



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Análisis de frotis de sangre periférica de algunas
enfermedades hematológicas y no hematológicas, como
técnica de orientación diagnóstica**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

PRESENTA:

Abigail Tavira Valenzuela

ASESOR DE TESIS:

M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis.

Análisis de frotis de sangre periférica de algunas enfermedades hematológicas y no hematológicas, como técnica de orientación diagnóstica.

Que presenta la pasante: **Abigail Tavira Valenzuela**

Con número de cuenta: **310316174** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Marzo de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	
VOCAL	M. en C. Gloria Leticia Arellano Martínez	
SECRETARIO	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	
1er. SUPLENTE	M. en C. Betsabé Rodríguez Pérez	
2do. SUPLENTE	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

Agradecimientos

A mis padres por brindarme todo su apoyo y esfuerzo para lograr este tan hermoso sueño.

A mi asesora, M. en C. Idalia C. Avila Miyazawa, por su amistad, gran apoyo, y dedicarme su tiempo, orientación y atención a mis consultas. Siempre estaré agradecida por otorgarme la confianza de participar en su equipo de trabajo.

A las profesoras de LEyCAC, por su amistad y el gran equipo de trabajo que se ha formado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme crecer en sus aulas profesional y personalmente; a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y a todos sus profesores, por todos los conocimientos compartidos y brindarme las herramientas para enfrentarme al mundo laboral.

¡Por mi raza, hablará el espíritu!

Dedicatorias

*A mis padres, **Jaime** y **Lupita**, que, con su apoyo, valores, consejos y sobre todo su amor, he llegado hasta aquí, finalmente hemos logrado este tan esperado sueño.*

*A mis hermanos **Jaime** y **David**, por estar conmigo, apoyarme e impulsarme a ser mejor cada día.*

*A mi abuelito **Salvador** (QEPD), por su amor, confianza, alentarme y darme la fuerza para seguir este campo de estudio. Por siempre estarás en mi corazón.*

*A mis abuelitos **María**, **Elia** y **Sergio**, por sus oraciones, consejos y apoyo incondicional, son uno de los pilares más grandes en mi vida.*

*A mi novio **Jair**, por siempre estar a mi lado, con palabras de aliento, y compartir una de nuestras más grandes metas en la vida. Te amo.*

*A mis grandes amigas **Itzel**, **Yazmin** y **Emma**, que encontrarlas en mi camino fue un maravilloso, atesorado cada uno de los momentos compartidos, siempre las llevaré en mi corazón. Las quiero mucho.*

A cada uno de mis familiares, que creyeron en mí, y que me han acompañado en cada logro a lo largo de este camino.

Índice General

Índice de figuras	iv
Índice de tablas	vii
Abreviaturas	viii
Glosario	xi
Resumen	1
Introducción	2
Justificación	4
1. Generalidades	5
1.1 Órganos hematopoyéticos	5
1.1.1 Hematopoyesis prenatal.	5
1.1.2 Hígado.	6
1.1.3 Bazo.	7
1.1.4 Timo.	9
1.1.5 Ganglios Linfáticos.	10
1.1.6 Médula ósea.	11
1.1.7 Sistema fagocítico-mononuclear.	13
1.2 Células madre hematopoyéticas	14
1.3 Eritropoyesis	17
1.3.1 Señalización Bioquímica.	17
1.3.2 Maduración de células progenitoras de eritrocitos.	18
1.4 Granulopoyesis	21
1.4.1 Señalización Bioquímica.	21
1.4.2 Maduración de células progenitoras de granulocitos.	22
1.5 Linfopoyesis	26
1.5.1 Señalización Bioquímica.	26
1.5.2 Maduración de células progenitoras de linfocitos.	31
1.6 Monopoyesis	32
1.6.1 Señalización Bioquímica.	32
1.6.2 Maduración de células progenitoras de monocitos.	33
1.7 Megacariopoyesis y trombopoyesis	35

1.7.1 Señalización Bioquímica. _____	35
1.7.2 Maduración de células progenitoras de plaquetas. _____	37
2. Características de las patologías _____	39
2.1 Serie eritrocitaria _____	39
2.1.1 Anemia por deficiencia de hierro. _____	40
2.1.2 Anemia Megaloblástica. _____	43
2.1.3 Anemia del hipotiroidismo. _____	47
2.1.4 Anemia drepanocítica. _____	48
2.2 Serie Leucocitaria _____	51
2.2.1 Infección por citomegalovirus. _____	51
2.2.2 Leucemia Mieloide Crónica. _____	52
2.2.3 Leucemia Linfocítica Crónica. _____	54
2.2.4 Tricoleucemia. _____	55
2.2.5 Leucemia de Células Plasmáticas. _____	57
2.2.6 Linfoma linfoplasmocítico / Macroglobulinemia de Waldenström. _____	58
2.3 Serie Plaquetaria _____	60
2.3.1 Enfermedad de May-Hegglin. _____	60
2.4 Síndromes Mielodisplásicos/Mieloproliferativos _____	61
2.4.1 Leucemia Mielomonocítica Crónica. _____	61
Objetivos _____	63
3. Metodología _____	64
3.1 Análisis semicuantitativo _____	64
3.2 Análisis cualitativo _____	65
3.3 Obtención de microfotografías _____	67
4. Resultados _____	69
4.1 Anemia por deficiencia de hierro. _____	69
4.2 Anemia megaloblástica _____	72
4.3 Anemia drepanocítica _____	75
4.4 Anemia del hipotiroidismo _____	78
4.5 Infección por Citomegalovirus. _____	80
4.6 Leucemia Mieloide Crónica _____	82
4.7 Tricoleucemia _____	86

4.8 Leucemia Linfoide Crónica B	89
4.9 Leucemia de Células Plasmáticas	92
4.10 Linfoma Linfoplasmocítico	94
4.11 Enfermedad de May Hegglin	97
4.12 Leucemia Mielomonocítica Crónica	99
5. Discusión de resultados	103
6. Conclusiones	111
7. Referencias	112
Anexo 1	117
Anexo 2	129
Anexo 3	130

Índice de figuras

Figura 1.1 Esquema de la circulación sanguínea en el hígado. _____	7
Figura 1.2 Estructura del Bazo. _____	8
Figura 1.3 Estructura de un lobulillo tímico. _____	9
Figura 1.4 Estructura general de un ganglio linfático. _____	10
Figura 1.5 Esquema de la circulación medular. _____	12
Figura 1.6 Diagrama de la hematopoyesis. _____	16
Figura 2.1 Absorción y metabolismo de hierro. _____	42
Figura 2.2 Interacción metabólica de la vitamina B12 y folato. _____	46
Figura 2.3 Estructura del cromosoma Filadelfia. _____	52
Figura 3.1 Patrón de serpentina o guarda griega para realizar un recuento diferencial de leucocitos _____	65
Figura 4.1 Leptocitos. _____	70
Figura 4.2 Monocito Vacuolado. _____	71
Figura 4.3 Anulocito con plaqueta sobrepuesta. _____	71
Figura 4.4 Neutrófilo en banda con núcleo en forma de “S”. _____	71
Figura 4.5 Neutrófilo segmentado, rodeado de Leptocitos. _____	71
Figura 4.6 Vista panorámica de un frotis sanguíneo de anemia por deficiencia de hierro. _____	72
Figura 4.7 Neutrófilo hipersegmentado. _____	73
Figura 4.8 Eritroblasto policromatófilo. _____	74
Figura 4.9 Metamielocito. _____	74
Figura 4.10 Neutrófilo segmentado con 5 lobulaciones. _____	74
Figura 4.11 Macrocito con cuerpo de Howell Jolly. _____	74
Figura 4.12 Drepanocitos. _____	76
Figura 4.13 Eritrocito con un cuerpo de Howell-Jolly. _____	76
Figura 4.14 Anisocitosis plaquetaria. _____	77
Figura 4.15 Célula con gránulos eosinófilos. _____	77
Figura 4.16 Eritroblasto ortocromático. _____	77
Figura 4.17 Drepanocito. _____	77
Figura 4.18 Monocito vacuolado. _____	78

Figura 4.19 Linfocito grande.	79
Figura 4.20 Acantocito.	79
Figura 4.21 Anisocitosis eritrocitaria.	79
Figura 4.22 Macropolicito.	79
Figura 4.23 Vista de poiquilocitos en frotis de anemia del hipotiroidismo.	80
Figura 4.24 Linfocito reactivo.	81
Figura 4.25 Serie eritrocitaria en frotis de sangre periférica en una infección con CMV.	82
Figura 4.26 Linfocito reactivo y monocito.	82
Figura 4.27 Promielocito.	83
Figura 4.28 Mielocito eosinófilo.	84
Figura 4.29 Mieloblasto.	84
Figura 4.30 Punteado basófilo y basofilia difusa en eritrocitos.	84
Figura 4.31 Plaqueta gigante.	84
Figura 4.32 Eritroblasto policromatófilo.	85
Figura 4.33 Vista de un campo en un frotis de sangre periférica de LMC.	85
Figura 4.34 Tricoleucocito.	87
Figura 4.35 Tricoleucocito.	88
Figura 4.36 Plaqueta gigante.	88
Figura 4.37 Linfocito.	88
Figura 4.38 Tricoleucocito.	88
Figura 4.39 Prolinfocito.	90
Figura 4.40 Linfocitos y Prolinfocito.	90
Figura 4.41 Linfocitos.	91
Figura 4.42 Vista panorámica de un frotis de sangre periférica de LLC-B.	91
Figura 4.43 Célula plasmática.	93
Figura 4.44 Célula plasmática.	93
Figura 4.45 Neutrófilo segmentado y célula plasmática.	93
Figura 4.46 Célula plasmática.	93
Figura 4.47 Pilas de moneda y punteado basófilo.	95
Figura 4.48 Pilas de moneda y punteado basófilo.	95
Figura 4.49 Pilas de moneda.	96

Figura 4.50 Linfoplasmodio.	96
Figura 4.51 Inclusiones proteicas en linfocitos en Médula Ósea.	96
Figura 4.52 Agregado plaquetario y aglutinación	96
Figura 4.53 Neutrófilo hipolobulado y plaqueta gigante.	98
Figura 4.54 Neutrófilo con anomalía de Pelger Hüet.	98
Figura 4.55 Neutrófilo hipogranular bilobulado.	98
Figura 4.56 Neutrófilos hipolobulados con cuerpos de Döhle.	98
Figura 4.57 Neutrófilo en banda y plaqueta gigante.	100
Figura 4.58 Eosinófilo con displasia granular.	101
Figura 4.59 Neutrófilo segmentado con resto nuclear.	101
Figura 4.60 Monocito.	101
Figura 4.61 Monocito.	101
Figura 4.62 Vista panorámica en frotis sanguíneo de LMMC.	102

Índice de tablas

Tabla 1.1 Características morfológicas de las células progenitoras de los eritrocitos.	19
Tabla 1.2 Características morfológicas de las células progenitoras de los granulocitos.	22
Tabla 1.3 Características morfológicas de las células progenitoras de los linfocitos.	31
Tabla 1.4 Características morfológicas de las células progenitoras de los monocitos.	33
Tabla 1.5 Características morfológicas de las células progenitoras de las plaquetas.	37
Tabla 4.1 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de Anemia por deficiencia de hierro. ..	69
Tabla 4.2 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de Anemia Megaloblástica.	73
Tabla 4.3 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de anemia drepanocítica	75
Tabla 4.4 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de Anemia del hipotiroidismo.	78
Tabla 4.5 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de Infección por Citomegalovirus humano.	81
Tabla 4.6 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LMC.	82
Tabla 4.7 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de Tricoleucemia. 86	
Tabla 4.8 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LLC-B.	89
Tabla 4.9 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LCP.....	92
Tabla 4.10 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de Linfoma Linfoplasmocítico.....	94
Tabla 4.11 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de May Hegglin. 97	
Tabla 4.12 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LMMC.....	99

Abreviaturas

AHAI: Anemia hemolítica autoinmune

AINE: Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

BCR: Receptor de linfocitos B

BFU-E: Unidad formadora de brotes eritroides

BFU-Meg: Unidad formadora de brotes megacariocitos

CFU-E: Unidad formadora de colonias de eritrocitos

CFU-G: Unidad formadora de colonias de granulocitos

CFU-GEMM: Unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos

CFU-GM: Unidad formadora de colonias de granulocitos y monocitos

CFU-M: Unidad formadora de colonias de monocitos

CFU-Meg: Unidad Formadora de colonias de megacariocitos

Ckit: Receptor de tirosina cinasa

CLP: Progenitor linfoide común

CMHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular

CMH-CP: Célula madre hematopoyética de corto plazo

CMH-LP: Célula madre hematopoyética de largo plazo

c-mpl: Receptor de la trombopoyetina.

CMVH: Citomegalovirus Humano

DCYTB: Citocromo B duodenal

DHFR: Dihidrofolatoreductasa

DMT: transportador de metales divalentes

DN: Linfocitos doblemente negativos

ELPs: Progenitores linfoides tempranos

EPO: Eritropoyetina

ETP: Progenitores tímicos tempranos

Flt: Receptor de tirosina cinasa

FOG: Cofactor de GATA-1

FPN: Ferroportina

GATA-1: Factor de transcripción implicado en crecimiento celular y cáncer

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto

HbA: Hemoglobina A

HbS: Hemoglobina S

HCM: Hemoglobina corpuscular media

HIF: Factor inducible por hipoxia

HLA: Antígenos leucocitarios humanos

IF: Factor intrínseco

IFN: Interferón

Ig: Inmunoglobulinas

IGF: Factor de crecimiento insulínico

IL: Interleucina

KL: Ligando kit

LCP: Leucemia de células plasmáticas

LMA: Leucemia mieloide aguda

LMPP: Progenitor multipotencial predispuesto al linaje linfoide

LSK: Población celular que carece de expresión de marcadores de linaje definido, pero expresan las moléculas Sca-1 y c-Kit.

M-CSF: Factor estimulante de colonias de monocitos

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

mIgM: Inmunoglobulina M de membrana

MM: Mieloma múltiple

MO: Médula ósea

MW: Macroglobulinemia de Waldenström.

NF-E2: Factor de transcripción involucrado en la regulación de la transcripción de la globina

PF4: Factor plaquetario 4

PO₂: Presión parcial de oxígeno

Pre-TCR: Receptor de prelinfocito T

PU-1: Factor de transcripción indispensable para el desarrollo de las líneas linfoides y mieloide a partir de las células madre hematopoyéticas.

RAG-1: Gen activador de recombinación

Sca-1: Antígeno de las células madre- 1

SCF: Factor de células madres

SP: Sangre Periférica

TCR: Receptor de linfocitos T

TGF: Factor transformador del crecimiento

THF: Tetrahidrofolato

TNF: Factor de necrosis tumoral

TPO: Trombopoyetina

TRAP: Fosfatasa ácida resistente al ácido tartárico

TSH: Tirotropina

VCAM: Molécula de adhesión endotelial

VCM: Volumen corpuscular medio

VDJ: Segmentos génicos que al recombinarse generan un repertorio diverso de receptores de linfocitos T y moléculas de inmunoglobulina

VEB: Virus de Epstein-Barr

VHS: Virus del herpes

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VVZ: Virus de varicela zóster

Glosario

Acantocitos: Células con proyecciones citoplasmáticas de longitud variable, sin palidez central visible.

Ácido pteroilglutámico: Ácido fólico.

Acúfeno: Sensación auditiva no provocada por un sonido exterior.

Adenomegalia: Aumento anormal del tamaño de los ganglios linfáticos y se acompaña de alteración en su consistencia.

Anamnesis: Conjunto de datos que se recogen en la historia clínica de un paciente con un objetivo diagnóstico.

Anergia: Incapacidad de los linfocitos de reaccionar ante la presencia de un antígeno.

Angina: Síndrome caracterizado por accesos súbitos de corta duración con angustia de muerte y dolor violento que desde el esternón se extiende ordinariamente por el hombro, brazo, antebrazo y mano izquierdos.

Antígeno: Molécula, en general una proteína que el sistema inmunitario reconoce como extraña y que con posterioridad induce una respuesta inmunitaria.

Anulocitos: Eritrocito hipocrómico, donde solo se observa la periferia con un poco de hemoglobina, tienen una exagerada palidez central.

Cefalea: Dolor de cabeza.

Cervical: Cada uno de los huesos cortos, articulados entre sí, que forman la columna vertebral.

Citocinas: Polipéptido responsable del crecimiento y la diferenciación de distintos tipos de células.

Claudicación: Síntoma caracterizado por la cojera dolorosa, producida por el acto de andar, que aparece principalmente en la Tromboangeítis obliterante.

Clonal: Es un grupo de células u organismos que son genéticamente idénticos y descienden de un solo progenitor.

Codocitos: Células delgadas que tienen mayor concentración de hemoglobina en el centro

Coiloniquia: Trastorno de las uñas, generalmente de la mano, en la que éstas son anormalmente delgadas, perdiendo su convexidad, pudiendo llegar a ser planas o incluso cóncavas.

Crioglobulinemia: Es la presencia de proteínas anormales en la sangre. Estas proteínas se vuelven espesas a temperaturas frías.

Cubilina: Proteína que actúa como receptor para los complejos de factor intrínseco-vitamina B12.

Dacriocitos: Células en forma de gota o lagrима

Diáfisis: Cuerpo o parte media de los huesos largos.

Diaforesis: Sudoración abundante.

Diferenciación: Conjunto de cambios en la estructura o en la función de una célula, órgano u organismo que conducen a su especialización.

Disnea: Dificultad de respirar.

Drepanocitos: Eritrocito alargado con extremos puntiagudos que asemejan muchas veces a una hoz o media luna.

Ectodermo: Es la capa germinal más externa. Es el origen de la piel y el tejido nervioso, el tubo digestivo superior, la epidermis y sus anexos (pelo y uñas) y las glándulas mamarias.

Eliptocitos: Eritrocitos con forma elíptica, con bordes perfectamente redondeados.

Endodermo: Tejido más interno de las tres capas que se desarrollan durante el crecimiento embrionario. A partir de este estrato se desarrollarán los órganos vitales, ej., intestino, el hígado, el páncreas, los pulmones, los riñones, y la mayor parte de órganos internos.

Endostio: Membrana vascular delgada del tejido conjuntivo que bordea la superficie interior del tejido óseo que forma la cavidad medular de los huesos largos.

Enucleación: Extracción del núcleo de una célula.

Epistaxis: Fenómeno hemorrágico originado en las fosas nasales.

Equinocitos: Eritrocitos con pequeñas y regulares proyecciones de membrana, mantiene la palidez central característica.

Eritema nodoso: Proceso inflamatorio caracterizado por la presencia de lesiones nodulares infiltrativas en la piel y el tejido celular subcutáneo.

Esferocitos: Eritrocitos de un diámetro menor a 6.5 μm , con ausencia de palidez central que causa una coloración que aparenta hipercromía.

Esplenomegalia: Aumento anormal del tamaño de bazo.

Esquisocitos o Esquistocitos: Fragmentos de eritrocitos con formas variadas y no contienen palidez central.

Estomatocitos: Células cóncavas, en las cuales la zona de palidez central aparece como una hendidura.

Estrato: Capa o serie de capas en una cosa, especialmente en un tejido orgánico, como las de la retina o las de la piel.

Gestación: Estado de la mujer o de la hembra de mamífero que lleva en el útero un embrión o un feto producto de la fecundación del óvulo por el espermatozoide.

Glicoproteína: Proteína conjugada cuyos componentes no proteicos son hidratos de carbono.

Hefaestina: Proteína que se encuentra en los enterocitos que se encarga de transformar el hierro ferroso en hierro férrico, para que pueda unirse a la ferroportina

Hepatomegalia: Aumento anormal del tamaño del hígado.

Hiperdiploidía: Cualquier aumento del número de cromosomas que afecta a los cromosomas individuales más que grupos enteros, ocasionando un número superior al número normal haploide característico.

Hipoploidía: Cualquier disminución del número de cromosomas que afecta a cromosomas individuales más que a grupos enteros, dando lugar a un número inferior al número haploide normal característico.

Hipoxia: Déficit de oxígeno en un organismo.

Ictericia: Coloración amarilla de la piel y las mucosas, debida a un incremento de pigmentos biliares en la sangre.

Inmunodepresión: Fuerte disminución de la respuesta inmunitaria de un organismo.

Involución: Retroceso en la marcha o evolución de un proceso.

Leptocitos: Células delgadas, que contienen muy poca hemoglobina y en las cuales la zona de palidez central es mayor que en un eritrocito normal.

Leucocitosis: Aumento del número de leucocitos en la sangre.

Lóbulos: Porción redondeada y saliente de un órgano cualquiera.

Menorragia: Menstruación excesiva.

Mesenterio: Repliegue del peritoneo que mantiene en su posición los intestinos uniéndolos a la pared posterior de la cavidad abdominal.

Mesodermo: Es la capa germinal media. Se origina a partir de la masa celular interna y se sitúa entre el endodermo y el ectodermo.

Es el origen del sistema esquelético, los músculos, el sistema circulatorio y el aparato reproductor.

Nódulos: Concreción de pequeño tamaño y forma esférica, constituida por la acumulación de linfocitos, principalmente en el tejido conjuntivo de las mucosas.

Ontogenia: Desarrollo del individuo, referido en especial al período embrionario.

Ovalocitos: Eritrocito maduro de forma ovalada, más o menos alargado, que conserva la palidez central.

Palpitación cardíaca: Sensaciones de latidos cardíacos que se perciben como si el corazón estuviera latiendo con violencia o acelerado. Pueden sentirse en el pecho, la garganta o el cuello.

Pancitopenia: Reducción marcada en el recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en sangre periférica.

Paraproteína: Inmunoglobulina anormal que aparece en el suero de pacientes afectados de mieloma múltiple, crioglobulinemia y en la Macroglobulinemia de Waldenström.

Parénquima: Tejido de los órganos glandulares.

Parestesias: Sensación o conjunto de sensaciones anormales, y especialmente hormigueo, adormecimiento o ardor que experimentan en la piel ciertos enfermos del sistema nervioso o circulatorio.

Perinatal: Que precede o sigue inmediatamente al nacimiento.

Periodo mesoblástico: Periodo en el que la hematopoyesis prenatal se lleva a cabo en el saco vitelino y las células madre hematopoyéticas surgen de una fuente intraembrionaria cerca de la aorta.

Peritoneo: Membrana serosa, propia de los vertebrados y de otros animales, que reviste la cavidad abdominal y forma pliegues que envuelven las vísceras situadas en esta cavidad.

Pica: Afición del apetito a comer materias extrañas, tierra, etc.

Poliartritis: Reumatismo simultáneo o sucesivo en varias articulaciones.

Proliferación: Reproducción o multiplicación de algún organismo vivo, especialmente de las células

Proteinuria: Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la normal.

