



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



---

---

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**EL TEJIDO HEMATOPOYÉTICO, DESARROLLO DE ANEMIA  
FERROPÉNICA.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

PRESENTA:

**NAYELI XIADANI MARTÍNEZ JACINTO**

**TUTORA: Mtra. SURISADEY ALBARRÁN VERGARA**

**MÉXICO, Cd. Mx.**

**2018**



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

INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVO.....	5
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES .....	6
CAPÍTULO 2. SANGRE.....	8
CAPÍTULO 3. HEMATOPOYESIS .....	12
3.1 Médula ósea .....	15
3.2 Factores de crecimiento .....	18
3.2.1 Los factores de crecimiento multilinaje .....	18
3.2.2 Factores de crecimiento específicos de linaje .....	19
3.2.2.1 Eritropoyetina .....	19
3.2.3 Otros factores de crecimiento específicos de linaje.....	20
CAPÍTULO 4. CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS .....	21
4.1 Células madres hematopoyéticas totipotenciales.....	21
4.1.1 Célula madre pluripotencial.....	21
4.1.2 Células madre multipotenciales .....	22
4.1.3 Célula madre bipotencial .....	22
4.1.4 Célula madre unipotencial.....	23
4.2 Células progenitoras hematopoyéticas.....	23
CAPÍTULO 5. ERITROPOYESIS .....	24
CAPÍTULO 6. GRANULOPOYESIS .....	28
CAPÍTULO 7. CÉLULAS SANGUÍNEAS .....	29
7.1 Eritrocitos .....	29
CAPÍTULO 8. ANEMIA FERROPÉNICA.....	41
8.1 Etiología .....	42
8.2 Epidemiología.....	43
8.3 Prevalencia.....	44
8.4 Fisiopatología .....	47
8.5 Diagnóstico .....	51
8.6 Tratamiento .....	53
CAPÍTULO 9. MANEJO ODONTOLÓGICO .....	54
CONCLUSIONES.....	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

**A mi mamá,** aunque no estés físicamente sé que me acompañas siempre y gracias a tu amor estoy logrando mis metas, las cuales siempre están dedicadas a ti. Te amo.

**A mi papá,** por ser mi héroe en todo momento y mi más grande confidente. Gracias por todo el amor, apoyo incondicional y tu entrega, por guiarme a ser la mujer que soy. Sin ti no lo hubiera logrado, Te amo.

**A mi Tía Mary,** siempre estaré agradecida contigo por abrirme las puertas de tu casa, darme el apoyo que necesitaba y por cuidarme como si fuera tu hija, aunque no me creas y estemos en desacuerdo en muchas cosas para mí eres una segunda madre. Gracias por todo. Te amo.

**A mis abuelos,** gracias por todo su apoyo, su amor y cuidados desde que nací. Los amo.

**A mis hermanos,** son el regalo más grande que me pudieron dar mis papás, gracias por ser mis confidentes, mis cómplices y mis mejores amigos, no me imagino una vida sin ustedes.

**A Mary Bucio,** aunque estaba lejos siempre la sentía cerca de mí, gracias por todo el apoyo que me ha brindado, por abrirme las puertas de su vida y hacerme un miembro más de su familia.

**A la Dra. Santa y la Mtra. Surisadey,** gracias por guiarme en este trabajo, su entrega y disposición en todo momento, por compartir sus experiencias y sus consejos, sin su apoyo esto no sería posible.

**A Javier,** coincidir contigo es la mejor experiencia que me ha dado la vida. Gracias por todo tu amor, apoyo, paciencia, por creer siempre en mí y sobre todo por compartir esta felicidad a tu lado. Te amo.

**A Mariana, Bianca y Fer Vega,** por compartir tantas experiencias juntas, crecer y convertirse en mi familia, sin ustedes el paso por la facultad no hubiera sido tan enriquecedor.

**A Kenya,** por ayudarme en el momento que más lo necesite, ser mi mano derecha, convertirte en mi confidente y brindarme tu amistad en ese año tan complicado.

**A Pao, Gaby y Jaz,** por hacerme parte de su vida y sus experiencias, gracias por compartir estos meses juntas y brindarme su amistad.

**A Ely y la Familia Basurto,** por creer en mi mucho antes de que empezara este sueño, gracias por hacerme sentir parte de su familia.

**A mis profesores,** por su paciencia y sus enseñanzas a lo largo de estos años.

**A la UNAM,** por permitirme desarrollarme profesionalmente, brindarme todas las oportunidades y los recursos durante estos años.

**A Dios,** por guiarme y poner a las personas que necesito en mi camino.

## **INTRODUCCIÓN**

La sangre es un líquido vital para el ser humano, se encuentra compuesta por diferentes células sanguíneas como eritrocitos, leucocitos, plaquetas y por un líquido extracelular llamado plasma. La función principal es el transporte y distribución de diferentes elementos para la nutrición y regulación de células, así como también de tejidos.

En una persona sana se debe mantener un equilibrio en cantidad, morfología y función de cada célula, de no ser así se presenta una alteración y con ello una enfermedad específica, porque el tejido hematopoyético es muy especializado.

La afectación específicamente en los eritrocitos puede dar ciertas patologías, en este trabajo se abordará a la anemia ferropénica.

Esta patología afecta la concentración de hemoglobina, los procesos de oxidación para defenderse de las infecciones, participa en la producción de ATP, y tiene efectos sobre las funciones nerviosas superiores, en la capacidad de pensamiento abstracto y durante el embarazo es importante para la producción de eritrocitos debido a que la falta del mismo provoque un peso bajo del recién nacido o tener complicaciones mayores como la afectación en regiones cerebrales.

La anemia ha sido un problema en nuestro país que se empezó a diagnosticar y estudiar desde 1999 con una prevalencia en niños y adolescentes, desde entonces se han realizado diferentes encuestas para conocer el estado de salud y las condiciones nutricionales de los habitantes de México, en estas encuestas colabora el INEGI en asociación con el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y la Secretaría de Salud (SS) hasta la actualidad.

Por lo tanto, es importante que se tenga conocimiento sobre la afectación que tiene la anemia a nivel histológico alterando con ello al tejido hematopoyético.

## **OBJETIVO**

Describir el tejido hematopoyético; su origen embrionario, características histológicas y función, así como las alteraciones que presenta en la anemia ferropénica.

## CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

A través de la historia la sangre ha sido considerada como la esencia de la vida y ha fascinado a la humanidad.

En la época de Hipócrates los griegos desarrollaron un mecanismo para poder describir como se generaban las enfermedades, se basaban en la teoría de los cuatro humores orgánicos donde los fluidos se clasificaban de acuerdo a su composición en sangre (caliente y húmeda), flema (fría y húmeda), bilis amarilla (caliente y seca) y bilis negra (fría y seca).

El filósofo Galeno pensaba que la sangre se formaba a partir de los alimentos que se consumían. De acuerdo a sus ideas se comenzaba la generación de la misma al deshacerse el alimento en los intestinos, pasaba al hígado y se formaba una masa sanguínea, la cual era enviada a todo el cuerpo humano por el sistema de venas.<sup>1</sup>

A partir de estas ideas se comenzaban a utilizar las sangrías terapéuticas y la gran necesidad por el conocimiento acerca de la sangre crecía. Después del surgimiento del microscopio se realizan estudios de unas partículas que aparecían en la sangre.

El medico holandés Jan Swammerdam dijo haber observado las partículas pequeñas en muestras de sangre, aunque no estaba seguro si realmente estaban contenidas en el interior de los vasos al igual que van Leeuwenhoek alrededor del año 1700.

El médico italiano Marcelo Malpighi describe los vasos capilares en el pulmón de una rana, de ahí cree que Galeno se equivocaba porque la sangre no se generaba en el hígado y que el movimiento de este líquido por todo el organismo era dado por el corazón, este interés lleva a que descifre el mismo que era lo que ocurría. Él observa las pequeñas partículas o átomos rojos en los capilares del erizo y hace una primera descripción de los eritrocitos.

Boyle y Hooke por su parte iniciaron la investigación del oxígeno, así como Priestley y Lavoisier que la complementaron durante el XVIII. Y es hasta el siglo XIX que Funke describe la hemoglobina.

Paul Erlich, desarrolla los métodos de tinción celular con anilinas, lo que permitió el estudio de la morfología de la sangre periférica y con ello el nacimiento de la hematología como ciencia.

En Suiza, Albrecht von Haller describió su forma lenticular y Lázaro Spallanzani en Italia, diferenció a los vertebrados de los invertebrados por la presencia de los glóbulos rojos. El estudio de los átomos rojos llevó a Domenico Gusmano Maria Galeazzi al descubrimiento del hierro en la sangre, al demostrar la abundancia de partículas metálicas extraídas por un imán desde las cenizas de sangre. La ubicación del hierro en los eritrocitos y no en el suero o en los coágulos lavados se debe a François Magendi en 1747.<sup>2</sup>

En el año 1902, los estudios que realiza Bunge demostraron que al consumir alimentos bajos en hierro era un factor que podía generar anemia. Es Helen Mackay que en 1919 se propuso estudiar los valores normales de Hemoglobina en niños de Londres y demostró la presencia alta de la misma al momento del nacimiento, una etapa de estabilidad a los dos meses y una disminución gradual desde los seis meses hasta el segundo año de vida.

Pero es hasta el año 1931 que el doctor Kaznelson describe uno de los signos físicos que se observan al padecer esta condición, la deformación de las uñas, tomando forma de cuchara. Desde entonces se comienza a estudiar y se descubre que el hierro es el nutrimento inorgánico con más amplia distribución entre los seres vivos.

Aunque desde 1554 se tenía conocimiento de la anemia ferropénica, se le denominaba “el mal de amor” y “la enfermedad de las vírgenes “; Johann Lange comienza a estudiar esta condición que se presentaba mayormente en mujeres adolescentes, es ahí donde inicia la investigación de la anemia ferropénica.<sup>3</sup>



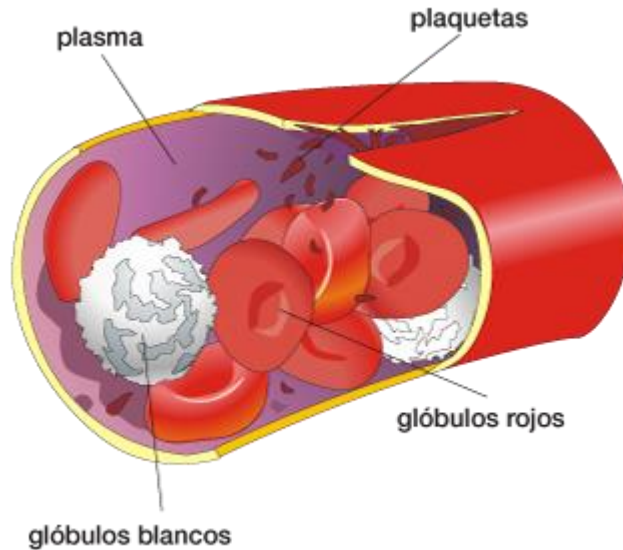
## CAPÍTULO 2. SANGRE

La sangre es un líquido de color rojo y de consistencia viscosa que pertenece al tejido conjuntivo, pero debido a su constitución es muy especializado, su pH es de 7.4, representa cerca del 7% del peso corporal total y el ser humano posee un volumen de sangre de 5 litros aproximadamente.<sup>4</sup>

Este tejido circula en el aparato cardiovascular, impulsado por la actividad de bomba que realiza el corazón a través de los vasos del mismo. Entre sus funciones podemos encontrar:

- Movilización de nutrientes, moléculas de señalización, electrolitos, agentes humorales del sistema inmunitario y oxígeno a las células presentes en el organismo.
- Movilización de desechos y dióxido de carbono
- Transporte de hormonas y otras sustancias reguladoras a tejidos y células.
- Mantener la Homeostasis debido a su función de amortiguador (buffer) y participación en la coagulación, así como la termorregulación.

La sangre se compone por elementos formes que son Eritrocitos o glóbulos rojos, Leucocitos o glóbulos blancos y Trombocitos o plaquetas, además por un material extracelular líquido que le proporciona proporciones de fluidez a la sangre llamado Plasma. La composición de este es mayormente es agua, abarcando cerca del 91 a 92 % de su composición total. Actúa como solvente de diversos solutos, entre ellos: proteínas, gases disueltos, electrolitos, sustancias nutritivas y de desecho, así como sustancias reguladoras.<sup>5</sup> Figura 1

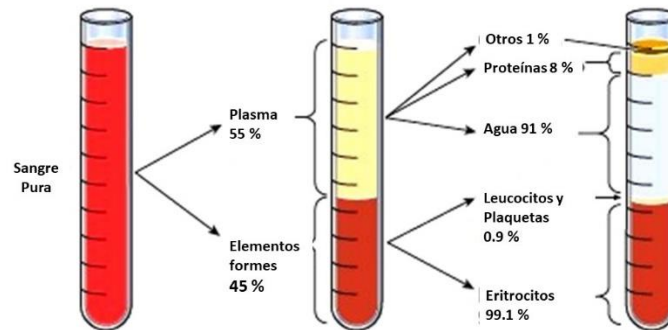


**Figura 1 Elementos formes y no formes de la sangre.<sup>6</sup>**

El componente líquido de la sangre, con escasas proteínas, sale de las vénulas de pequeño calibre y los lechos capilares para extravasarse al comportamiento de tejido conjuntivo, en el que se denomina líquido extracelular (líquido del tejido intersticial).

El volumen relativo de células y plasma es alrededor de 45% y 55% respectivamente. El volumen de los eritrocitos compactados en una muestra de sangre se llama hematocrito (HCT) o volumen de células compactas (PVC).

El hematocrito se mide por medio de la centrifugación de una muestra de sangre, previamente se le agregó un anticoagulante y de acuerdo al volumen que ocupan los eritrocitos en el tubo de centrifuga en comparación con el volumen sanguíneo total, se calcula su porcentaje. Los leucocitos y las plaquetas representan el 1 % del volumen sanguíneo mientras que la fracción celular se compone principalmente de eritrocitos compactados y representan un 99 % de ella.<sup>5</sup> Figura 2



**Figura 2 Composición de la sangre.**

Las células rojas y las células blancas se producen mediante un proceso llamado hematopoyesis que se lleva a cabo en la médula ósea. Los elementos formes de la sangre derivan de células madre embrionarias que al madurar darán origen a cinco tipos celulares distintos que son:

- Células mieloblásticas, las cuales forman leucocitos polimorfonucleares: neutrófilos, basófilos y eosinófilos.
- Linfocitos T, Linfocitos B y células NK
- Monocitos y células dendríticas
- Megacariocitos, de los cuales derivan las plaquetas
- Eritrocitos

La producción de las células sanguíneas es regulada por factores genéticos como por factores de crecimiento hematopoyético, los cuales regulan la hematopoyesis y mantienen un equilibrio en los individuos sanos. Las células madre embrionarias tienen la capacidad de renovarse de manera constante al mantener la reserva numérica de células germinales necesarias para el recambio celular sanguíneo, se encuentran en la médula ósea, el timo, en los ganglios linfáticos, en el tejido linfoide, en el bazo y en la sangre periférica. <sup>7</sup> (tabla 1).

**Tabla 1 Valores de referencia de las células sanguíneas.**

<b>Células sanguíneas</b>	<b>Cifras</b>	
<b>Eritrocitos</b>	4.5 a 5 Millones /mm <sup>3</sup>	Valores absolutos/mm <sup>3</sup>
<b>Leucocitos</b>	6 000 a 10 000 /mm <sup>3</sup>	
<b>Neutrófilos</b>	43 a 77 %	3 000 a 7 000
<b>Basófilos</b>	1 a 4 %	0 a 300
<b>Eosinófilos</b>	0 a 2 %	0 a 100
<b>Linfocitos</b>	25 a 35 %	1 000 a 3 500
<b>Monocitos</b>	2 a 6 %	100 a 600
<b>Plaquetas</b>	150 000 a 450 000/mm <sup>3</sup>	

Los trastornos del sistema hematológico pueden dividirse en 3 grupos principales:

- Enfermedades de células blancas (leucocitos).
- Enfermedades de las plaquetas.
- Enfermedades células rojas de la sangre (eritrocitos).

