la muestra. b) Dacriocitosis severa en uno de los pacientes del estudio, con anemia microcítica hipocrómica. Tomado de la colección de frotis del laboratorio de hemato-oncología del INCMNSZ.

## Influencia de las enfermedades crónicas en la sangre

### Anemia por enfermedad crónica

Las enfermedades crónicas son enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta. Las enfermedades cardíacas, los infartos, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes, son las principales causas de mortalidad en el mundo, siendo responsables del 63% de las muertes. En 2008, 36 millones de personas murieron de una enfermedad crónica, de las cuales el 50% era de sexo femenino y el 29% era de menos de 60 años de edad.<sup>9</sup>

Las enfermedades infecciosas, inflamatorias, traumáticas o neoplásicas que persisten más de 1 a 2 meses, con frecuencia se acompañan de anemia leve a moderada. Las alteraciones bioquímicas asociadas determinan un patrón característico en el que destaca la hipofeferremia a pesar de la abundancia de hierro en los depósitos macrofágicos. La anemia de las enfermedades crónicas se define por la presencia de esta combinación única de hallazgos.<sup>10</sup>

La supresión de la producción de la Epo, la concentración baja de hierro sérico, baja saturación de transferrina, y una ligera disminución de la vida media del eritrocito, solos o juntos no son suficientes para producir anemia si la función de la médula ósea es normal. Sin embargo extensos estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que la proliferación de las células progenitoras eritroides está deteriorada en la anemia por enfermedad crónica como consecuencia de las mismas citocinas inflamatorias que suprimen la producción de Epo.<sup>11,12</sup>

La anemia por enfermedad crónica (AEC) es la segunda forma más común de anemia (después de la deficiencia de hierro)<sup>13</sup>. Tradicionalmente la anemia se describe como normocítica y normocrómica, sin embargo puede evolucionar a microcítica e hipocrómica semejante a la anemia hallada en déficit de hierro. La cantidad absoluta de reticulocitos está dentro del nivel normal o ligeramente elevada. Los cambios en la cantidad de leucocitos o plaquetas no son estables y dependen de los trastornos fundamentales. El incremento en el depósito de hierro,

un nivel circulante bajo y un número disminuido de sideroblastos es característico de esta anemia.<sup>14</sup>

La anemia inflamatoria puede ser moderada o intensa (Hb: 7.0-11.0 mg/dL). Cuando cursa con normocitosis resulta difícil distinguirla de otras causas de anemia, en especial las de origen central. Por ello en tales casos cobran valor las pruebas generales del metabolismo del hierro, como una sideremia disminuida con ferritina normal o aumentada. La capacidad total de saturación de transferrina (CTSC) es normal y el índice de saturación de la transferrina (IST) es normal o ligeramente disminuido. La característica disociación entre el hierro macrofágico (aumentado) y el porcentaje de sideroblastos (disminuido) en el aspirado de médula ósea teñido con la reacción de azul de Prusia (Tinción de Perls) adquiere aquí su mayor valor diagnóstico. La anemia inflamatoria suele ir acompañada de un aumento plasmático de proteínas reactantes de fase aguda (PCR, amiloide-A, fibrinógeno, ceruloplasmina, haptoglobina y fracciones del complemento). El mecanismo de la AEC es complejo y multifactorial, ya que junto a un trastorno del metabolismo del hierro que reduce su disponibilidad para la eritropoyesis, va acompañado de una hemólisis moderada, una disminución de la síntesis de eritropoyetina y un defecto de la respuesta de los progenitores eritroides a la misma. El inicio del proceso tiene lugar con la activación de los linfocitos T (CD3+) y monocitos por antígenos externos al organismo (infecciones), procesos inflamatorios crónicos, células neoplásicas o alteraciones del sistema inmunitario y ulterior liberación de citocinas como IL-1, IL-6 e IL-10, TNF- $\alpha$  y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Estos factores actúan a tres niveles: metabolismo del hierro, eritrocitos y eritropoyesis.<sup>15</sup>

a) *Enfermedad renal crónica*

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública y su manifestación más grave es la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que requiere de tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal.

La ERC se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por una depuración de creatinina estimados  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, o como la presencia de disminución de la función renal de forma persistente durante al menos 3 meses (Tabla 2). El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores, siendo necesaria muy rara vez la biopsia renal para establecer la causa. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada.<sup>16</sup>

<b>Estadio</b>	<b>Descripción</b>	<b>FG</b>
<b>1</b>	<b>Riesgo aumentado de ERC, Daño renal + TFG normal</b>	<b>&gt;90 con factores de riesgo</b>
<b>2</b>	<b>Daño renal + TFG ligeramente disminuida</b>	<b>60-89</b>
<b>3</b>	<b>TFG moderadamente disminuida</b>	<b>30-59</b>
<b>4</b>	<b>TFG gravemente disminuida</b>	<b>15-29</b>
<b>5</b>	<b>Fallo renal</b>	<b>&lt;15 o diálisis</b>

**Tabla 2. Clasificación de los estadios de la ERC según las guías K/DOQI 2002** de la National Kidney Foundation. Tomado y modificado de *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*. Am J Kidney Dis 39:S1-S266, 2002 (suppl 1)<sup>17</sup>

El desarrollo de la anemia en la ERC se espera en los estadios K/DOQI del 3 al 5, pero varía de un paciente a otro. La anemia está asociada a una evolución más rápida en el estadio 4, por lo cual se debe poner especial atención en pacientes anémicos con ERC estadio 3.<sup>18</sup>

En la enfermedad renal intrínseca esta inevitablemente asociada con la disminución de producción de Epo. La anemia es común en la ERC y está asociada a enfermedad cardiovascular y mortalidad.<sup>19</sup> Un incremento en la creatinina sérica arriba de 1.5 mg/dL está asociada con la disminución de la relación inversa entre la Epo plasmática y la concentración de la hemoglobina. Con esta condición, el grado de hipoxia requerido para inducir la producción de Epo esta aumentado. En algunas formas de enfermedad renal, como glomerulonefritis esclerosante focal y tumores renales, o después de un trasplante renal, la Epo se encuentra incrementada y ocasionalmente causa eritrocitosis.<sup>20</sup>