Queilitis angular: Lesión inflamatoria en la comisura labial, que puede ser unilateral o bilateral. En casos graves, las fisuras pueden sangrar cuando se abre la boca, y formar úlceras poco profundas o una costra.

Quelante: Que tiene la propiedad de combinarse con los iones positivos bivalentes y trivalentes, formando complejos estables, desprovistos de toxicidad y eliminables a través de la orina.

Receptor: Organización molecular compleja, localizada por lo general en la membrana celular, cuya interacción específica con sustancias como neurotransmisores, hormonas, toxinas, medicamentos, etc., inicia los correspondientes mecanismos de respuesta.

Retroperitoneo: Región visceral abdominopélvica, limitada superiormente por el músculo diafragma, inferiormente por el periné, anteriormente por el peritoneo parietal posterior, y posteriormente por la pared posterior del abdomen.

Rinitis: Inflamación de la mucosa de las fosas nasales.

Saco vitelino: Anexo membranoso adosado al embrión que provee a éste de nutrientes y oxígeno, a la vez que elimina desechos metabólicos.

Senescente: Que empieza a envejecer.

Taquicardia: Frecuencia excesiva del ritmo de las contracciones cardíacas.

Tegumento: Membrana que cubre el cuerpo del animal o alguno de sus órganos internos.

Trabéculas: Estructura alargada que, frecuentemente unida o entrecruzada con otras, sirve de soporte a un órgano o atraviesa una cavidad.

Tromboangeítis obliterante: Enfermedad causada por la inflamación e hinchazón de los pequeños vasos sanguíneos de las manos y pies, los cuales se estrechan y quedan obstruidos por pequeños coágulos de sangre.

Urticaria: Enfermedad eruptiva de la piel, cuyo síntoma más notable es una comezón.

Vasculitis: Inflamación de los vasos sanguíneos o linfáticos.

Vértigo: Trastorno del sentido del equilibrio caracterizado por una sensación de movimiento rotatorio del cuerpo o de los objetos que lo rodean.

Resumen

En la presente tesis se realizó un análisis semicuantitativo y cualitativo en los frotis sanguíneos de distintas enfermedades hematológicas y no hematológicas, con el objetivo principal de obtener información concisa de la morfología celular de cada una de estas patologías, así como de adquirir material fotográfico, resultante de la revisión al microscopio óptico de las preparaciones, y así, destacar la importancia de un análisis correcto de los frotis de sangre periférica para apoyar el diagnóstico clínico.

Brevemente, se detallan aspectos importantes de la hematopoyesis, iniciando con la prenatal, indicando cada uno de los órganos hematopoyéticos y la maduración celular de cada una de las células que se pueden encontrar en circulación, obteniendo como referencia microfotografías de las etapas de maduración del linaje específico.

Se describen los aspectos generales como distribución, incidencia, edad de aparición y etiología de cada una de las patologías. Estas fueron clasificadas dependiendo la línea celular que se encontró más afectada, como se muestra a continuación:

- Serie eritrocitaria: Anemia por deficiencia de hierro, anemia megaloblástica, anemia del hipotiroidismo, y anemia drepanocítica.
- Serie leucocitaria: Infección por Citomegalovirus Humano, Leucemia Mieloide Crónica, Leucemia Linfocítica Crónica, Tricoleucemia, Leucemia de las células Plasmáticas y Linfoma linfoplasmocítico/Macroglobulinemia de Waldenström
- Serie plaquetaria: Enfermedad de May-Hegglin.
Síndromes Mielodisplásicos/ Mieloproliferativos: Leucemia Mielomonocítica Crónica.

Después, se especifica paso a paso, como se llevaron a cabo los análisis semicuantitativo y cualitativo, así como, la obtención de las microfotografías de los frotis de sangre periférica examinados. Se muestran por medio de tablas los resultados semicuantitativos y mediante diversas microfotografías, los hallazgos morfológicos más representativos de cada patología.

Así mismo, se explican las causas de las alteraciones de los resultados obtenidos, y las consideraciones que se deben de cuidar en la fase analítica para detectar si las alteraciones morfológicas celulares están asociadas a la patología, o son encontrados debido a una mala conservación y manipulación de la muestra.

Del mismo modo se indica la importancia de una secuencia de observación de las preparaciones, iniciando con objetivo de bajo aumento, principalmente para analizar la correcta tinción de las células, posteriormente, con un objetivo denominado seco fuerte, seleccionar la zona más apta de lectura para evitar variaciones en los conteos celulares, y finalmente, con objetivo de inmersión, facilitar la visualización de la morfología celular. Por último, se incluyen anexos donde se muestra un resumen de los algoritmos diagnósticos de cada una de las enfermedades estudiadas y las metodologías que se llevan a cabo para la elaboración de frotis sanguíneos y la tinción de Wright.

Introducción

La biometría hemática es un análisis del laboratorio clínico muy importante en el ámbito diagnóstico, debido a que en un solo estudio se analizan tres líneas celulares completamente diferentes: eritroide, leucocitaria y plaquetaria (López, 2016). “Esta incluye el estudio morfológico y cuantitativo de los elementos celulares de la sangre y la evaluación de parámetros como el tamaño, forma y volumen celular” (Hurtado Monroy et al, 2010, p. 36). Por lo que la evaluación e interpretación correcta de este examen de laboratorio nos acerca a un diagnóstico temprano de diferentes entidades hematológicas y no hematológicas.

El desarrollo tecnológico ha impactado positivamente en el área de hematología. La automatización de los procesos y el conteo electrónico de las células optimizan el tiempo de análisis de las muestras, principalmente en establecimientos de gran demanda, como lo son los hospitales públicos, los cuales reciben una gran cantidad de pacientes al día. En la actualidad, los contadores hematológicos automatizados han incrementado significativamente la capacidad de análisis y presentan amplios menús de determinaciones, elevada complejidad electrónico-mecánica y mayor productividad en el procesamiento de muestras. De este modo, se han convertido en una poderosa herramienta en la orientación diagnóstica, pronóstica y terapéutica de los trastornos hematológicos (Hernández Reyes, 2013).

En el área de hematología, el análisis del frotis de sangre es uno de los procesos que consumen más tiempo, además de que requiere de una alta competencia que nos permita minimizar los errores pertenecientes a la subjetividad de la revisión manual, que incluye el recuento diferencial de los leucocitos (Comar et al, 2017).

El frotis de sangre periférica nos permite comprobar el resultado de un instrumento automatizado, facilitar o reducir las posibilidades de diagnóstico, permitiendo una investigación enfocada y no de manera indiscriminada (Bain B. J., 2012). De igual manera, es importante su revisión para identificar anomalías de glóbulos blancos, incluyendo granulación tóxica, y bastones de Auer los cuales no pueden observarse usando analizadores automatizados de hematología (Dongwon et al, 2017).

Además, si a simple vista se observa que el frotis tiene una coloración azul, es indicativo de que existe la posibilidad que corresponda a la presencia de cantidades significativas de paraproteínas que adquirieron esa coloración por la tinción de Wright (Wahed & Dasgupta, 2015).

Asimismo, monitorear los cambios encontrados en la sangre periférica puede ayudar a determinar la respuesta al tratamiento y los pronósticos a corto y largo plazo (Valenciano, Cowell, Rizzi, & Tyler, 2014). “Por otra parte, se debe tomar en cuenta que, para obtener la máxima información del examen, las muestras deben estar bien extendidas y bien teñidas, debiéndose explorar de manera sistemática” (Bain B. J., 2008, p. 69).

En un extendido de sangre periférica de calidad se aprecian, macroscópicamente, tres zonas:

- ◆ Zona excesivamente gruesa: Se encuentra en la región inmediata al punto de partida de la extensión (cabeza), en ella se aprecia frecuentemente un aumento de linfocitos.
- ◆ Zona excesivamente fina: Corresponde al final de la extensión y termina en un área donde las células adoptan una posición acartonada (barbas), en esta región existe un exceso de granulocitos y monocitos.
- ◆ Zona ideal: Corresponde a la región intermedia del frotis y en ella existe un reparto equilibrado de células. (Muñoz Zambrano & Morón Cortijo, 2005, p. 26)

Con este criterio, es necesario, iniciar la observación del extendido, en el microscopio óptico con un objetivo de bajo aumento (10×), para determinar la zona de lectura ideal, permitiendo así obtener un análisis certero de los hallazgos cuantitativos y cualitativos de la muestra estudiada. Por lo que en el presente trabajo se revisarán extensiones sanguíneas de enfermedades hematológicas como lo son anemias, leucemias y síndromes Mielodisplásicos/Mieloproliferativos, además de enfermedades no hematológicas como la infección por Citomegalovirus y la anemia del hipotiroidismo, que producen de forma secundaria, alteraciones en la producción y morfología de las células sanguíneas; de igual manera, se determinarán los hallazgos morfológicos que orientan al diagnóstico de las patologías mencionadas con anterioridad.

Justificación

La inclusión de la tecnología en los laboratorios clínicos, especialmente en el área de hematología ha ayudado en la optimización del tiempo de análisis de la muestra, sobretodo en establecimientos públicos, donde la demanda es mayor. La biometría hemática es un estudio de rutina que nos otorga una gran cantidad de información sobre el estado general del paciente (nutricional, inmunológico y hemostático), donde, además de los datos cuantitativos que nos otorgan los analizadores automatizados, esta incluye la observación morfológica de los elementos celulares, por medio de un frotis de sangre periférica. Es importante que, las personas encargadas de realizar y validar este último análisis, se encuentren correctamente capacitados en la elaboración del frotis, su lectura y reporte de los hallazgos obtenidos, así como la correcta manipulación de la muestra, que permitan al médico la correcta interpretación de éstos, y que el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de alguna enfermedad sea acertado para el paciente.

Por lo que en el presente trabajo, se revisarán extendidos sanguíneos de distintas patologías de origen hematológico y no hematológico, determinando los hallazgos que se encuentren directamente relacionados con cada una de éstas y que sean de importancia diagnóstica u orientadora de la enfermedad; así como, la obtención de microfotografías de etapas de maduración normales en médula ósea y de morfología anormal en frotis de sangre periférica, con el propósito de que sirva como una guía con toda la información básica necesaria, y permita a los estudiantes y profesionales de laboratorio conocer la importancia del correcto análisis del frotis de sangre periférica en el diagnóstico de distintas enfermedades.

1. Generalidades

1.1 Órganos hematopoyéticos

Hematopoyesis es el nombre que se le da al complejo proceso de proliferación, diferenciación y maduración de las células sanguíneas. El proceso comienza con la célula madre multipotencial hematopoyética, la cual, en respuesta a las citocinas (factores de crecimiento) se diferenciará en un progenitor linfoide o mieloide común que mantendrán su capacidad pluripotencial. La célula progenitora linfoide proliferará y diferenciará en linfocitos T, linfocitos B y células NK, mientras que la célula progenitora mieloide dará lugar a eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas (Rodak & Carr, 2014). En el presente capítulo se da a conocer el proceso de formación de las células sanguíneas, la morfología normal que adquieren cada una de ellas en su maduración, así como los sitios y órganos en donde se produce actividad hematopoyética en distintas etapas de la vida.

1.1.1 Hematopoyesis prenatal.

Los sitios hematopoyéticos cambian a lo largo de la vida, en la etapa prenatal, se reconocen tres fases: mesoblástica, hepática y medular o mieloide (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

El periodo mesoblástico comienza en el saco vitelino a partir del decimonoveno día, la actividad hematopoyética se limita a se limita a la eritropoyesis, la cual se denomina como primitiva, debido a que los eritroblastos y la hemoglobina embrionarios no son típicos en relación a los que se observan posteriormente. Éstos eritroblastos embrionarios nacen en racimos de células en la mesénquima llamados “islas sanguíneas” y tienen una apariencia megaloblástica. La hemoglobina en estas células está formada por variedades embrionarias Gower 1, Gower 2 y Portland (Mckenzie, 2000).

El periodo hepático inicia entre las semanas 4 y 5 de gestación, cuando grupos de eritroblastos, granulocitos y monocitos aparecen en el hígado, este sitio permanece durante la vida fetal hasta 1 o 2 semanas después del nacimiento (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

A partir de las 12 semanas de gestación, la actividad hematopoyética en el saco vitelino termina y convirtiéndose el hígado fetal como sitio principal. La producción de células sanguíneas también inicia en menor grado en bazo, riñón, timo y ganglios linfáticos, donde estos últimos se mantienen como un sitio importante de linfopoyesis a través de la vida (Mckenzie, 2000). “En esta etapa podemos encontrar una combinación de eritoblastos primitivos y definitivos, granulocitos, monocitos, linfocitos, megacariocitos y hemoglobinas fetal, A y A2” (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014, p. 77).

A partir de la semana número 20 y por el resto de la vida, médula ósea inicia su actividad hematopoyética (Palomo G, Pereira G, & Palma B, 2009). “Entre los productos medibles en el periodo medular se incluyen representantes de diversas etapas de la maduración de todas las líneas celulares, eritropoyetina (EPO), hemoglobina fetal y formas adultas de hemoglobina” (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014, p. 77).

El sistema hematopoyético adulto incluye órganos y tejidos como: bazo, ganglios linfáticos, timo, hígado, médula ósea y sistema fagocítico-mononuclear, los cuales están involucrados en la proliferación, maduración y destrucción de células sanguíneas (Mckenzie, 2000, p. 13).

1.1.2 Hígado.

El hígado es el órgano más grande del cuerpo, se localiza por debajo del diafragma en el abdomen superior. Su sistema circulatorio es único (Figura 1.1), ya que tiene un doble aporte de sangre que lo proporciona la arteria hepática y la vena porta (Mckenzie, 2000).

Las células hepáticas están organizadas en lóbulos hepáticos radiados, que provienen de una vena central. Adyacentes a los lóbulos longitudinales del hígado y separados solo por un espacio pequeño se encuentran los sinusoides, revestidos por dos tipos de células, las de Kupffer (macrófagos) que comúnmente tienen una forma estrellada debido a sus salientes citoplasmáticos y las células epiteliales (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014; Mckenzie, 2000).

En el adulto el hígado posee muchas funciones de producción celular, síntesis y provisión de proteínas de transporte, depósito de minerales y vitaminas esenciales utilizados en la síntesis de DNA y RNA, conjugación de bilirrubina a partir de la degradación de la hemoglobina y transporte de bilirrubina al intestino delgado para su excreción (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

“Además, es capaz de participar en la hematopoyesis extramedular cuando la médula ósea pierde su capacidad para fabricar células sanguíneas debido a la invasión por células malignas o por tejido fibrótico” (Mckenzie, 2000).

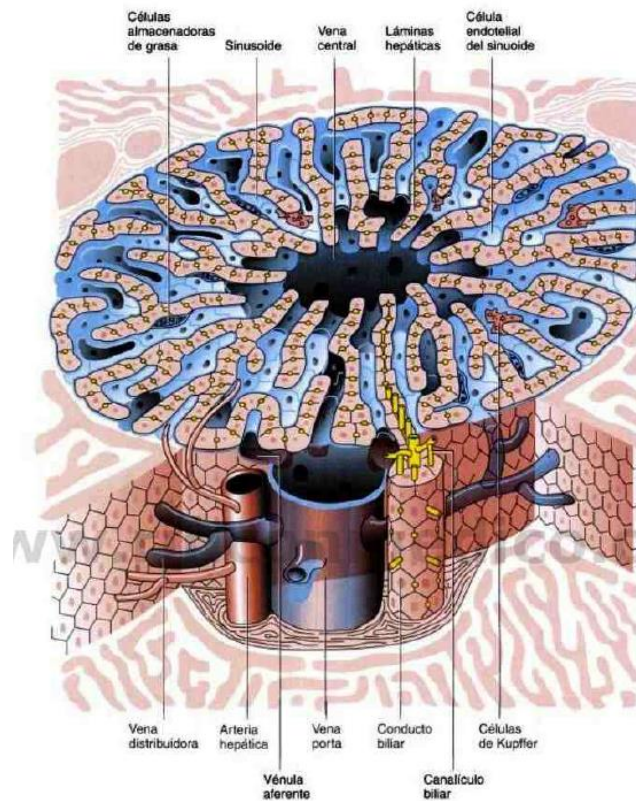


Figura 1.1 Esquema de la circulación sanguínea en el hígado.
Tomado de Rodak B.F., *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas*, 2004.

1.1.3 Bazo.

“El bazo es el órgano linfóide más grande del organismo, se encuentra en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, directamente por debajo del diafragma y detrás del fondo del estómago; en un individuo sano, contiene unos 350 ml de sangre” (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014, p. 81).

Es el sitio principal de respuesta inmune contra los antígenos; está cubierto en el exterior por peritoneo y en el interior por una cápsula de tejido conectivo que envía extensiones (trabéculas) hacia el interior y dividen al bazo. Los espacios entre las trabéculas contienen tres tipos de tejido esplénico: pulpa blanca, zona marginal y pulpa roja (Figura 1.2) (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

La pulpa blanca está compuesta por los nódulos linfáticos (linfocitos B, células reticulares y macrófagos) y la vaina linfática periarterial, histológicamente se observa como una zona blanco grisácea. Cuando hay un incremento de la actividad inmunitaria, esta llega a ocupar la mitad del volumen del órgano, cuando normalmente forma un 20% o menos. La zona marginal está compuesta por una red de vasos sanguíneos, células libres, e intersticios estrechos, se encarga de rodear a la pulpa blanca, separándola de la pulpa roja (Figura 1.2) (Mckenzie, 2000).

La pulpa roja contiene macrófagos que son responsables de eliminar de la sangre sustancias extrañas no deseadas y eritrocitos senescentes, actuando como un filtro para la sangre; recibe su aporte sanguíneo a través de la arteria esplénica, la sangre que vuelve del bazo drena a la circulación portal a través de la vena esplénica (Beutler et al, 2005).

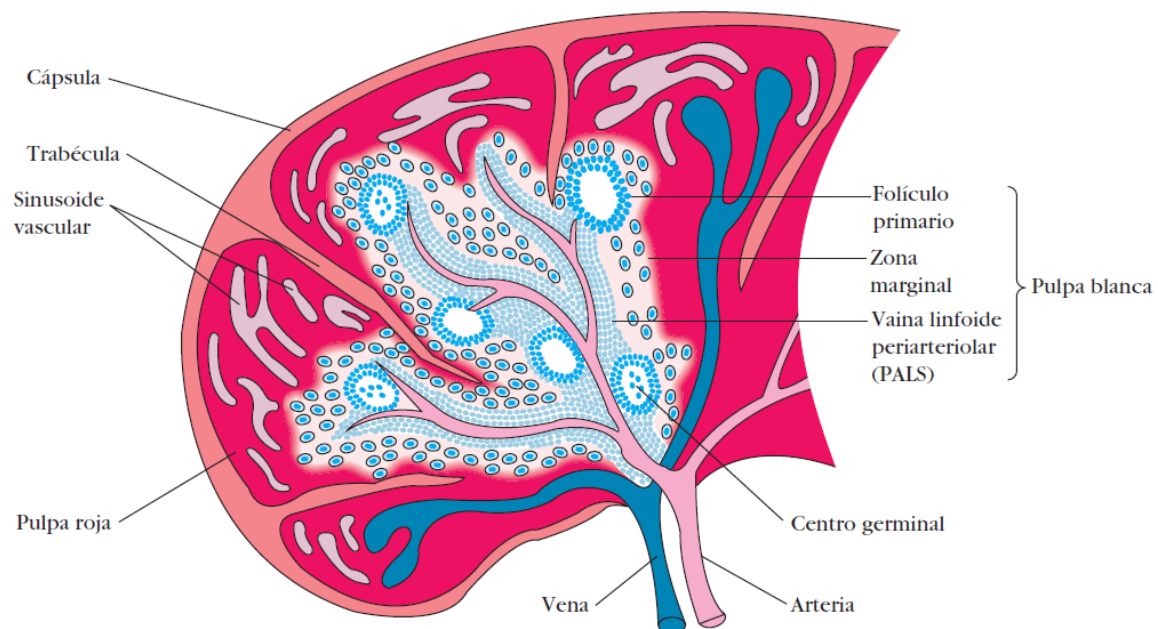


Figura 1.2 Estructura del Bazo.
Tomada de Kindt, Goldsby, & Osborne, 2007.

1.1.4 Timo.

El timo es un órgano glandular linfoide primario que se encuentra en la parte superior y anterior del tórax; está compuesto por dos lóbulos organizados por lobulillos que a su vez se encuentran separados por trabéculas de tejido conjuntivo (Vidal L, 2012).

Cada lobulillo está dividido en corteza externa y una médula interna. La corteza está densamente empacada con linfocitos pequeños y unos cuantos macrófagos; la médula central es menos celular, conteniendo linfocitos mezclados con células epiteliales medulares y macrófagos (Figura 1.3) (Mckenzie, 2000). El timo aumenta de tamaño a lo largo de la vida fetal y postnatal mantiene este tamaño hasta la pubertad, cuando pesa unos 40 gramos. Posteriormente, el tamaño disminuye progresivamente al avanzar la edad como consecuencia de la involución tímica (Beutler et al, 2005).

Su función principal es servir como reservorio para la maduración de linfocitos T, la hormona del timo (la timosina) es importante para la maduración de linfocitos vírgenes y linfocitos T. Además, es el responsable de abastecer áreas linfocito-T dependientes a nódulos linfáticos, bazo y otros tejidos linfoides periféricos con linfocitos T competentes (Mckenzie, 2000).

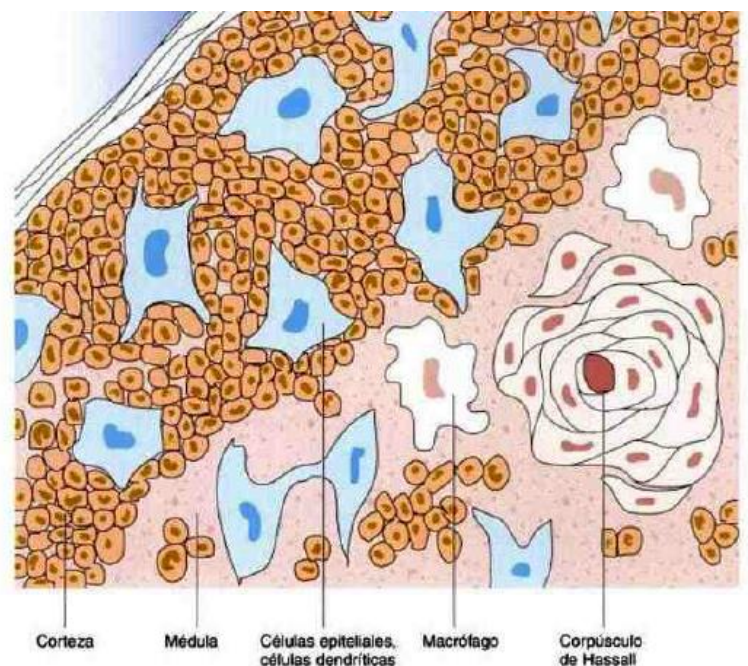


Figura 1.3 Estructura de un lobulillo tímico.