Las enfermedades que se relacionan con los eritrocitos pueden dividirse en 2 categorías: Anemia y Policitemia.

Mientras que la primera es una disminución de los eritrocitos o de la cantidad, estructura o función de la hemoglobina, la segunda es lo opuesto a la anemia donde se refiere a una cantidad excesiva de eritrocitos respecto al plasma o un hematocrito superior al 50%. En esta hay 3 categorías: relativa, primaria y secundaria.<sup>8</sup>

## CAPÍTULO 3. HEMATOPOYESIS

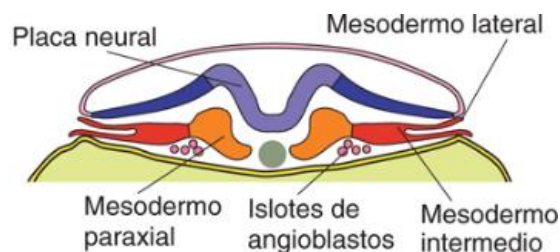
La palabra hematopoyesis proviene del griego *poyesis*: formación. *hemat*: sangre.<sup>9</sup>

Al proceso de formación y renovación de las células sanguíneas se le denomina hematopoyesis, este se lleva a cabo a través de la mitosis y la diferenciación de las células madre, que al diferenciarse pierden su potencialidad.

Las células de la sangre tienen origen mesenquimatoso. Se comienza a partir del décimo noveno día después de la fecundación, en la etapa de la organogénesis.<sup>10</sup> Y se diferencian durante la vida intrauterina y postnatal generando células mesodermales. La hematopoyesis comprende de 2 fases: Una hematopoyesis prenatal y otra posnatal.<sup>11</sup>

- **Fase prenatal**

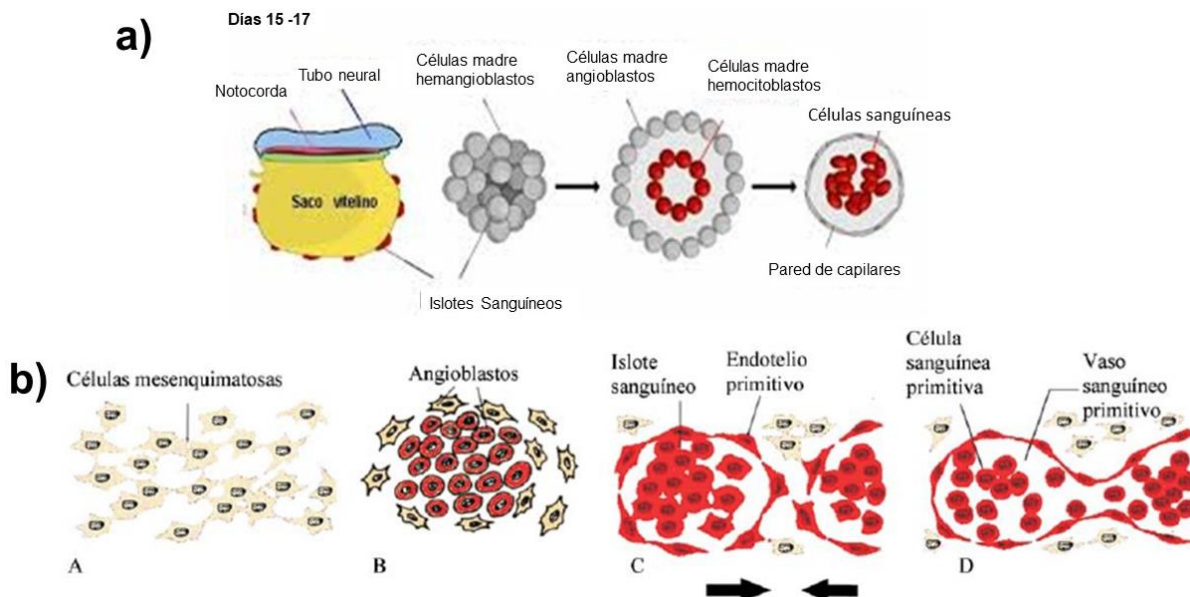
El desarrollo de la fase intrauterina tiene una duración aproximada de 2 meses y comienza en el momento en que las células que están situadas en el mesodermo visceral de la pared del saco vitelino donde se diferencian en células y vasos sanguíneos, a estos se les llama angioblastos, los cuales se agrupan en cúmulos y cordones aislados que gradualmente se canalizan por confluencia de las hendiduras intercelulares.<sup>11</sup> Figura 3



**Figura 3 Día 19 del embarazo; Formación de angioblastos.**

Las células que se encuentran al centro van a dar origen a las células sanguíneas primitivas, pero se separan entre ellas por la presencia de espacios muy pequeños llenos de líquido, el plasma primitivo que es liberado por las propias células y al inicio se podrá percibir basófilo, pero se transformará en eosinófilo por la presencia de polirribosomas y por consecuencia síntesis de hemoglobina fetal. Los núcleos de

estas células son esféricas y de cromatina condensada, en esta etapa se denominan melanoblastos (eritroblastos primitivos o células madre hematopoyéticas) que, después al madurar, se transforman en megalocitos o eritrocitos primitivos. Son células que conservan los núcleos y miden entre 10 a 12  $\mu\text{m}$  de diámetro. Mientras las células que se encuentran en la periferia toman forma aplanada y forman parte de las células endoteliales, las cuales revisten los islotes sanguíneos. Estos últimos disminuirán su distancia por gemación a las células endoteliales y se fusionarán para dar origen a vasos sanguíneos de pequeño calibre. En el mismo momento se “forma en el mesodermo extraembrionario de los troncos de las vellosidades y del pedículo de fijación, células y capilares sanguíneos “. A esta primera etapa se le denomina fase mieloide.<sup>12</sup> Figura 4



**Figura 4 a) Desarrollo de células sanguíneas primitivas b) Formación de células sanguíneas y vasos sanguíneos primitivos.<sup>13</sup>**

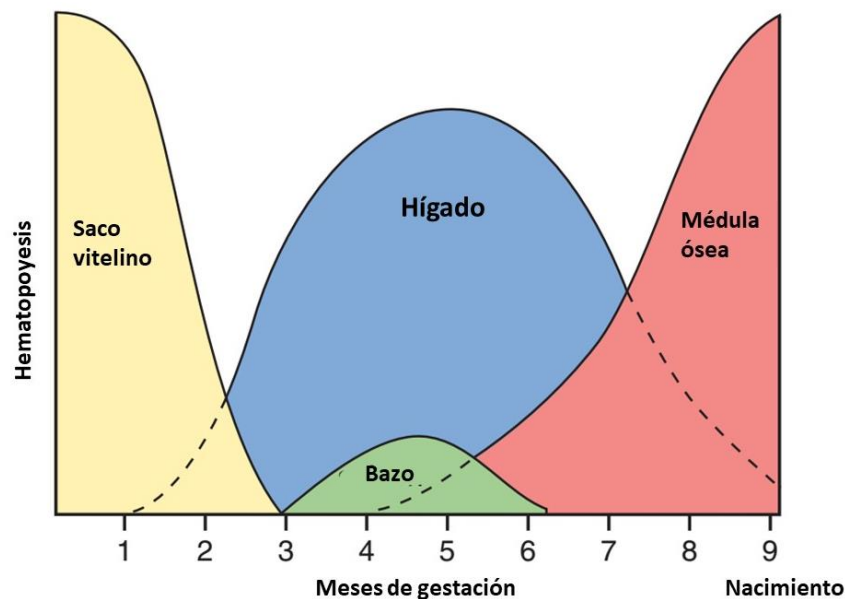
Por gemación ininterrumpida los vasos extraembrionarios se ponen en contacto con los intraembrionarios y de ésta manera quedan conectados el embrión y la placenta.

La segunda fase es la hepática, la cual se presenta aproximadamente a la sexta semana de gestación. Los cordones endodermiales hepáticos tienen una serie de acumulaciones celulares mesenquimatosas, las cuales se diferenciarán en células precursoras de eritroblastos, mieloblastos y megacariocitos. En el hígado fetal

aparecen granulocitos y megacariocitos. La formación de los eritrocitos se forma en el saco vitelino y estos son los eritrocitos primitivos que generan eritrocitos nucleados, pero en parénquima hepático se inicia la producción de eritroblastos definitivos que dan origen a eritrocitos anucleados.<sup>12</sup>

La hematopoyesis en el hígado se da de manera extravascular entre los hepatocitos, observándose al mismo tiempo la formación de eritrocitos en el bazo. Los leucocitos aparecen después de la octava semana del desarrollo y en el bazo aparecen las primeras evidencias de hematopoyesis al inicio del cuarto mes de la gestación. En ambos procesos se persisten durante toda la vida intraembrionaria y finalizan una o dos semanas después del nacimiento.

Hacia el quinto mes de vida prenatal disminuye la hematopoyesis en el hígado y el bazo, está se detiene antes del nacimiento, pero puede detectarse en las primeras semanas del nacimiento. Cuando la médula ósea pierde su capacidad para elaborar células sanguíneas debido a la invasión por células malignas o tejido fibrótico, la hematopoyesis puede hasta cierto punto seguir realizándose en el hígado. A esta fase se le denomina mieloide.<sup>14</sup> Figura 5



**Figura 5 Dinámica de la hematopoyesis en la vida embrionaria hasta la vida adulta.<sup>15</sup>**

- **Fase posnatal**

Durante la etapa postnatal la formación de las células hematopoyéticas se realiza en la médula ósea. Desde el nacimiento hasta cerca de los 4 años de edad, todos los huesos tienen médula ósea, cuando se llega a la edad adulta la médula ósea roja solo se identifica en ciertos huesos, pero la médula ósea amarilla puede reactivarse para producir eritrocitos y leucocitos si es necesario. Esta reactivación puede presentarse en condiciones patológicas en las que existe una mayor necesidad de eritrocitos o leucocitos, como en la anemia o la leucemia.<sup>11</sup>

### **3.1 Médula ósea**

La médula ósea es un tejido esponjoso que se encuentra en el interior de las cavidades de los huesos largos y planos, los cuales están formados por tres componentes celulares:

- Hematopoyético
- Mesénquimal
- Endotelial

Aproximadamente representa del 4 al 6% del peso total de los individuos, puede ser de 2 tipos: roja y amarilla. La primera realiza la hematopoyesis y se encuentra en las costillas, el esternón, la columna vertebral, el cráneo, omóplato y pelvis. Mientras que la segunda está constituida por grasa. Conforme van pasando los años la médula ósea se convierte en amarilla, pero no puede ocurrir el proceso en viceversa.

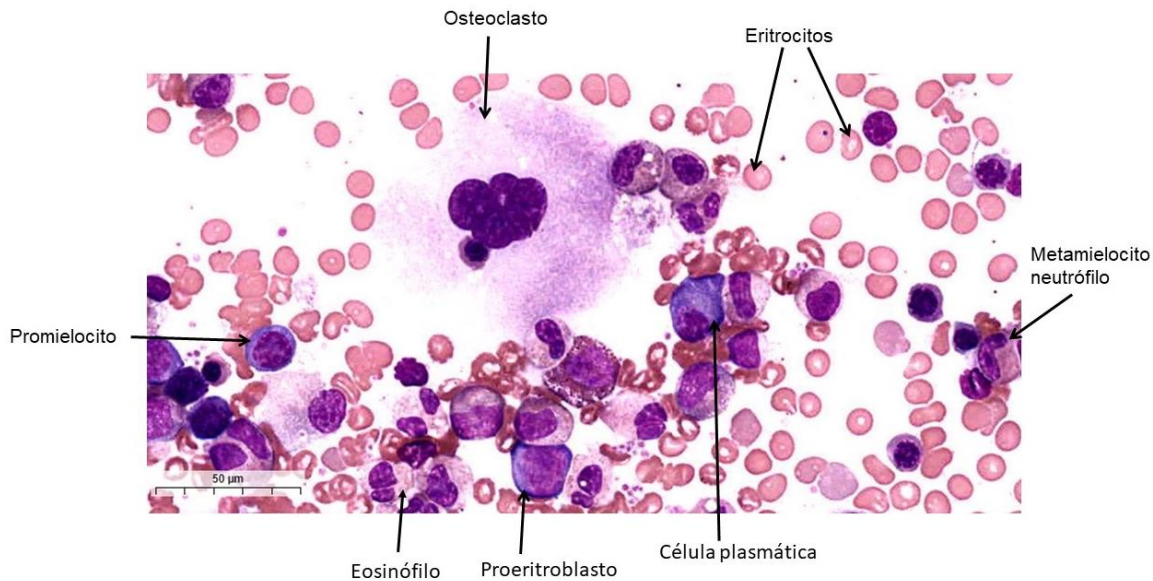
La nutrición principal de la sangre es la arteria nutricia y la red capilar del periostio. La primera suministra sangre a las trabéculas y ramas óseas para generar la red del seno venoso capilar, el cual es un componente integral de la hematopoyesis.

Las células hematopoyéticas que recién se formaron se liberan en la periferia a través del seno capilar-venoso. El microambiente de la médula ósea es un factor esencial en la hematopoyesis, un componente clave en el microambiente es un



grupo heterogéneo de células, llamadas células estromales que incluyen las células adiposas y fibroblastos, entre otros. Estas células del estroma son de apoyo en la hematopoyesis mediante la secreción de numerosas proteínas, moléculas de adhesión y productos de regulación que son indispensables para la supervivencia de las células madre y la osteogénesis.