Cuando el nitrógeno ureico en sangre excede los 100 mg/dl, el hematocrito está casi siempre por debajo del 30%. La vida media eritrocitaria es más corta de lo normal en pacientes con ERC. La normalización de la vida media eritrocitaria observada en algunos pacientes después de sometidos a diálisis intensiva, indica que el ambiente metabólico urémico tiene un defecto depresor sobre la supervivencia de los eritrocitos. Se han descrito, en eritrocitos suspendidos en plasma de pacientes urémicos, cambios metabólicos, en la ATPasa de la membrana y en la estabilidad del glutatión, demostrándose que la formación de hematíes espiculados (acantocitos) depende de un factor plasmático no dializable y termolábil. Sin embargo los agentes responsables del trastorno metabólico y de la hemólisis aún no han sido demostrados.<sup>12</sup>

Las bases moleculares que causan la reducción de la vida media eritrocitaria en la enfermedad renal no son claras, pero se ha observado el incremento de algunas proteínas de membrana en pacientes con ERC.<sup>21</sup>

Se ha asociado la acumulación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular que pueden provocar las alteraciones en la membrana celular del eritrocito.<sup>22</sup> Otra alteración de la membrana eritrocitaria es la disminución de la proteína banda 3 en pacientes con ERC. Esta proteína ésta asociada al intercambio de oxalato con medio extracelular.<sup>23</sup>

Los eritrocitos de pacientes con ERC tienen cambios reológicos importantes que inducen una susceptibilidad más alta a la desintegración ya que son más propensos al estrés oxidativo, por lo tanto esto puede contribuir a la corta supervivencia eritrocitaria.<sup>24</sup> A pesar de las alteraciones metabólicas de la insuficiencia renal crónica, solo se observan alteraciones funcionales en dos de las enzimas de los eritrocitos: la transcetolasa (TK), una enzima de la vía de las pentosas, y una ATPasa. El déficit de TK condiciona a una disminución de la protección del eritrocito ante un estrés oxidativo. Por otra parte, la disminución de la actividad de la ATPasa altera la permeabilidad de la membrana para el Na<sup>+</sup> y el K<sup>+</sup>, hecho que confiere mayor rigidez al eritrocito. Ambos déficit enzimático conllevan a una disminución de la viabilidad eritrocitaria. Aunque no se dispone de un agente causa plausible, parece evidente que la uremia condiciona a cierto grado de hipofunción medular.<sup>13</sup> La actividad baja de la enzima eritrocitaria glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que juega un papel importante en la protección de los eritrocitos contra los agentes oxidantes, se ha descrito que es uno de los factores contribuyentes de anemia en pacientes ERC tratados con hemodiálisis.<sup>25</sup> Finalmente la insuficiencia renal puede enmascarar anomalías morfológicas eritrocitarias asociadas con deficiencia de ácido fólico.<sup>26</sup>

Existen otras causas de anemia en pacientes urémicos. Las plaquetas son disfuncionales, predisponen a sangrados, la vida media eritrocitaria está disminuida por razones desconocidas; la hemodiálisis introduce toxinas como el cobre, formaldehído, cloro, nitratos y cloraminas que remueven el ácido fólico; la diálisis y fosfatos pueden introducir exceso de aluminio; la depleción del hierro a través de la hemodiálisis y flebotomías pueden perder 2 g de hierro al año y la osteitis fibrosa inducida por la paratohormona pueden causar anemia y leucopenia. Además, la concentración de citocinas inflamatorias, TNF e IL-1 incrementan en pacientes con hemodiálisis.

## b) *Lupus Eritematoso Generalizado*

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en el lupus eritematoso generalizado (LEG). La anemia es la más común y es de naturaleza multifactorial. El tipo más frecuente es la anemia de las enfermedades crónicas, que está en relación con las citocinas de la inflamación; otros tipos son: la anemia ferropénica, anemia hemolítica autoinmune (AHA), aplasia pura de eritrocitos. La leucopenia está en relación a la neutropenia y/o linfopenia. La trombocitopenia es común, su causa es autoinmune y se asocia a disminución de la supervivencia. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) incrementa el riesgo de trombosis en LEG.

La anemia se presenta aproximadamente en el 9 al 22% de pacientes lúpicos siendo el signo que pone de manifiesto la enfermedad en aproximadamente las 2/3 partes de los mismos. Puede preceder incluso años a otros síntomas del LEG. Los pacientes con LEG pueden presentar crisis hemolíticas, las cuales se caracterizan por presentar en sangre periférica anisocitosis, macrocitosis, esferocitos, eritroblastos y cuerpos de Howell-Jolly, así como aumento de la bilirrubina, y de los reticulocitos y disminución de haptoglobina, prueba de Coombs directo positiva para IgG y complemento, detectándose en muchos casos anticuerpos libres en el suero. La prueba de Coombs directo puede ocurrir sin hemólisis. Se han reportado relación de los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) con la AHA. En la mayoría de los casos la hemólisis está mediada por anticuerpos IgG, y menos frecuentemente IgM o IgA, y en algunos casos por anticuerpos mixtos. Ocasionalmente se asocia de trombocitopenia autoinmune (síndrome de Evans). Diversos estudios han tratado de evaluar el panel de los anticuerpos aCL en la patogénesis de la AHA en pacientes con LEG, existiendo controversias acerca de la importancia de los isotipos IgG e IgM, algunos estudios han reportado asociaciones sólo a la IgG aCL, mientras que otros a la IgG y/o IgM aCL, estos anticuerpos producirían la destrucción de los glóbulos rojos.<sup>27</sup> La recurrencia de episodios de crisis hemolíticas severas es rara y ocurre de 3 a 5%.

c) *Diabetes mellitus (DM)*

Los pacientes que presentan nefropatía diabética tienen un alto grado de anemia en comparación con aquellos que tienen daño renal debido a otras causas.<sup>28</sup>

La deficiencia de Epo contribuye a la anemia en individuos con diabetes, con o sin nefropatía. En algunos pacientes con diabetes y anemia la capacidad renal de producción de Epo no está del todo inhibida, porque la respuesta a hipoxia está preservada, siempre y cuando los niveles de Epo permanezcan normales. Muchos pacientes diabéticos con anemia se identifican por presentar enfermedad renal, manifestándose como una disfunción en este órgano o con incremento de la albuminuria, y es un contribuyente para la aparición de la anemia.<sup>29</sup> Un estudio reciente demuestra que la anemia también está relacionada con pacientes diabéticos con función renal normal (FG >60 ml/min).<sup>30</sup>