Tomado de Rodak B. F., *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas*, 2004.

1.1.5 Ganglios Linfáticos.

Los ganglios linfáticos se encuentran en cadenas a lo largo de los vasos linfáticos que son paralelos al sistema circulatorio, tienen forma de frijol y un tamaño aproximado de 1 a 5mm de diámetro, estos pueden ser superficiales (inguinales, axilares, cervicales, supratrocleares) o profundos (mesentéricos, retroperitoneales), están compuestos por una cápsula externa (macrófagos) que forma trabéculas, y la población predominante de linfocitos (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Los vasos linfáticos se originan en espacios de tejido conjuntivo; se encarga del transporte de la linfa (que se produce a partir del flujo sanguíneo que escapa al interior del tejido conjuntivo) hasta los conductos linfáticos cerca del cuello, ésta entra al torrente sanguíneo (Mckenzie, 2000).

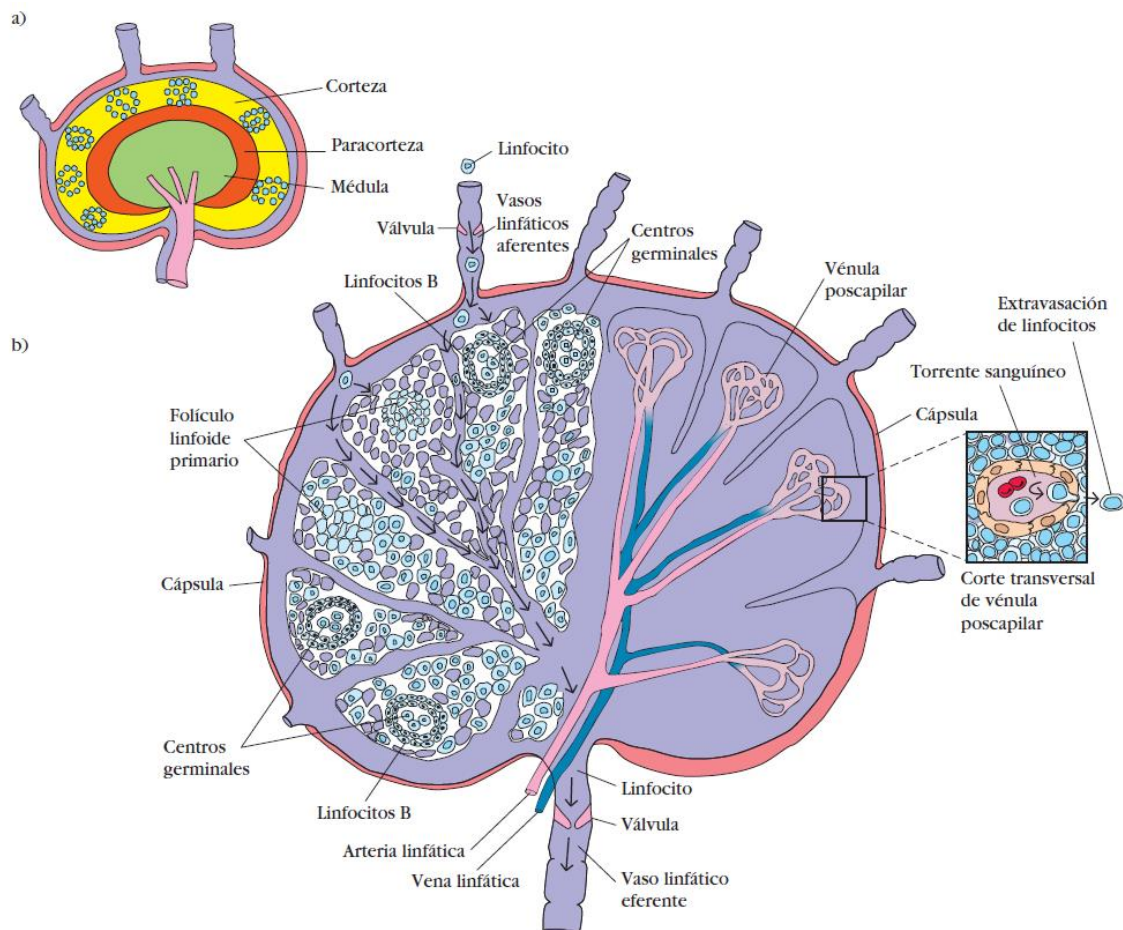


Figura 1.4 Estructura general de un ganglio linfático.
Tomada de Kindt, Goldsby, & Osborne, 2007.

Las trabéculas se extienden, desde la cápsula, para formar compartimentos comunicantes irregulares dentro del parénquima, la médula que rodea los conductos linfáticos eferentes, consisten en cordones de células plasmáticas que descansan entre los senos; la corteza contiene acúmulos de células llamadas folículos, rodeados por linfocitos T y macrófagos, la porción central de los folículos conocida como centros germinales, contiene linfocitos B y varían su estructura de acuerdo con su estado de actividad (Figura 1.4) (Mckenzie, 2000).

Las tres funciones en las que están involucrados estos órganos son: formación de linfocitos nuevos en los centros germinales, procesamiento de inmunoglobulinas específicas y filtración de partículas, desechos y bacterias que ingresan a través de la linfa (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

1.1.6 Médula ósea.

La médula ósea está compuesta por dos principales compartimentos: el hematopoyético y el vascular. Este último, lo forma un esqueleto estructural de vasos sanguíneos, donde la sangre ingresa a la médula ósea por las arterias nutricias que perforan la diáfisis a través de los agujeros nutricios dando origen a la arteria longitudinal central donde se generan pequeños vasos que irrigan tanto la médula como el hueso cortical. Las ramas dirigidas a la médula descargan su sangre a capilares, los cuales vacían en una extensa red de sinusoides (Figura 1.5) (Palomo et al, 2009).

Los sinusoides están compuestos por células endoteliales, una lámina basal y una capa externa de células reticulares; estos drenan en una vena longitudinal central, que a su vez descarga su contenido en venas que salen del hueso por el conducto nutricio. El pasaje transendotelial de células maduras, desde el comportamiento hematopoyético a la sangre ocurre directamente a través de poros de migración transitorios que se forman en las células endoteliales de los sinusoides (Palomo et al, 2009).

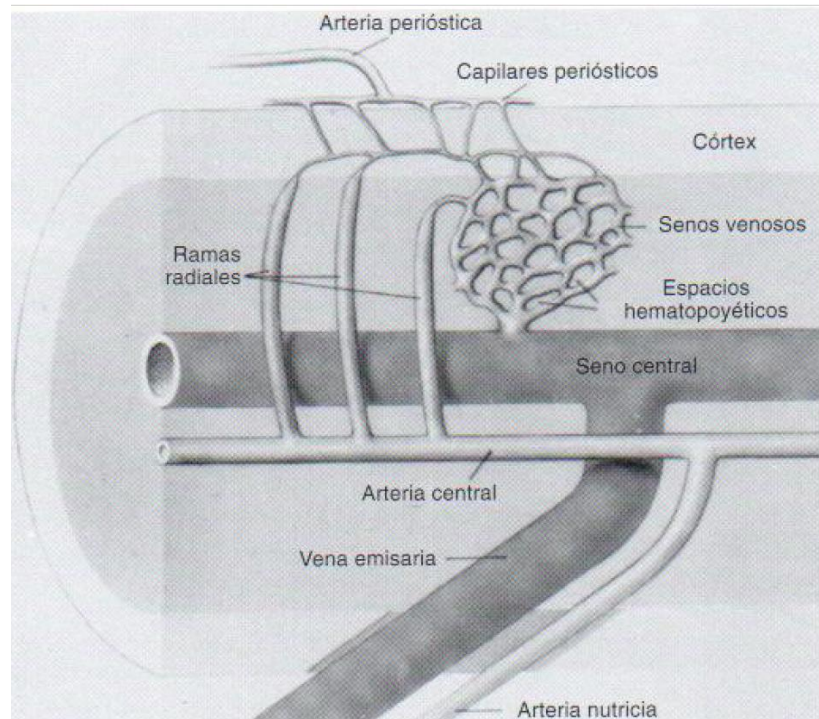


Figura 1.5 Esquema de la circulación medular.
 Tomado de Beutler, Kipps, Coller, Seligsohn, & Lichtman, 2005.

El compartimiento hematopoyético incluye tanto células hematopoyéticas como las del estroma donde destacan macrófagos, células reticulares y algunas células adiposas; estas participan activamente en la regulación de la hematopoyesis secretando citocinas y factores de crecimiento. Adicionalmente los macrófagos fagocitan núcleos expulsados por los eritroblastos ortocromáticos al madurar a reticulocitos, células alteradas y células muertas (Palomo G, Pereira G, & Palma B, 2009).

“La médula ósea está constituida por la médula roja hematopoyéticamente activa y la médula amarilla hematopoyéticamente inactiva, la primera se encuentra adyacente al endostio y contiene tanto precursores mieloides como eritroides; la médula ósea amarilla ocupa la cavidad central, rodea los vasos sanguíneos y está compuesta por adipocitos” (Mckenzie, 2000, p. 19).

“La cantidad de médula hematopoyética varía a lo largo de los años, siendo al comienzo de la edad adulta un 75% del total de la celularidad medular, y descendiendo hasta un 25% en la vejez, donde la grasa medular aumenta hasta un 75%” (Ayala Diaz et al, 2001, p. 2613).

Para que la diferenciación y proliferación de las células madre hematopoyéticas sea exitosa, se necesita satisfacer diferentes necesidades, como: una atmósfera con predominio de CO₂; una superficie húmeda y pegajosa en la cual fijarse (formada por células del estroma, osteoblastos, fibroblastos, adipocitos, miocitos, células endoteliales, células dendríticas y macrófagos); y una población “normal” de médula roja donde exista interacción celular. Este ambiente hematopoyético inductivo, además ayuda en la regulación de la hematopoyesis (Rodak B. F., 2004).

1.1.7 Sistema fagocítico-mononuclear.

Consiste en un conjunto de monocitos y macrófagos, que se localizan tanto intravascular como extravascularmente, cuyas principales funciones son fagocíticas e inmunitarias. Incluye a los monocitos circulando en sangre, macrófagos fijos en la médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos; y macrófagos libres en el bazo, ganglios linfáticos, pulmones, cavidades serosas y otros tejidos (Mckenzie, 2000).

Estas células son responsables de la eliminación de materia o proteína desnaturalizada y de la remoción de células ya gastadas o dañadas. Los monocitos y macrófagos muestran también una función inmune que incluye el procesamiento del antígeno para ser presentado ante los linfocitos y la secreción de mitógenos para estimular la activación y transformación linfocitaria. Estas células secretan también factores de crecimiento que estimulan la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas (Mckenzie, 2000).

1.2 Células madre hematopoyéticas

“A las células encargadas de la renovación y diferenciación hacia diferentes tipos celulares con características y funciones especializadas de cada órgano son denominadas “Células madre” y son caracterizadas por su alta capacidad de auto renovación” (Dominguez Pantoja et al, 2015, p. 30). Las células madre se pueden clasificar de acuerdo a su potencial de diferenciación como:

- ◆ *Célula madre totipotencial*: Capaz de producir cualquier célula del cuerpo, incluyendo los tejidos extraembrionarios.
- ◆ *Célula madre pluripotencial*: Tiene la capacidad de producir células de cualquiera de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo). Puede dar origen a cualquier célula fetal o adulta, pero no tiene el potencial para producir tejido extraembrionario, tal como la placenta.
- ◆ *Célula madre multipotencial*: Tiene la capacidad de producir células específicas de una misma capa germinal (células sanguíneas, nerviosas, etc.). Se encuentran en los tejidos corporales y son las encargadas de reemplazar las células destruidas en los mismos. (Moraleda Jiménez, 2011, p. 17)

Todas las células sanguíneas provienen de una única célula madre multipotencial cuya característica principal es su capacidad de autorenovación, representan una pequeña proporción de la población total de células y mantienen la hematopoyesis durante toda la vida (Moraleda Jiménez, 2011, p. 18). “Las células madre hematopoyéticas son heterogéneas en sus capacidades para ser células autorenovables, de tal forma, existen diversas clasificaciones que nos permiten elucidar entre un tipo y otro, así, existen células madre hematopoyéticas de largo plazo (CMH-LP) y células madre hematopoyéticas de corto plazo (CMH-CP)” (Dominguez Pantoja et al, 2015, p. 30).

La proporción de CMH-LP en médula ósea apenas es del 0.1-0.2 % de la población total de células madre hematopoyéticas, estas tienen la capacidad de reconstruir el sistema hematopoyético por completo después de un trasplante con estas poblaciones, ya que a partir de ellas se originan todos los tipos celulares maduros en circulación. Las CMH-CP, producen células que se encuentran comprometidas con un linaje específico (mieloide o linfóide), su capacidad de autorenovación es reducida, pero su actividad mitótica es elevada (Dominguez Pantoja et al, 2015).

Las CMH-CP pueden diferenciarse en células progenitoras para los linajes linfoides que proliferan y se diferencian en los linajes de linfocitos T, B y Natural Killer (NK) o mieloide que da lugar a linajes individuales: granulocítico, eritrocítico, monocítico y megacariocítico (Figura 1.6).

Los limitados precursores específicos de linaje resultantes, dan origen a células precursoras específicas de linaje que pueden reconocerse por la morfología. La mayoría de las células en la médula ósea normal son células precursoras en diferentes etapas de maduración. La identificación y el origen de las células madre pueden determinarse por análisis inmunofenotípico mediante citometría de flujo y su caracterización funcional puede lograrse por técnicas de cultivo a largo plazo (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

“Entre los mecanismos de control que regulan a la célula madre multipotencial, destacan: células del estroma medular, matriz extracelular (fibronectina, vitronectina, laminina, colágeno), moléculas de adhesión (integrinas, superfamilia de las inmunoglobulinas, selectinas), citocinas y factores de crecimiento” (Palomo G, Pereira G, & Palma B, 2009, p. 48).

El término citocina describe a un grupo variado de proteínas solubles que modulan las funciones celulares. Son responsables de la estimulación o inhibición de la producción, la diferenciación, y movilización de las células sanguíneas maduras ó sus precursores; muchas de ellas ejercen una influencia positiva en las células madre y progenitoras con potencial multilinaje (ej. Interleucinas (IL) y ligando kit); las citocinas que ejercen una influencia negativa sobre la hematopoyesis son el factor transformador del crecimiento $-\beta$ (TGF- β), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y los interferones (IFNs) (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014, pág. 89).

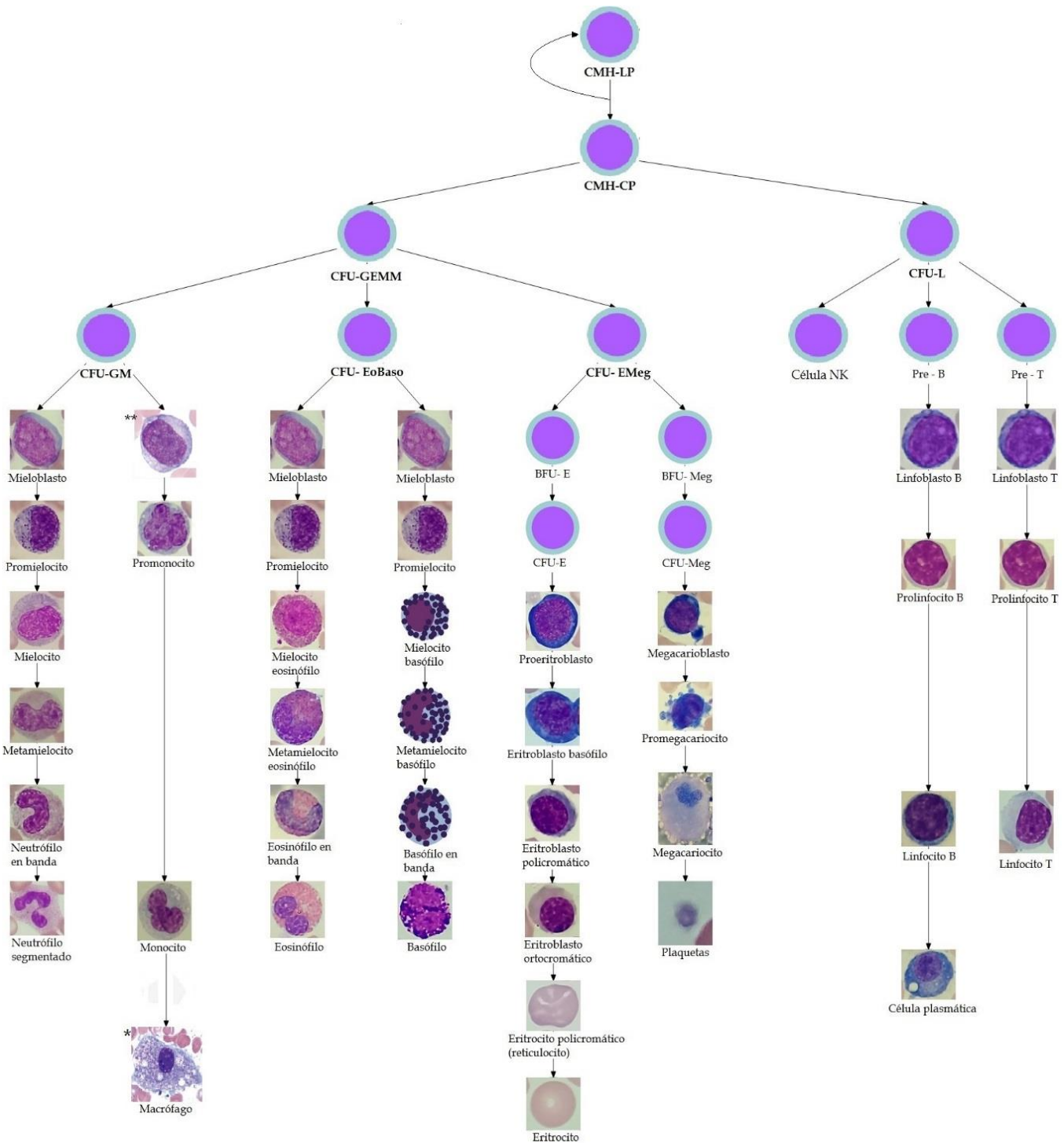


Figura 1.6 Diagrama de la hematopoyesis.

Las fotografías mostradas (excepto el monoblasto y el macrófago) fueron capturadas por Abigail Tavira Valenzuela en el Laboratorio de Capacitación en Análisis Clínicos (LEyCAC). *Imagen del macrófago, e ** Imagen de monoblasto, Tomadas de Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2014).

1.3 Eritropoyesis

La eritropoyesis se produce en la médula ósea y es un proceso complejo y regulado para mantener cantidades suficientes de eritrocitos en la sangre periférica (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014). La eritropoyesis comienza cuando una célula madre hematopoyética se compromete con el linaje eritroide y continúa a través de la proliferación y maduración terminal de la célula progenitora comprometida eritroide (Lu, Park, Feng, & Lanza, 2009).

Este proceso está altamente regulado e implica múltiples pasos, incluida la diferenciación de los progenitores eritroides tempranos o unidades formadoras de brotes eritroides (*burst forming unit of erythrocyte*, BFU-E) a los progenitores eritroides tardíos o unidades formadoras de colonias eritroides (*colony forming unit of erythrocyte*, CFU-E), y finalmente conduce a la enucleación terminal y la maduración de los glóbulos rojos. Debido a su importancia funcional en el desarrollo temprano, el linaje eritroide aparece primero durante la ontogenia del saco vitelino. Más tarde, diferentes sitios anatómicos, como el hígado fetal y finalmente la médula ósea (Lu, Park, Feng, & Lanza, 2009).

1.3.1 Señalización Bioquímica.

El compromiso de las células madre hematopoyéticas para el linaje celular eritroide implica la acción coordinada de muchos factores de crecimiento: factor de células madre (SCF), eritropoyetina (EPO), interleucinas (IL) incluyendo IL-3, IL-4, IL-9, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (Lin, 2008).

Las BFU-E producen una gran colonia agrupada que se asemeja a un racimo de uvas, estas colonias contienen sólo unos pocos receptores para EPO y su actividad del ciclo celular está bajo la influencia de IL-3, GM-CSF; TPO y LK para convertirse en CFU-E (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

El TNF α y el IFN- γ participan en la regulación de la proliferación de las BFU-E como sustancias inhibitoras. En la membrana de estas células destacan los receptores de KL, EPO, TPO, GM-CSF, IL-3, IL-6 Y IL-11, los antígenos de clase II del HLA y el antígeno CD34 que está presente en todos los progenitores hematopoyéticos y células endoteliales (Ayala Diaz et al, 2001).

En las CFU-E además de la presencia de antígenos clase II de HLA II3 y Ckit, inicia la expresión de glicoforina A, antígenos de los grupos sanguíneos y del sistema RH. El incremento de receptores de EPO en su membrana con respecto a las BFU-E, vuelve a las CFU-E dependientes de esta hormona para su supervivencia. El receptor de la transferrina se observa en altos niveles en estas células y en posteriores precursores eritroides disminuyendo su cantidad en la etapa de reticulocito (Ayala Diaz et al, 2001).

Debido a la acción de la EPO, una sola CFU-E produce aproximadamente 30-50 eritrocitos en aproximadamente tres días (Xiucheng Fan et al, 2015). Al comenzar la última etapa de CFU-E, la EPO es la hormona central para la eritropoyesis; posteriormente, deja de ser importante debido a la disminución de la cantidad de receptores por célula después de la etapa tardía de CFU-E (Lin, 2008, pág. 20). Los progenitores eritroides llegar a realizar entre 13 y 15 divisiones celulares antes de llegar a la etapa de proeritroblasto, que es el primer estadio de maduración reconocible por morfología (Riuz Arguelles, 2014).