Además de los linajes mieloide, eritroide, linfoide y megacariocítico, existen una variedad de células que residen en la médula ósea, tales como macrófagos, células cebadas, osteoblastos y osteoclastos.<sup>5</sup> Figura 6



**Figura 6 Frotis de médula ósea con tinción de Wright nos muestra las células hematopoyéticas presentes y osteoclasto.<sup>16</sup>**

Las citocinas son consideradas como factores de crecimiento, necesarios en diferentes estadios de la hematopoyesis; sintetizadas y secretadas por las células del estroma. Se piensa que, en condiciones normales, el estado de equilibrio está condicionado por citocinas y por estimulación de apoptosis de las células sanguíneas; sin embargo, la fuerte estimulación de la médula ósea sucede debido a que las citocinas son secretadas fuera del estroma, por ejemplo, en una infección acompañada de reacción inflamatoria. Las citocinas son secretadas por linfocitos T cooperadores y macrófagos activados.<sup>12</sup>

Histológicamente, la Médula ósea (MO) está constituida por dos zonas principales:

## EL TEJIDO HEMATOPOYÉTICO, DESARROLLO DE ANEMIA FERROPÉNICA.

- **Estroma mioelode:** Es la zona estructural que ofrece el sostén y apoyo al parénquima alrededor de la Médula ósea.
- **Parénquima mioelode:** Es la región compuesta por las propias células que dan origen al tejido hematopoyético.<sup>17</sup>

Por lo tanto, en la MO existen dos sistemas celulares: el hematopoyético, constituido por las células hematopoyéticas en formación y el estromal, constituido por células formadoras del estroma medular que regulan la localización y fisiología de las células hematopoyéticas. La Medula ósea está formada por islas de tejido hematopoyético y células adiposas rodeadas de sinusoides intercalados dentro de una malla de hueso trabecular.<sup>5</sup> Figura 7

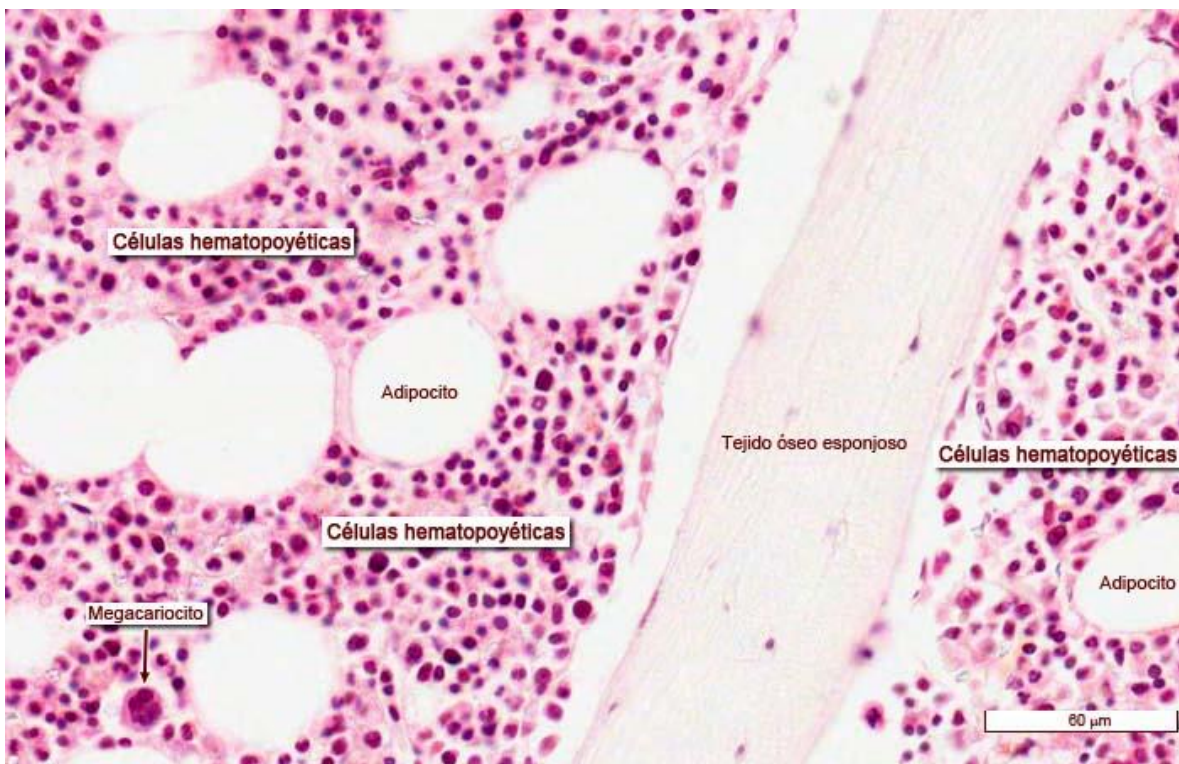


Figura 7 Corte histológico de Médula ósea roja con tinción de hematoxilina y eosina.<sup>18</sup>

El sistema hematopoyético no está totalmente desarrollado al nacimiento, alcanza la madurez hasta los 10 años de edad. Éstas diferencias tanto en niños en varios períodos de edad y adultos, tiene gran relevancia clínica.<sup>4</sup>

### **3.2 Factores de crecimiento**

Corresponden a todos aquellos que influyen en la autorrenovación, diferenciación y proliferación de la sangre, resultando indispensables para regular el proceso de formación de células sanguíneas.

Cada factor de crecimiento cuenta con funciones múltiples que generan un complejo sistema de comunicación celular y se dividen en dos grupos; interleucinas y factores estimulantes y colonias.

Estos factores interactúan mediante receptores celular únicos transmembranosos; el número de receptores en la superficie de la célula es pequeño. En la actualidad se conocen 15 de estos factores de crecimiento.<sup>10</sup>

#### **3.2.1 Los factores de crecimiento multilinaje**

Estos logran iniciar la proliferación de varios tipos celulares e influyen en la actividad de un amplio espectro de células progenitoras.

Las citocinas que son secretadas por los linfocitos se llaman linfocinas, mientras que las que son secretadas por los monocitos o los macrófagos se llaman monocinas. Una gran familia de citocinas es producida por varias células del organismo. Muchas de las linfocinas también tienen el nombre de interleucinas (ILs), debido a que estas no son solamente secretadas por leucocitos sino son capaces también de afectar respuestas celulares en los mismos leucocitos. Específicamente, las interleucinas son factores de crecimiento dirigidas a células de origen hematopoyético.<sup>19</sup>

Estos factores son:

- Interleucina 3 (IL-3)
- Factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF *Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor*)
- IL-1, IL-6, IL-11

- Factor de célula progenitora (LK).<sup>10</sup>

### **3.2.2 Factores de crecimiento específicos de linaje**

El proceso final de este proceso fisiológico, hematopoyético en muchos estados diferentes de la hematopoyesis. El resultado final de este proceso fisiológico es una célula madura efectora de linaje restringido que circula en el torrente sanguíneo.<sup>20</sup>

#### **3.2.2.1 Eritropoyetina**

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glucoproteica con un peso molecular de 30,4 kDa cuya función principal es la regulación de la eritropoyesis, mediante el control de la proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides. Es el factor de crecimiento que más se ha investigado.

El gen que codifica su síntesis se localiza en el cromosoma 7 y el ácido ribonucleico mensajero (mRNA) se expresa únicamente en los riñones y en el hígado, su producción es mediada por la tensión de oxígeno tisular, pero se ignora el mecanismo exacto por el que las células peritubulares renales responden a la hipoxia. La EPO actúa directamente a nivel de la unidad formadora de colonias de eritrocitos (CFU-E, de erythrocyte colony-forming unit), así como sobre el pronormoblasto y el eritroblasto basófilo.

El mecanismo de acción de esta  $\alpha$ -globulina tiene lugar por dos cadenas proteicas con pesos moleculares de 100 y 90 kDa. La célula que da origen a la CFU-E contiene aproximadamente 1050 receptores para la hormona y estos son de alta y baja densidad.<sup>10</sup> Figura 8

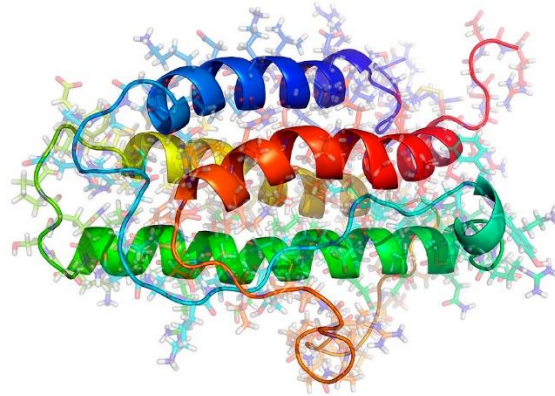


Figura 8 Estructura de la Eritropoyetina.<sup>21</sup>

### 3.2.3 Otros factores de crecimiento específicos de linaje

Estimulan la proliferación de los megacariocitos y la liberación de plaquetas a partir de estos.<sup>10</sup> Figura 9

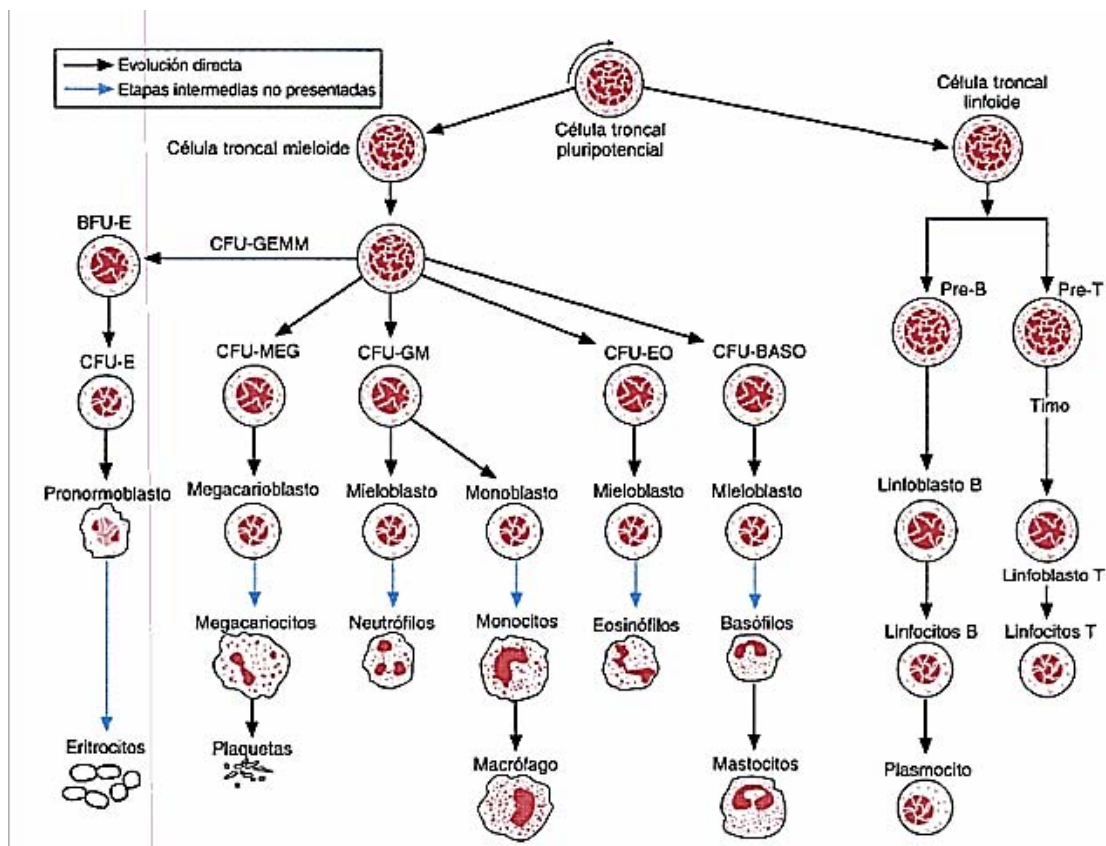


Figura 9 Factores de crecimiento hematopoyéticos específicos de linaje.<sup>19</sup>

## CAPÍTULO 4. CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

### 4.1 Células madres hematopoyéticas totipotenciales

Son un tipo especial de células que tienen la gran capacidad de autorenovarse o dividirse indefinidamente y llegar a producir células especializadas dependiendo del requerimiento en el organismo. Todas las células se originan a partir de una célula madre totipotencial, la cual tiene la capacidad de dividirse y formar un nuevo organismo.<sup>10</sup> Figura 10

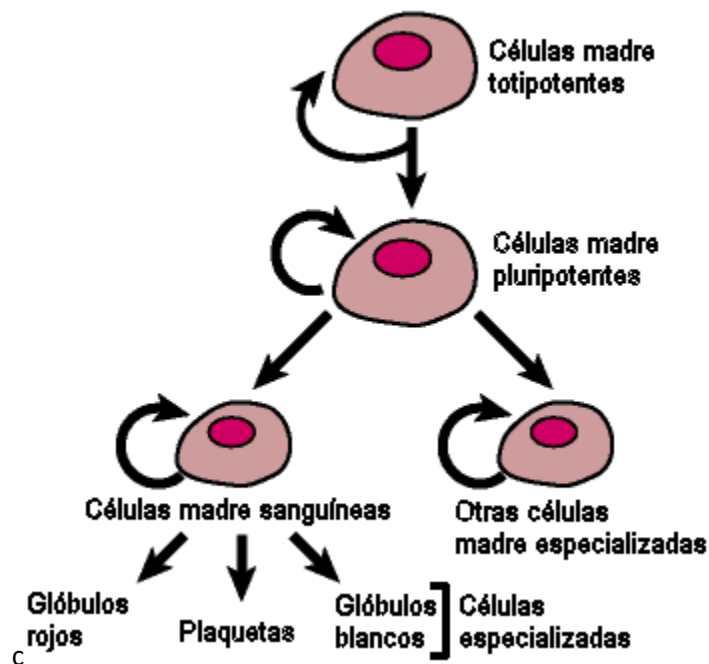


Figura 10 Diferenciación que tiene una célula totipotencial.<sup>22</sup>

#### 4.1.1 Célula madre pluripotencial

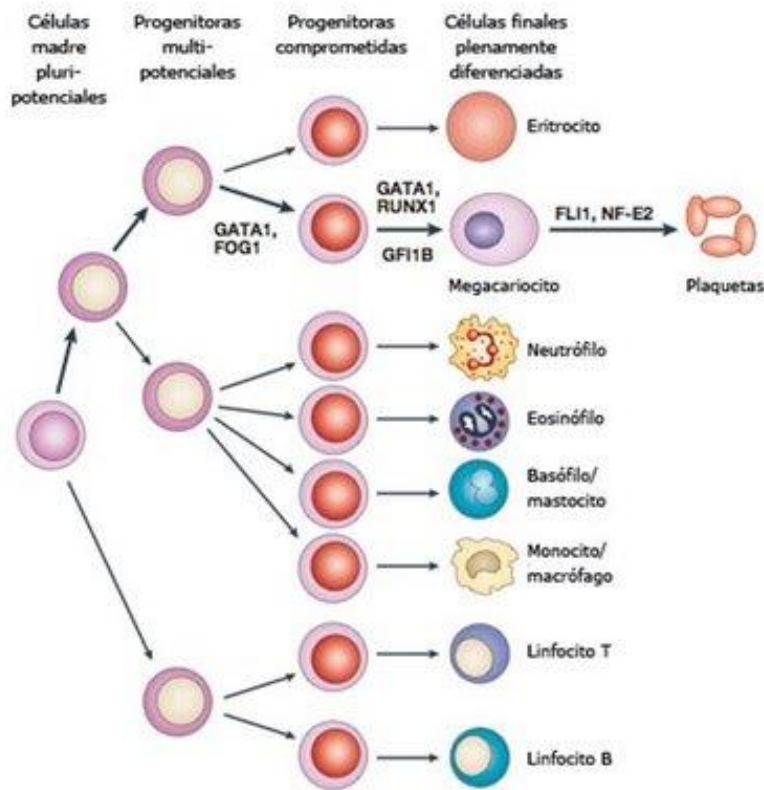
Existe otra célula madre, pero esta tiene funciones restringidas y se nombra célula madre pluripotencial y todas las células sanguíneas se originan a partir de esta misma, pero pasan antes por varios estadios de diferenciación y maduración antes

de poder incorporarse al torrente sanguíneo. Las células hijas pueden seguir dos caminos:

- Permanecer como células madre pluripotenciales.
- Diferenciarse en otros tipos celulares, como células progenitoras.<sup>10</sup>

#### **4.1.2 Células madre multipotenciales**

Son capaces de generar células, pero solo del mismo tiempo celular del tejido al que pertenecen o donde residen. Tienen una propiedad de dar lugar a distintos tipos celulares que componen el órgano con el fin de renovar las poblaciones de células que van envejeciendo.<sup>10</sup> Figura 11



**Figura 11 Células pluripotenciales y multipotenciales.<sup>23</sup>**

#### **4.1.3 Célula madre bipotencial**

Sólo se puede diferenciar hacia dos líneas específicas de células.<sup>10</sup>

#### 4.1.4 Célula madre unipotencial

Se pueden diferenciar hacia una línea específica de células. Todas las células sanguíneas se originan a partir de una célula madre pluripotencial y se pasan por diferentes estadios de diferenciación y maduración antes de incorporarse al torrente circulatorio.<sup>10</sup>

#### 4.2 Células progenitoras hematopoyéticas

Las células madre progenitoras multipotentes derivan de un único tipo celular de la médula ósea roja, proliferan y se desarrollan formando dos linajes:

- Células linfoides, que son células formadoras de linfocitos y
- Células mieloides, que dan origen a los granulocitos, eritrocitos, plaquetas y monocitos, en la médula ósea.