La tubulopatía diabética se caracteriza por cambios estructurales y funcionales del túbulo proximal e intersticio cortical, los cambios producidos en este síndrome pueden interrumpir la función hematopoyética del riñón. Por lo tanto, la producción de Epo endógena se ha sugerido como un marcador de la severidad del daño túbulo-intersticial en diabetes.<sup>31</sup>

Los niveles de Epo están correlacionados con la reabsorción de sodio ( $\text{Na}^{2+}$ ) y el bloqueo de la reabsorción tubular proximal por acetazolamida causa una disminución en los niveles de dicha hormona en individuos normales. A nivel local, las citocinas inflamatorias y la acumulación de ácidos nucleicos oxidados, poliaminas endógenas, cobalto y metabolitos del triptófano pueden inhibir la producción de Epo en el riñón diabético. La glicosilación avanzada termina en productos que son formados como resultado de la hiperglicemia crónica y estrés oxidativo, también están ligados a bajos niveles de hemoglobina en diabéticos.<sup>32</sup>

Se ha sugerido que la deficiencia de Epo en pacientes diabéticos puede ser debido a una disfunción autonómica. Estudios previos han encontrado una correlación directa entre polineuropatía y el desarrollo de anemia en la diabetes. La denervación esplácnica que ocurre en esta enfermedad, es conocida por estar

asociada con la producción ineficaz de Epo en respuesta a la hipoxia. Sin embargo, la polineuropatía está estrechamente relacionada con otras complicaciones diabéticas, incluyendo la nefropatía que hace difícil separar la causa del efecto.<sup>33</sup>

#### d) *Enfermedades hepáticas*

Las anomalías sanguíneas se presentan en el 50 al 75% de los pacientes con enfermedades hepáticas.<sup>34,35</sup> Estos pacientes desarrollan anemia por varios mecanismos incluyendo hemodilución, hiperesplenismo, mielosupresión causado por infección viral o hemólisis (por mecanismos inmunológicos o no) y recientemente se ha implicado a la esteatosis hepática dentro de las causas. La cirrosis hepática alcohólica está asociada a anemia hemolítica con acantocitos. Otros factores que causan anemia incluyen la hemólisis en la enfermedad de Wilson, enfermedad alcohólica hepática (síndrome de Zieve), embarazo (síndrome de HELLP) y mielosupresión por hepatitis viral.<sup>36</sup>

La leucocitopenia, especialmente la neutropenia se encuentra frecuentemente en enfermedad hepática avanzada. El secuestro esplénico de leucocitos debido a hiperesplenismo o a factores séricos inhibidores de progenitores hematopoyéticos también causa leucopenia. La disminución de la vida de los neutrófilos causado por el incremento de la apoptosis también provoca leucocitopenia. La linfocitopenia es frecuente en pacientes con cirrosis posiblemente debido a la desnutrición que presentan los pacientes. La reducción del número y función plaquetaria progresa junto con la enfermedad, especialmente en los casos de infección de VHC. Los mecanismos responsables de la disminución de la cuenta de plaquetas incluye el secuestro esplénico debido a hiperesplenismo y un nivel reducido o actividad de la trombopoyetina que es un factor producido por hepatocitos maduros.<sup>38</sup>

En los pacientes con cirrosis se ha observado que la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, la eritropoyesis y la producción de Epo se encuentran disminuidas,

con un incremento resultante en los depósitos de hierro medular característicos de la anemia por enfermedad crónica.<sup>37,38</sup>

Ante la presencia de cirrosis e hipertensión portal, la deficiencia de hierro es causada por pérdidas de sangre de varices esofágicas, ulceración péptica o gastritis, potenciada en algunas ocasiones deficiencia en la síntesis de factores de coagulación o trombocitopenia. La síntesis de fibrinógeno y factores II, V, VII, IX y X son deficientes por la falla hepatocelular. El abuso de alcohol disminuye la absorción de nutrientes y rompe el ciclo enterohepático de ácido fólico, seguido por anemia megaloblástica y eventualmente sideroblástica.<sup>39</sup> Además el alcohol es un agente etiológico de hepatopatías y tiene efectos tóxicos directos sobre los precursores eritrocitarios de la médula ósea.<sup>40</sup>

El hiperesplenismo secundario a hipertensión portal es otro mecanismo de anemia, y está asociado a esplenomegalia. En primer lugar la cirrosis ocasiona un incremento de la presión dentro del sistema venoso portal, seguido de hiperesplenismo. La anemia hemolítica ocurre por la destrucción intraesplénica de eritrocitos.<sup>41</sup>

#### e) *Endocrinopatías*

En general, las anormalidades hematológicas asociadas a insuficiencia glandular-endocrina reflejan la importancia de la glándula involucrada. En la mayoría de los casos el comienzo de la endocrinopatía es insidioso. La anemia en general es leve a moderada y asintomática. Las manifestaciones iniciales son inespecíficas e incluyen astenia. Por lo tanto cuando la hemoglobina es subnormal, los síntomas se atribuyen a la anemia y las investigaciones diagnósticas se centran en el sistema hematopoyético. Se observan pocas alteraciones morfológicas y ninguna es específica. Si no se sospecha y explora, la lesión endocrina podría pasar desapercibida.<sup>42</sup>

La anemia asociada con falla de la hipófisis anterior es normocítica normocrómica, leve o moderada. En el síndrome de Sheehan que cursa con panhipopituitarismo puede haber pancitopenia o anormalidades de la coagulación..<sup>43</sup>

La insuficiencia androgénica resulta en la disminución de 1 a 2 g/dL en la concentración de hemoglobina y macrocitosis, aunque otros síntomas de insuficiencia gonadal son más obvios. Por otro lado, el exceso de andrógenos, comúnmente resultado de la automedicación, causa eritrocitosis. Anormalidades del eje hipotálamo-hipófisis-ovario no están asociadas con anemia, pero los anticonceptivos orales pueden interferir con el metabolismo de ácido fólico y raramente se les ha implicado con anemia sideroblástica adquirida. La anemia asociada con insuficiencia adrenal crónica está parcialmente asociada a una reducción concomitante del volumen plasmático y cursa con linfocitosis, neutropenia y eosinofilia. La insuficiencia adrenal crónica puede estar complicada por la anemia perniciosa. En el hipoparatiroidismo primario, la anemia presenta las características clásicas de la AEC, pero usualmente es consecuencia de la mieloesclerosis asociada a la enfermedad avanzada. Las anormalidades sanguíneas en el hipoparatiroidismo pueden ser causa de la anemia perniciosa o aplasia pura de eritrocitos usualmente en un síndrome de poliendocrinopatía tipo I.<sup>1</sup>