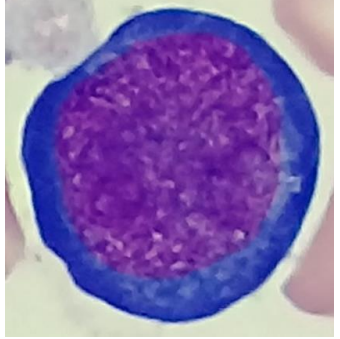
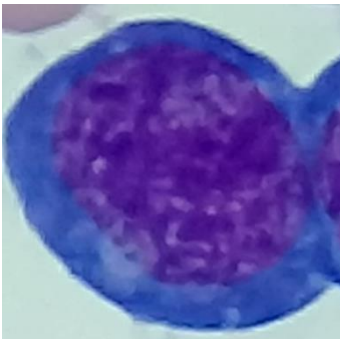
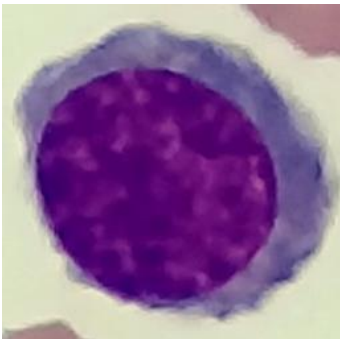
La EPO es una glicoproteína específica de linaje, que evita la apoptosis de los precursores eritroides. Se produce en las células intersticiales peritubulares de riñón o células tubulares renales; y en pequeñas cantidades en el hígado, donde su transcripción se modula en respuesta a la hipoxemia, por medio de la liberación del factor de transcripción llamado factor inducible por hipoxia (HIF-1) que promueve la expresión del gen de eritropoyetina, de este modo se dispondrá de mayores concentraciones de la hormona, lo que activará una cascada de transducción de señales específicas del linaje eritrocítico, causando una mayor proliferación y diferenciación terminal de células eritrocíticas (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014; Hatton et al, 2014).

1.3.2 Maduración de células progenitoras de eritrocitos.


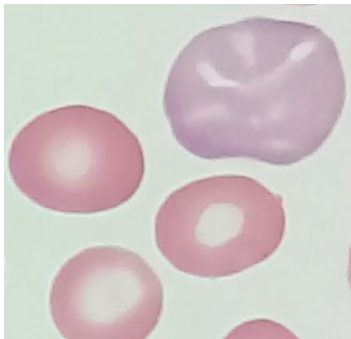
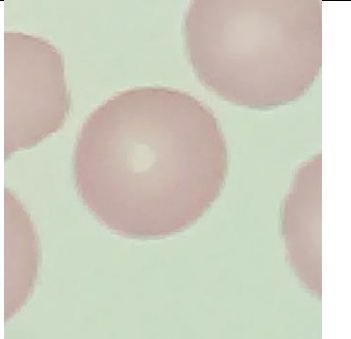
Los precursores eritroides comprenden de un 30 a 35% de los componentes nucleados de la médula ósea; donde se conocen como eritroblastos; su maduración es en secuencia ordenada y bien definida que implica una disminución gradual del tamaño celular, junto con la condensación y expulsión del núcleo, al mismo tiempo existe un incremento gradual de la producción de hemoglobina (Sans-Sabrafen et al, 2001; Mckenzie, 2000).

Los estadios de maduración desde la célula más joven hasta la más madura son: proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo, eritroblasto ortocromático, reticulocito y finalmente los eritrocitos. En la tabla 1.1 se muestra la secuencia de maduración de las células progenitoras de eritrocitos, describiendo las principales características morfológicas para su identificación: tamaño, la coloración de citoplasma, presencia o ausencia de nucléolos y núcleo conforme avanza la eritropoyesis.

Tabla 1.1 Características morfológicas de las células progenitoras de los eritrocitos.

Estadio celular	Características		**Imagen. Aumento 1000×
Proeritroblasto 10-20µm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Redondo a ligeramente ovalado. b) De 1 a 2. c) Laxa o abierta.	Azul oscuro; se observa una zona clara alrededor del núcleo, correspondiente al complejo de Golgi.	
	Relación N/C: 9 a 1.		
	Valores de referencia: Médula ósea: 1% Sangre Periférica: 0%		
Eritroblasto basófilo 10-15 µm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Redondo a ligeramente ovalado. b) De 0 a 1. c) Ligeramente condensada. Coloración violeta- rojizo intenso.	Azul oscuro; puede adoptar un color más oscuro e intenso que el proeritroblasto.	
	Relación N/C: 8 a 2.		
	Valores de referencia: Médula ósea: 1 a 4% Sangre Periférica: 0%		
Eritroblasto policromatófilo 10-12 µm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Redondo. b) Ausentes. c) Notablemente más condensada.	Azul-grisáceo como resultado de la hemoglobinización.	
	Relación N/C: 8 a 2.		
	Valores de referencia: Médula ósea: 10 a 20% Sangre Periférica: 0%		

Continuación. Tabla 1.1 Características morfológicas de las células progenitoras de los eritrocitos.

Eritroblasto ortocromático 8 a 10 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Redondo. b) Ausentes. c) Completamente condensada.	Color más rosado o salmón, refleja la producción casi completa de la hemoglobina.	
	<i>Relación N/C: 0.5 a 1.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 5 a 10% Sangre Periférica: 0%		
Eritrocito policromatófilo (Reticulocito) 8-8.5 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	Ausente.	<u>Tinción de Wright:</u> Levemente más azul/violeta que el eritrocito maduro. Su forma es irregular. <u>Tinción supravital:</u> citoplasma azulado, con precipitado de material ribosómico.	
	<i>Relación N/C: No aplica</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 1% Sangre Periférica: 0.5 a 2%		
Eritrocito 7-8 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	Ausente.	Color rosado a salmón con palidez central de alrededor de un tercio de la célula.	
	<i>Relación N/C: No aplica.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: No corresponde. Sangre Periférica: Tipo celular predominante.		

Notas.

***Núcleo:** Significado de los incisos enumerados en el recuadro. a) Forma del núcleo; b) Número de nucléolos; c) Grado de condensación de la cromatina.

****Imágenes:** Capturadas por Abigail Tavira Valenzuela en el Laboratorio de Enseñanza y Capacitación en Análisis Clínicos (LEyCAC), FES Cuautitlán UNAM.

Fuentes consultadas:

Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2014). *Atlas de Hematología*, p. 21-31.

Rodak, F. B., Fritsma, G. A., & Keohane, E. M. (2014). *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas*, p. 101-108

1.4 Granulopoyesis

Se les denomina granulocitos a las células sanguíneas que contienen gránulos específicos en su citoplasma como son los neutrófilos, eosinófilos y basófilos, por lo tanto la granulopoyesis se define como la formación y diferenciación de granulocitos en médula ósea para mantener concentraciones óptimas de estas células en sangre periférica. Las células de la granulopoyesis constituyen el 60-65% de los componentes citológicos medulares (Sans-Sabrafén et al, 2001).

1.4.1 Señalización Bioquímica.

Los factores bioquímicos que promueven la diferenciación de la unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos (*colony forming unit for granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte*, GEMM-CFU) en neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos son: el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) factor estimulante de colonias de monocitos (*monocyte colony stimulating factor*, M-CSF), las interleucinas IL-3, IL-5, IL-11, y ligando Kit. El GM-CSF estimula la proliferación y diferenciación de unidades formadoras de neutrófilos y macrófagos a partir de la CFU-GM. El G-CSF y el M-CSF estimulan la diferenciación de neutrófilos y la de los monocitos a partir de CFU-G y CFU-M (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Actualmente no se conoce con exactitud cuáles son los progenitores inmediatos de los eosinófilos y basófilos, existe un acuerdo respecto a que existe un precursor común entre ellos, pero aún no se resuelve si surge del progenitor de granulocitos y monocitos (*colony forming unit for granulocyte, monocyte* GM-CFU) o del GEMM-CFU (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Las interacciones de las citocinas IL-3, IL-5 y GM-CSF y los factores de transcripción GATA-1, PU-1 y c/EBP, establece el linaje de los eosinófilos. Los desarrollos de los basófilos requieren las mismas citocinas IL-3, IL-5 y GM-CSF; sin embargo, el factor transformador del crecimiento β (*Transforming growth factor beta*, TGF- β) suprime la diferenciación de los eosinófilos e incrementa la de los basófilos (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

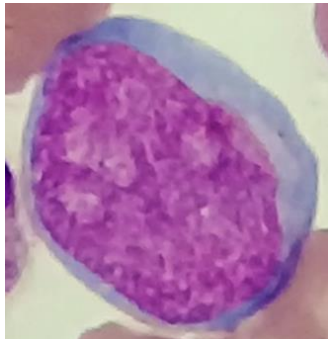
1.4.2 Maduración de células progenitoras de granulocitos.

Los cambios morfológicos evolutivos se resumen en la reducción de la relación núcleo-citoplasmática, la desaparición de los nucléolos y maduración de la cromatina nuclear que implica el aumento de la condensación nuclear, la reducción de la basofilia citoplasmática, la aparición de la granulación primaria o azurófila del promielocito y de la granulación secundaria o específica (neutrófila, eosinófila o basófila) a partir del mielocito (Sans-Sabrafen et al, 2001).

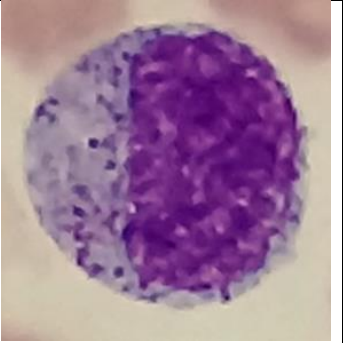
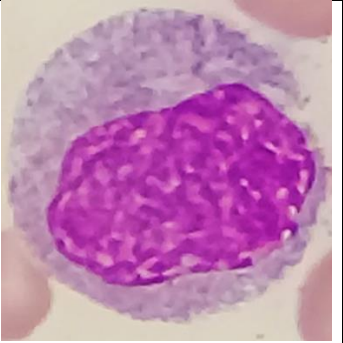
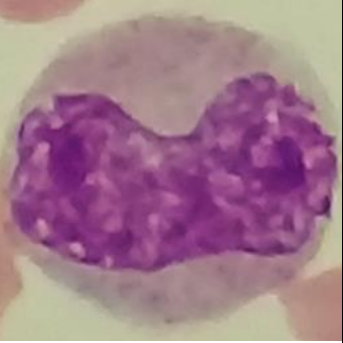

“Puesto que la maduración de esta línea celular es de forma gradual, cuando existe cuestión en el estadio de maduración, desde el punto de vista morfológico, se recomienda nombrar a la célula en la etapa más madura” (Rodak & Carr, 2014, p. 44).

En la tabla número 1.2, se muestra la secuencia de maduración de los granulocitos, En el caso de los eosinófilos y basófilos, la presencia de sus gránulos específicos comienzan a aparecer en el mielocito.

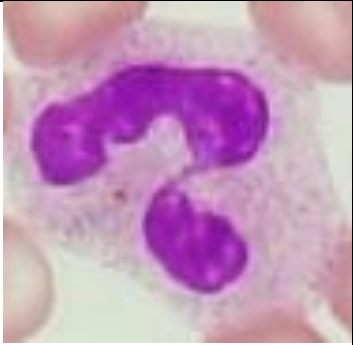
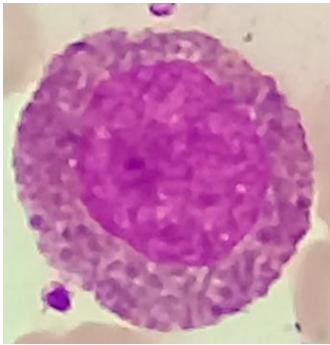
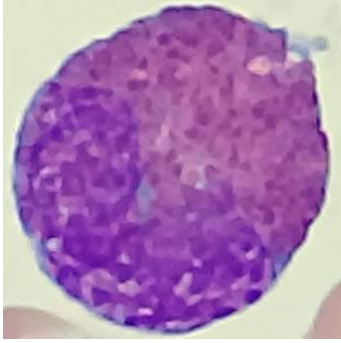
Tabla 1.2 Características morfológicas de las células progenitoras de los granulocitos.

Estadio celular	Características		**Imagen. Aumento 1000×
	*Núcleo	Citoplasma	
Mieloblasto 15 a 20 μm	a) Redondo u ovalado. b) De 2 a 5. c) Laxa o abierta.	Con basofilia moderada, puede contener hasta 20 gránulos de coloración rojiza a violeta denominados gránulos primarios o no contener ninguno.	
	Relación N/C: 9 a 1		
	Valores de referencia: Médula ósea: 0 a 2% Sangre Periférica: 0%		

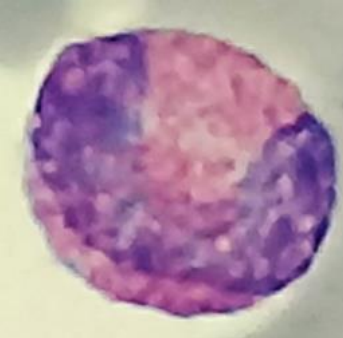
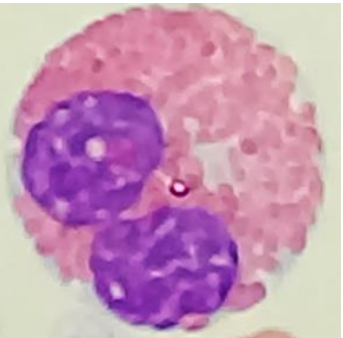
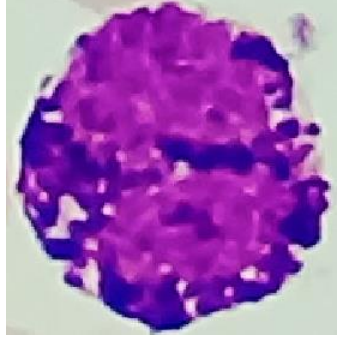
Continuación. Tabla 1.2 Características morfológicas de las células progenitoras de los granulocitos.

Promielocito 14 a 24 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Redondo a ovalado, con frecuencia excéntrico. b) De 1 a 3 o más. c) Laxa, ligeramente más condensada que el Mieloblasto.	Basófilo con presencia de más de 20 gránulos de coloración rojiza a violeta denominados gránulos primarios.	
	<i>Relación N/C: 7 a 3</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 2 a 5% Sangre Periférica: 0%		
Mielocito neutrófilo 12 a 18 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Redondo a ovalado, excéntrico, puede presentar un lado aplanado. b) No se observan. c) Ligeramente más condensada que el Promielocito.	Ligeramente basófilo, adquieren pequeños parches de color rosa pálido debido al inicio de producción de gránulos secundarios o específicos del neutrófilo.	
	<i>Relación N/C: 6 a 4</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 5 a 19% Sangre Periférica: 0%		
Metamielocito neutrófilo 10 a 15 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Con forma de riñón o frijol. b) No se observan c) Más condensada que en el mielocito.	Presenta basofilia escasa o nula, es de color rosa pálido, en esta etapa inicia la producción de gránulos terciarios.	
	<i>Relación N/C: 1.5 a 1</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 13 a 22 % Sangre Periférica: 0%		
Neutrófilo en banda 10 a 15 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Estrechado, en forma de U o S. b) No se observan. c) Altamente condensada.	Ausencia de basofilia en el citoplasma. De color rosa pálido. Abundantes gránulos secundarios, escasos gránulos primarios.	
	<i>Relación N/C: Predomina el citoplasma.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 17 a 33% Sangre Periférica: 0 a 5%		

Continuación. Tabla 1.2 Características morfológicas de las células progenitoras de los granulocitos.

Neutrófilo segmentado 10 a 15 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) 2 a 5 lóbulos conectados por filamentos delgados de cromatina. b) No se observan. c) Altamente condensada.	De color rosa pálido Abundantes gránulos secundarios, escasos gránulos primarios.	
	Relación N/C: Predomina el citoplasma.		
	Valores de referencia: Médula ósea: 3 a 11% Sangre Periférica: 50 a 70%		
Mielocito Eosinófilo 12 a 18 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Redondo a ovalado, generalmente excéntrico, puede presentar un lado aplanado. b) No se observan. c) Ligeramente más condensada que el Promielocito	Incoloro a rosa, contiene escasos a moderados gránulos primarios y un número variable de gránulos de color naranja, redondo de aspecto refringente que corresponden a gránulos secundarios.	
	Relación N/C: 1 a 1.		
	Valores de referencia: Médula ósea: 0 a 2% Sangre Periférica: 0 %		
Metamielocito eosinófilo 10 a 15 μm	*Núcleo	Citoplasma	
	a) Con forma de riñón o frijol. b) No se observan c) Más condensada que en el mielocito.	Incoloro a rosa, contiene escasos gránulos primarios y un número variable de gránulos de color naranja, redondo de aspecto refringente que corresponden a gránulos secundarios.	
	Relación N/C : 1.5 a 1		
	Valores de referencia: Médula ósea: 0 a 2% Sangre Periférica: 0%		

Continuación. Tabla 1.2 Características morfológicas de las células progenitoras de los granulocitos.

Eosinófilo en banda 10 a 15 μm	*Núcleo a) Estrechado, en forma de U o S. b) No se observan. c) Altamente condensada.	Citoplasma Incoloro, contienen escasos gránulos primarios y abundantes gránulos de color naranja redondos de aspecto refringente que corresponden a gránulos secundarios.	
	Relación N/C: Predomina el citoplasma.		
	Valores de referencia: Médula ósea: 0 a 2 % Sangre Periférica: 0%		
Eosinófilo 12 a 17 μm	*Núcleo a) De 2 a 3 lóbulos conectados por filamentos delgados de cromatina. b) No se observan. c) Altamente condensada.	Citoplasma Incoloro, contienen abundantes gránulos de color naranja, redondos de aspecto refringente que corresponden a gránulos secundarios	
	Relación N/C : Predomina el citoplasma		
	Valores de referencia: Médula ósea: 0 a 3% Sangre Periférica: 0 a 5%		
Basófilo 10 a 14 μm	*Núcleo a) Dos lóbulos conectados por filamentos delgados de cromatina. b) No se observan. c) Altamente condensada.	Citoplasma Lavanda a incoloro. Con gránulos de color violeta intenso a negro de distribución poco uniforme que puede ocultar al núcleo.	
	Relación N/C : Predomina el citoplasma		
	Valores de referencia: Médula ósea: 0 a 1% Sangre Periférica: : 0 a 1%		

Notas.

***Núcleo:** Significado de los incisos enumerados en el recuadro. a) Forma del núcleo; b) Número de nucléolos; c) Grado de condensación de la cromatina.

****Imágenes:** Capturadas por Abigail Tavira Valenzuela en el Laboratorio de Enseñanza y Capacitación en Análisis Clínicos (LEyCAC), FES Cuautitlán UNAM.

Fuentes consultadas:

Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2014). *Atlas de Hematología Clínica*, p. 46-56,71-81.

Rodak, F. B., Fritsma, G. A., & Keohane, E. M. (2014). *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas*, p. 154-163.

1.5 Linfopoyesis

El sistema linfoide normal está formado por los órganos linfoides primarios o centrales (médula ósea, timo) y los órganos linfoides secundarios o periféricos (ganglios linfáticos, el bazo y tejido linfoide asociado a mucosas, piel y tubo digestivo) donde se da lugar el inicio de las respuestas inmunes (Sans-Sabrafen et al, 2001).

Los linfocitos a diferencia de otras células que podemos encontrar en la circulación sanguínea, no son terminales, permanecen en forma de blastos en reposo que cuando son estimuladas por un antígeno, sufren mitosis y se transforman para producir células de memoria. Además, tienen la capacidad de circular desde la sangre, hasta los tejidos y nuevamente a la sangre; se dividen en tres grupos principales: Los linfocitos T, linfocitos B y células Natural Killer (NK) (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

1.5.1 Señalización Bioquímica.

Actualmente existen evidencias de una ruta de desarrollo hematopoyético temprano, donde el receptor de tirosina cinasa Flt3 y la molécula de adhesión endotelial VCAM-1 representan parámetros particularmente útiles para el fraccionamiento de poblaciones dentro de la médula ósea. La producción de CMH-CP con incremento de producción en los niveles de Flt3 a partir de CMH-LP que expresan VCAM-1 pero no Flt3, genera en estas, la pérdida de habilidad para adoptar destino megacariocítico y eritroide, pero mantiene su potencial diferenciación mieloide y linfoide (Welner, Kincade, & Pelayo, 2007).

La disminución de la expresión de genes involucrados en el desarrollo megacariocítico/eritroide y el inicio de aparición de transcritos linfoides, marca a las células que apenas inician el programa de diferenciación hacia la estirpe linfoide, denominándose progenitores multipotenciales predispuestos al linaje linfoide (*lymphoid-primed multipotent progenitors*, LMPP), aproximadamente la tercera parte de los LMPP expresan con cierta heterogeneidad transcritos de genes linfoides como RAG1 o IL-7 (Welner, Kincade, & Pelayo, 2007).

El estudio de la linfopoyesis en ratones ha permitido el aislamiento en el hígado fetal y en médula ósea de células denominadas progenitores linfoides tempranos (*early lymphoid progenitors*, ELPs), que forman parte de la población LSK y tiene potencial para generar todas las líneas celulares linfoides, en ellos se transcriben genes asociados con linajes linfoides como *gata-3*, *ebf* y *yb29* que dan origen a la fracción de pro-linfocitos que desregula la expresión de *c-kit* e incluye a la mayor parte de los progenitores linfoides comunes (*common lymphoid progenitors*, CLPs) (Welner, Kincade, & Pelayo, 2007).

Los CLPs expresan el receptor de IL-7, y aunque muestran actividad clonogénica de T, B y NK, son bien reconocidos como los más eficientes precursores de linfocitos B. Estos carecen de potencial de reconstitución a largo plazo y llegan a tener cierta habilidad residual para generar células mieloides y dendríticas (Welner, Kincade, & Pelayo, 2007).

El desarrollo de los linfocitos B y T puede subdividirse en las fases independiente y dependiente del antígeno; el desarrollo de los linfocitos independientes del antígeno se realiza en la médula ósea y el timo, mientras que el de los linfocitos dependientes del antígeno se produce en el bazo, ganglios linfáticos, amígdalas y en agregados, como las placas de Peyer en la pared intestinal (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Desarrollo de linfocitos B.

“El proceso se desarrolla inicialmente en entornos libres de antígenos extraños en la médula ósea donde los progenitores van diferenciándose y migrando hacia el interior de esta, estableciendo diversas interacciones con las células estromales” (Prieto Martín et al, 2013, p. 1712).

El desarrollo de los linfocitos B inicia con el reordenamiento de los segmentos génicos que codifican para el receptor de células B (*B cell receptor*, BCR), este mecanismo permite la producción de un receptor específico y distinto en estas células, generando una población de estas células con receptores diversos que permiten reconocer distintos antígenos (Prieto Martín et al, 2013).

“Las células B derivadas del hígado fetal dan lugar a un tipo de linfocito B denominado B-1, mientras que las células de la médula ósea se diferencian en linfocitos B2 o linfocitos B convencionales” (Prieto Martín et al, 2013, pág. 1713).