Las células madre pluripotenciales y las células progenitoras no se diferencian morfológicamente y parecen grandes linfocitos. Las mitosis en las células madre son reducidas y en las progenitoras y precursoras (blastos) Las células madre pluripotenciales y las células progenitoras no se diferencian morfológicamente y parecen grandes linfocitos. Las mitosis en las células madre son reducidas y en las progenitoras y precursoras están aumentadas.<sup>10</sup> Figura 12

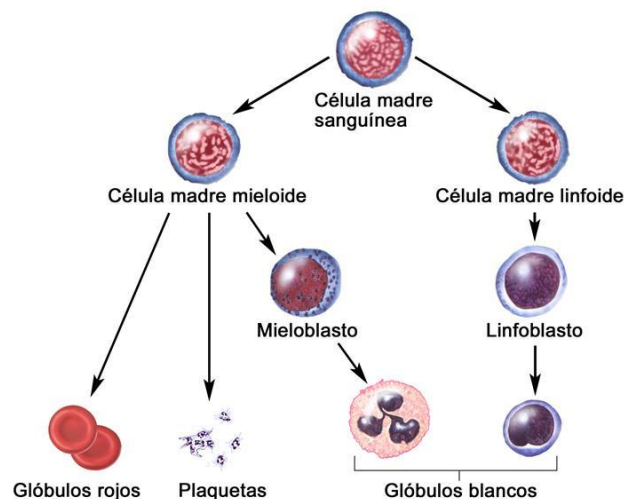


Figura 12 Formación de dos linajes a partir de las células madre progenitoras multipotentes.<sup>24</sup>



## CAPÍTULO 5. ERITROPOYESIS

Según sea el tipo celular seguirá un proceso específico de hematopoyesis, el cual recibe diferentes nombres:

- Eritropoyesis
- Granulopoyesis
- Linfopoyesis
- Monopoyesis
- Megacariopoyesis <sup>7</sup>

La eritropoyesis es un proceso de maduración gradual que se lleva a cabo en diferentes fases o estadios de maduración, la cual implica una disminución gradual del tamaño celular junto con la condensación y la expulsión con el tiempo del núcleo y a su vez un incremento gradual de la producción de la hemoglobina; para finalmente dar lugar a una célula diferenciada que abandona la médula y llega a la sangre. Estas células anucleadas reciben el nombre de eritrocitos jóvenes o reticulocitos .<sup>11</sup> Figura 13

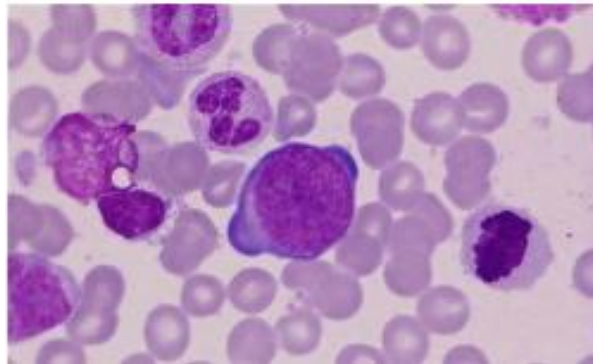


Figura 13 Eritropoyesis.<sup>25</sup>

Los estadios son:

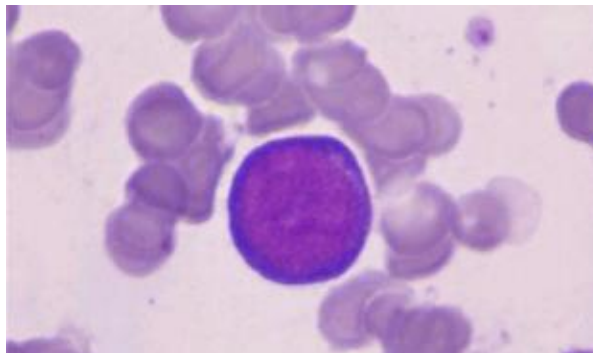
- **Proeritroblasto:** Precursor eritrocítico más tempranamente reconocible, es una célula unipotencial que produce entre 8 y 32 eritrocitos maduros. Es una célula

redonda y grande con un diámetro de 12 a 20  $\mu\text{m}$ , el núcleo abarca la mayor parte del volumen celular y se encuentra rodeado por una pequeña a moderada cantidad de citoplasma basófilo, contiene una fina red de cromatina conocida como cromatina de encaje, con dos o tres nucléolos ligeramente visibles, con frecuencia el aparato de Golgi aparece como una gran área sin teñir, adyacente al núcleo, la mitocondria aparece como un área sin teñir que rodea al núcleo, el halo perinuclear, se divide y madura a un normoblasto basófilo.<sup>5</sup> Figura 14



**Figura 14 Micrografía del Proeritroblasto con tinción de Wright.<sup>11</sup>**

- **Eritroblasto basófilo:** Es más pequeño que el pronormoblasto, su tamaño varía entre 10 Y 16  $\mu\text{m}$ , el citoplasma es más abundante y basófilo, el núcleo muestra un engrosamiento del patrón de cromatina y ausencia de nucléolo, ocasionalmente puede ser observado algún nucléolo y notarse pocas masas de cromatina aglutinadas a lo largo del borde de la membrana nuclear.<sup>8</sup> Figura 15



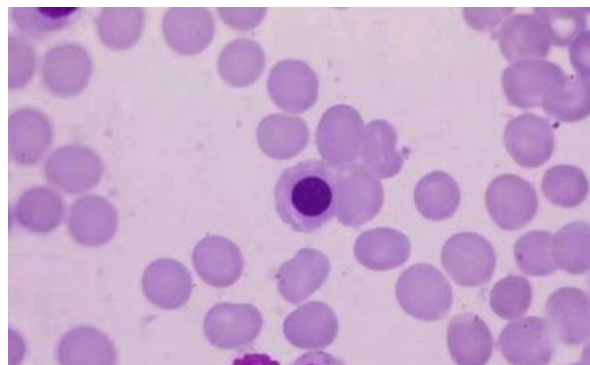
**Figura 15 Micrografía del Eritroblasto Basófilo con tinción de Wright.<sup>11</sup>**

- **Eritroblasto policromatófilo:** Es más reducido en tamaño de 10 a 12  $\mu\text{m}$ , la cromatina nuclear es irregular y burdamente aglutinada, presenta abundante citoplasma azul grisáceo debido a la síntesis de grandes cantidades de hemoglobina (acidófila) y cantidades disminuidas de ribosomas (basófilos), de esta manera el nombre policromatófilo deriva de la apariencia del citoplasma. Es el último estadio en el que puede realizar mitosis.<sup>8</sup> Figura 16



**Figura 16** Micrografía del Eritroblasto policromatófilo con tinción de Wright.<sup>11</sup>

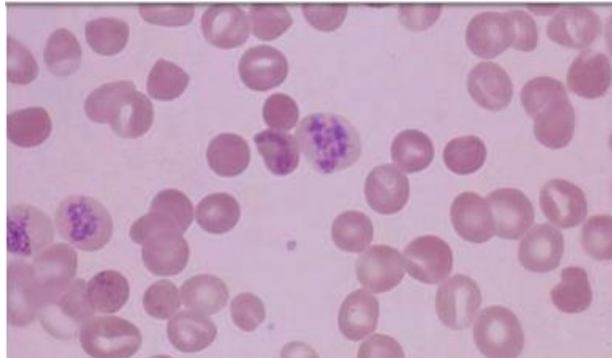
- **Eritroblasto ortocromatófilo:** Mide aproximadamente entre 8 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro. El núcleo ocupa más o menos la cuarta parte del volumen celular contiene cromatina muy condensada. Los estadios tardíos están acompañados por un núcleo fragmentado sin estructura (picnótico) localizado en forma excéntrica o excluido de manera parcial. El citoplasma es rosa o rosa-anaranjado con un solo matiz de azul, éstas células no pueden sintetizar DNA y por tanto no se pueden dividir.<sup>8</sup> Figura 17



**Figura 17** Micrografía del Eritroblasto ortocromático con tinción de Wright.<sup>11</sup>

- **Reticulocito:** Es un eritrocito joven sin núcleo, pero con ARN residual y mitocondrias en el citoplasma, el ARN residual proporciona a la joven célula un

matiz azulado, es descrita como un eritrocito policromatófilo, después de 2 días en la médula ósea, el reticulocito es liberado a los senos vasculares de ésta, de aquí logra llegar a la circulación cuya maduración continua en la sangre periférica un día más. Son un poco más grandes de 8 a 10  $\mu\text{m}$  que los eritrocitos maduros y significan más o menos 1% de los eritrocitos circulantes.<sup>8</sup> Figura 18



**Figura 18 Micrografía de Reticulocitos con tinción de Wright.<sup>11</sup>**

Aproximadamente el 65% de la hemoglobina de la célula se realiza durante los estadios de normoblastos, el 35% restante de la hemoglobina celular se produce durante el estadio de reticulocito cuando atraviesan los capilares más estrechos, adquiriendo una configuración parabólica o de campana. Su morfología es la de un disco bicóncavo, con un espesor de 1.91  $\mu\text{m}$  cerca de su periferia y su diámetro es de 7 a 7.5  $\mu\text{m}$ . Su forma está adaptada a su función ya que presenta una superficie superior a la de un 20% a un 30% a la de una esfera del mismo volumen, su vida media es de 120 días en la sangre. Se encuentran llenos de hemoglobina gran proteína tetramérica compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas y la enzima anhidrasa carbónica. Su función es el transporte y liberación de oxígeno y bióxido de carbono, mantienen el potasio intracelular alto, el sodio intracelular bajo, el calcio intracelular muy bajo, la hemoglobina en forma reducida, elevados valores de glutatión reducido e integridad y deformidad de la membrana.<sup>8</sup>

## CAPÍTULO 6. GRANULOPOYESIS

Es un proceso de maduración gradual que da origen a células granulosas y no granulosas denominadas leucocitos. Se desarrollan a partir de células progenitoras pluripotenciales primitivas en la médula ósea que, por medio de una hormona de crecimiento hematopoyética, prolifera y se convierte en uno de los diferentes tipos de leucocitos:

- Neutrófilos
- Eosinófilos
- Basófilos
- Monocitos
- Linfocitos

Al madurar se liberan en la sangre periférica o permanecen en la médula ósea en un fondo común de almacenamiento.<sup>10</sup> Figura 19

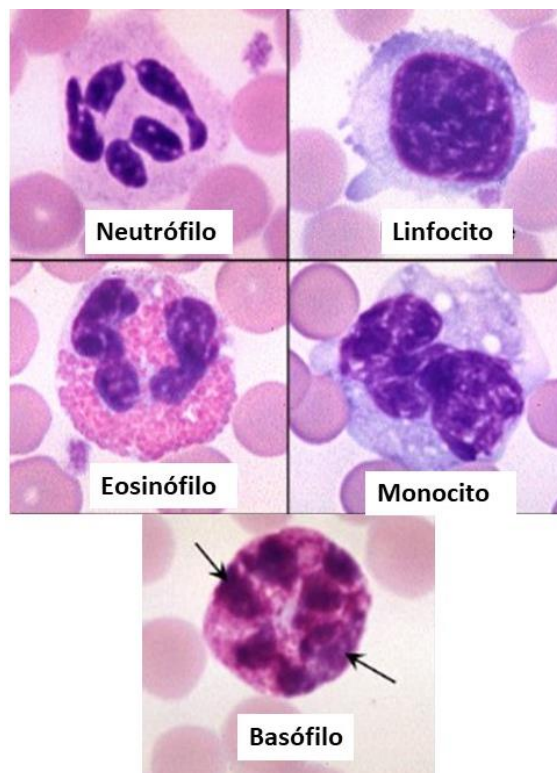


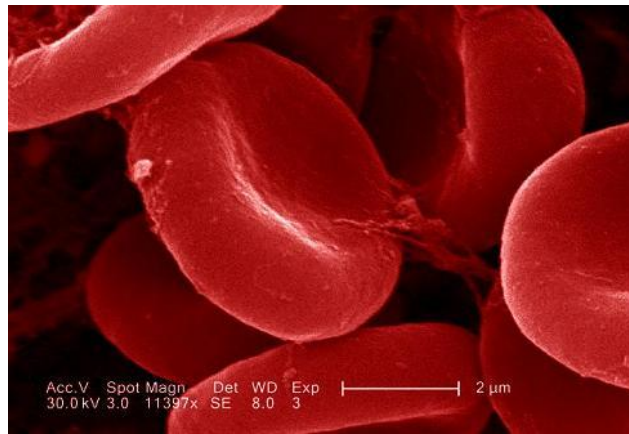
Figura 19 Tipos de Leucocitos con tinción de Wright.<sup>26</sup>

## CAPÍTULO 7. CÉLULAS SANGUÍNEAS

El tejido hematopoyético está compuesto por células muy especializadas, con diferente función cada una las cuales son: los glóbulos rojos (eritrocitos o hematíes), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas.<sup>4</sup>

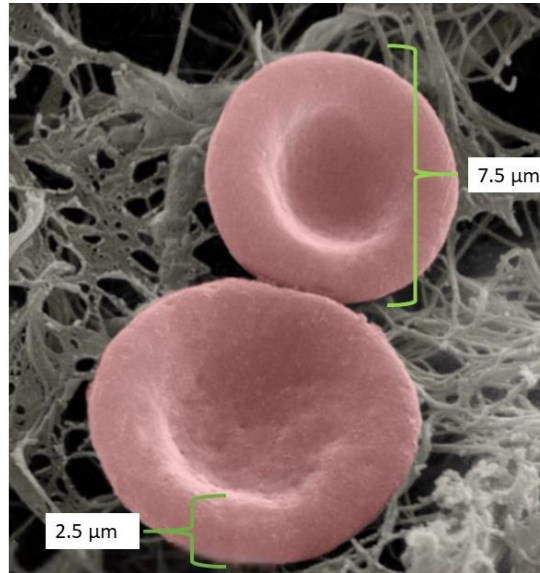
### 7.1 Eritrocitos

Los eritrocitos también son conocidos como hematíes o glóbulos rojos. Figura 20



**Figura 20 Eritrocito visto con Microscopía Electrónica de Barrido.<sup>27</sup>**

Los eritrocitos se asemejan a discos bicóncavos, son las células sanguíneas más numerosas y pequeñas con un diámetro de  $7.5 \mu\text{m}$ ,  $2.0 \mu\text{m}$  de grosor en su región más ancha y menos de  $1 \mu\text{m}$  de grosor en su centro. Esta forma le proporciona a la célula un área de superficie más grande y así incrementa su capacidad para el intercambio de gases.<sup>28</sup> Figura 21

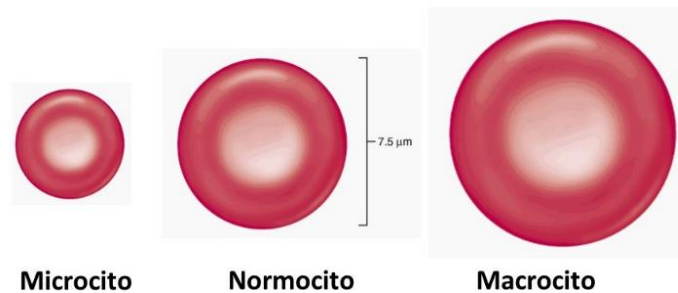


**Figura 21 Las dimensiones de un eritrocito visto con microscopía electrónica de barrido.<sup>16</sup>**

Son células que carecen de orgánulos o núcleo, debido a la expulsión de los mismos durante la eritropoyesis y su entrada al torrente circulatorio. En otros animales vertebrados como peces, anfibios, reptiles y aves son células nucleadas.<sup>29</sup>

No todos los eritrocitos tienen un diámetro de 7.5 µm, a las cuales se les denomina normocitos; algunos suelen ser de diferente tamaño y cuando esto sucede se le conoce como anisocitosis, que puede ser moderada o severa.