La anemia del hipotiroidismo puede estar enmascarada por la reducción del volumen sanguíneo, pero están presentes la acantocitosis y macrocitosis (que generalmente responden con la terapia con tiroxina, que se cree que estimula la eritropoyesis). En el hipertiroidismo es común la microcitosis, aunque no exista anemia; sin embargo un incremento en el volumen plasmático puede enmascarar el incremento de la masa eritrocitaria posiblemente por los altos niveles de tiroxina. Es importante recalcar que el perfil anormal puede ser causado o no por la enfermedad o por el tratamiento farmacológico.<sup>44</sup>

#### f) *Infección*

Los procesos infecciosos pueden afectar la hematopoyesis por varios mecanismos, ya sea por la supresión no específica de ésta y de la Epo a través de la producción de citocinas inflamatorias.<sup>45</sup> Para la hematopoyesis, esos mecanismos incluyen: deficiencia de hierro debido a la infestación por nematodos, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> por la presencia de la tenia del pez, hemólisis no inmune (malaria, bartonelosis, infección por *Clostridium sp*, babesiosis) o inmune (malaria, sífilis, infección por virus de Epstein-Barr, micoplasmas y ciertos antibióticos) y por infección directa de las células progenitoras eritroides (parvovirus B19). La anemia moderada puede ser consecuencia de un desorden clínico subyacente como lo es la endocarditis bacteriana. Por lo tanto el estado inmunológico del paciente influye en las manifestaciones clínicas de una infección en particular. Pacientes con anemia hemolítica crónica son susceptibles a aplasia de eritrocitos inducida por parvovirus B19, sepsis por salmonella o infecciones micóticas profundas cuando son tratados con corticosteroides.<sup>1</sup>

La fiebre como la que se puede presentar en respuesta a la influenza, también puede causar hemólisis. Esto explica los reportes frecuentes orina coloreada más amarilla durante e inmediatamente después de un episodio febril de influenza.<sup>46,</sup>

<sup>46, 47</sup>  
,

La anemia esta entre las anomalías hematológicas más comunes en pacientes con VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) y está asociado con el progreso de la enfermedad y con un pobre pronóstico. También esta infección está asociada con el incremento de la expresión de citocinas proinflamatorias incluyendo muchos biomarcadores asociados con la inflamación y anemia de la edad avanzada. La anemia ha sido reconocida como una complicación clínica en pacientes VIH tanto antes y después de la llegada de la combinación de terapia antirretroviral, sugiriendo que podría existir un cambio fisiológico fundamental en la regulación de la eritropoyesis causado por la infección viral. El grado de anemia esta correlacionado con progresión de la enfermedad VIH/SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Varios estudios han sugerido que la anemia en

pacientes con SIDA avanzado es resultado de la toxicidad relacionada con la terapia. Otros estudios también han demostrado un efecto directo del VIH en células progenitoras hematopoyéticas y la receptividad a Epo.<sup>48</sup>

#### g) *Cáncer*

Las causas de anemia en las neoplasias malignas no hematológicas son diversas<sup>1</sup> incluyendo la pérdida de sangre por causas intrínsecas o iatrogénicas; deficiencias nutricionales involucrando hierro y ácido fólico, hemólisis autoinmune, traumática o inducida por fármacos; falla medular por invasión del tumor, mielofibrosis o necrosis de medula. La producción de citocinas inflamatorias (IL-1, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ ) en respuesta a la neoplasia, causa una producción anormal de Epo en pacientes con cáncer. Muchos agentes quimioterapéuticos no solo reducen la producción de Epo también reducen la proliferación de progenitores hematopoyéticos.<sup>49</sup>

Varios estudios han mostrado que la supervivencia de pacientes anémicos esta reducida y en varios tipos de cáncer (pulmón, cervix, cabeza y cuello, próstata, mieloma múltiple, linfomas), el riesgo de desenlace fatal incrementa de 19% a 75% cuando esta se presenta.<sup>50</sup>

Algunos fármacos anticancer como la mitomicina y ciclosporina pueden causar síndrome urémico hemolítico. Otros como el cisplatino, melfalán y metotrexato causan hemólisis o daño renal. La doxorubicina causa hemólisis oxidante de eritrocitos deficientes de G6PD.<sup>1</sup>

### **III.- JUSTIFICACIÓN**

La presencia de dacriocitos se ha relacionado con enfermedades mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis) y talasemia, pero no se ha evaluado en el contexto de otras enfermedades más comunes, entre ellas las enfermedades crónicas, las cuales alteran considerablemente la morfología de los eritrocitos y los otros parámetros de la citometría hemática. A la fecha, no existen reportes donde se evalúe la presencia de dacriocitosis en enfermedades crónicas. De demostrarse una correlación entre la dacriocitosis y las enfermedades antes mencionadas se pudiera estar ante la posibilidad de contar con un marcador útil en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de los pacientes que cursan con algunas enfermedades crónicas.

#### **IV.- HIPÓTESIS**

Los pacientes con algún tipo de enfermedad crónica presentan con frecuencia dacriocitos en el frotis de sangre periférica, además su identificación correlaciona con la presencia de anemia, disfunción renal y esplenomegalia.

## V.- OBJETIVOS

### General

- Correlacionar la presencia de dacriocitosis con los diagnósticos de los pacientes, la presencia de anemia y de disfunción renal.

### Específicos

- Conocer la prevalencia de dacriocitos en los frotis de sangre periférica analizados en el laboratorio de hematología, en el periodo comprendido de agosto a octubre del 2013.
- Identificar los diagnósticos de los pacientes que presentan dacriocitos en el frotis de sangre periférica.
- Correlacionar la presencia dacriocitos en el frotis de sangre periférica con la presencia de anemia y diferentes grados de disfunción renal y el hallazgo de esplenomegalia.