La etapa mas temprana de su desarrollo son denominadas células pro-B, estas necesitan el microambiente de las células estromales para su desarrollo a células pre B, a partir de la activacion de c-Kit por medio de la interacción con el factor de célula madre (*stem cell factor*, SFC). A partir de este momento, la célula pro-B comienza a dividirse y diferenciarse en una pre-B. La IL-7 secretada por el estroma médular impulsa su proceso de maduración, induciendo una disminución de las moléculas de adhesión para que estas se puedan desprenderse de las células estromales, debido a que en esta etapa nos se requiere mas este contacto, pero si de la IL-7 (Kindt, Goldsby, & Osborne, 2007).

Además de la interacción molecular, la maduración de la célula B depende del reordenamiento del DNA de la inmunoglobulina en células madre linfoides. El primero que ocurre en la etapa de célula pro-B donde ocurre reordenamiento de la cadena pesada, cuando este termina, la célula se clasifica como célula pre-B (Kindt, Goldsby, & Osborne, 2007).

La célula pre-B pasa a ser una célula B inmadura, cuando esta expresa mIgM (IgM de membrana) junto con Ig- α e Ig- β después de un reordenamiento productivo de cadena ligera, generando un BCR que es capaz de iniciar una señalización después de la fijación de un antígeno. La fase del desarrollo de la célula B en la médula ósea culmina con la producción de una célula B inmadura que porta IgM, la maduración se completa cuando existe coexpresión de IgD e IgM (Kindt, Goldsby, & Osborne, 2007, p. 273).

Una vez que las células B abandonan la médula ósea, estas deberán activarse por medio de la interacción con un antígeno y la selección clonal de células B vírgenes conducen a la generación de células plasmáticas y células B de memoria. Cuando no existe activación inducida por antígeno, las células B vírgenes periféricas tienen vida corta y mueren en el transcurso de unas cuantas semanas por apoptosis (Kindt, Goldsby, & Osborne, 2007).

Desarrollo de linfocitos T.

La maduración de los linfocitos T incluye el reordenamiento de los genes del receptor de las células T (*T cell receptor*, TCR) y la expresión de distintos marcadores de membrana. (Díaz Martín et al, 2013).

Los linfocitos T se originan a partir de precursores que surgen en el hígado fetal y en la médula ósea del adulto y se propagan en el timo. El ambiente tímico proporciona estímulos necesarios para la proliferación y maduración de los timocitos. Durante la maduración del linfocito T, hay un orden preciso en el que se reordenan los genes del TCR y se expresan el TCR y los correceptores CD4 y CD8. Dicha maduración o diferenciación comienza en la corteza y termina en la médula del timo (Díaz Martín et al, 2013).

Cuando los precursores de la célula T llegan al timo, no expresan los marcadores de superficie que identifican a las células T, como el receptor de célula T, el complejo CD3 o los receptores CD4 y CD8; e incluso aún no reordenan sus genes de TCR y no expresan las proteínas, como RAG-1 y RAG-2. Debido a que estas células son CD4⁻ CD8⁻, se denominan doblemente negativas (DN) (Kindt, Goldsby, & Osborne, 2007).

Los timocitos en estadio de maduración DN se consideran en el estadio de prolinfocito T. La mayoría (más del 90%) de los timocitos con doble negatividad que sobreviven a los procesos tímicos de selección darán lugar finalmente a linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ restringidos por el MHC clásico y que expresan el TCR $\alpha\beta$, el resto de estos timocitos dará lugar a linfocitos T $\gamma\delta$ (Díaz Martín et al, 2013).

El reordenamiento génico aleatorio dentro del DNA de la línea germinal del TCR, en combinación con la diversidad de unión, puede establecer un enorme repertorio de TCR. Inicialmente se ordena la cadena β del TCR, si es exitosa esta se expresa en la superficie celular asociada a una proteína invariante llamada pre-T α al CD3 y las proteínas ζ , para formar el receptor del pre-linfocito T (pre-TCR), esta molécula media la selección de pre-linfocitos T y da inicio la recombinación de la cadena α del TCR, la expresión de este gen en el estadio de doble positividad, lleva a la formación de TCR $\alpha\beta$ completo, que se expresa asociado a las proteínas CD3 y ζ . Los linfocitos con doble positividad que superan con éxito los procesos de selección continúan madurando hasta convertirse en linfocitos T CD4⁺ o CD8⁺, que se llaman timocitos simples positivos (Díaz Martín et al, 2013).

Las células T CD4⁺ y CD8⁺ pasan a la circulación en la etapa G₀ del ciclo celular; existe casi el doble de T CD4⁺ con respecto a las T CD8⁺. Las células que aún no encuentran algún antígeno (vírgenes) se caracterizan por cromatina condensada, muy poco citoplasma y escasa actividad transcripcional, estas células circulan continuamente entre los sistemas sanguíneo y linfático, hasta establecerse en tejidos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos, si durante su residencia, no encuentra ningún antígeno, este pasa de nueva cuenta a la circulación sanguínea (Kindt, Goldsby, & Osborne, 2007).

El desarrollo de la célula T es un proceso costoso para el hospedador. Se estima que 98% de todos los timocitos no maduran (mueren por apoptosis dentro del timo, ya sea porque no realizaron un reordenamiento productivo del gen de TCR o porque no sobrevivieron a la selección tímica). Los timocitos doblemente positivos que expresan el complejo TCR αβ-CD3 y sobreviven a la selección tímica se convierten en timocitos CD4⁺ unipositivos o timocitos CD8⁺ unipositivos inmaduros (Kindt, Goldsby, & Osborne, 2007).

Desarrollo de las células NK.

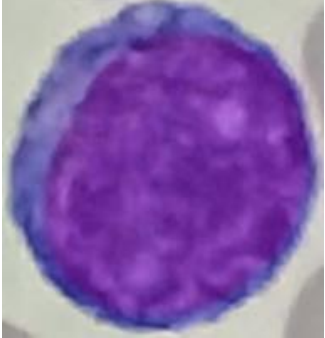
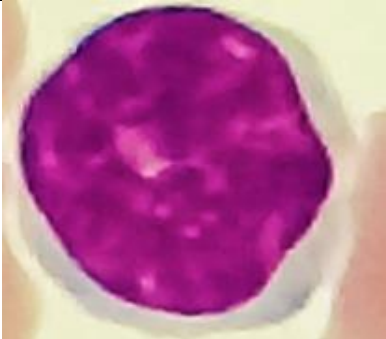
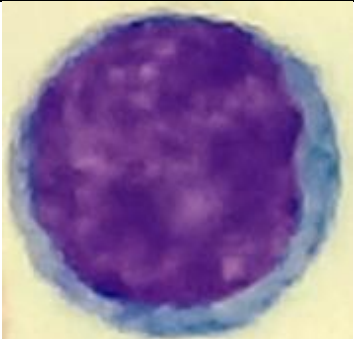
“Las células asesinas naturales (NK) constituyen un grupo celular heterogéneo con respecto a sus antígenos de superficie y son, en su mayoría, CD56⁺CD16⁺CD3⁻CD8⁻” (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014, p. 168). Se producen en múltiples sitios, siendo la médula ósea el predominante en los adultos y los niños. Los factores de transcripción Id2 y Id3 controlan el desarrollo temprano de las células NK, mientras que los tres estadios que definen el proceso completo (el compromiso de linaje, la selección del repertorio de receptores NK y la maduración funcional), son críticamente dependientes de IL15, que mantiene la viabilidad y sostiene la proliferación de las células en desarrollo (Mayani et al, 2007).

Las células NK maduras tienen una mayor cantidad de citoplasma con relaciona a otros linfocitos, en él contiene gránulos azurófilos peroxidasa negativos, también son llamados linfocitos granulares grandes (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

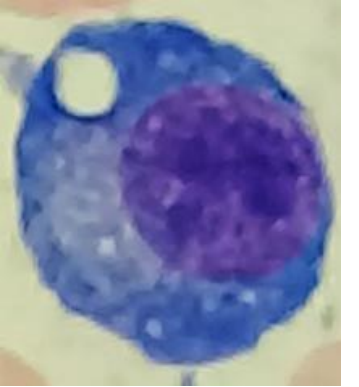
1.5.2 Maduración de células progenitoras de linfocitos.

Los linfocitos T, B y NK son indistinguibles morfológicamente, pero tienen funciones distintas y marcadores específicos que los diferencian. En la tabla 1.3, se muestra de forma general las características morfológicas de los diferentes estadios madurativos de los linfocitos.

Tabla 1.3 Características morfológicas de las células progenitoras de los linfocitos.

Estadio celular	Características		**Imagen. Aumento 1000×
Linfoblasto 10 a 20 μm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	a) Redondo a ovalado. b) 1 o más. c) Laxa o abierta.	Escaso, leve a moderadamente basófilo.	
	<i>Relación N/C: Muy escaso citoplasma.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: No definido. Sangre Periférica: 0%		
Prolinfocito 9 a 18 μm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	a) Redondo o indentado. b) 0 a 1, en general un nucléolo único grande. c) Intermedia entre el Linfoblasto y el linfocito.	Celeste, agranular.	
	<i>Relación N/C: 9 a 1</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: No definido. Sangre Periférica: 0%		
Linfocito 7 a 18 μm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	a) Redondo a ovalado. b) Ocasionales. c) Intensamente condensada.	Escaso a moderado, celeste, pueden contener escasos gránulos prominentes.	
	<i>Relación N/C: Variable. 9 a 1, 6 a 4.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 5 a 15 % Sangre Periférica: 20 a 40%		

Continuación. Tabla 1.3 Características morfológicas de las células progenitoras de los linfocitos.

	*Núcleo	Citoplasma	
Plasmocitos 80 - 20µm	a) Redondo a ovalado, excéntrico.	Intensamente basófilo, con frecuencia presenta una zona clara perinuclear. Puede contener numerosas vacuolas.	
	b) Ausentes.		
	c) Altamente condensada.		
	<i>Relación N/C: 1 a 1.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 0 a 1% Sangre Periférica: 0%		

Notas.

***Núcleo:** Significado de los incisos enumerados en el recuadro. a) Forma del núcleo; b) Número de nucléolos; c) Grado de condensación de la cromatina.

****Imágenes:** Capturadas por Abigail Tavira Valenzuela en el Laboratorio de Enseñanza y Capacitación en Análisis Clínicos (LEyCAC), FES Cuautitlán UNAM.

Fuente consultada:

Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2014). *Atlas de Hematología Clínica*, p. 85-91.

1.6 Monopoyesis

Las células monocíticas pertenecen al sistema fagocítico-mononuclear; constituyen entre el 2-10% de los leucocitos circulantes (Sans-Sabrafén et al, 2001; Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014). Desde el punto de vista funcional, los monocitos tienen diversas actividades inmunitarias, como precursores de macrófagos tisulares y células dendríticas, y sus funciones incluyen fagocitosis, presentación de antígenos a otras células inmunitarias y una contribución al medio de las citocinas (Hatton, Hughes-Jones, Hay, & Keeling, 2014).

1.6.1 Señalización Bioquímica.

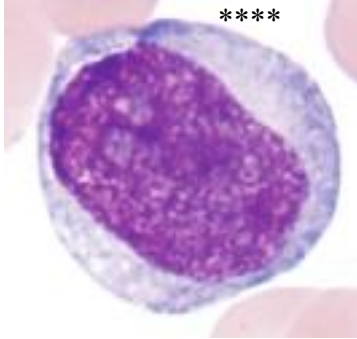
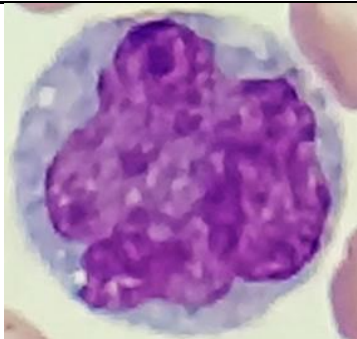
El desarrollo de los monocitos es similar al de los neutrófilos, porque ambos tipos celulares comparten el progenitor de granulocitos y monocitos. El factor estimulante de colonias de macrófagos es la principal citocina que determina el crecimiento y la diferenciación de los monocitos (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Por acción de las IL-3, GM-CSF y M-CSF, el monoblasto se genera a partir de la CFU-GEMM y se encuentra en mayor medida en la médula ósea y en algunos otros lugares secundarios posibles como el bazo y otros sitios reticuloendoteliales (Rodak & Carr, Atlas de Hematología Clínica, 2014).

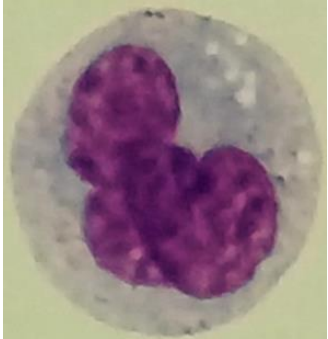
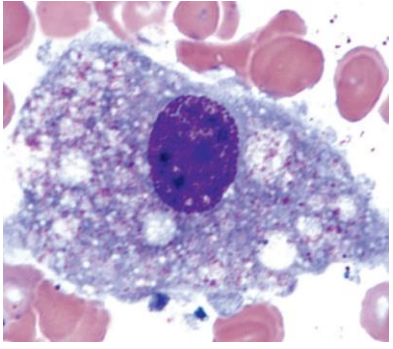
1.6.2 Maduración de células progenitoras de monocitos.

Los estadios de desarrollo de los monocitos son: monoblastos, promonocitos, monocitos y macrófagos tisulares. En la tabla 1.4, se muestran las principales características morfológicas de las células progenitoras de los monocitos.

Tabla 1.4 Características morfológicas de las células progenitoras de los monocitos.

Estadio celular	Características		**Imagen. Aumento 1000x
Monoblasto 12 a 18 μm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	a) Redondo a ovalado, puede tener forma irregular. b) 1 a 2, pueden no ser visibles. c) Laxa o abierta	Celeste a gris, sin granulaciones presentes.	
	<i>Relación N/C: 8 a 2</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: No definido Sangre Periférica: 0%		
Promonocito 12 a 20 μm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	a) De forma irregular; plegado, puede adoptar un aspecto cerebriforme. b) Pueden o no visualizarse. c) Ligeramente más condensada que el monoblasto	Celeste a gris, contiene finos gránulos azurófilos dispersos que se encuentran en menor cantidad y son más pequeños que los observados en los Promielocitos.	
	<i>Relación N/C: 8 a 2</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: < 1% Sangre Periférica: 0%		

Continuación. Tabla 1.4 Características morfológicas de las células progenitoras de los monocitos.

Monocito 12 a 20 µm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	a) Variable, puede ser redondo con forma de herradura o riñón, con frecuencia presenta pliegues de aspecto similar a las circunvalaciones del cerebro. b) No se observan. c) Reticular.	Azul grisáceo, puede presentar seudópodos; contiene muchos gránulos finos que dan con frecuencia el aspecto de vidrio esmerilado. También puede contener numerosas vacuolas.	
	<i>Relación N/C: variable.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 2 % Sangre Periférica: 3 a 11%		
Macrófago 15 a 80 µm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	*** 
	a) Excéntrico reniforme o con forma de huevo indentado o alargado. b) 1 a 2. c) Laxa y dispersa.	Abundante con bordes irregulares, puede contener vacuolas y material fagocitado.	
	<i>Relación N/C:</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Los macrófagos residen en los tejidos, como la médula ósea, el bazo, el hígado, los pulmones, y otros. Raras veces se observan en la sangre periférica durante la sepsis grave.		

Notas.

***Núcleo:** Significado de los incisos enumerados en el recuadro. a) Forma del núcleo; b) Número de nucléolos; c) Grado de condensación de la cromatina.

****Imágenes:** Capturadas por Abigail Tavira Valenzuela en el Laboratorio de Enseñanza y Capacitación en Análisis Clínicos (LEyCAC), FES Cuautitlán UNAM

*****Imagen de Macrófago e **** Imagen de monoblasto:** Tomadas de Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2014). Atlas de Hematología Clínica (4ª ed.). Médica Panamericana. p. 61 y 67

Fuente consultada:

Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2014). Atlas de Hematología Clínica, p. 61-67.

1.7 Megacariopoyesis y trombopoyesis

La megacariopoyesis es el proceso de diferenciación de la línea megacariocítica, y la trombopoyesis corresponde al proceso de liberación de plaquetas a partir del citoplasma del megacariocito maduro (González Villalva et al, 2010). “Los megacariocitos se encuentran entre las células más grandes del organismo y son poliploides, lo que significa que poseen múltiples copias de cromosomas dentro de una misma célula” (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014, p. 174).

1.7.1 Señalización Bioquímica.

La clasificación jerárquica de los precursores de los megacariocitos ha sido desarrollada con base en sus potenciales de proliferación y expresión de c-Mpl (el receptor de trombopoyetina) en su superficie. Los progenitores más tempranos son definidos como células formadoras de brotes megacariocíticos (*megakaryocyte burst-forming unit*, BFU-Meg), que son estimuladas por IL-1, IL-3 y trombopoyetina (TPO) para originar células formadoras de colonias de megacariocitos (*Colony-forming unit-megakaryocyte*, CFU-Meg) (Mayani et al, 2007; Palomo G, Pereira G, & Palma B, 2009).

La maduración de los megacariocitos se caracteriza por una forma particular de mitosis que carece de telofase y citocinesis denominada endomitosis. Las CFU- Meg a lo largo de 5 a 7 días, tienen diversas endomitosis que conducen a la formación de precursores poliploides denominados megacariocitos inmaduros, quienes una vez que desarrollan un citoplasma maduro dan lugar a megacariocitos maduros, que eventualmente darán lugar a las plaquetas, un megacariocito solo puede dar de 2000 a 4000 plaquetas (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014; Mayani et al, 2007).

La endomitosis termina en una célula cuando un solo núcleo poliploide tiene entre 2N hasta 128N de contenido de ADN. Este proceso permite al megacariocito alcanzar un gran tamaño y producir una gran cantidad de plaquetas por la síntesis activa de ARN y proteínas, la cantidad de plaquetas es directamente proporcional a la ploidía y tamaño del megacariocito (Heller, 2017).

La diferenciación de los megacariocitos está regulada principalmente por la TPO) que promueve el crecimiento de los CFU-Meg, incrementando la tasa de endomitosis y estimulando la diferenciación a megacariocitos maduros, otras citocinas involucradas en este proceso son IL-3, IL-6 e IL-11 (Mayani, y otros, 2007).

La TPO, es una glicoproteína que comparte cierta homología con la eritropoyetina; es producida principalmente en el hígado (en hepatocitos), riñón (en células de túbulo contorneado) y estroma de la médula ósea. Su regulación se basa principalmente en la unión a su receptor (Mpl), la internalización y destrucción de esta glicoproteína; existen receptores Mpl tanto en megacariocitos como en plaquetas circulantes, por tanto, si aumenta el número de plaquetas, aumenta el número de receptores en su superficie y, en consecuencia se disminuye la TPO; en cambio, si disminuye el número de plaquetas disminuye también el número de receptores y la TPO aumenta en sangre porque queda libre y puede actuar en los megacariocitos de médula ósea para estimular la producción plaquetaria (González Villalva et al, 2010, p. 139).

Algunas interleucinas, el ligando kit o factor de crecimiento de mastocitos, el factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la EPO, participan en conjunto con la TPO (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Los marcadores de las CFU-Meg y BFU-Meg que indican que ya se diferenció a línea megacariocítica son CD34, CD33 y CD41. De importancia especial es el CD41 (glicoproteína IIb), un marcador específico de este linaje (González Villalva et al, 2010). La diferenciación a lo largo del linaje megacariocítico se acompaña de la expresión de diversos marcadores de superficie. Uno de los primeros en expresarse es la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (también denominada glicoproteína IIbIIIa), receptor de fibrinógeno, reconocida por citometría de flujo mediante el marcador CD41 o CD61. Más tardíamente en el desarrollo, aparece el complejo glicoproteico Ib/V/IX, receptor del factor von Willebrand, reconocido con el marcador CD42 (Heller, 2017).

El factor plaquetario 4 (*Platelet factor 4*, PF4), la β -tromboglobulina, el péptido 2 activador de neutrófilos, la IL-8 y otros factores inhiben in vitro el crecimiento de los megacariocitos, lo que indica que pueden tener una función en el control de la megacariopoyesis in vivo. A nivel interno, la reducción de los factores de transcripción FOG, GATA-1 y NF-E2 disminuyen la megacariopoyesis en el progenitor, la endomitosis y las fases terminales de la maduración (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

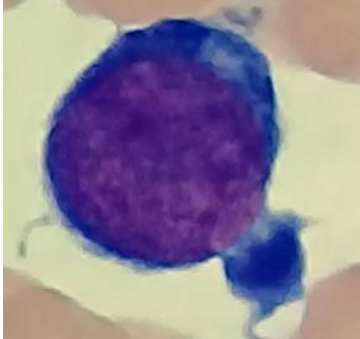
La trombopoyesis inicia cuando una vez maduro, el megacariocito, en contacto con la célula endotelial del sinusoide vascular de la médula ósea, emite largas prolongaciones citoplasmáticas, denominadas proplaquetas, que posteriormente se fragmentarán en plaquetas; estas se originan en un polo del megacariocito, se alargan y ramifican, atraviesan la barrera endotelial y la liberación plaquetaria ocurre en la luz vascular, la fragmentación final de proplaqueta en plaqueta puede ocurrir en la circulación, favorecido por la fuerza del flujo sanguíneo (Heller, 2017).

A medida que el megacariocito madura, migra desde el nicho osteoblástico hacia el vascular, gracias a un gradiente de factor derivado del estroma (*Stromal derived factor, SDF*) La interacción con el colágeno tipo I en el primer compartimento inhibe la formación prematura de proplaquetas y la liberación plaquetaria al intersticio medular, mientras que la matriz extracelular del nicho vascular, rica en factor von Willebrand y fibrinógeno, resulta propicia para la trombopoyesis (Heller, 2017).

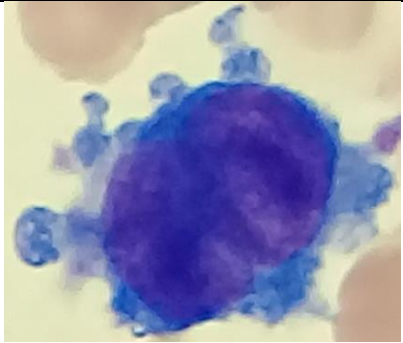
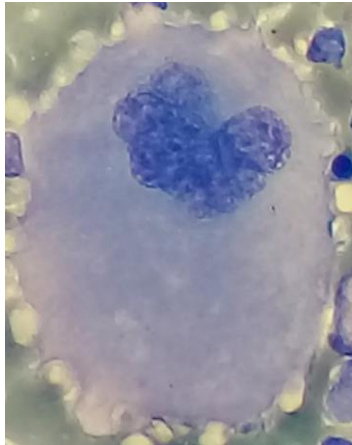
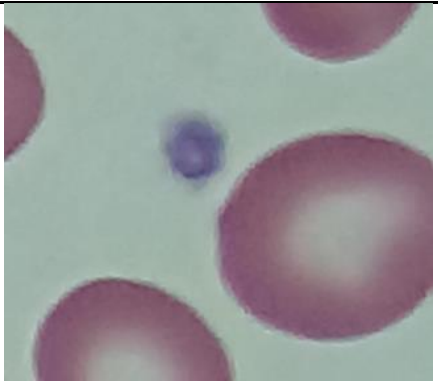
1.7.2 Maduración de células progenitoras de plaquetas.