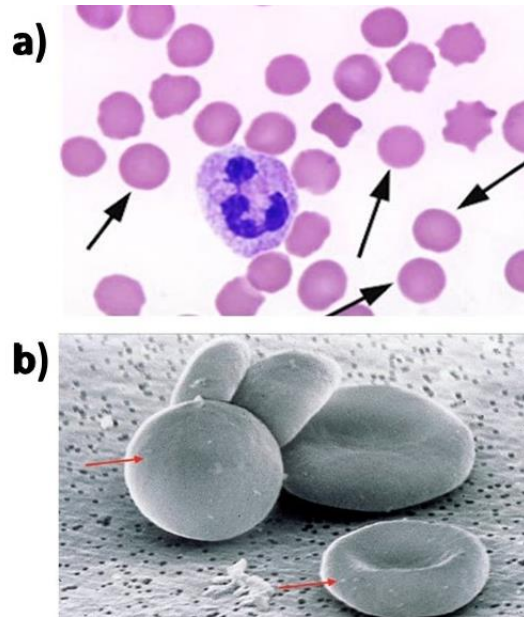
A los de menor tamaño se llaman microcitos y a los que exceden el diámetro mencionado son macrocitos que puede observarse en: la anemia megaloblástica, la anemia aplásica, las anemias diseritropoyéticas congénitas o adquiridas con un aumento de la eritropoyesis y las hepatopatías crónicas.<sup>30</sup> Figura 22



**Figura 22 Alteraciones de tamaño en los eritrocitos.<sup>31</sup>**

También existe alteración de forma en los eritrocitos. La variación en la forma de los hematíes se denomina poiquilocitosis, y se divide en:

- **Esferocitos:** los eritrocitos son de forma esférica, han perdido su palidez central. Son frecuentes en determinadas anemias hemolíticas congénitas como la esferocitosis hereditaria o en anemias adquiridas como la anemia hemolítica autoinmune.<sup>30</sup> Figura 23



**Figura 23 a) Micrografía que muestra un esferocito con tinción de Wright (flechas)**

**b) Micrografía de barrido que muestra las diferencias entre un eritrocito normal y un esferocito.**

- **Eliptocitos:** son hematíes alargados de extremos casi simétricos y contorno regular. Suelen verse en enfermedades en las que existe un defecto congénito de la membrana eritrocitaria.<sup>30</sup> Figura 24





Figura 24 Se muestra eliptocito (flecha) con la tinción de Wright.<sup>32</sup>

- **Ovalocitos:** son hematíes de forma ovalada que frecuentemente se observan en la anemia megaloblástica.<sup>30</sup> Figura 25

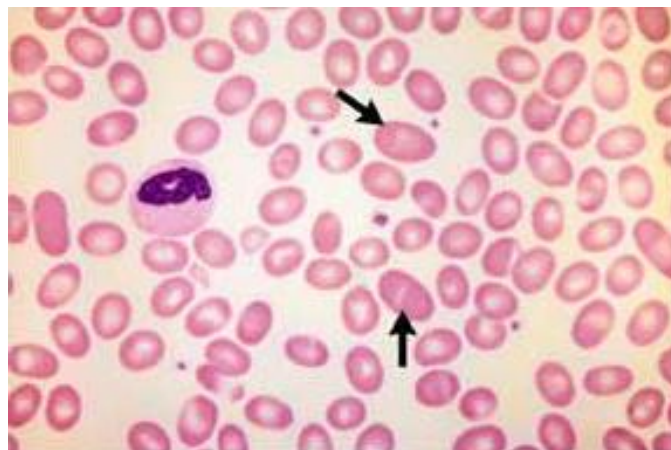


Figura 25 Micrografía de un ovalocito con tinción Wright (flecha).<sup>32</sup>

- **Dacriocitos:** son hematíes con forma de lágrima debido a que presentan una prolongación anómala. Su observación es frecuente en la mielofibrosis primaria, un tipo de neoplasia mieloproliferativa.<sup>30</sup> Figura 26

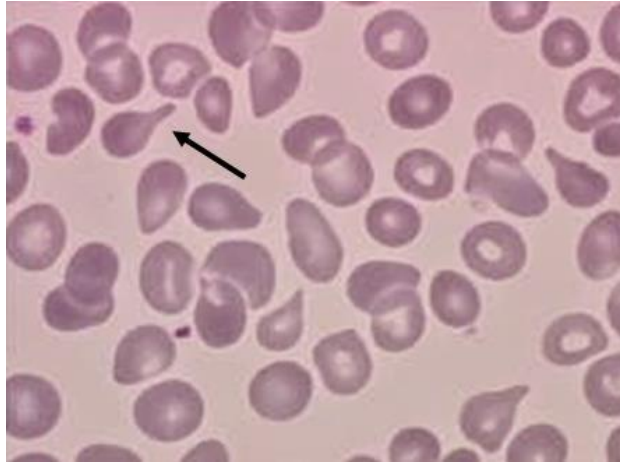


Figura 26 Micrografía de un dacriocito con tinción de Wright (flecha).<sup>33</sup>

- **Dianocitos:** son hematíes con un exceso de superficie, que se pone de manifiesto por la presentación de un área central de mayor contenido hemoglobínico, lo que le confiere un aspecto parecido a una diana. Se observan preferentemente en las talasemias, la anemia ferropénica, hepatopatías crónicas en las que se produce un aumento del colesterol y fosfolípidos de la membrana eritrocitaria .<sup>30</sup> Figura 27

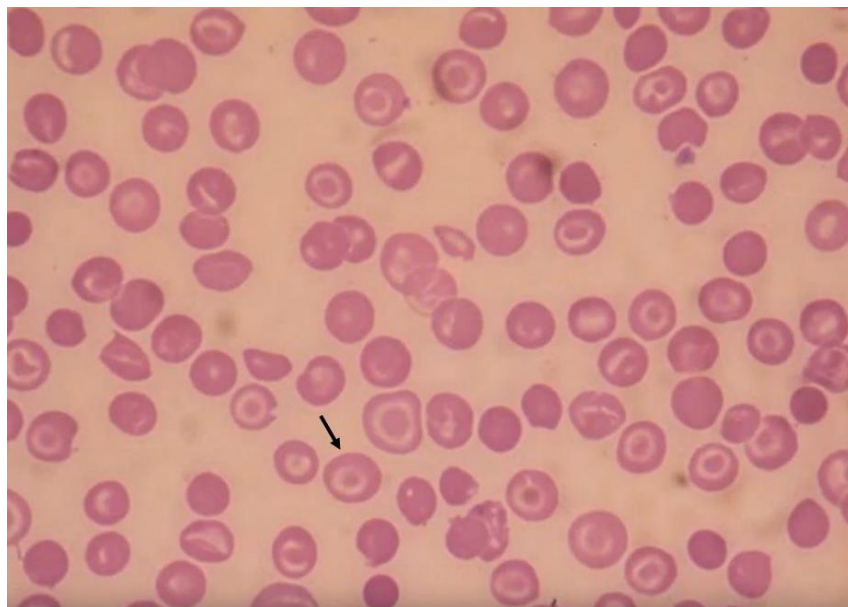


Figura 27 Micrografía de un dianocito con tinción de Wright (flecha).<sup>34</sup>

- **Estomatocitos:** son eritrocitos con exceso de agua, lo que se manifiesta por la presentación de una región en forma de boca en el la zona central del hematíe. Muestran una zona central más deprimida con respecto a los hematíes normales cuando se observan por microscopía electrónica de barrido. Pueden verse en las anemias hemolíticas, especialmente en las estomatocitosis congénitas.<sup>30</sup> Figura 28

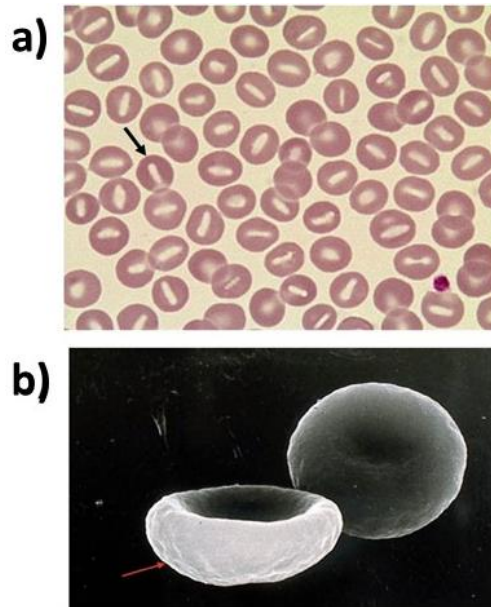


Figura 28 a) Micrografía de un estomatocito con tinción de Wright (flecha) b) Micrografía de barrido, depresión central profunda (flecha).<sup>35</sup>

- **Esquistocitos:** Se les denomina así a los hematíes fragmentados, que pueden presentar formas muy variadas. Son hematíes de tamaño muy pequeño (2-3 mm), que se forman habitualmente por fragmentación mecánica. Son frecuentes en la anemia hemolítica microangiopática.<sup>30</sup>

Figura 29

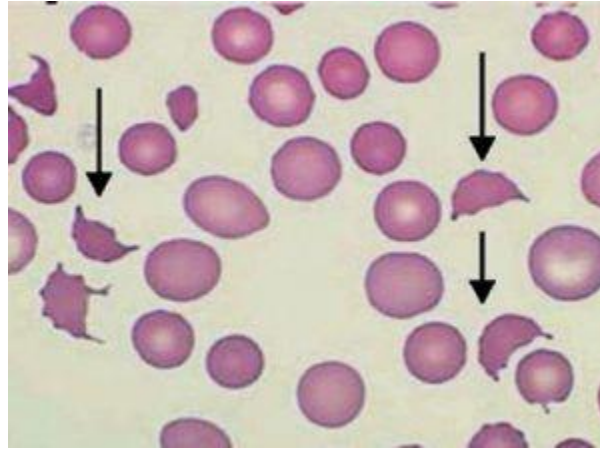


Figura 29 Micrografía de un esquistocito con tinción de Wright (flecha).

- **Equinocitos:** Son hematíes esferoidales que poseen espículas cortas distribuidas regularmente por toda su superficie con distribución simétrica. Son frecuentes en la sangre conservada debido a una disminución del ATP intraeritrocitario.<sup>30</sup> Figura 30

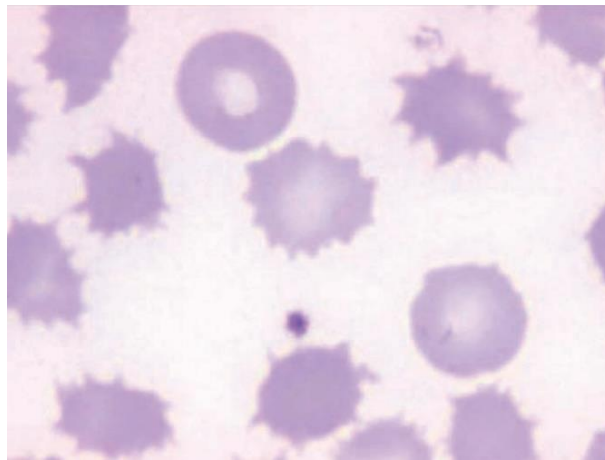


Figura 30 Micrografía donde se muestran equinocitos.

- **Acantocitos:** son hematíes de aspecto redondeado que muestran varias espículas, aunque, a diferencia de los equinocitos, sus espículas son más alargadas y están distribuidas irregularmente en su superficie con distribución asimétrica.<sup>30</sup> Figura 31

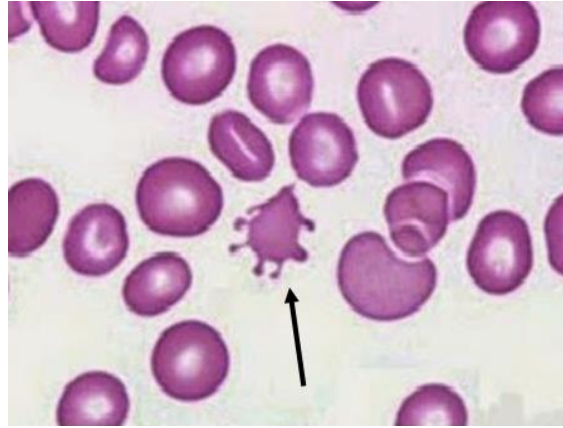


Figura 31 Micrografía de un acantocito (flecha).<sup>36</sup>

- **Drepanocitos:** Se denominan drepanocitos o hematíes falciformes a los hematíes que presentan una forma semilunar, ya que son alargados y estrechos. Contienen una hemoglobina anormal o hemoglobina S, en su forma desoxigenada.<sup>30</sup> Figura 32

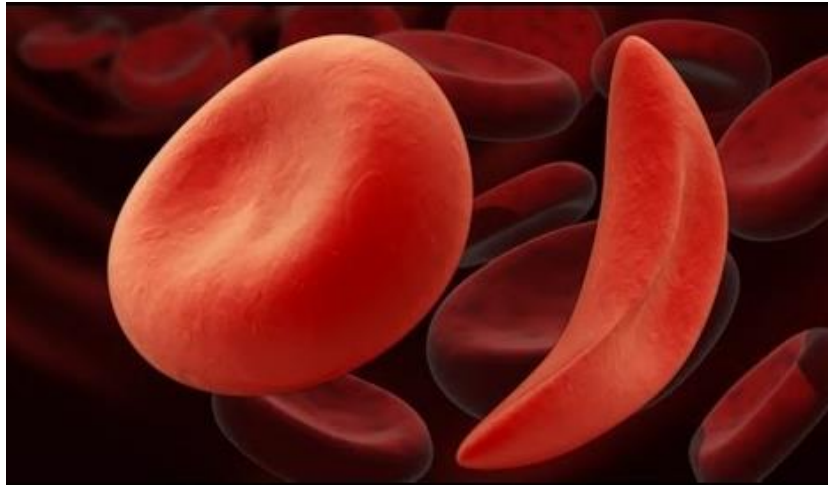


Figura 32 Se observa la diferencia entre un eritrocito normal y un drepanocito con microscopia de barrido.<sup>37</sup>

- **Excentrocitos:** En ellos la hemoglobina se halla distribuida de forma preferente en los extremos o polos del hematíe, por lo que puede apreciarse una zona central en el hematíe “vacía” de hemoglobina.<sup>30</sup>Figura 33

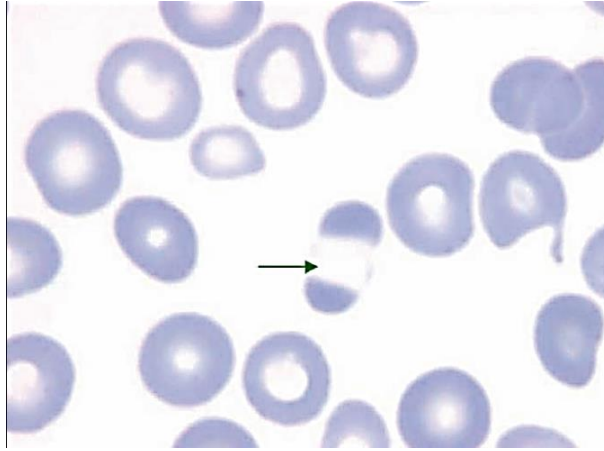


Figura 33 Micrografía de un excentrocito (flecha).

También tenemos alteraciones de coloración y esto se debe a la cantidad de hemoglobina que contiene.