## VI.- MATERIAL Y MÉTODOS

Las muestras fueron recabadas del Servicio de Hematología del Laboratorio Central del INCMNSZ. Se evaluaron 35,086 frotis de pacientes atendidos en el Instituto en el periodo comprendido de agosto a octubre de 2013, obteniéndose un total de 492 (1.4%) frotis con presencia de dacriocitos. Los cuales se clasificaron como normal (0-1 dacriocitos /c), leve (2-5 /c), moderada (6-15 /c) e intensa (>15 /c) utilizando los criterios de O'Connor.<sup>7</sup> Del expediente clínico se recabaron datos demográficos, diagnóstico de los pacientes y parámetros bioquímicos. Para el análisis se clasificó a los pacientes por tipo de anemia, de acuerdo a los índices de Wintrobe en: anemia normocítica normocrómica (ANN), anemia microcítica hipocrómica (AMH) y anemia macrocítica normocrómica (AMN). Además de 368 pacientes se contó con la determinación de BUN, creatinina, albúmina, con lo cual se estimó la tasa de filtración glomerular (TFG) por medio de la fórmula MDRD propuesta por K/DOQI 2002. Como controles se utilizaron 20 frotis de donadores voluntarios seleccionados al azar que acudieron al banco de sangre del Instituto, donde se obtuvieron los resultados de su citometría hemática. Finalmente, se revisó el expediente radiológico de los pacientes, para identificar a los pacientes con esplenomegalia, reportada por cualquiera de los siguientes métodos de imagen: tomografía axial computarizada (TAC), ultrasonografía (USG), o resonancia magnética nuclear (RMN). Todos los resultados se expresaran en media  $\pm$  desviación estándar ó porcentaje según se indique. Se excluyeron a los pacientes con síndromes mieloproliferativos debido a que la dacriocitosis es un evento frecuente en éstos.

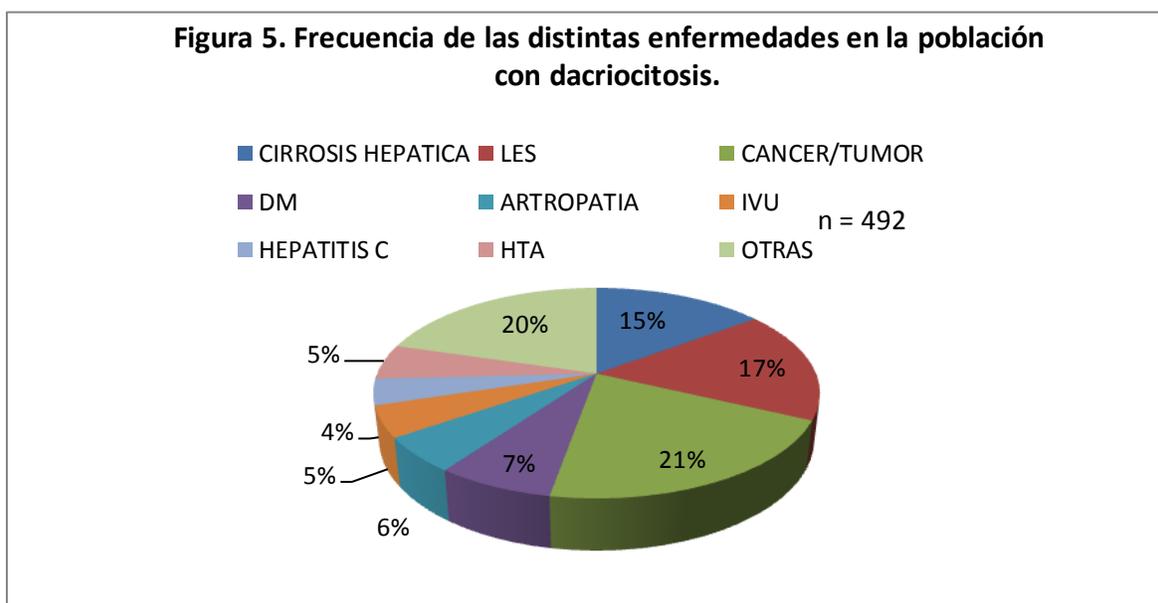
Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparación de grupos, tomando como significativos los valores de  $p = <0.05$ , para evaluar la correlación entre las variables se utilizó la correlación de Pearson o Spearman según correspondiera utilizando el programa estadístico Stata versión 11.1 para Windows.

## VII.- RESULTADOS

Durante el periodo de Agosto a Octubre de 2013 se analizaron 35,086 frotis de sangre periférica de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, de los cuales se obtuvieron 492 (1.4%) frotis con la presencia de dacriocitosis. Siendo 182 (36.9%) del género masculino y 310 (63.01%) del femenino. No hubo diferencia significativa en el grado de dacriocitosis entre el género masculino (n=182) y el femenino (n=310) ( $p=0.89$ ). La edad de los pacientes fue de  $46.2 \pm 17$  años, con un rango de 16 a 93. La tabla 3 presenta las características clínicas y bioquímicas generales de los pacientes. En cuanto a los 20 controles recabados del banco de sangre de la misma institución, no se encontró ningún hallazgo anormal de los parámetros de la citometría hemática, así como también en el frotis de sangre periférica.

<b>Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes n=492 (F:310/M:182)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Edad (años)	46.2 $\pm$ 16.8	16	93
Hemoglobina (mg/dL)	10.34 $\pm$ 1.9	4.2	17.0
Leucocitos ( $\times 10^3$ )	6.27 $\pm$ 6.1	1.1	93.9
Plaquetas (K/ $\mu$ L)	222 $\pm$ 141	18	1105
Calcio (mg/dL)	8.8 $\pm$ 0.9	6.2	10.8
Creatinina (mg/dL)	1.3 $\pm$ 2.1	0.2	15.8
Urea (mg/dL)	44.1 $\pm$ 35.5	2.8	262.4
BUN (mg/dL)	20.9 $\pm$ 16.6	2.8	122.6
Albúmina (mg/dL)	3.71 $\pm$ 0.8	1.5	5.3

Al analizar los diagnósticos de los pacientes se encontró que el grupo más prevalente fue el de los pacientes con algún tipo de tumor o cáncer con 103 (21%), en segundo lugar se encontraron los pacientes con LEG 86 (17%), seguido del grupo con cirrosis hepática 74 (15%) y DM 34 (7%). Con menor frecuencia se encontraron los diagnósticos de infección de vías urinarias, infección por virus de hepatitis C, hipertensión arterial (HTA) y artropatías diversas. Figura 5.