Los precursores megacariocíticos se encuentran en una proporción de 1-4 por cada 1000 células nucleadas en la médula ósea, estas no pueden ser distinguidas morfológicamente de otras células (Palomo G, Pereira G, & Palma B, 2009). En la tabla 1.5, se muestran las características morfológicas de las etapas de maduración de los megacariocitos que finalmente darán lugar a las plaquetas.

Tabla 1.5 Características morfológicas de las células progenitoras de las plaquetas.

Estadio celular	Características		**Imagen. Aumento 1000×
Megacarioblasto (MK-I) 10 a 24 μm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	a) Redondo. b) De 2 a 6. c) Homogénea, organizada en forma laxa.	Basófilo, agranular. Se pueden observar “ampollas” de la membrana citoplasmática, proyecciones romas que asemejan plaquetas.	
	<i>Relación N/C: 9 a 1.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 20% de precursores megacariocíticos en médula ósea Sangre Periférica: 0%		

Continuación. Tabla 1.5. Características morfológicas de las células progenitoras de las plaquetas.

Promegacariocito (MK-II) 15 a 40µm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	a) Indentado. b) Variable. c) Condensada.	Basófilo con presencia de gránulos.	
	<i>Relación N/C: 1 a 2.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: 25% de precursores megacariocíticos en médula ósea Sangre Periférica: 0%		
Megacariocito (MK-III) 20 a 90 µm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	a) Puede tener de 2 a 32 lóbulos. b) Ausentes. c) Altamente condensada.	Azul a rosa, abundante. Contiene gránulos azul-rojizos de escasos a abundantes.	
	<i>Relación N/C: Variable</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: Se informan como adecuados, aumentados o disminuidos. 5-10/campo con objetivo 10× 1-2/campo con objetivo 50× Sangre Periférica: 0%		
Plaquetas 2 a 4 µm	<i>*Núcleo</i>	<i>Citoplasma</i>	
	Ausente.	Celeste a incoloro. Contiene abundantes gránulos de coloración rojo a violeta.	
	<i>Relación N/C: No aplica.</i>		
	<i>Valores de referencia:</i> Médula ósea: No corresponde. Sangre Periférica: 7 – 25 con objetivo 100×.		

Notas.

***Núcleo:** Significado de los incisos enumerados en el recuadro. A) Forma del núcleo; b) Número de nucléolos; c) Grado de condensación de la cromatina.

****Imágenes:** Capturadas por Abigail Tavira Valenzuela en el Laboratorio de Enseñanza y Capacitación en Análisis Clínicos (LEyCAC), FES Cuautitlán UNAM

Fuentes consultadas:

Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2014). Atlas de Hematología Clínica, p. 34-41.

Rodak, F. B., Fritsma, G. A., & Keohane, E. M. (2014). Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas, p.175.

2. Características de las patologías

En el presente capítulo se dan a conocer las distintas patologías a estudiar, clasificándolas de acuerdo a la línea celular que se encuentre mayormente afectada. De cada una de ellas se muestra su distribución, incidencia, edad de aparición, etiología y un pequeño resumen de su algoritmo de diagnóstico el cual se puede consultar en la sección de anexo.

2.1 Serie eritrocitaria

Los trastornos eritrocitarios clínicamente significativos se pueden clasificar en:

- Anemia: trastornos en donde disminuye la masa de eritrocitos, donde el principal efecto es la menor capacidad de la sangre para transportar oxígeno.
- Policitemia: trastornos donde aumenta la masa de los eritrocitos, donde el principal efecto se relaciona con el aumento de la viscosidad de la sangre. (Lichtman, Kaushansky et al, 2011, pág. 9)

La anemia no es en sí una enfermedad, es un signo patológico, que puede pertenecer a una patología mucho más compleja. Se estima que un tercio de la población mundial la padece en diversos grados. El síndrome anémico se refiere al conjunto de signos y síntomas derivados del descenso de la masa eritrocitaria, que provoca un transporte insuficiente de oxígeno a los tejidos (Sánchez Salinas et al, 2016).

Para determinar la causa de la anemia es indispensable la realización de una anamnesis que permita reunir datos referentes a antecedentes familiares de anemia, sintomatología, historia dietética, neurológica, pérdidas sanguíneas, indicios que sugieran hemolisis uso de drogas, intervenciones quirúrgicas, tratamientos previos de anemia, entre otros (Sánchez Salinas et al, 2016).

En la exploración física en la cual se pueden observar los siguientes signos y síntomas, que están íntimamente relacionados con hipoxia celular: cefalea, fatiga, acúfenos, disnea, palpitaciones, angina, taquicardia, claudicación intermitente, calambres musculares (comúnmente por noche) y palidez de tegumentos y mucosas (IMSS, 2010).

Finalmente, se lleva a cabo una aproximación inicial de laboratorio al diagnóstico de este síndrome, que consiste en una biometría hemática, en la cual se analizan los datos obtenidos de

hematocrito, hemoglobina, cifras de eritrocitos para determinar el grado de anemia; índices eritrocitarios (VCM, HCM, CMHC) para determinar si los eritrocitos presentan alteraciones en tamaño y contenido de hemoglobina; ancho de distribución de eritrocitos que es una medida de anisocitosis; índice de reticulocitos, para estimar si la respuesta de la médula ósea corresponde a la deficiencia de producción o destrucción de los eritrocitos; así como la revisión de un frotis de sangre periférica que nos permita observar las diferentes formas de los eritrocitos, presencia de inclusiones, así como anomalías acompañantes de leucocitos y plaquetas. Estos estudios son el preludeo que guie a pruebas más específicas que nos ayuden a determinar la causa de la anemia (Lichtman et al, 2011).

2.1.1 Anemia por deficiencia de hierro.

La anemia ferropénica se define como el descenso de hemoglobina secundario a un déficit de Fe en el organismo. Su desarrollo se produce en varias etapas:

- Fase inicial o ferropenia prelatente, en la que se produce la depleción de Fe en los depósitos con sideremia normal. Sólo la ferritina plasmática se halla disminuida.
- Fase de ferropenia latente, caracterizada por el descenso del Fe de depósito (ferritina plasmática) y del índice de saturación de transferrina (IST), con un nivel de sideremia variable, aunque generalmente disminuido.
- Eritropoyesis ferropénica y anemia por déficit de Fe. (González de Villambrosia et al, 2012, pág. 1205)

La deficiencia de hierro con o sin anemia tiene consecuencias importantes para la salud humana y el desarrollo infantil: las mujeres anémicas y sus bebés corren un mayor riesgo de morir durante el período perinatal; el desarrollo mental y físico de los niños se ve retrasado o alterado por la deficiencia de hierro; y la capacidad de trabajo físico y la productividad de los trabajadores manuales pueden reducirse (WHO, 2004).

El hierro es un elemento esencial en la mayoría de los procesos fisiológicos del organismo humano, participando en el metabolismo energético celular, en el transporte de oxígeno y como catalizador de muchas reacciones necesarias para el desarrollo, la diferenciación y la proliferación celulares (González de Villambrosia et al, 2012).

Sin embargo, el hierro puede provocar daños en los tejidos liberando radicales libres que dañan la membrana celular, las proteínas y el ADN, por esta razón el hierro en el organismo se encuentra unido a otras moléculas como al grupo heme en un 80% (hemoglobina, mioglobina, citocromo oxidasa, entre otros); a enzimas no hemínicas (ribonucleótido reductasa, flavoproteínas o proteínas sulfuradas) y a proteínas pertenecientes a su metabolismo (apoferritina y transferrina (Tf)) (González de Villambrosia et al, 2012).

El contenido de hierro corporal promedio del hombre adulto y las mujeres posmenopáusicas se estima en 35 mg/dl, aunque es menor en las mujeres que menstrúan. La mayor parte del hierro corporal está contenido en los eritrocitos, cada uno de los cuales cuenta con aproximadamente 1.0 mg de hierro elemental (Ruiz Argüelles, 2014). La cantidad de hierro perdida por el organismo es relativamente pequeña (cerca de 1 mg/día) y estas pérdidas no están influidas por el contenido de hierro del organismo, ni por los requisitos de hierro del mismo (Lewis, Bain, & Bates, 2008).

La homeostasis del hierro depende del equilibrio entre la absorción intestinal y el control de las reservas, su absorción es regulada por las células del epitelio intestinal y el control de las reservas corre a cargo de un sistema coordinado en el que intervienen varios compartimentos de distribución y tres proteínas de gran importancia funcional en el transporte (Tf), reserva (ferritina) y utilización por las células (receptores de transferrina) (González de Villambrosia et al, 2012).

El hierro se absorbe en los enterocitos duodenales, donde es reducido a su estado ferroso (Fe^{2+}) por la acción del citocromo b duodenal (*Duodenal cytochrome B*, DCYTB); de esta forma pasa a través de los enterocitos duodenales con ayuda del transportador de metales divalentes tipo 1 (*divalent metal transporter 1*, DMT1) (Figura 2.1). El hierro ferroso puede ser almacenado en estas células en forma de ferritina o puede ser liberado a la circulación sanguínea a través de la ferroportina (FPN). El hierro ferroso vuelve a su estado oxidado por una ferrioxidasa identificada como hefaestina para facilitar su unión a la transferrina y así circular en el plasma (Conde Diez et al, 2017).

Durante la eritropoyesis, los eritroblastos captan el hierro para la síntesis de hemoglobina desde la transferrina a través de los receptores de la transferrina. El hierro sobrante se almacena en el hígado y en los macrófagos como ferritina, la cual es oxidada a hemosiderina. La hepcidina juega un papel

fundamental en la liberación de este hierro de los depósitos en función de los requerimientos (ej: eritropoyesis incrementada, etc.) (Conde Diez et al, 2017).

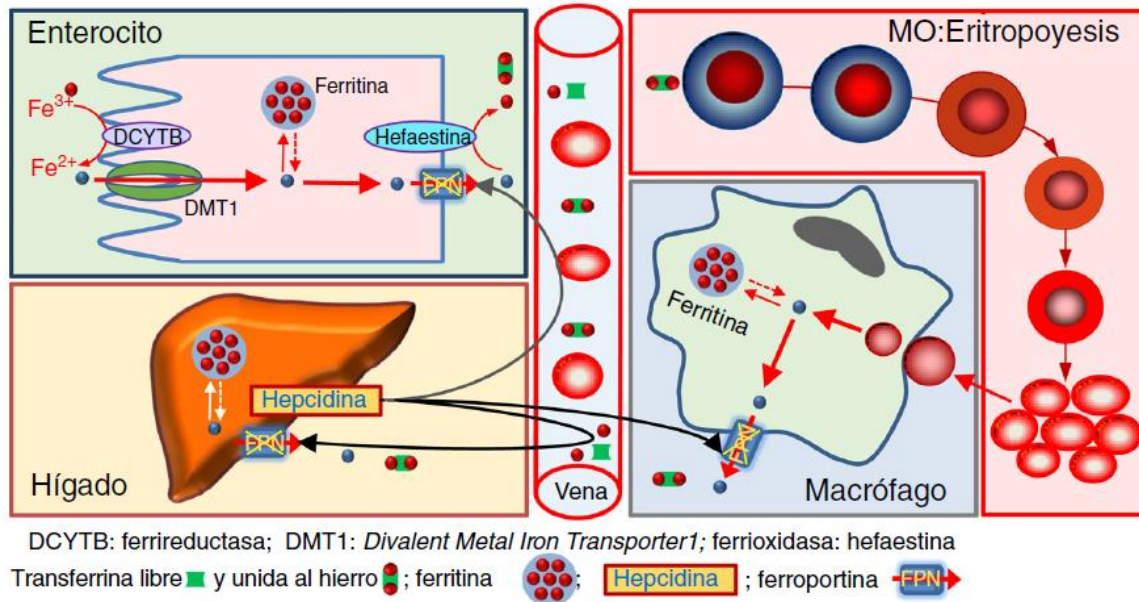


Figura 2.1 Absorción y metabolismo de hierro.

Tomado de Conde Diez et al, 2017, p. 219

Etiología.

Un balance negativo entre la ingesta y el aumento de las necesidades o las pérdidas puede tener una causa fisiológica o patológica. Entre las causas fisiológicas, destaca el aumento de los requerimientos de hierro que se produce durante la infancia, la adolescencia, la lactancia y el embarazo, o las pérdidas de sangre por la menstruación o los partos durante la etapa fértil de la mujer (González de Villambrosia et al 2012). Las causas patológicas se pueden tener en distintos orígenes como:

Pérdidas de sangre. Son la principal causa de déficit de hierro, las pérdidas no evidentes en general son debidas a lesiones del tubo digestivo. Entre ellas destacan la úlcera péptica sangrante, las lesiones gástricas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los tumores (González de Villambrosia et al 2012). También puede ser causadas por infecciones parasitarias por uncinarias como *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* (Ruiz Argüelles, 2014).

Disminución de la absorción. Puede observarse en cuadros de malabsorción generalizada o aclorhidria. Una infección por *H. pylori*, puede conducir a una anemia ferropénica y a una mala respuesta a la ferrotterapia oral. Otras dos causas descritas son la enfermedad celiaca y la gastritis crónica atrófica (González de Villambrosia et al 2012). Además, los agentes quelantes presentes en los alimentos, como en el cereal (fitatos), en el té (taninos) y el café inhiben la absorción del hierro. Los quelantes del café entran a los fluidos corporales incluyendo la leche materna, lo cual puede exacerbar la deficiencia de hierro neonatal (Ruiz Argüelles, 2014).

Pobre disponibilidad. Las condiciones que aumentan el pH gástrico, como es en la actualidad el empleo de fármacos bloqueadores de los receptores H₂ de las células parietales, constituyen una causa habitual de absorción defectuosa de este elemento. La deficiencia de hierro a menudo acompaña y exacerba a la anemia perniciosa. La función alterada de las células parietales reduce la producción del factor intrínseco y, por ende, disminuye la acidez gástrica impidiendo una absorción adecuada del metal (Ruiz Argüelles, 2014).

Otras causas. Son menos frecuentes y entre ellas cabe mencionar: Hemólisis intravascular en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) o prótesis valvulares. Hemosiderosis pulmonar, bypass gástrico y en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y tratamiento con eritropoyetina (EPO) (González de Villambrosia et al 2012).

Defectos genéticos. Se han descrito defectos genéticos raros como causa de anemia ferropénica, las mutaciones en los genes que codifican DMT1 y la glutarredoxina 5, se asocian con anemia microcítica hipocrómica autosómica recesiva. Dos formas genéticas de anemia ferropénica se asocian con sobrecarga de hierro fuera del eritrón: el déficit de Tf y el déficit de ceruloplasmina. Anemia ferropénica refractaria a hierro (IRIDA) debida a un defecto en el gen de una proteasa que interviene en la regulación de la hepcidina (González de Villambrosia et al 2012).

2.1.2 Anemia Megaloblástica.

Las anemias megaloblásticas son un grupo de anemias arregenerativas, macrocíticas, causadas por la síntesis defectuosa del ADN nuclear, consistente en la disminución de la velocidad de replicación, con ARN preservado, provocando el retraso en la división celular y por tanto una hematopoyesis megaloblástica, caracterizada por:

- Aumento de tamaño de los precursores de las tres series hematopoyéticas.
- Asincronía madurativa núcleo-citoplasmática (mayor maduración citoplasmática que nuclear).
- Eritropoyesis ineficaz con aborto intramedular, dando lugar a alteraciones bioquímicas.
- Eritrocitos de gran tamaño con aumento del VCM y de la HCM, pancitopenia, hipersegmentación de neutrófilos y reticulocitopenia. (Reinoso Pérez et al, 2008, p. 1326)

Las anemias megaloblásticas según su etiología pueden clasificarse en dos categorías generales, las principales divisiones son la deficiencia de Cobalamina (Vitamina B₁₂) y la deficiencia de Folatos (Vitamina B₉) (Turgeon, 2006).

La cobalamina se obtiene de los productos de origen animal, en una dieta adecuada se llegan a adquirir de 5 a 7 µg diarios de esta. Este aporte es suficiente para mantener el equilibrio, puesto que los requerimientos diarios en el adulto son de 1 a 2 µg y hasta 3 µg en embarazadas. La reserva corporal es de 2 a 5 mg, encontrándose en el hígado aproximadamente la mitad. Por tanto, el desarrollo de una anemia megaloblástica por déficit de cobalamina requiere el transcurso de varios años desde el inicio del déficit en la dieta o la mala absorción (Moya Arnao et al, 2016).

Al llegar la vitamina B₁₂ al estómago, esta se separa de las proteínas del alimento por el HCl y luego se une a proteínas similares a las encargadas de la fijación en el plasma, conocidas como haptocorrinas, unida pasa al duodeno, donde se escinde de la haptocorrina y se une a la glucoproteína denominada factor intrínseco (IF), que es esencial para la absorción de la vitamina B₁₂, y es capaz de transportar dicha vitamina al íleon, donde el complejo vitamina B₁₂-IF se une a su receptor, la cubilina, y sufre endocitosis. Una vez que pasa a la circulación, la vitamina se une a la proteína de transporte transcobalamina (Hatton et al, 2014).

“Los folatos son compuestos que se derivan del ácido fólico y que el organismo humano no puede sintetizar; abundan en verduras, hígado, leche y levaduras; se absorben en el intestino delgado y en especial en el yeyuno. Las necesidades diarias oscilan entre 50 y 100 µg, las reservas duran tres a seis semanas y se encuentran de manera primordial en el hígado” (Jaime Pérez & Gómez Almaguer, 2012, p. 29).

El ácido fólico o ácido pteroilglutámico (ácido pterico más ácido glutámico), se encuentra en los alimentos, antes mencionados, en forma de poliglutamatos (ácido pterico más varias moléculas

de ácido glutámico), que es la única fuente de obtención para el ser humano. Los poliglutamatos son hidrolizados a monoglutamatos en el intestino delgado para poder ser absorbidos. La vitamina C facilita su absorción, mientras que el alcohol la disminuye. Una vez en el interior de la célula intestinal, los monoglutamatos son transformados por medio de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) en ácido metil-THF (metil-tetahidrofolato), que es la forma circulante en el plasma (Moraleda Jiménez, 2014).

Etiología

La falta de vitamina B₁₂ y ácido fólico, o de ambos, o la interferencia farmacológica en la función de estos, causa un bloqueo de la síntesis de timidilato y por extensión de DNA (Figura 2.2). Las células de la hematopoyesis responden con crecimiento y maduración asincrónicos entre el núcleo y citoplasma, retardo mitótico y por último inviabilidad celular. Se acumulan proeritroblastos y eritroblastos basófilos gigantes (megaloblastos), que proliferan y mueren en la médula, la eritropoyesis es ineficaz (Failace & Fernandes, 2017).

"El déficit de cobalamina se produce fundamentalmente por malabsorción, asociándose con más frecuencia a la anemia perniciosa que a otras enfermedades gástricas o intestinales. También es frecuente en las gastrectomías" (Moya Arnao et al, 2016, p. 1144).

La anemia perniciosa aparece cuando auto-anticuerpos interfieren en la producción o la actividad del factor intrínseco; los anticuerpos contra células parietales se relacionan con atrofia gástrica e incapacidad para la secreción de IF, y los anticuerpos anti factor intrínseco impiden la formación del complejo vitamina B₁₂-IF o interfieren en su capacidad de unirse a cubilina (Hatton, Hughes-Jones, Hay, & Keeling, 2014).

"También hay algunas causas congénitas que alteran una u otra etapa, como la enfermedad de Immerslünd (déficit de receptores del factor intrínseco y proteinuria), observada en niños pequeños" (Casassus, 2001, p. 3).

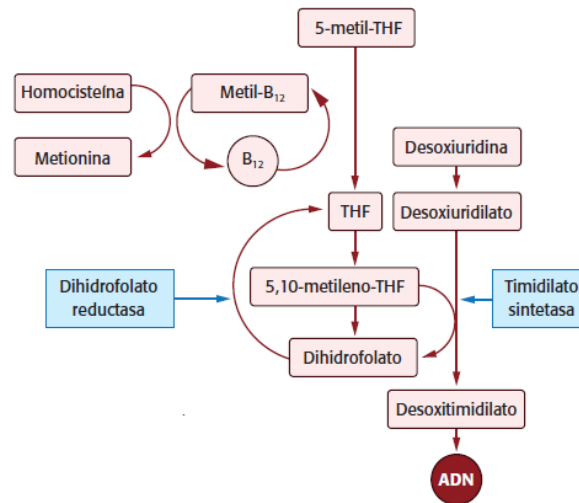


Figura 2.2 Interacción metabólica de la vitamina B12 y folato.
Tomada de Moraleda Jiménez, *Pregrado de hematología*, 2014, pág. 87

Con respecto a los folatos, la alimentación occidental contiene cantidades adecuadas de esta vitamina, pero es posible su deficiencia por captación insuficiente, en especial en ancianos frágiles y alcohólicos (Hatton et al, 2014).

En algunas circunstancias fisiológicas, como embarazo y lactación, las necesidades aumentan en grado notable y puede incurrirse en deficiencia; de modo similar, algunos estados patológicos pueden tener un efecto similar (por ejemplo, a través del incremento de la producción de eritrocitos en estados hemolíticos crónicos o la descamación en la psoriasis) (Hatton et al, 2014).

La absorción ocurre en mayor medida en duodeno y yeyuno; por lo tanto, la enfermedad celíaca puede afectar en grado significativo la absorción. Sin embargo, a menudo hay suficientes reservas hepáticas de folato para cinco o seis meses si su captación cesa (Hatton et al, 2014).

2.1.3 Anemia del hipotiroidismo.

“La anemia acompaña a menudo diversas insuficiencias endocrinas (especialmente hipotiroidismo), así como trastornos metabólicos (en particular diabetes mellitus). Por lo general, cuando no hay complicaciones propias de estos trastornos, la anemia casi siempre es moderada y, en ocasiones no produce síntomas” (Ruiz Argüelles, 2014, pág. 158).