- **La hipocromía:** Los hematíes hipocromos tienen un menor contenido en hemoglobina, por lo que la zona pálida central es de mayor diámetro. La hipocromía es característica de la anemia ferropénica.<sup>30</sup> Figura 34

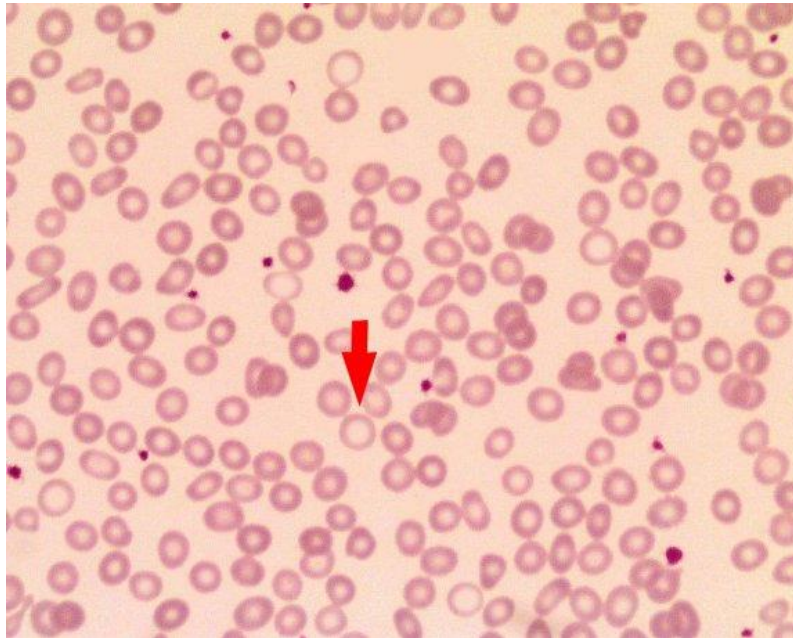
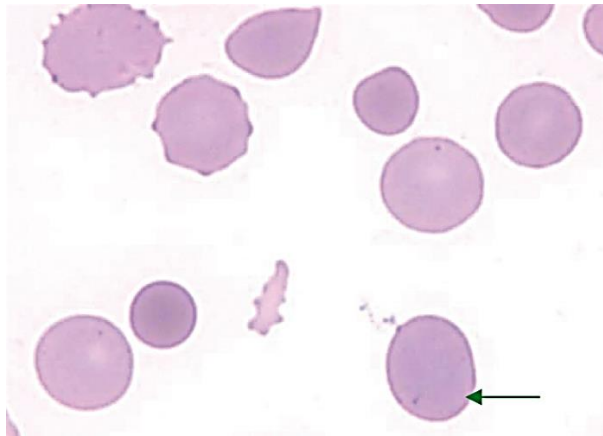


Figura 34 Micrografía que muestra eritrocito hipocromico(flecha).<sup>38</sup>

- **La hipercromía:** existe un elevado contenido de hemoglobina en los hematíes, tal como se observa en los esferocitos.<sup>30</sup> Figura 35



**Figura 35 Micrografía que muestra esferocitos con hipercromía (flecha).**

El número de eritrocitos difiere en ambos sexos, mientras en las mujeres se encuentran  $4.5 \times 10^6$  eritrocitos por  $\text{mm}^3$ , en los hombres se encuentran  $5 \times 10^6$ .<sup>7</sup>

Poseen la enzima anhidrasa carbónica que facilita la formación de ácido carbónico a partir del  $\text{CO}_2$  y agua. Este ácido al disociarse da como resultado bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e hidrogeno ( $\text{H}^+$ ).

Su membrana celular está conformada por un 40% de fosfolípidos en una bicapa, 10% de hidratos de carbono y un 50% de proteínas entre las cuales:

- Glucoforina A: una proteína transmembrana que forma parte del complejo de unión de proteínas de unión a espectrina.
- Canales iónicos.
- Proteínas periféricas banda 4.1: la cual se une a la glucoforina A, a la actina y a la tropomiosina.

La membrana plasmática es sostenida por una red de tetrámero de espectrina, unas proteínas que crean un esqueleto hexagonal por debajo de aquella, con la colaboración de anquirina, la cual une a la espectrina a la proteína banda 3.<sup>5</sup> Figura 36

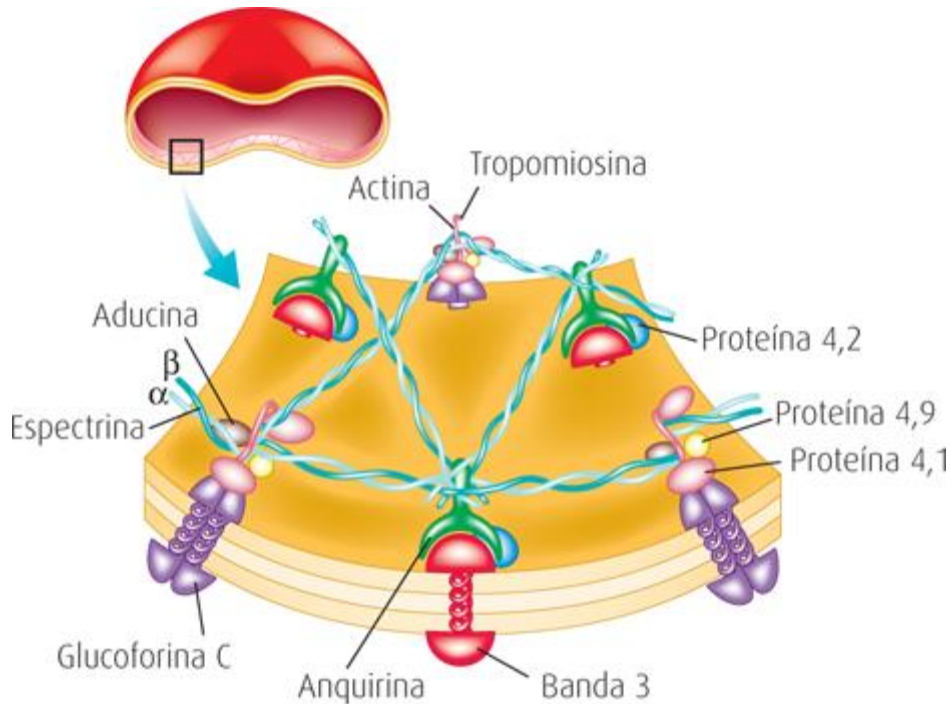


Figura 36 Esquema que muestra la estructura de la membrana del eritrocito. <sup>28</sup>

El complejo de unión de proteínas integrado por la proteína banda 4.1, actina, aducina, tropomiosina y glucoforina proporciona un apoyo adicional al entramado de espectrina. Además de conferir un grado de flexibilidad al eritrocito, el entramado proteico confiere una estabilidad y capacidad de resistencia a las fuerzas de cizallamiento.

Su vida es de 120 días, durante los cuales atraviesan estrechos capilares, en los cuales se llegan a distorsionar y son sometidos a potentes fuerzas de cizallamiento, para retomar su morfología normal al salir de estos conductos.

En la superficie extracelular se encuentra polisacáridos hereditarios de naturaleza antigénica que deben tenerse en cuenta en las transfusiones sanguíneas. Los dos antígenos principales son los antígenos A y B, que dan lugar a cuatro grupos sanguíneos. <sup>7</sup> Figura 37



**EL TEJIDO HEMATOPOYÉTICO, DESARROLLO DE ANEMIA FERROPÉNICA.**

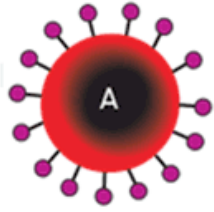
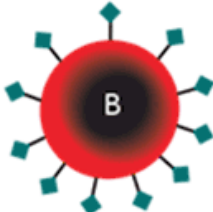
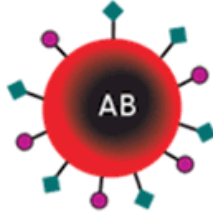
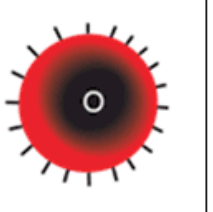
	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
Glóbulo rojo				
Antígeno	A	B	A y B	Ninguno
Anticuerpo	Anti B	Anti A	Ninguno	Los dos

Figura 37 Antígenos de superficie del eritrocito que da lugar a los grupos sanguíneos.<sup>37</sup>

## CAPÍTULO 8. ANEMIA FERROPÉNICA

La anemia es una condición donde existe una disminución de los eritrocitos circulantes, lo que genera una disminución en la cantidad de hemoglobina necesaria para que se lleve a cabo el intercambio de oxígeno y bióxido de carbono en los tejidos. No es una enfermedad por sí misma, se clasifica como trastorno.<sup>7</sup>

También puede definirse como el resultado de una disminución en la eritropoyesis o una pérdida anormal de glóbulos rojos que sobrepasa la capacidad de la médula ósea de formar nuevos hematíes, o quizás ambas situaciones y el organismo no tiene los recursos para producir la hemoglobina suficiente por lo que requiere de atención especializada.<sup>38</sup>

La anemia se puede clasificar desde el punto de vista del tamaño y la cantidad de hemoglobina que contiene cada eritrocito, caso en el que se trata de una clasificación morfológica; también es posible clasificarla desde el punto de vista de la causa que la produce, en cuyo caso se habla de una clasificación causal.

La clasificación morfológica se basa en la medición de los índices eritrocitarios:

- Volumen globular medio (VGM)
- Hemoglobina corpuscular media (HCM)
- La concentración media de hemoglobina globular (CMHG)

Según estos valores, las anemias pueden ser:

- *Normocítica normocrómica (VGM y HCM normales)*. En este grupo se encuentra la anemia por hemorragia aguda, las anemias hemolíticas y la anemia por falla de la médula ósea.
- *Microcítica hipocrómica (VGM, HCM y CMHG bajos)*. La anemia por deficiencia de hierro (anemia ferropénica), la talasemia y el saturnismo o intoxicación por plomo se incluyen en este grupo.
- *Macroscítica normocrómica (VGM alto y HCM o CMHG normal)*. El mejor ejemplo de este grupo corresponde a la anemia megaloblástica.

En la clasificación causal se divide en:

1. Anemia secundaria a falta de producción por falla de la médula ósea como la Anemia aplásica, Aplasia pura de serie roja y la Mielodisplasia.
2. Anemia secundaria a un defecto en la síntesis del DNA como la Anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico).<sup>7</sup>

## **8.1 Etiología**

Existen múltiples causas de anemia, siendo la más frecuente la deficiencia de hierro, elemento fundamental sin el cual no se puede fabricar la hemoglobina.

Ante un caso de anemia la cantidad de hemoglobina, hematocrito (porcentaje de eritrocitos en un volumen de sangre determinado) y la cuenta de glóbulos rojos, muestran valores menores de lo normal. Sin embargo, existen casos como en el embarazo, en el que debido al incremento en el volumen plasmático tanto la cuenta de hematíes como la hemoglobina y de hematocrito son menores a los valores de la referencia debido a la hipovolemia y dilución de la sangre, sin que necesariamente los valores totales globales sean menores.<sup>39</sup>

De acuerdo al tipo y la gravedad de la anemia pueden observarse diferentes manifestaciones en el organismo. En ocasiones no se presentan grandes cambios, sobre todo si la falta de hemoglobina no es tan grave o si el déficit de esta sustancia se ha instalado de manera lenta, lo que permite una adaptación de los tejidos a la deficiencia de oxígeno; sin embargo, en cuadros agudos como hemorragias en donde la pérdida de sangre es abundante y súbita, o bien crónicos pero graves, pueden presentarse una serie de manifestaciones sistémicas conocidas como síndrome anémico, que es el reflejo de la instalación de mecanismos de compensación ante la hipoxia. En su fisiopatología participa el incremento en la capacidad de la hemoglobina de ceder oxígeno a los tejidos, que ocurre siempre ante la hipoxia y el descenso en el PH. También se presenta una redistribución sanguínea, ya que algunos órganos como el cerebro y el corazón, que requieren de una buena oxigenación se ven beneficiados con un mayor flujo de sangre, en piel,

mucosa y riñones, como en otros estados de alarma, reciben menor cantidad de sangre.

Otro cambio importante es el aumento en el gasto cardiaco, que se observa en especial con valores de hemoglobina de 7.5 g/ dl de sangre; sin embargo, pacientes con anemia grave podrían desarrollar insuficiencia cardiaca e infarto al miocardio, en particular con aquellos con obstrucciones coronarias fijas o enfermedades cardiacas preexistentes. Un mecanismo de compensación que es muy importante en el síndrome anémico es el aumento en la producción y liberación de eritrocitos a la circulación.<sup>7</sup>

La deficiencia de hierro produce una forma de anemia microcítica e hipocrómica que suele tener su origen en una dieta carente de este mineral que es necesario para la producción de hemoglobina o deberse al aumento en las necesidades del mismo durante el crecimiento y desarrollo, generarse por un problema de absorción de hierro en el tubo digestivo o por un alto consumo de té, huevos o cereales y bajo en carnes rojas y pescado.

Los principales factores de riesgo son:

- Bajo aporte de hierro
- Perdidas sanguíneas crónicas a diferentes niveles
- Mala absorción y periodos en que las necesidades de hierro son especialmente altas.<sup>39</sup>

## **8.2 Epidemiología**

A partir del año 2002 la anemia fue considerada a nivel mundial como uno de los mayores factores contribuyentes de la carga global de enfermedades.<sup>40</sup>

Generalmente se asume que el 50 % de los casos de anemia son debidos a deficiencia de hierro, pero la proporción puede variar de acuerdo a los grupos de población y diferentes áreas de acuerdo a las condiciones locales. Es un problema de salud pública que afecta a países desarrollados y subdesarrollados con

consecuencias severas tanto para la salud como para el desarrollo social y económico.

La anemia ferropénica constituye la carencia nutricional más frecuente en el mundo y en México no es la excepción. La población más vulnerable son niños, adolescentes y mujeres en edad reproductiva (particularmente las embarazadas) de acuerdo con las publicaciones de la OMS en el 2008.<sup>41</sup>

### **8.3 Prevalencia**

En México se realizó la primera Encuesta Nacional de Salud en 1986 como parte de la implementación de un Sistema Nacional de Encuestas de Salud, que incluye una serie de estudios poblacionales complementarios con objetivos específicos. De esta primera encuesta a la fecha, se han realizado al menos 23 encuestas nacionales.

En nuestro país los datos más recientes de la prevalencia de anemia ferropénica provienen de las últimas 3 encuestas nacionales de nutrición, llevadas a cabo en 1999 ,2006 y 2012.

El 18 de junio de 2018 dio inicio la capacitación de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) y termina el 28 de diciembre de 2018, bajo la coordinación del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y por primera vez el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). En este proyecto participan la Secretaría Salud y la Administración del Patrimonio de la Beneficencia Pública.

Estas encuestas se realizan con el propósito de actualizar el panorama de frecuencia, distribución y tendencias de indicadores selectos sobre condiciones de salud y nutrición, incluyendo deficiencias nutricionales, indicadores de sobrepeso y obesidad, enfermedades, tanto agudas como crónicas, lesiones y discapacidad, así como factores de riesgo conocidos de estas condiciones, en el ámbito nacional, regional, por entidad federativa y para zonas urbanas y rurales.<sup>42</sup>

Aunque en el 2013 El fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), la EGAP Gobierno y Política Pública del Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM) y la Cámara de Diputados a través de la Comisión de Desarrollo Social, presentaron el Ranking Nacional de Nutrición Infantil (RANNI), con el objetivo de ofrecer una herramienta-resumen que a partir de la información de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (ENSANUT).

Entre los hallazgos que se dieron a conocer en la Presentación del RANNI fueron:

- a) Las prevalencias mundiales de desnutrición crónica van a la baja. No obstante, en México 11 estados incrementaron su prevalencia en los últimos 6 años.
- b) En 19 estados del país siguen teniendo una prevalencia de desnutrición crónica en menores de 5 años de 2 dígitos, mientras que lo esperado para una población sana es del 2.5%
- c) La prevalencia de Anemia en México es mayor que la prevalencia de África.
- d) El promedio nacional de lactancia materna exclusiva en México disminuyó en 7.9 puntos porcentuales en un periodo de 6 años (2006-2012) y en el medio rural ésta disminución fue cercana a la mitad, reduciéndose 18.4 puntos porcentuales de 36.9% a 18.5%.