Al evaluar la magnitud de dacriocitosis que presentaron los pacientes, se encontró que la mayoría 423 (86%) presentó dacriocitosis leve, mientras que solo una pequeña proporción 69 (14%) tuvo dacriocitosis en moderada cantidad. No se observó ninguna forma intensa de dacriocitosis en este estudio. Tabla 4. Al analizar el grado de dacriocitosis entre los diferentes diagnósticos, no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.87$ ).

**Tabla 4. Grado de dacriocitosis presente en las principales enfermedades encontradas en los pacientes.**

DIAGNÓSTICO	DACRIOCITOSIS (no. de casos) n= 492	
	LEVE (%)	MODERADA (%)
TUMOR/CÁNCER	88 (17.9)	15 (3)
LES	85 (17.2)	12 (2.4)
CIRROSIS HEPÁTICA	67 (13.6)	8 (1.6)
DM	32 (6.5)	5 (1)

$p= 0.06$

La gran mayoría de los pacientes 467 (94.9%) pacientes presentaron anemia. La anemia microcítica hipocrómica fue la que presentó mayor prevalencia (39.2%), seguida de la anemia normocítica normocrómica (34.9%) y la anemia macrocítica normocrómica (20.7%). Solo el 5.1% de los pacientes no presentó anemia. La dacriocitosis leve se observó en el 87.5 % de los pacientes con anemia microcítica hipocrómica; en el 87.2 % de los pacientes con anemia normocítica normocrómica, y en el 79.4 % de los pacientes con anemia macrocítica normocrómica, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p= 0.17$ ). Tabla 5 y 6

**Tabla 5. Tipo de anemia presente en la población estudiada.**

TIPO DE ANEMIA	FRECUENCIA (%)
AMH	193(39.2)
ANN	172(34.9)
AMN	102(20.7)
N	25(5.1)
Total	492(100)

AMH: Anemia microcítica hipocrómica; ANN: anemia normocítica normocrómica; AMN: anemia macrocítica normocrómica; N: sin anemia.  $p= 0.17$

**Tabla 6.- Relación del grado de dacriocitosis con el tipo de anemia.**

ANEMIA	DACRIOCITOSIS	
	Leve(%)	Moderada(%)
AMH	169 (87.5)	24(12.5)
ANN	150(87.2)	22(12.8)
AMN	81(79.4)	21(20.6)
N	23(92)	2(8)

AMH: Anemia microcítica hipocrómica; ANN: anemia normocítica normocrómica; AMN: anemia macrocítica normocrómica; N: sin anemia.

Por otra parte se midió creatinina sérica en 395 (80.2%) de los pacientes de los cuales 72 (14.6%) tuvieron un valores por arriba del rango de normalidad (>1.3 mg/dL). Se encontraron 11 con ERC terminal K/DOQI 5.

La mayoría de los pacientes presentaron función renal en estadio K/DOQI 1 (normal) 51.7%, con estadio 2 se presentó el 24.6% y hubo menor prevalencia en los estadios 4 y 5 con 4.3% y 5.3% respectivamente. Al evaluar el grado de dacriocitosis con respecto a la función renal, no se encontró una relación lineal significativa entre el grado de dacriocitos y el grado de disfunción renal de acuerdo a la clasificación de KDOQI ( $r_s= 0.0136$ ,  $p= 0.78$ ). Tabla 7

**Tabla 7. Estratificación de la población de acuerdo a su función renal (K/DOQI).**

ESTADIO K/DOQI	DACRIOCITOSIS	
	LEVE (%)	MODERADA (%)
1	175(85.8)	29(14.2)
2	86(88.6)	11(11.4)
3	49(87.5)	7(12.5)
4	14(82.3)	3(17.7)
5	16(76.2)	5(23.8)

De acuerdo al expediente radiológico de 492 pacientes, la esplenomegalia se presentó en el 28.5% de los casos y no se observó una relación entre el grado de dacriocitosis y la presencia de esplenomegalia ( $r_s = -0.056$ ,  $p = 0.2$ ). La mayoría de estos pacientes presentaron dacriocitosis leve (62.5%) y en menor porcentaje dacriocitosis moderada (37.5%).

## VIII.- DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la presencia de dacriocitosis en pacientes que cursan con diversas enfermedades crónicas. Varios autores mencionan que la dacriocitosis está relacionada con desórdenes infiltrativos de la médula ósea (mieloptosis), y con trastornos mieloproliferativos (policitemia vera, mielofibrosis, trombocitemia esencial) además de padecimientos que cursan con esplenomegalia.<sup>8, 12, 13,51</sup> Hasta donde sabemos este es el primer estudio que analiza la presencia de dacriocitos con enfermedad crónica, encontrando una prevalencia baja de este hallazgo.

En nuestro estudio ningún paciente presentó enfermedad mieloproliferativa que es menos frecuente, no encontrando sesgo de selección, y además por la edad de los pacientes de nuestro estudio, que son menos propensos a presentar dichas enfermedades.

El grupo de mayor frecuencia con dacriocitos fue el de los pacientes con cáncer o tumor, aunque existen reportes donde se relaciona esta anomalía celular con cáncer metastásico en médula ósea, cabe destacar que la población encontrada con cáncer no fue de este tipo y no existen reportes en la actualidad donde se relacione esté fenómeno con otras neoplasias no metastásicas. En cuanto al LEG hasta la fecha solo existe el reporte de un caso pero que no se describe el mecanismo de deformación los eritrocitos.

En cuanto al tipo de anemia más frecuente encontrada en nuestra población (microcítica hipocrómica) parece ser consecuencia de la cronicidad de la enfermedad base, ya que se ha reportado que la anemia de la enfermedad crónica (normocítica normocrómica) puede evolucionar en pacientes con padecimientos crónicos.