El hipotiroidismo es una situación clínica producida por un déficit de la actividad de las hormonas tiroideas en los tejidos del organismo. Esta situación puede deberse a una deficiente producción de hormonas por la glándula tiroidea (hipotiroidismo primario) o a una insuficiente estimulación de esta por la tirotropina (TSH), debido a una afectación hipotálamo-hipofisaria (hipotiroidismo central). En muy pocos casos el hipotiroidismo se debe a mutaciones (con pérdida de función) en los genes relacionados con la señalización hormonal en los diferentes tejidos (Pineda, Galofré et al, 2016).

Etiología.

Las causas de anemia en la insuficiencia tiroidea generalmente son mixtas, es decir tanto por la disminución de las hormonas tiroideas, como por la deficiencia de sustancias específicas de la eritropoyesis. Se sigue aceptando que existe un mecanismo de adaptación en el paciente hipotiroideo debido a las demandas disminuidas de oxígeno, lo cual hace que la secreción de la eritropoyetina sea restringida y los niveles de hemoglobina y hematocrito sean menores (Ruiz Argüelles, 2014).

En el 20 al 60% de los sujetos con hipotiroidismo se ha encontrado anemia, con cifras de hemoglobina que van de 7 a 12 g/dL, el tipo morfológico de la anemia no complicada del hipotiroidismo es tanto normocítico como moderadamente macrocítico (entre 90 y 110 fL) aún en enfermos con vitamina B₁₂ y folatos normales; cuando se encuentra anemia microcítica debe interpretarse como secundaria ferropenia (Ruiz Argüelles, 2014, pág. 158).

Esta anemia ferropénica muchas veces se acompaña de cambios megaloblásticos cuando el paciente presenta atrofia gástrica o anticuerpos positivos contra las células parietales, por lo cual el paciente puede presentar problemas en la absorción de la cobalamina. En algunos casos la deficiencia de cobalamina se debe a disminución del factor intrínseco gástrico, conocido también

como factor intrínseco de Castle, lo cual hace muy difícil la absorción de la vitamina B₁₂ a nivel intestinal (anemia perniciosa) (Rocca Nacion, 2014).

2.1.4 Anemia drepanocítica.

“La drepanocitosis o anemia de hematíes falciformes es un padecimiento hereditario, ampliamente distribuido en todo el mundo como gen autosómico codominante” (Ruiz Argüelles, 2014, p. 103). Es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, que incluye el estado heterocigoto (llamado portador de Anemia de Células Falciformes, con una copia de HbS y otra de HbA), la condición homocigota (dos copias de HbS) y el estado de heterocigoto compuesto (una copia de HbS más otra variante de β -globina como hemoglobina C, D, E o β -talasemia) (Riuz Cruz, y otros, 2003).

Hemoglobina S heterocigota (HbAS).

Estos sujetos se hallan habitualmente asintomáticos y la exploración física es negativa, no obstante algunos pueden llegar a sufrir hematurias secundarias a necrosis papilar renal; otros padecen infartos de bazo y trombosis cerebrales; condiciones que casi siempre suceden cuando los portadores se someten a situaciones de hipoxia prolongada, como es en las anestias generales con inadecuada oxigenación, en los procesos neumónicos y durante los viajes en aviones desprovistos de cabina a presión. La exposición al frío intenso puede precipitar también estas complicaciones (Ruiz Argüelles, 2014).

Hemoglobina S homocigota (HbSS).

La anemia hemolítica que caracteriza esta enfermedad se inicia desde los primeros meses de vida. En menores de 5 años, la hepatomegalia es frecuente, pero a medida que se producen los infartos en el bazo, se reduce su tamaño y el órgano termina por desaparecer, característica que se denomina autoesplenectomía (Ruiz Argüelles, 2014). “La esperanza de vida promedio de los glóbulos rojos en HbSS es de 12 a 17 días en comparación con los 120 días de los eritrocitos con hemoglobina normal” (Kawar et al, 2018, pág. 2).

Algunas de las situaciones de riesgo en esta patología son: antecedentes de hipooxigenación excesiva, procesos infecciosos, deshidratación, ejercicios violentos, trabajo de parto, grandes altitudes (al viajar en aviones desprovistos de cabinas presurizadas) y la fiebre moderada, que provoca una condición denominada crisis vascular oclusiva, que se caracteriza por la acumulación de drepanocitos en los vasos sanguíneos, originando estancamiento e infarto en diferentes tejidos (Ruiz Argüelles, 2014).

Heterocigotos compuestos (SC).

Los heterocigotos compuestos pueden desarrollar las mismas complicaciones que los drepanocíticos homocigotos. La hemoglobinopatía SC se caracteriza por una anemia menos acentuada que en los homocigotos SS. Sin embargo, las crisis vasculares son más graves y las muertes súbitas por embolia más frecuentes. Es posible que sea más frecuente también la necrosis aséptica de la cabeza del fémur y la osteomielitis por *Salmonella* (Ruiz Argüelles, 2014).

El cuadro hematológico se caracteriza por unos niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dL, numerosas células diana y algunos drepanocitos en el frotis. En la electroforesis de la hemoglobina se observan dos bandas de intensidad similar que migran a nivel de la hemoglobina S y de la hemoglobina C. La esplenomegalia persiste más allá de la infancia precoz, también es característica una mayor frecuencia de complicaciones oculares y auditivas (Montalembert & Girot, 2013).

Heterocigotos compuestos (S/ β -talasémicos).

Existen tres tipos clínicos. La S- β^{++} talasemia, donde la HbA se encuentra entre el 15 y 30%, estos pacientes presentan manifestaciones clínicas leves. La S- β^0 talasemia donde no hay síntesis de HbA, y sus manifestaciones clínicas son graves, similares a las de los homocigotos SS. Finalmente la S- β^+ talasemia, donde se presenta alrededor de un 15% de HbA y las manifestaciones clínicas que se presentan son intermedias entre las 2 anteriores (Ruiz Argüelles, 2014).

Algunas formas de S/ β^+ talasemia son casi asintomáticas y pasan desapercibidas en los niños. En los pacientes S/ β -talasémicos es frecuente que persista la esplenomegalia más allá de la infancia. Con mucha frecuencia, esta esplenomegalia es la responsable de un hiperesplenismo que agrava la anemia y cuyo tratamiento es la esplenectomía (Montalembert & Girot, 2013).

Etiología.

La hemoglobina anormal (HbS) se produce como resultado de una sustitución de aminoácidos en el gen de la β -globina (HBB), esta sustitución de nucleótidos ocurre en el sexto codón del HBB cuando el ácido glutámico hidrofílico se reemplaza con un residuo de valina hidrófobo, lo que da como resultado la polimerización anormal de la HbS soluble tras la desoxigenación (Kawar, y otros, 2018).

En condiciones de baja oxigenación, la HbS comienza a polimerizarse, formando cristales o tactoides que vuelven rígidos a los eritrocitos, lo que impide que la sangre circule normalmente, provocando estancamiento. Si la presión parcial de oxígeno (PO_2), disminuye aún más la falciformación se acentúa. Este fenómeno es reversible, en un corto lapso de tiempo, pero si este se prolonga, la membrana celular se daña y estos hematíes son eliminados de la circulación por las células del sistema mononuclear-fagocítico (Ruiz Argüelles, 2014, pág. 103).

Además, estos hematíes presentan un aumento de la adhesión al endotelio vascular y un aumento de la sensibilidad frente al SMF. Todo ello condiciona el desarrollo de las crisis vasooclusivas típicas de la enfermedad y un síndrome hemolítico con un componente de hemólisis intravascular y extravascular (Berenguer Piqueras et al, 2016).

2.2 Serie Leucocitaria

La serie leucocitaria incluye a todas las células especializadas encargadas de la defensa frente a agresiones externas, mediante mecanismos de fagocitosis (neutrófilos, monocitos) o en la respuesta inmune celular o humoral (linfocitos, células plasmáticas, monocitos y eosinófilos) (Huerta Aragonés & Cela de Julián, 2018).

En el transcurso de este capítulo se abordarán algunas de las patologías donde la morfología y cantidad de leucocitos se encuentran alteradas, y que son de importancia clínica en el diagnóstico y pronóstico de cada una de estas entidades.

2.2.1 Infección por citomegalovirus.

La infección por citomegalovirus (CMV) es muy frecuente y de distribución universal. Ocurre a cualquier edad, aunque su pico de incidencia se da en los primeros años de vida. Los pacientes inmunocompetentes habitualmente no presentan síntomas, aunque el CMV es responsable de al menos el 8 % de los síndromes mononucleósidos. En los pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente en los que tienen un déficit de la inmunidad celular como los trasplantados o los que presentan infección por el VIH, tiene una especial morbimortalidad. El CMV es la principal causa de infección vírica congénita, estimándose que la infección está presente entre el 0,5-1 % de todos los recién nacidos, de los cuales aproximadamente un 10 % desarrollará síntomas. Es la primera causa infecciosa de sordera neurosensorial y retraso mental (Tinoco Racero et al, 2014).

Es un virus de baja contagiosidad, perteneciente a la familia de los herpes virus, junto con el virus de Epstein-Barr (VEB), virus herpes tipo 1 y 2 (VHS 1 y2) y virus de la varicela-zóster (VVZ) (Collados Navas & Casado García, 2011).

La infección se puede producir por primoinfección o ser secundaria a la reactivación o reinfección por otra cepa en un paciente ya seropositivo. Como otros herpes virus, tiene la capacidad de permanecer latente durante años en diversas células que actúan de reservorio (macrófagos, células endoteliales o epiteliales), reactivándose ante determinados estímulos, como la inmunodepresión o en enfermedades críticas (Tinoco Racero et al, 2014).

Etiología.

El CMV se transmite por distintas vías: a través de saliva, orina, lágrimas, sangre y leche materna. Necesita contacto directo para su propagación y se destruye fácilmente con el calor, jabón, detergentes y desinfectantes. El contagio al feto se produce por vía transplacentaria. La principal importancia de la infección por CMV radica en la gravedad con que puede afectar a neonatos e inmunodeprimidos (Collados Navas & Casado García, 2011).

2.2.2 Leucemia Mieloide Crónica.

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa que se origina a partir de una única translocación génica en una célula madre hematopoyética multipotencial, que produce la sobreproducción clonal de la línea de células mieloides y determina un predominio de células inmaduras en la línea neutrofilica (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Esta enfermedad se ha relacionado con una anomalía cromosómica, que corresponde a una translocación del cromosoma 22 al 9 que se denomina cromosoma Filadelfia (Figura 2.3), el cual se observan más del 90% de los pacientes (Ruiz Argüelles, 2014).

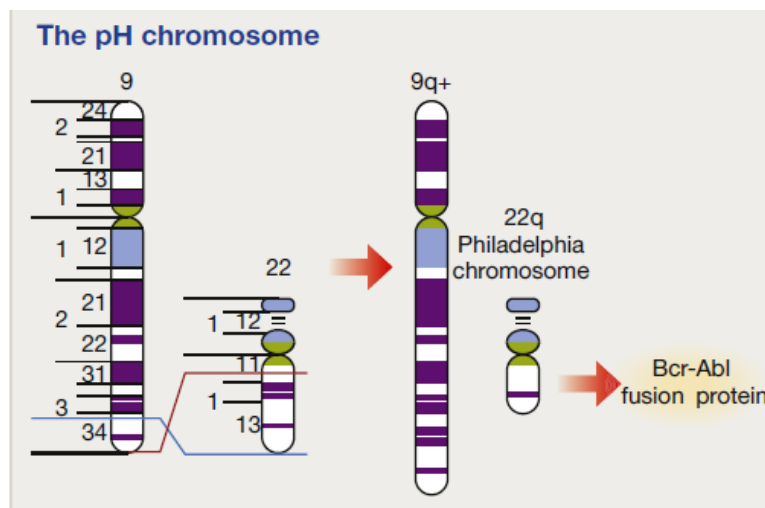


Figura 2.3 Estructura del cromosoma Filadelfia.

Tomada de Hanlon & Copland, 2017, p. 288

Mediante técnicas de biología molecular se ha podido demostrar que la translocación entre los cromosomas 9 y 22 es recíproca, en este último, los puntos de rotura se agrupan en una pequeña región denominada BCR (*breakpoint cluster region*), constituyéndose el oncogén BCR/ABL al unirse a la misma el material procedente del cromosoma 9 o protooncogén ABL. El oncogén BCR/ABL da lugar a un RNA mensajero quimérico BCR/ABL, que codifica la síntesis de una proteína tirosincinasa que se encarga de regular el crecimiento y proliferación celular, cuya actividad está aumentada (Sans-Sabrafen et al, 2001).

“Las características biológicas de las células BCL/ABL positivas son la proliferación aumentada, reducción de la apoptosis, y alteración de la adherencia a la matriz extracelular” (Jaime Pérez & Gómez Almaguer, 2012, p. 98).

Su incidencia es de 1 a 1.5 por cada 100.000 habitantes, se puede observar a cualquier edad, en niños constituye el 3% de las leucemias, sin embargo, su frecuencia predomina en adultos varones entre los 40 y 60 años con una relación 3:2 con respecto a las mujeres (Ruiz Argüelles, 2014).

La LMC se divide en tres fases: la crónica, la acelerada y la fase blástica. Aproximadamente el 85% de los pacientes se diagnóstica en la fase crónica, y el 15% en las fases aceleradas o explosivas. La LMC en fase blástica puede ser linfoide o mieloide y se comporta como una leucemia aguda de mal pronóstico, con desarrollo frecuente y rápido a la resistencia al tratamiento. La supervivencia global en la fase crónica es del 92 al 95% y la esperanza de vida se acerca a la de la población general. En la LMC en fase blástica la supervivencia media es de 7 a 11 meses. Aproximadamente el 30% de los pacientes son asintomáticos, el diagnóstico se realiza tras un hallazgo incidental de leucocitosis en un recuento sanguíneo completo (Hanlon & Copland, 2017).

La evolución natural del padecimiento una vez que se detecta en forma clínica tiene una duración de aproximadamente 3 a 4 años. La enfermedad al inicio se mantiene estable y responde de forma adecuada y rápida a el tratamiento (fase crónica) después de algunos años la respuesta es errática y la enfermedad se torna más agresiva y resistente (fase acelerada), en un lapso menor de un año, puede transformarse en una enfermedad aguda con la presencia de numerosos blastos (más del 20%), que finalmente termina con la vida del enfermo (fase o crisis blástica) (Ruiz Argüelles, 2014).

Etiología.

La etiología de la LMC se desconoce, aunque se ha observado un aumento de su incidencia tras la exposición a radiaciones ionizantes (en supervivientes de las explosiones atómicas, radiólogos y pacientes con espondilitis anquilosante tratados con radioterapia sobre la columna vertebral) (Sans-Sabrafen et al, 2001).

Actualmente no hay evidencia de que fármacos, agentes químicos o factores hereditarios causen la enfermedad, y aunque se ha demostrado que existen *oncogenes* que se encuentran directamente relacionados con la presencia y permanencia de la enfermedad, la causa de aparición de dichos genes o las alteraciones cromosómicas de la enfermedad no se ha aclarado con certeza (Ruiz Argüelles, 2014).

2.2.3 Leucemia Linfocítica Crónica.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno neoplásico caracterizado por la acumulación de linfocitos maduros pequeños en sangre, médula ósea y tejidos linfáticos. Las células que dan origen a la enfermedad expresan los marcadores de linfocitos B CD19 y CD20. También expresan CD23 y son negativas para CD10, pero expresan el marcador de linfocitos T CD5 y, en forma débil, IgM de superficie. Los estudios de citogenética suministran alguna información diagnóstica; por ejemplo, las deleciones que afectan el cromosoma 17 (deleciones de p53) indican un pronóstico muy adverso (Hatton et al, 2014).

La enfermedad aparece de manera típica en individuos mayores de 50 años, es infrecuente en extremo en los adultos menores de 35 años e inexistentes en niños. En México el diagnóstico casi siempre se efectúa tardíamente y en muchos casos es posible que el sujeto fallezca sin que se haya hecho el diagnóstico en vida, ya que la enfermedad es de curso indolente y menos notorio que, por ejemplo, el mieloma múltiple (Ruiz Argüelles, 2014).

Las manifestaciones autoinmunes más comunes en LLC son anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) y Púrpura Trombocitopénica Autoinmunitaria (PTAI). En pocas ocasiones se desarrolla aplasia eritrocítica pura o neutropenia o edema angioneurótico adquirido, este último como resultado de anticuerpos autoinmunitarios contra el inhibidor de C1 esterasa (Hatton et al, 2014).

Las células malignas son de estirpe B con un grado de maduración intermedio entre los linfocitos pre-B y B menos de 10% puede corresponder a prolinfocitos. La mayoría de los linfocitos malignos (~98%) tiene además sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas como la BCL-2, razón por la cual ocurre resistencia a la muerte celular programada y en consecuencia posee una supervivencia en la circulación muy prolongada, lo que explica la acumulación de grandes cantidades de estas células (Jaime Pérez & Gómez Almaguer, 2012).

“Los órganos afectados casi en forma exclusiva son aquellos en los que normalmente se encuentra tejido linfoide como sangre, médula ósea, ganglios linfáticos, y bazo. Muy pocas veces se hayan infiltraciones a otros órganos” (Ruiz Argüelles, 2014, pág. 188).

La LLC tiene evolución natural predecible. La mayoría de los pacientes posee sólo una linfocitosis al principio de su enfermedad y avanza a linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y por último insuficiencia de médula ósea. Es la presencia o ausencia de estas características lo que determina el pronóstico. En alrededor de 3% de los casos de LLC es posible la transformación a un linfoma macrocítico. La transformación de Richter, tiene un mal pronóstico. La mediana de supervivencia en todos los pacientes con LLC de linfocitos B es de 10 a 12 años (Hatton et al, 2014).

Etiología.

En este padecimiento, a diferencia de otras variantes de leucemias, la radiación forma un papel relevante al igual que los agentes químicos. Algunos estudios han implicado en gran medida a los virus (retrovirus) como causa de la enfermedad, y, de hecho, se han demostrado partículas virales en células cultivadas de pacientes con LLC. Sin embargo, estos hechos requieren confirmación. Existe predisposición genética familiar y la mayoría de los enfermos presentan alteraciones cromosómicas., especialmente en los cromosomas 13, 11, 12, 14, y 17 (Ruiz Argüelles, 2014).

2.2.4 Tricoleucemia.

La tricoleucemia es una neoplasia compuesta por linfocitos B maduros que recibe su nombre por la morfología característica de la célula neoplásica. “La célula neoplásica generalmente tiene abundante citoplasma con proyecciones "peludas" y se cree que se deriva de células B de memoria madura activada” (Cherian, 2013, pág. 384).

“La enfermedad tan sólo comprende el 2% de todas las leucemias, y en México, predomina en el norte, es la menos frecuente de las leucemias crónicas, por lo que es posible que el diagnóstico no se efectúe con la frecuencia correcta o esperada” (Ruiz Argüelles, 2014, pág. 190).

Esta neoplasia es predominantemente una enfermedad de adultos con una edad media de inicio en la quinta década y muestra un notable predominio masculino a femenino de 4/5:1, tiene baja malignidad y reacciona bien al tratamiento con un solo fármaco, como 2-clorodesoxiadenosina (cladribina) o pentostatina; la esplenectomía e interferón α , también son medidas terapéuticas eficaces (Hatton et al, 2014; Cherian, 2013).

El origen de la tricoleucemia son los linfocitos B, debido a su expresión de inmunoglobulinas de superficie, Antígenos B (CD19, CD20, CD22) y reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas. Los estudios inmunofenotípicos revelan un estadio madurativo avanzado, posterior al de la LLC-B, que se acerca al de la célula plasmática (Sans-Sabrafen et al, 2001).

Las células anormales son clonales, y muestran una expresión aberrante de CD11c, CD25, CD103 y CD123, la mayoría de los casos son negativos para CD5 y CD10; sin embargo, la positividad de CD10 se describe en un subconjunto de casos. Por inmunohistoquímica, las células anormales expresan marcadores de células B, incluidos CD20, CD79a y PAX5 (Hanlon & Copland, 2017).

La citoquímica para la fosfatasa ácida resistente a ácido tartárico (TRAP) es típicamente positiva; aunque esta no es específica para Tricoleucemia, y, además, esta tinción citoquímica no se usa con frecuencia en el diagnóstico de hoy en día (Hanlon & Copland, 2017).

Etiología.

Su causa exacta no se conoce, pero, es posible que algunos virus, como los retrovirus desempeñen un papel importante en el origen de esta enfermedad (Ruiz Argüelles, 2014). No se han descrito anomalías citogenéticas características, sin embargo, recientemente se ha identificado una mutación del gen BRAF en todos los casos de tricoleucemia y ausente en otras neoplasias de linfocitos B. La mencionada alteración produce una proteína BRAF V600E mutante que se cree define a la enfermedad y puede desempeñar un papel importante en el pronóstico de la enfermedad (Hanlon & Copland, 2017).

2.2.5 Leucemia de Células Plasmáticas.

La leucemia de células plasmáticas (LCP) es la presentación más agresiva de las neoplasias de células plasmáticas y es caracterizada por una plasmocitosis de sangre periférica > 20%. Esta puede ser de dos tipos: primaria y secundaria. Leucemia de células plasmáticas primaria (LCPp) se define como una proliferación de células plasmáticas malignas, diagnosticada por primera vez en la fase leucémica, corresponde a un 60% de los casos; mientras que la leucemia de células plasmáticas secundaria (LCPs) corresponde a la transformación leucémica de un Mieloma Múltiple (MM) y ocurre como una progresión de la enfermedad en 1 a 4% de todos los casos de MM, aunque ahora se sospecha que es una complicación más común de los paciente con una mayor longevidad (Albarracin & Fonseca, 2011).

En comparación con MM, LCPp tiende a observarse en individuos más jóvenes, la edad media de diagnóstico es de 55 años. El tiempo medio para la transformación leucémica de pacientes con MM que evolucionan a LCPs es 21 meses. Los pacientes con LCPp se caracterizan por una mayor prevalencia de insuficiencia renal y un aumento de β 2-microglobulina en comparación con los recién diagnosticados con MM. Los pacientes con LCPs también se encuentran afectados frecuentemente de insuficiencia renal (Albarracin & Fonseca, 2011).

La LCPp generalmente es negativa para CD56, CD117, CD9, HLA-Dr, CD11a, CD18, HLA1, beta2-microglobulina y CD40, muestra una mayor frecuencia de la translocación (11;14), a menudo combinadas con del17 y otras anomalías citogenéticas, incluyendo del13, del1 y la amplificación del cromosoma 1 o hipoploidía, mientras que la translocación (4;14) o hiperdiploidía son menos frecuentes; por el contrario, la LCPs se asocia más frecuentemente con la expresión CD20 y a veces también expresan antígenos inusuales, como el CD23 y CD27 (Musto et al, 2012).