En los resultados que obtuvieron en 1999, el 2006 y el 2012 existieron diferentes mejoras para poder obtener un resultado más certero, mediante una muestra de sangre capilar del dedo anular, analizando la concentración de hemoglobina (Hb) en un fotómetro portátil. Los criterios de corte para el diagnóstico de anemia fueron los propuestos por la OMS.

A pesar de que existe una disminución en niños, adolescentes mujeres embarazadas o no, de un 3 % entre cada encuesta que se realiza cada 6 años, es un problema que aún es latente y no se ha dado el suficiente manejo para poder resolverlo.

Hay muchos factores que influyen, pero hay uno que es determinante: la alimentación y el acceso a recursos más fácilmente, en la población rural podemos ver que hay un ligero incremento en lugar de una baja, esto debe a las condiciones en las que viven sus pobladores.<sup>43</sup>

### **Nivel o valores en niños y adultos**

La OMS ha establecido los rangos de referencia normales dependiendo de la edad y sexo. De acuerdo a estos criterios la anemia está presente cuando la hemoglobina se encuentra por debajo de 13.5 g/L de los hombres y 12 g/L en las mujeres. Esta regla no aplica para niños ni para mujeres embarazadas por los cuales existen sus propias tablas de límites de concentración de hemoglobina.

La anemia por deficiencia de hierro gestacional se ha asociado con un mayor riesgo de bajo peso al nacer y prematuridad, que puede interferir con el desarrollo cognitivo y motor del niño y hacer que el bebé sea más propenso a la futura deficiencia de hierro. A continuación, se muestran los valores de hemoglobina en niños y adolescentes <sup>41</sup> (tabla 2):

**Tabla 2 Valores promedio de hemoglobina.**

<b>Recién Nacidos</b>		
<b>Edad</b>	<b>Peso al nacimiento &gt; 2000 g</b>	
<b>Nacimiento</b>	16.5 (13.5)	
<b>24 horas</b>	19.3 (14.9)	
<b>2 semanas</b>	16.6(13.4)	
<b>1 mes</b>	13.9(10.0)	
<b>2 meses</b>	11.2 (9.4)	
<b>3 meses</b>	11.5 (9.5)	
<b>Infancia y adolescencia</b>		
<b>Edad</b>	<b>Hemoglobina(g /gL)</b>	<b>Hematocrito (%)</b>
<b>6 meses</b>	11.5 (9.5)	35 (29)
<b>12 meses</b>	11.7(10.0)	36(31)
<b>1 a 2 años</b>	12.0 (10.5)	36(33)
<b>2 a 6 años</b>	12.5(11.5)	37 (34)
<b>6 a 12 años</b>	13.5(11.5)	40(35)
<b>12 a 18 años – Mujeres</b>	14.0 (12.0)	41(36)
<b>12 a 18 años – Hombres</b>	14.5 (13.0)	43(37)

Generalmente los requerimientos de hierro son mayores que los ingresos en dos etapas del ciclo vital: en los primeros 6- 18 meses de vida post natal y durante la adolescencia principalmente en las mujeres debido al inicio de la menstruación.

La deficiencia de hierro en el primer año de vida se presenta en un punto en que ocurre un rápido desarrollo neuronal y las alteraciones morfológicas, bioquímicas o bioenergéticas del sistema nervioso central pueden influenciar el funcionamiento futuro. Las estructuras cerebrales pueden llegar a ser anormales debido a la deficiencia de hierro tanto en útero como en la vida post natal debido a que el hierro es esencial para una neurogénesis y diferenciación apropiadas de ciertas células y regiones cerebrales.

Durante el embarazo, el hierro es transportado activamente por medio de la circulación materno-fetal. Este transporte es necesario para una mayor producción de eritrocitos, que compensen al ambiente intrauterino relativamente hipóxico y proporcione el oxígeno suficiente para el desarrollo del producto. El transporte adecuado de hierro a través de la placenta, asegura que los niños nacidos a término y con peso adecuado tengan concentraciones de hierro total altas, tanto en la circulación como en las reservas al momento del nacimiento .<sup>44</sup>

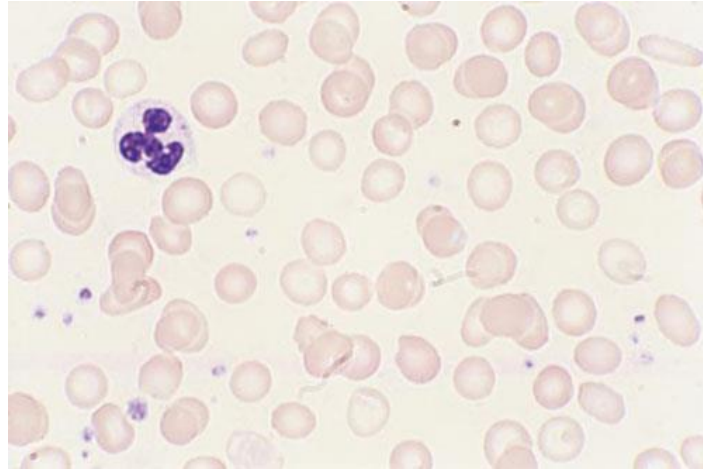
### **8.4 Fisiopatología**

El cuadro clínico de la anemia es un reflejo del grado de hipoxia hística, la causa y la patogenia de la misma. La capacidad reducida del transporte de oxígeno moviliza los mecanismos fisiológicos compensadores diseñados para prevenir o aminorar los efectos de la anoxia hística.

Aunque los glóbulos rojos también transportan el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y distribuyen óxido nítrico en el organismo, estos dos últimos factores no parecen estar afectados en el paciente anémico, en el que permanecen normales. La hipoxia hística ocurre cuando la presión de oxígeno en los capilares es demasiado baja para proporcionar suficiente oxígeno para las necesidades metabólicas de las células.<sup>3</sup>

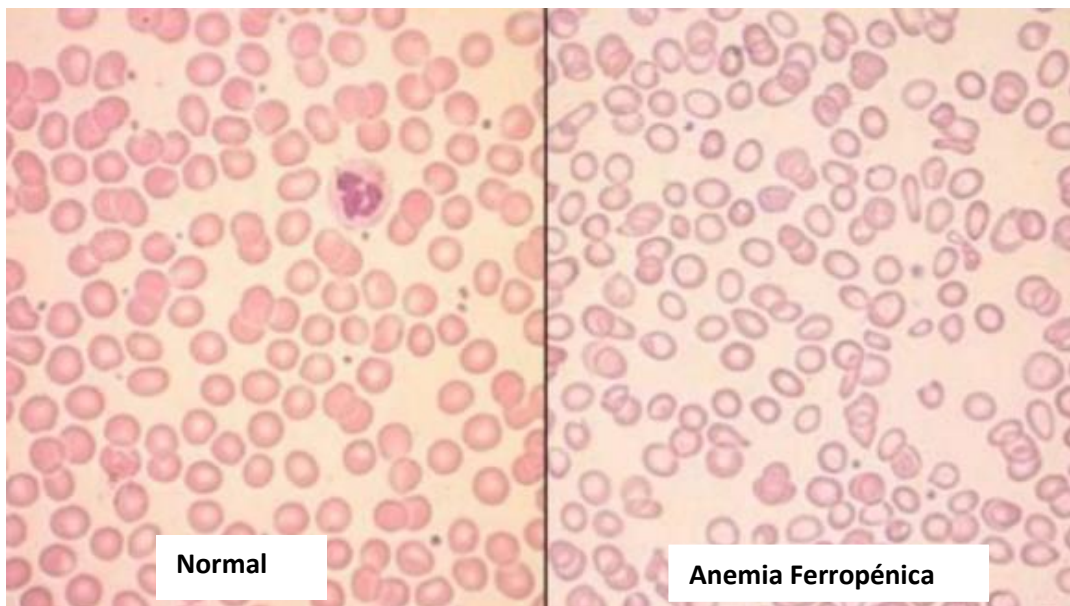
Figura 38





**Figura 38 Micrografía de un frotis sanguíneo con los eritrocitos afectados por la falta de hemoglobina.<sup>45</sup>**

En un individuo sano, la masa de eritrocitos debe proporcionar a los tejidos 250 ml/O<sub>2</sub> /min. Debido a que se pueden transportar 200 ml de O<sub>2</sub> por cada litro de sangre, y a que el gasto cardíaco en un adulto de 70 kg es de 5000 ml/min, 1000 ml/min están disponibles para los tejidos, es decir, hay una reserva fisiológica adicional a las necesidades basales de 750 ml/min.<sup>11</sup> Figura 39



**Figura 39 Se observa la diferencia de eritrocitos en una persona sana y otra con anemia ferropénica.<sup>46</sup>**

Hay diversos mecanismos compensadores que se ponen en marcha en el paciente anémico, entre ellos una disminución del consumo de oxígeno por cambios metabólicos (efecto Pasteur), lo que puede no suceder en pacientes con cáncer (efecto Warburg); la reducción de la afinidad que tiene la hemoglobina por el oxígeno, manifestado por la desviación a la derecha de la curva de disociación del oxígeno de la hemoglobina; el incremento en el riego tisular por cambios en la actividad vasomotora y la angiogénesis; un aumento en el gasto cardiaco, el cual en una persona previamente sana no se incrementa hasta que la hemoglobina cae por debajo de los 7 g/dl; aumento en la función pulmonar; producción aumentada de eritrocitos, al doble o triple en los cuadros de hemorragia aguda, y de cuatro a seis veces y en ocasiones hasta en 10 veces, en los casos crónicos; este último efecto es mediado por el aumento en la eritropoyetina, hormona cuya síntesis es inversamente proporcional a la concentración de hemoglobina.

La anemia se presenta por diversas causas o mecanismos, en la que el común denominador es la falta de eritrocitos circulantes, lo que se debe a uno de tres factores:

- Deficiente producción.
- Destrucción (hemólisis) o pérdida de sangre.
- Combinación de los factores anteriores.

La falta de eritrocitos circulantes impide la entrega suficiente de oxígeno a los tejidos, lo que ocasiona debilidad, cefalea, mareos, astenia, palpitaciones, taquicardia y palidez; en casos graves, el paciente presenta lipotimia, estado de choque, hipotensión, angina de pecho e insuficiencia cardiaca.<sup>3</sup>

El hierro es crucial para las funciones celulares, incluida la respiración, el transporte de oxígeno, la síntesis de ADN y la energía. La transferencia de electrones con hierro actuando como un donante de electrones en el estado ferroso y un aceptor en el estado férrico. Sin embargo, el exceso de hierro es tóxico. Para asegurar los requerimientos de hierro, aunque se evita la toxicidad existe un sistema

homeostático bien regulado funciona para mantener niveles dentro de los rangos normales.

El hierro se absorbe en la primera parte del intestino delgado por transporte activo y su absorción es más fácil en estado ferroso ( $\text{Fe}^{++}$ ) que férrico ( $\text{Fe}^{+++}$ , forma oxidada) y también se absorbe mejor en estado hemínico (formando parte de grupos hemo) que no hemínicos.

En el transporte activo participa una proteína transportadora, la ferroportina. El transporte activo se produce en dos etapas: en primer lugar, de la luz intestinal a la mucosa intestinal y en la segunda etapa desde el interior de esas células hasta el plasma. Este hierro absorbido o el hierro liberado por la destrucción de los glóbulos rojos en el plasma nunca está libre, sino que se combina con una  $\beta$ -globulina que es la apotransferrina, formando un compuesto con el hierro llamado transferrina. Esta transferrina lleva al hierro hacia la médula ósea (los eritroblastos) y lleva el exceso a los lugares de depósito.

Se puede depositar en todas las células, pero especialmente en las hepáticas, de hecho, es el lugar donde se almacenan el 60% de mismo en exceso. Al llegar al hígado se libera de la apotransferrina y se combina con otra proteína que es la apoferritina, formando un compuesto que es la ferritina, que es el Fe en depósito. Esta ferritina cede la cantidad de hierro necesaria para su uso. También puede almacenarse de una forma mucho más insoluble, llamada hemosidenina, que forma grandes acúmulos en las células. Este tipo de almacenamiento solo ocurre cuando la cantidad de Fe en el organismo es superior al que puede contener la apoferritina.

La transferrina tiene la capacidad de transportar el Fe al eritroblasto. En los eritroblastos la transferrina se fija a los receptores de membrana y la ingiere por endocitosis junto con el hierro que lleva. De esta manera llega hasta las mitocondrias y a nivel mitocondrial se descarga, es ahí donde va a ser utilizado para la síntesis de grupos hemo. Por lo tanto, queda libre la apotransferrina que sale de nuevo al plasma por exocitosis.<sup>39</sup>

## 8.5 Diagnóstico

Para poder hacer una determinación del tipo de anemia es necesario observar la sintomatología del paciente como palidez en piel y mucosas, cansancio, disnea y debilidad. La realización de la historia clínica dirigirá la selección de las pruebas complementarias que se requieran.<sup>7</sup> Figura 40



**Figura 40 Signos y síntomas de la anemia ferropénica.<sup>47</sup>**

Se debe enviar una Biometría Hemática para poder visualizar en el microscopio la forma de las células, su maduración y diferenciación y tomando en consideración los valores de los índices globulares o corpusculares, que se calculan al tomar en consideración la cuenta de glóbulos rojos, hemoglobina y de hematocrito. Los índices corpusculares son descritos a continuación (tabla 3):

- **Volumen corpuscular o globular medio (CVM):** Representa el volumen o tamaño de los glóbulos rojos. Es un indicador que permite clasificar a los eritrocitos y, por ende, a las anemias por el tamaño de la célula en macrocíticas, normocíticas y microcíticas. Se expresa el valor en micras cúbicas

- **Hemoglobina corpuscular o globular media (HCM):** Se expresa en picogramos, unidad de peso. Reporta la cantidad de hemoglobina media contenida en cada eritrocito.
- **Concentración media de hemoglobina corpuscular o globular (CMHC):** Es el porcentaje de hemoglobina contenida en el glóbulo rojo, por lo que este índice se relaciona de manera directa con el tamaño del eritrocito y la cantidad de hemoglobina. La CMHC y la HCM permiten clasificar a los eritrocitos como normocrómicos (de color normal y dentro de rangos de normalidad) o hipocrómicos (eritrocitos pálidos debido al menor porcentaje de hemoglobina).<sup>7</sup>

Tabla 3 Elementos de la biometría hemática que determina anemia.

Niveles	Hombres	Mujeres
Hemoglobina (G/100 $cm^3$ De Sangre)	Normal: 13.5 A 17.5 Anemia: <13.5	Normal: 12 A 16 Anemia: <12
Hematocrito (%)	Normal: 40-52 Anemia:<40	Normal:36 A 48 Anemia:<36
Eritrocitos (Millones / $mm^3$ De Sangre)	Normal: 4.5 A 6 Anemia:<4.5	Normal: 4 A 5.4 Anemia:<4.0
VCM (81 A 99 $m^3$ )	↑ Anemia Microcítica	↓ Anemia Macrocítica
HCM (30 ±3 Pg)	↓ Anemia Hipocrómica	
CMHC (30 A 36%)	↓ Anemia Hipocrómica	
Reticulocitos	Normal: 20000 A 100000 Se Incrementan Los Valores Normales En Pacientes Que Han Sufrido Anemia Por Hemorragia.	
Porcentaje De Reticulocitos /Cuenta De Eritrocitos	Normal: 0.5 % A 1.5% El Porcentaje Se Incrementa En Situaciones De Alarma Y Hemorragias.	