La descripción de un caso clínico de dacriocitos en sedimento urinario presentado por Tesse-Poloni *et al*, en una paciente de 34 años de edad con LEG y función renal normal, luego se examinó el frotis de sangre periférica que corroborando dacriocitosis sin describir el grado. También mostró AMH (Hb 9.8 g/dL, VCM 70.4 fL), hierro sérico, transferrina y ferritina normales.<sup>52</sup> El autor atribuye la presencia de dacriocitos en la orina por el método por el cual se tomó la muestra. Este es el primer caso reportado de dacriocitos en orina y en ser relacionado con una enfermedad autoinmune como el LEG.

Por otro lado Lewis *at al*, señalan que los dacriocitos pueden aparecer como artefactos en el frotis de sangre periférica cuando éste no se realiza adecuadamente (Figura 4b). En nuestro estudio, los artefactos producidos por el frotis periférico se descartaron, y se realizó un nuevo frotis de sangre periférica.

Se descartó que el efecto de la diálisis en pacientes con ERC K/DOQI 5 produjera los dacriocitos debido a que este grupo presentó menor grado de deformación de los eritrocitos, también como la presencia de productos azoados que pudieran producir la formación de éstos debido al efecto de la diálisis, en donde estas sustancias son eliminadas por el mismo efecto del procedimiento dialítico

Por lo encontrado en nuestro estudio de que los pacientes con función renal normal tengan mayor frecuencia de dacriocitos, se descarta que la ER juegue un papel en la formación de dacriocitos.

Por otra parte, algunos autores indican que el bazo pudiera jugar un papel importante en la formación de dacriocitos.<sup>51</sup> Incluso se ha observado disminución de la presencia de dacriocitos al remover el bazo <sup>53</sup> y con la administración de quimioterapia.<sup>54</sup> Sin embargo encontramos esplenomegalia en 28.5 % (n=492) de los casos lo que sugiere que la esplenomegalia no es un factor predisponente de formación de dacriocitos, tampoco encontramos que correlacionara con el grado de estos.

Debido a lo reportado por Leong y Cheong que refieren un solo caso, en nuestro estudio fue una población con dacriocitos encontrados en distintas enfermedades

y evaluados con estudios de imagen donde no encontramos correlación con la presencia de esplenomegalia, bazo accesorio y esta anomalía celular, por lo tanto la causa de la formación de dacriocitos es independiente de este signo y probablemente se deba al daño en otro sitio anatómico.

La patogénesis de la formación de los dacriocitos permanece aún sin aclarar pero posiblemente el efecto que tenga la esplenomegalia no sea el que se ha pensado en la actualidad, pero que podría ser consecuencia de un daño directo a la médula ósea producido por las citocinas inflamatorias presentes en las enfermedades crónicas.

## IX.- CONCLUSIONES

- No se encontró asociación de la presencia de dacriocitosis con el tipo de enfermedad y tipos de anemia, pero se observa una mayor tendencia a presentarse en pacientes con cáncer o tumor no metastásico y LEG;
- Es muy frecuente la anemia microcítica hipocrómica en la población de estudio seguida de la anemia normocítica normocrómica.
- La dacriocitosis leve fue la forma más frecuente.
- No se encontró asociación entre el grado de dacriocitosis y la función renal de hecho la mayoría de los pacientes tuvo función renal normal, mientras que una minoría de la población del estudio tuvo IRCT K/DOQI V.
- La presencia de esplenomegalia no es un factor predisponente en la formación y grado de dacriocitosis, aunque se presentó en casi la tercera parte de la población.

## X.- REFERENCIAS

- 
- <sup>1</sup> Spivak JL. The blood in systemic disorders. *Lancet* 2000;355:1707-12.
- <sup>2</sup> Spivak JL, Pham T, Isaacs M, et al. Erythropoietin is both a mitogen and a survival factor. *Blood* 1991; 77: 1228–33.
- <sup>3</sup> Koury MJ, Bondurant MD. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science* 1990; 248: 378–81.
- <sup>4</sup> Gutiérrez-Romero M. Síndromes hematológicos. Editorial Prado. México D.F. 2006:29-38.
- <sup>5</sup> Jelkman W, Pagel H, Wolff M, et al. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci* 1991; 50: 301–8.
- <sup>6</sup> Campuzano-Maya G. Utilidad clínica del extendido de sangre periférica: los eritrocitos. *Medicina & Laboratorio* 2008;14:311-57.
- <sup>7</sup> McKenzie SB. Hematología Clínica. 2a. edición. El manual moderno. México D.F. 2000:128.
- <sup>8</sup> Tesser Poloni JA, Bala Bosan I, Garigali G, Fogazzi GB. Urinary red blood cells: not only glomerular or nonglomerular. *Nephron Clin Pract* 2012;120:36-41.
- <sup>9</sup> [http://www.who.int/topics/chronic\\_diseases/es/](http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/)

---

<sup>10</sup> Lee GR, Bithell TC, Foerster JF, Athens JW, Lukens JN. Hematología Clínica de Wintrobe. 9a ed. Interamericana. Buenos Aires, Argentina 1994:729.

<sup>11</sup> Faquin, W.C., Schneider, T.J. & Goldberg, M.A. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992,79, 1987–1994.

<sup>12</sup> Miller, C.B., Jones, R.J., Piantadosi, S., Abeloff, M.D. & Spivak, J.L. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *New Eng J Med* 1990, 322, 1689–1692.

<sup>13</sup> Provan D, Gribben JG. Molecular Hematology. 3th edition. Wiley-Blackwell's publishing. Singapore 2010:165.

<sup>14</sup> Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Rundles RW. Hematologia. Salvat. Barcelona, España. 1975:377-384.

<sup>15</sup> Sans- Sabrafen J, Besses Raebel C, Vivens Corrons JL. Hematologia Clínica. 5a ed. Elsevier. Madrid, España 2006:118,146-148.

<sup>16</sup> K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39: S1-266, 2002.

<sup>17</sup> Soriano-Cabrera. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrol* 2004;24:27-34.

<sup>18</sup> Portolés J, Gorriz JL, Rubio E, de Alvaro F, García F, Alvarez-Chivas V, Aranda P, Martinez-Castelao A and NADIR-3 Study Group. The development of anemia is

---

associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013;14(2):1-9

<sup>19</sup> Coresh J, Astor B, Sarnak MJ: Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004, 13(1):73–81.

<sup>20</sup> Spivak JL, Watson AF. Hematopoiesis and the kidney. In: Seldin D, Glebisch. *The kidney*, 2nd. New York: Raven Press, 1991:1553–93.

<sup>21</sup> Alvarez-Llamas G, Zubiri I, Maroto AS, de la Cuesta F, Posada-Ayala M, Martin-Lorenzo M, Barderas MG, Fernandez-Fernandez B, Ramos A, Ortiz A, Vivanco F. A role for the membrane proteome in human chronic kidney disease erythrocytes. *Transl Res* 2012;160(5):374-83

<sup>22</sup> Kaderjakova Z, Lajdova I, Horvathova M, Morvova M, Sikurova L. Effects of chronic kidney disease on blood cells membrane properties. *Bioelechem* 2012;87:226-9.

<sup>23</sup> Saradhadevi V, Sakthivel R, Vedamoorthy S, Selvam R, Parinandi N. Alterations in band 3 protein and anion exchange in red blood cells of renal failure patients. *Mol Cell Biochem.* 2005;273(1-2):11-24.

<sup>24</sup> Brzeszczynska J, Luciak M, Gwozdzinski K. Alterations of erythrocyte structure and cellular susceptibility in patients with chronic renal failure: effect of haemodialysis and oxidative stress. *Free Radic Res* 2008;42(1):40-8.

<sup>25</sup> Ali EW, Ahmed EE. The role of erythrocyte enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in the pathogenesis of anemia in patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(6):1153-6.

---

<sup>26</sup> Klassen DK, Spivak JL. Hepatitis-related hepatic erythropoietin production. *Am J Med* 1990; 89: 684–86.

<sup>27</sup> García Tello A, Villegas Martínez A, González Fernández AF. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *An Med Int* 2002;19(10) 539-543.

<sup>28</sup> Craig KJ, Williams JD, Riley SG, Smith H, Owens DR, Worthing DR, Cavill I, Phillips AO. Anemia and Diabetes in the Absence of Nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1118–23.

<sup>29</sup> Thomas MC, Maclsaac RJ, Tsalamandris C, et al: The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: A cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1792-97.

<sup>30</sup> Grossman C, Dovrish Z, Koren-Morag N, Bornstein G, Leibowitz A. Diabetes mellitus with normal renal function is associated with anaemia. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(4):291-6.

<sup>31</sup> Brocco E, Fioretto P, Mauer M, et al: Renal structure and function in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Kidney* 1997 Int Suppl 63:S40-S44.

<sup>32</sup> Thomas MC, Tsalamandris C, Maclsaac R, et al: Low-molecular-weight AGEs are associated with GFR and anemia in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 66:1167-1172, 2004.

<sup>33</sup> Thomas MC. The High Prevalence of Anemia in Diabetes Is Linked to Functional Erythropoietin Deficiency. *Semin Nephrol* 2006;26:275-82.

---

<sup>34</sup> McHutchison JG, Manns MP, Longo DL. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int* 2006; 26: 389-98.

<sup>35</sup> Senzolo M, Burroughs AK. Haematological abnormalities in liver disease. In: Rodés J, Benhaumou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M, eds. Textbook of Hepatology. 3rd ed. Oxford: *Blackwell Sci Pub*, 2007: 1767-79.

<sup>36</sup> Minemura M, Tajiri K, Shimizu Y. Systemic abnormalities in liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(24): 2960-74.

<sup>37</sup> Siciliano M, Tomasello D, Milanti A. Reduced serum levels of immunoreactive erythropoietin in patients with cirrhosis and chronic anemia. *Hepatology* 1995;22:1132-35.

<sup>38</sup> Savage D, Lindenbaum J. Anemia in alcoholics. *Medicine* 1986; 65:322-38.

<sup>39</sup> Eichner ER. The hematologic disorders of alcoholism. *Am J Med* 1973;54:621-30.

<sup>40</sup> Moreno Otero R, Cortés JR. Nutrition and chronic alcohol abuse. *Nutr Hosp* 2008;23:3-7.

<sup>41</sup> Gisbert PJ. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4653-4658

<sup>42</sup> Lee GR. Anemias normocíticas normocrómicas. En: Lee GR, Bithell TC, Foerster JF, Athens JW, Lukens JN. Hematología Clínica de Wintrobe. 9a ed. Interamericana. Buenos Aires, Argentina 1994:785.

- 
- <sup>43</sup> Fatma M, Mouna E, Nabila R, Mouna M, Nadia C and Mohamed A. Sheehan's syndrome with pancytopenia: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2011;5:490.
- <sup>44</sup> Moore G, Knight G, Blann A. Haematology. Fundamentals of biomedical sciences series. 1th ed. Oxford University Press. New York, USA 2010:137-38
- <sup>45</sup> Walter T, Olivares M, Pizarro F, Muñoz C. Iron, Anemia and Infection. *Nutr Rev* 1997;55(4):111–24.
- <sup>46</sup> Kroot JC, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem* 2011;57(12):1-20.
- <sup>47</sup> Kwapisz J, Slomka A, Zekanowska E. Hepcidin and its role in iron homeostasis. *EJIFCC* 2009;20(2):1-5.
- <sup>48</sup> Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematol* 2013;1:377-81.
- <sup>49</sup> Spivak JL. Anemia and erythropoiesis in cancer. *Adv Stu Med* 2002;17(2):612-619.
- <sup>50</sup> Milano M, Schneider M. EPO in cancer anemia: Benefits and potential risks. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 (62)119–125.
- <sup>51</sup> Campuzano Maya G. Utilidad clínica del extendido de sangre periférica: los eritrocitos. *Med & Lab* 2008;14:311-357
- <sup>52</sup> Tesser Poloni JA, Bosan IB, Garigali G, Fogazzi GB. Urinary Red Blood Cells: Not Only Glomerular or Nonglomerular. *Nephron Clin Pract* 2012;120:36–41.
- <sup>53</sup> Leong CF, Cheong SK. Reduction of Tear-Drop Poikilocytes in a Case of Myelofibrosis Following Splenectomy *Med & Health* 2006; 1(1): 81-84

---

<sup>54</sup> Manoharan, A., Hargrave, M. and Gordan, S. Effect of chemotherapy on tear drop poikilocytes and other peripheral blood findings on myelofibrosis. *Pathology*. 1988; 20:7-9.