## 8.6 Tratamiento

Una vez hecho el diagnóstico de anemia ferropénica y establecida su causa, se procederá a la corrección de esta y al tratamiento de la anemia propiamente dicha. Si la anemia es muy intensa, a veces se decide iniciar el tratamiento con una transfusión, pero esto no es necesario en la mayoría de los casos. Sólo será preciso dar hierro para que la médula ósea se recupere. Existen suplementos de hierro para ser administrados vía oral e intravenosa. Habitualmente se prefiere la ferroterapia por vía oral, habiendo en el mercado distintos preparados.<sup>48</sup>

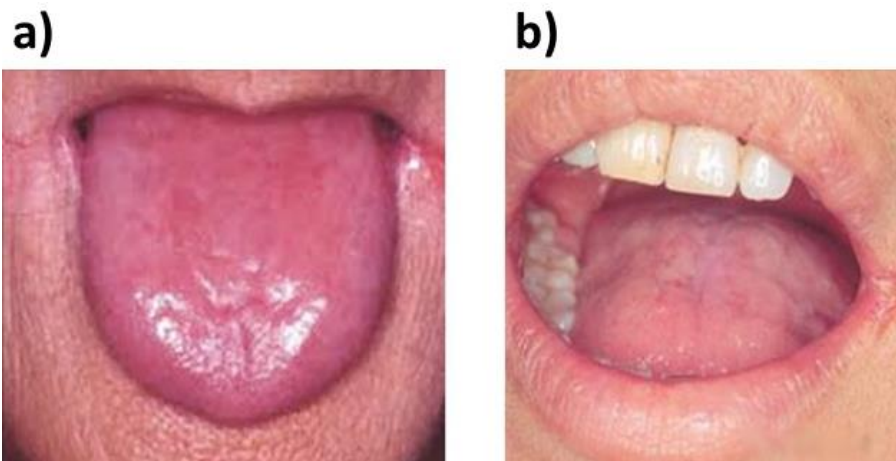
Las sales ferrosas son las más baratas y efectivas, aunque algunas personas las toleran mal. Otros preparados (sales férricas, compuestos de ferritina) son en general mejor toleradas, aunque se absorben menos. Cuando se ingiere, el hierro es absorbido principalmente en las primeras porciones del intestino delgado (duodeno y yeyuno). Aunque el tratamiento puede iniciarse tomando la medicación con las comidas, para una absorción máxima debe tomarse, si se puede, por lo menos una hora separado de las comidas y dos horas de los antiácidos. La toma junto con vitamina C, como la contenida en el zumo de naranja, aumenta su absorción. El té, el café, los cereales, los antiácidos y las dietas con mucha fibra pueden disminuir la absorción de hierro. Es preciso saber que los preparados de hierro tiñen las heces de grisáceas.<sup>7</sup>

## CAPÍTULO 9. MANEJO ODONTOLÓGICO

En la consulta odontológica es común enfrentarnos a pacientes con anemia ferropénica. Se debe tener en consideración la historia clínica y la etiología, así como la gravedad de la misma, por ello se requiere de interconsulta con un médico general antes de la realización de cualquier tratamiento.

La falta de oxigenación a los tejidos pudiera influir en una inadecuada respuesta ante los procesos infecciosos y ante la falta de energía necesaria para las células que participan en la respuesta inflamatoria e inmunitaria.<sup>49</sup>

Se debe reconocer la palidez en piel, conjuntiva y mucosas, en la lengua se atrofian las papilas linguales, estos cambios inician en el tercio anterior y los bordes laterales de la lengua y nos puede dar la apariencia de una lengua lisa, también el epitelio bucal se torna susceptible a traumatismos y úlceras con facilidad, las cuales son dolorosas y las zonas de atrofia provocan ardor.<sup>7</sup> Figura 41.



**Figura 41 a) Atrofia de las papilas linguales dando como resultado lengua lisa b) Queilitis angular a causa de la anemia ferropénica.<sup>50</sup>**

En este tipo de anemia, los pacientes con gravedad se puede producir queilitis angular sobre todo en pacientes que han perdido la dimensión vertical o usan prótesis totales. En las fisuras de esta lesión se puede identificar a la *Candida*

## **EL TEJIDO HEMATOPOYÉTICO, DESARROLLO DE ANEMIA FERROPÉNICA.**

*albicans*. Cuando las cifras de hemoglobina son un 20% menor a lo normal se puede presentar parestesia, ataxia, cambios en las uñas, glositis y glosopirosis, riesgo de ulceración de los tejidos y disfagia.

Para cualquier tratamiento se requiere primero la interconsulta con el médico y se realizaran procedimientos que no requieran cirugía, de ser necesario entonces se remitirá a un tratamiento hospitalario.

Se debe tener una excelente higiene dental, se pueden usar enjuagues con sustancias antibacterianas como clorhexidina y evitar enjuagues con alcohol.<sup>11</sup>



## **CONCLUSIONES**

- La alteración de la estructura morfológica del eritrocito afecta su funcionamiento y genera una condición patológica.
- Una baja en la concentración de eritrocitos hace se disminuya la cantidad de hemoglobina y da como resultado una alteración en el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los tejidos.
- La sangre es fundamental para el organismo debido a las funciones que realiza de nutrición y distribución de diversos elementos a través del sistema circulatorio.
- La alteración en la morfología de los eritrocitos afectará su función lo cual provocará una enfermedad como anemia.
- La anemia ferropénica es la anemia más frecuente a nivel mundial.
- La anemia ferropénica es una condición que se desarrolla de acuerdo a los factores a los que se está expuesto, por lo que no distingue edad, grupo étnico o estrato social.
- En niños, adolescentes y mujeres en edad reproductiva, en especial a mujeres embarazadas, la prevalencia de la anemia ferropénica es mayor.
- La anemia ferropénica es una condición que afecta gravemente a nuestro país y las medidas son insuficientes hasta la actualidad por la diferencia en los estratos sociales, el acceso a recursos y sobre todo la atención médica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Góngora-Biachi R. A. La sangre en la historia de la humanidad. Historia de la Medicina. Rev. Biomed. 2005; 16(4): 281-288.
2. Félix Sánchez O. Elementos sanguíneos. Curiosidades en medicina. Rev. Méd. Rosario. 2013; 79: 47-48.
3. Jaime Pérez J.C., Gómez Almaguer D. Breve historia de la hematología I: las anemias. 4ª Ed Madrid: McGraw-Hill. Interamericana; 2016, p. 5-13.
4. Gartner, L. P. Tejido hematopoyético. En: Gartner, L. P. Texto de histología: atlas a color. 4ª Ed. Barcelona : Elsevier ; 2017: 251-286.
5. Ross M. H., Pawlina W. Tejido Hematopoyético. Histología: texto y atlas. 7ª Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015: 291-327.
6. Bermúdez J.A. INTEF: Banco de imágenes y sonidos.  
Imagen disponible en: <http://recursostic.educacion.es/bancoimagenes/web/> [Citado: 06 -10-18] y modificada.
7. Castellanos Suarez J.L. Medicina en odontología: manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 3ª Ed. México: El manual moderno; 2015, p. 217-229.
8. DeLong L., Burkhart N. Patología oral y general en odontología. 2ª Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
9. Stevens A. Histología básica : atlas y texto en color. 4ª Ed. Madrid : Elsevier; 2003.
10. Vega C. Tejido Hematopoyético. Ponce Bravo S. Histología básica: fundamentos de biología celular y del desarrollo humano. 1ª Ed. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana; 2016, p.321-348.
11. Montalvo Arenas C. E. Tejido sanguíneo y hematopoyesis. Departamento de biología celular y tisular biología celular e histología médica UNAM [Internet] 2018 [Citado :06/octubre/2018]  
Disponible en: <http://bct.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2018/08/Tejido-sanguineo.pdf>
12. Sadler, T. W. Embriología médica : Langman. 13ª Ed. Barcelona : Wolters Kluwer; 2016, p. 79-81.
13. López Moratalla N. Ponencia: Comunicación Materno Filial. [Internet] 2009 [consultado :23-09-2018]  
Disponible: [http://www.prolifeworldcongress.org/zaragoza2009/ponencias/Natalia\\_Lopez\\_Moratalla\\_-\\_Comunicacion\\_Materno\\_Filial.pdf](http://www.prolifeworldcongress.org/zaragoza2009/ponencias/Natalia_Lopez_Moratalla_-_Comunicacion_Materno_Filial.pdf)

14. Paniagua R., Nistal M., Pilar Sesma, Alvarez-Uría M., Fraile B., Anadon R., Jose Saéz F. : Biología celular y molecular, 4°. Mc GrawHill Education. 2017.

15. Ciencias de Joselep. Imagen disponible en : <http://cienciasdejoseleg.blogspot.com/2017/04/13-hematopoyesis-el-nacimiento-de-la.html>. [Citado:06-10-2018] y modificada.

16. Clark Brelje T, Sorenson R.L. , Histology Guide. Virtually Histology Laboratory Imagen disponible en: <http://www.histologyguide.com/EM-view/EM-206-red-blood-cells/08-photo-1.html?x=0&y=0&z=-1&page=1>. [Consultado:9 -octubre-2018] y modificada.

17. López Moratalla N. Ponencia: Comunicación Materno Filial. Imagen disponible en: [http://www.prolifeworldcongress.org/zaragoza2009/ponencias/Natalia\\_Lopez\\_Moratalla\\_-\\_Comunicacion\\_Materno\\_Filial.pdf](http://www.prolifeworldcongress.org/zaragoza2009/ponencias/Natalia_Lopez_Moratalla_-_Comunicacion_Materno_Filial.pdf) [consultado :23-Oct-2018] y modificada.

18. Sangre. Microenfoque. Imagen disponible en: <http://www.microenfoque.com/atlas-de-histologia/sangre/> [Consultado:9-oct-2018] y modificada.

19. King M.W. The medical biochemistry page.org, LLC. Imagen disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/growth-factors-sp.php> [Citado:06-10-2018] y modificada.

20. Diferenciación de las células sanguíneas. Imagen disponible en: <https://sites.google.com/site/2ayzulema/diferenciacion-de-las-celulas-sanguineas> [Citado:06-10-2018] y modificada.

21. Laguna desing. Fineart America. Imagen disponible en: <https://fineartamerica.com/featured/erythropoietin-hormone-molecule-laguna-design.html> [Citado:06-10-2018] y modificada.

22. Trica. Imagen disponible en: <http://frantricarico.blogspot.com/2013/09/tarea-n-15-celulas-totipotenciales.html> [Citado:06-10-2018] y modificada.

23. ProntoSALUD. Imagen disponible en: <https://www.prontosalud.blogspot.com/2011/04/japon-crean-ojo-partir-de-celulas.html> [Citado:06-10-2018] y modificada.

24. NIH. Imagen disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/celula-madre-hematopoyetica> [Citado:06-10-2018] y modificada.

25. Yobit.com. Imagen disponible: <https://www.yobioit.com/es/article/26756/que-es-la-eritropoyesis&size=original> [consultado:06-oct-2018] y modificada.

26. Atlas de hematopoyesis. Hematopoyesis. Imagen disponible: <https://hematologia.farmacia.ufg.br/n/69906-hematopoes> [Consultado: 06-oct-2018] y modificada.

27. Public Health Image Library. Imagen Disponible en: <http://contenidos.educarex.es/mci/2006/21/ud5/sangre.htm> [Citado:06-10-2018] y modificada.

28. Sepúlveda Saavedra J. Texto de Atlas de Histología. Biología celular y tisular. 2ª Ed. McGraw-Hill Education. [Internet] 2014 [Citado:06-10-2018]

Disponible en: [https://www.google.com.mx/search?q=membrana+de+eritrocito&rlz=1C1SQJL\\_es\\_MX801MX801&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjg4cfZ2vTdAhUOOK0KHVGeCAQQ\\_AUIDigB&biw=1366&bih=608#imgrc=-hnoRmJh1XGkTM](https://www.google.com.mx/search?q=membrana+de+eritrocito&rlz=1C1SQJL_es_MX801MX801&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjg4cfZ2vTdAhUOOK0KHVGeCAQQ_AUIDigB&biw=1366&bih=608#imgrc=-hnoRmJh1XGkTM)

29. McKenzie S. B. Hematología clínica. 1ª Ed. México, D.F.: Manual Moderno; 1991

30. Merino A. Alteraciones morfológicas de los eritrocitos. SEQC. Ed Cont Lab Clín [Internet] 2014 [Citado:06-10-2018]

Disponible en: <http://www.seqc.es/download/tema/3/2767/346271904/2987076/cms/tema-5-alteraciones-morfologicas-de-los-eritrocitos.pdf/>

31. Hema Urribari C. Determinación de ABO en placa. [Internet] 2016 [Citado:06-10-2018] Disponible en: <http://carloshema.blogspot.com/2016/05/sistema-abo.html>

32. El rincón de la medicina interna. Frotis de sangre periférica. Imagen Disponible en: <https://www.elrincondelamedicinainterna.com/2012/10/frotis-de-sangre-periferica.html> [Consultado: 2106-oct-2018]

33. Biblioteca de hematología. Imagen disponible en: <https://bibliotecadehematologia.wordpress.com/2014/11/09/dacriocitos-celulas-en-lagrima/> [consultado:06-oct-2018] y modificada.

34. Dianocitos. Imagen disponible en: <https://www.mejorconvigor.com/dianocitos/> [Consultado:06-Oct-2018] y modificada.

35. Flickr. Imagen disponible en: <https://www.flickr.com/photos/57338571@N04/5281721235> [Consultado:06-Oct-2018] y modificada.

36. Fichero de Hematología. Células sanguíneas. Imagen disponible en: <http://hematologiapriscilamarroquin.blogspot.com/2014/10/anormalidades-morfologicas-de-los.html> [Consultado:09-Oct-2018] y modificada.

37. Hema Urribari C. Determinación de ABO en placa. Imagen disponible en: <http://carloshema.blogspot.com/2016/05/sistema-abo.html> [Citado:06-10-2018] y modificada.
38. Camaschella C., *New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia*. Blood Rev. 2017;(31) 225–233.
39. Percy L., Mansour D., Fraser I., *Iron deficiency and iron deficiency anaemia in Women*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology .2017;(40) 55-67.
40. Vieth J., *Anemia*. Lane D. Emerg Med Clin N Am.2014;( 32) 613–628
41. Organización Mundial de la Salud. WHO. [Internet] 2008 [Citado:06-10-2018] Disponible en: <http://www.who.int/es>
42. ENSANUT. [Internet] 2016 [Citado:06-10-2018] Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/ensanut2016/index.php>
43. Guía de práctica clínica. CENETEC. [Internet] [Citado:06-10-2018] Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/415\\_IMSS\\_10\\_Anemia\\_def\\_hierro\\_May2a/GRR\\_IMSS\\_415\\_10.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/415_IMSS_10_Anemia_def_hierro_May2a/GRR_IMSS_415_10.pdf)
44. Miranda Costa E., Azevedo J., Martins R., Alves C., Ribeiro C., *Anemia and Dental Caries in Pregnant Women: a Prospective Cohort Study*. Biol Trace Elem Res.2017; 177:241–250.
45. Anemia ferropénica. Imagen disponible en: <https://fatimabranco.com/anemia-ferropenica/> [Citado:06-10-2018] y modificada.
46. Nutrición. Anemia Ferropénica. Imagen disponible en: <http://cerenutri4.blogspot.com/2012/09/anemia-ferropenica-y-osteoporosis.html> [Citado:06-10-2018] y modificada.
47. ECLINPATH. Imagen disponible en: [http://www.eclinpath.com/ngg\\_tag/rbc/](http://www.eclinpath.com/ngg_tag/rbc/) [Citado:06-10-2018] y modificada.
48. Polin V., Coriar R., Perkins G., Dhooge M., Abitbol V., Leblanc S., Prat F., Chaussade S. *Iron deficiency: From diagnosis to treatment*. Digestive and Liver Disease .2013;(5) 803– 809.
49. Wu Y., Wang Y., Chang J., Cheng S., Chen H., Sun A., *Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia*. J Formosan Medical Ass .2014;( 113), 83-87.
50. Ruiz O., Bardales L., Díaz D., Galarza C., Delgado C., Castillo O., Marangoni M., Montenegro C. *Alteraciones dermatológicas en pacientes con anemias carenciales*. An Fac Med Li 2006; 67(1) 21-22.