El pronóstico de LCP es muy malo, con una mediana de supervivencia de solo siete meses. Debido a la rareza de la enfermedad, los hallazgos patológicos no están bien descritos en la literatura. La incidencia de LCP oscila entre 2 y 4% de los pacientes con MM y El 0,9% de los pacientes con leucemia aguda (Alghasham et al, 2015).

Etiología.

El estudio citogenético muestra un cariotipo complejo, con múltiples anomalías numéricas y estructurales, incluyendo las monosomías en los cromosomas 13 y 7, se ha demostrado en 90% de los casos, es de muy mal pronóstico. En casi todos los pacientes con LCP se pueden detectar niveles séricos muy elevados de IL-6, factor crucial en el crecimiento de las células plasmáticas mielomatosas. Los pacientes con LCP presentan un curso clínico más agresivo que los que tienen un MM clásico, con mayor frecuencia de afección extramedular (Sans-Sabrafen et al, 2001).

2.2.6 Linfoma linfoplasmocítico / Macroglobulinemia de Waldenström.

Las gammopatías monoclonales incluyen todas las enfermedades que se originan a partir del linfocito B, caracterizadas por la producción de moléculas o fragmentos de inmunoglobulinas absolutamente idénticas entre sí y que se identifican en suero u orina en forma de una banda proteica llamada componente monoclonal. Las gammopatías monoclonales incluyen: mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, las enfermedades de cadenas pesadas, las gammopatías monoclonales de significado indeterminado, la amiloidosis primaria y crioglobulinemia (Ruiz Argüelles, 2014).

La Organización Mundial de la Salud, define a la Macroglobulinemia de Waldenström (MW) como un linfoma linfoplasmocítico, que se define como una neoplasia linfoproliferativa clonal caracterizada por la infiltración de la médula ósea por linfoplasmocitos productores de una inmunoglobulina M monoclonal (IgM). La célula neoplásica característica es un linfocito B en estadio madurativo previo a la célula plasmática o linfoplasmocito, por lo que se considera como un síndrome linfoproliferativo (SLP). Es una enfermedad rara, diez veces menos frecuente que el MM, y constituye el 2 % de todas las gammopatías monoclonales (15 % de las de tipo IgM) (Moraleta Jiménez, 2014).

Esta enfermedad se comporta como un trastorno de grado bajo. Al igual que la LLC, se observa en pacientes de 50 a 60 años. Las células malignas son linfocitos B maduros capaces de secretar IgM. La paraproteína IgM tiene propiedades físicas inusuales, como inducir aglutinación de eritrocitos (crioaglutininas) o precipitación a bajas temperaturas (crioglobulina) (Hatton et al, 2014).

Etiología.

Los factores etiológicos que inciden en la MW no son conocidos, pero hay datos que apoyan una influencia genética o familiar, ya que se han descrito familias con varios miembros diagnosticados de MW u otros SLP. El 8 % de las MW proceden de la evolución de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgM, diagnosticada previamente. Actualmente se sospecha que el origen de la MW es un proceso multifásico de transformación neoplásica en el que se acumulan fenómenos oncogénicos de forma secuencial (Moraleda Jiménez, 2014).

La célula diana tumoral debe ser una célula B madura, que ya ha pasado por el centro germinal, probablemente un linfocito B de memoria o una célula inmediatamente anterior, con reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas e hipermutación somática, pero sin cambio de clase. Sobre esta célula se produce una mutación conductora, presumiblemente la mutación MYD88 L265P, y sobre ella, alguna más (mutaciones de CXCR4, delección de 6q23, mutación de TP53, etc.) en un proceso multifásico (Moraleda Jiménez, 2014).

Esta hipótesis se ve apoyada por la aparición de algunos cambios genéticos entre el diagnóstico GMSI IgM y la progresión de la enfermedad a MW asintomática y MW sintomática, hecho que indica una evolución clonal, similar a la que ocurre en el MM. En algunos clones se produce, además, la aparición de subclones cada vez menos secretores, más proliferativos y más resistentes al tratamiento, que acumulan más mutaciones (CD79A, CD79B, MLL2, etc.) condicionando una transformación a un linfoma difuso de célula grande (Moraleda Jiménez, 2014).

2.3 Serie Plaquetaria

Las plaquetas son partículas celulares esenciales para el normal desarrollo de la hemostasia y cumplen un rol protagónico en los desórdenes tanto trombóticos como hemorrágicos (Bermejo, 2017). A continuación, se muestra a uno de los trastornos genéticos que producen principalmente una baja producción plaquetaria (trombocitopenia) y unas células de mayor tamaño (plaquetas gigantes), que provocan en las personas que la padecen episodios hemorrágicos.

2.3.1 Enfermedad de May-Hegglin.

La anomalía de May-Hegglin es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por una trombopoyesis ineficaz, con estudios normales de función plaquetaria y gránulos de inclusión anormales en leucocitos (Sharathkumar & Shapiro, 2008). Los pacientes con anomalía de May-Hegglin en general no tienen enfermedad renal ni sordera, no obstante, se ha sabido de algunos informes de la enfermedad renal en personas con anomalía de May-Hegglin (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Desde el punto de vista clínico, los individuos con anomalía de May-Hegglin en su mayoría son asintomáticos; sin embargo, algunos presentan episodios hemorrágicos, que pueden estar relacionados a la trombocitopenia (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Etiología.

La anomalía de May-Hegglin pertenece a un grupo de al menos cuatro trastornos autosómicos dominantes plaquetarios que se superponen; anomalía de May-Hegglin, síndrome de Sebastián, síndrome de Fechtner y síndrome de Epstein. Todos son causados por mutaciones del gen de tipo IIA de la cadena pesada de miosina no muscular denominado MYH9 (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

2.4 Síndromes Mielodisplásicos/Mieloproliferativos

Es un grupo de enfermedades clónales de las células hematopoyéticas que fue creado en la clasificación de la OMS a fin de asignar un lugar a aquellas patologías con características mixtas mielodisplásicas y mieloproliferativas, desde el inicio de la enfermedad (Freund, 2011; Moraleda Jiménez, 2014).

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en el año 2016 entre ellos se encuentran:

- Leucemia Mielomonocítica crónica (LMMC)
- Leucemia Mielomonocítica crónica juvenil (LMMJ),
- Leucemia Mieloide crónica atípica (LMCa)
- SMD/SMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/SMPSA-T)
- SMD/SMP inclasificable (SMD/SMP i). (González, 2017)

La LMMC es la enfermedad más representativa y frecuente de este grupo de síndromes (Sans Sabrafen et al, 2001).

2.4.1 Leucemia Mielomonocítica Crónica.

La LMMC se presenta en individuos mayores, con predominio del sexo masculino. La media de supervivencia en la mayoría, oscila entre 20 y 40 meses, y la progresión a leucemia aguda mieloide se registra en el 15-30% de pacientes (Sans-Sabrafen et al, 2001).

Su presentación clínica es heterogénea, por lo que a menudo resulta difícil de diagnosticar. La LMMC con características mielodisplásicas, presenta citopenias en sangre periférica y son dependientes de transfusiones; mientras que el de tipo mieloproliferativo tiene una leucocitosis y monocitosis más pronunciada (Geevarghese & Mascarenhas, 2018).

El sistema de clasificación actual, enfatiza la importancia del porcentaje de blastos en el pronóstico de la LMMC mediante la creación de 3 grupos basados en este criterio:

- LMMC-0: 2% de blastos en sangre periférica y 5% de blastos en médula ósea.
- LMMC-1: de 2 a 4% de blastos en sangre periférica y / o de 5 a 9% de blastos en médula ósea.
- LMMC-2: de 5 a 19% de blastos en sangre periférica y de 10 a 20% de blastos en médula ósea, y/o presencia de bastones de Auer. (Geevarghese & Mascarenhas, 2018)

El curso clínico es muy variable, con una mediana de supervivencia de 18-24 meses y una evolución a leucemia mieloblástica aguda en el 15-40 % de los casos. Las principales causas de muerte son las infecciones, las hemorragias y la progresión a LMA (Moraleta Jiménez, 2014).

Etiología.

Las anomalías citogenéticas clonales están presentes en aproximadamente el 30% de los pacientes con LMMC; las más frecuentes son trisomía 8, pérdida del cromosoma Y, anomalías de cromosoma 7, como monosomía 7 y delección 7q, trisomía 21 y cariotipos complejos (Geevarghese & Mascarenhas, 2018).

No existe una anomalía molecular o cromosómica única que defina a la LMMC; si no que, surgen múltiples mutaciones que convergen en el fenotipo clínico que incluyen modificaciones epigenéticas, en reguladores del empalme del ARN mensajero (ARNm), en factores de transcripción, señalización de citoquinas y reguladores de la respuesta al daño del ADN (Geevarghese & Mascarenhas, 2018).

Estas aberraciones moleculares están presentes en aproximadamente el 90% de los pacientes y las mutaciones que involucran los genes TET2 (60%), SRSF2 (50%), ASXL1 (40%) y RAS (30%) se encuentran con mayor frecuencia en LMMC. La mutación de ASXL1 suele asociarse a un comportamiento agresivo de la enfermedad (Geevarghese & Mascarenhas, 2018; Moraleta Jiménez, 2014).

Objetivos

GENERAL

- Determinar los hallazgos citomorfológicos en diferentes entidades hematológicas y no hematológicas, mediante la revisión cualitativa y semicuantitativa de preparaciones de sangre periférica, con la finalidad de destacar su utilidad en el apoyo del diagnóstico diferencial de estas.

PARTICULARES

- Obtener microfotografías de la secuencia de maduración de la hematopoyesis, mediante la exploración de frotis de Médula Ósea, con la finalidad de adquirir referencias citomorfológicas normales de las células inmaduras.
- Identificar las características morfológicas y cuantitativas normales y patológicas de los eritrocitos leucocitos y plaquetas, por medio de una evaluación cualitativa y semicuantitativa de las diferentes preparaciones de sangre periférica, para vincularlas con las entidades patológicas correspondientes.
- Identificar a cada célula leucocitaria, mediante la realización de un conteo diferencial, con el fin de tener disponible una guía sobre la población celular que está en desbalance, según la patología correspondiente.
- Definir los hallazgos citomorfológicos que se presentan en cada patología, a través de consultas bibliográficas que permitan dilucidar el diagnóstico de cada una.
- Obtener evidencia fotográfica de los hallazgos morfológicos, por medio de una exploración total de las preparaciones sanguíneas, para reconocer de manera más eficiente cada una de las alteraciones.

3. Metodología

Se analizaron un total de 25 preparaciones sanguíneas, en el caso de algunas patologías, como lo fue anemia por deficiencia de hierro, anemia megaloblástica, linfoma linfoplasmocítico y enfermedad de May-Hegglin, se disponían más de una laminilla, por lo que se procedió a obtener un promedio de los resultados, con la finalidad de obtener hallazgos representativos.

Las laminillas se encontraban ya teñidas y protegidas con un cubreobjetos con la finalidad de evitar el daño que provoca el aceite de inmersión al extendido sanguíneo, a su vez estaban previamente diagnosticadas e identificadas con la enfermedad que correspondía, a cada preparación se le realizó un análisis semicuantitativo y cualitativo conforme se describe a continuación.

3.1 Análisis semicuantitativo

Conteo estimado de leucocitos

El análisis semicuantitativo comienza con la evaluación del frotis sanguíneo en el microscopio de campo claro con un objetivo de bajo aumento (10×), con el fin de escoger la mejor zona de lectura (región del frotis donde se encuentran dispersos de forma homogénea los eritrocitos, y que en ellos se observe una palidez central, rasgo que nos indica que estas células mantienen su forma característica de disco bicóncavo).

Después, bajo el objetivo de 40× se cuentan los leucocitos que se encuentran en 20 campos consecutivos. Posteriormente se obtuvo el promedio de células por campo, el cual se multiplicó por el factor 2 000, obteniendo así el número de leucocitos/ μL de sangre total (Rodak & Carr, 2014).

Conteo diferencial de leucocitos

Una vez que se delimitó la zona de lectura adecuada, se utilizó el objetivo de inmersión (100×) donde se contaron 100 células consecutivas en un patrón serpentina o guarda griega (Figura 3.1), las cuales, se clasificaron porcentualmente, de acuerdo a sus características morfológicas, en neutrófilos segmentados, neutrófilos en banda, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y blastos, según fue el caso.

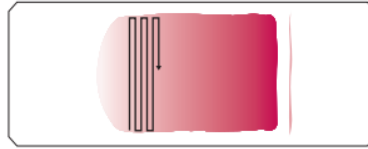


Figura 3.1 Patrón de serpentina o guarda griega para realizar un recuento diferencial de leucocitos

Tomado de Rodak & Carr, *Atlas de Hematología Clínica*, 2014, pág. 7

Los valores absolutos de los leucocitos encontrados, se obtuvieron a partir del valor relativo o porcentual obtenido en el conteo diferencial y el total de leucocitos/ μL obtenidos en el estimado en $40\times$, como se muestra a continuación:

$$\frac{(\text{Valor relativo}) \times (\text{Estimado leucocitario})}{100} = \text{Valor absoluto células}/\mu\text{L}$$

Conteo estimado de plaquetas

Dentro de la zona de lectura seleccionada, y con el objetivo de inmersión ($100\times$), se contó el número de plaquetas que aparecieron en 20 campos consecutivos. Al igual que en el conteo estimado de leucocitos, se calculó el promedio de células por campo, y se multiplicó por el factor 20 000, obteniendo así el número de plaquetas/ μL de sangre total (Rodak & Carr, 2014).

3.2 Análisis cualitativo

Se realizó una exploración inicial con el objetivo de bajo aumento ($10\times$), valorando (en un patrón de guarda griega) la presencia de pilas de moneda en los eritrocitos y agregados plaquetarios, además de que nos permitió evaluar la calidad de la tinción de la preparación.

Posteriormente con el objetivo $40\times$ (dentro del área de lectura seleccionada) se evaluó la existencia de alteraciones morfológicas en las diversas células: en los eritrocitos la presencia de anisocitosis, anisocromía y poiquilocitosis; y en los leucocitos se identificó la presencia de anormalidades en el tamaño, núcleo y citoplasma.

Finalmente, con el objetivo de inmersión (100×), se evidenció a mayor detalle la presencia de las anomalías previstas con un aumento menor (40×). En la serie leucocitaria se observó a detalle la apariencia del núcleo (presencia de nucléolos y grado de condensación de la cromatina), existencia de vacuolas, granulaciones primarias, basofilia y prolongaciones citoplasmáticas.

Para la serie eritroide, se examinaron 10 campos consecutivos, donde se contaron cada una de las formas anormales de los eritrocitos (poiquilocitos) como

- ◆ Acantocitos: Células con proyecciones citoplasmáticas de longitud variable, sin palidez central visible.
- ◆ Anulocitos: Eritrocito hipocrómico, donde solo se observa la periferia con un poco de hemoglobina, tienen una exagerada palidez central.
- ◆ Codocitos: Células delgadas que tienen mayor concentración de hemoglobina en el centro
- ◆ Dacriocitos: Células en forma de gota o lagrimea
- ◆ Drepanocitos. Eritrocito alargado con extremos puntiagudos que asemejan muchas veces a una hoz o media luna.
- ◆ Leptocitos: Células delgadas, que contienen muy poca hemoglobina y en las cuales la zona de palidez central es mayor que en un eritrocito normal.
- ◆ Eliptocitos: Eritrocitos con forma elíptica, con bordes perfectamente redondeados.
- ◆ Equinocitos: Eritrocitos con pequeñas y regulares proyecciones de membrana, mantiene la palidez central característica.
- ◆ Esferocitos: Son eritrocitos de un diámetro menor a 6.5 μm , con ausencia de palidez central que causa una coloración que aparenta hipercromía.
- ◆ Esquisocitos o Esquistocitos: Fragmentos de eritrocitos con formas variadas y no contienen palidez central.
- ◆ Estomatocitos: Células cóncavas, en las cuales la zona de palidez central aparece como una hendidura.
- ◆ Ovalocitos: Eritrocito maduro de forma ovalada, más o menos alargado, que conserva la palidez central.

Finalmente, se obtuvo el promedio de poiquilocitos por campo y se realizó una regla de tres, con el fin de obtener un porcentaje aproximado de estas células en toda la preparación, tomando en cuenta que en un campo donde los eritrocitos se encuentran bien distribuidos (Zona de lectura), hay alrededor de 200 a 250 de estas células (Rodak & Carr, 2014).

$$\frac{\text{Poiquilocito por campo} \times 100}{250 \text{ eritrocitos por campo}} = \% \text{ poiquilocitos}$$

Los resultados obtenidos fueron reportados por cruces, tomando como referencia las recomendaciones para la estandarización de la nomenclatura y reporte de la morfología de las células sanguíneas del ICSH. Con respecto a otras alteraciones como es el tamaño (Anisocitosis), inclusiones (Cuerpos de Howell Jolly, punteado basófilo) y presencia de precursores (Eritroblastos), solo registró la presencia de estos.

Para finalizar este análisis, se observaron detenidamente las características cualitativas de las plaquetas reportando solo la presencia de anomalías en tamaño, granulación y agregados plaquetarios.

3.3 Obtención de microfotografías

Secuencia de maduración de hematopoyesis

Se inició con la selección de la muestra, en este caso se escogieron frotis de médula ósea normal, en el caso de la búsqueda de megacarioblastos, se utilizó una preparación de médula ósea de Trombocitemia esencial.

Se observó inicialmente la preparación con un objetivo de bajo aumento (10×), para evaluar la calidad de la tinción, así mismo se buscó, mediante un patrón serpentina o guarda griega (Figura 3.1), una zona de lectura, donde las células se encontraban casi de manera independiente. Posteriormente, bajo el objetivo seco fuerte (40×) se inició con la exploración total de esta zona óptima con el patrón antes mencionado hasta que se encontraba una de las diferentes células de interés, inmediatamente, se cambió al objetivo de 100× o inmersión, donde se realizó la identificación por medio de la consulta de diferentes Atlas de hematología, donde se describía la morfología de cada una de estas células.

Después de la identificación correcta de la célula, se limpiaron perfectamente los oculares del microscopio, con ayuda de líquido desengrasante y un hisopo, eliminando así, los restos de polvo y/o pelusas que pudiesen interferir con la imagen. La herramienta utilizada para capturar las imágenes se trató de un teléfono móvil con resolución de 8 megapíxeles. Al igual que en los oculares del microscopio, se realizó una limpieza de la cámara.

Se alineó de manera cuidadosa la cámara con el ocular del microscopio, y ajustando muy bien el enfoque de la célula, la luz del microscopio, y realizando un aumento $\times 4.0$ en el dispositivo, finalmente se capturó la imagen.

Microfotografías de los casos clínicos analizados

Las imágenes de cada uno de los casos analizados se capturaron con las mismas particularidades que las fotografías de secuencia de maduración de la hematopoyesis. La mayoría de hallazgos citomorfológicos en estas preparaciones, se encontraron durante el análisis semicuantitativo.

4. Resultados

A continuación, se muestran los resultados recabados en los frotis de sangre periférica de las diferentes enfermedades estudiadas.

4.1 Anemia por deficiencia de hierro.

Con respecto a esta patología se encontraban disponibles dos muestras distintas, las cuales se identificaron como Anemia por deficiencia de hierro 1 y Anemia por deficiencia de hierro 2, en la tabla 4.1 se muestran los resultados obtenidos en el análisis semicuantitativo.

Tabla 4.1 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de Anemia por deficiencia de hierro.

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO (1)		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Leptocitos	21.24	---
Anulocitos	1.74	---
Total de células hipocrómicas	22.98	3+
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	1.25	
Leu / μL	2 500	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	61.5	1 537.5
Linfocito	26	650
Monocito	6	150
Neutrófilo en banda	0	0
Eosinófilo	4.5	112.5
Basófilo	2	50
Total	100	2 500
Observaciones: Presencia escasa de vacuolas en neutrófilos segmentados y monocitos.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	34.2	
Plq / μL	684 000	

Continuación. Tabla 4.1 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de Anemia por deficiencia de hierro.

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO (2)		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Leptocitos	26.24	---
Anulocitos	0.1	---
Total de células hipocrómicas	26.34	3+
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	2.8	
Leu / μL	5 600	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	45	2 520
Linfocito	1	56
Monocito	43	2 408
Neutrófilo en banda	0	0
Eosinófilo	3	168
Basófilo	8	448
Total	100	5 600
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	17.1	
Plq / μL	342 000	

A continuación, se muestran microfotografías de los diferentes hallazgos reportados.

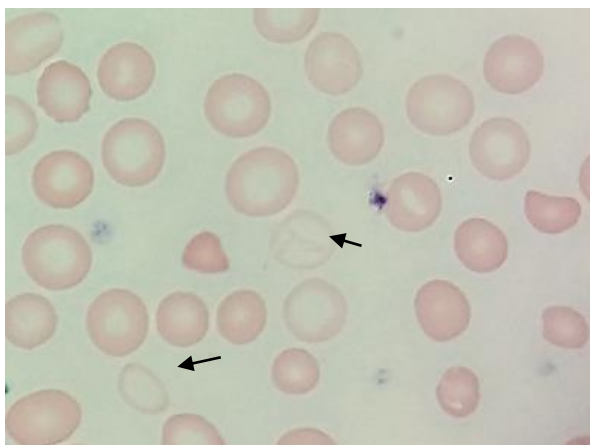


Figura 4.1 Leptocitos.

Se muestra una gran cantidad de células hipocrómicas (Leptocitos) en el centro y en la parte inferior izquierda de la imagen se encuentran dos anulocitos (Flecha). Microscopio óptico (1000×).

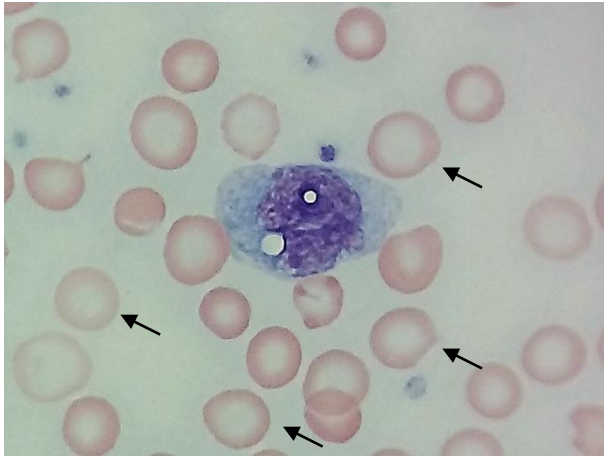


Figura 4.2 Monocito Vacuolado.

Se muestra un monocito con vacuolas en su citoplasma y múltiples Leptocitos (Flecha) a su alrededor, además es evidente la variación de tamaño de los eritrocitos (Anisocitosis). Microscopio óptico (1000×).

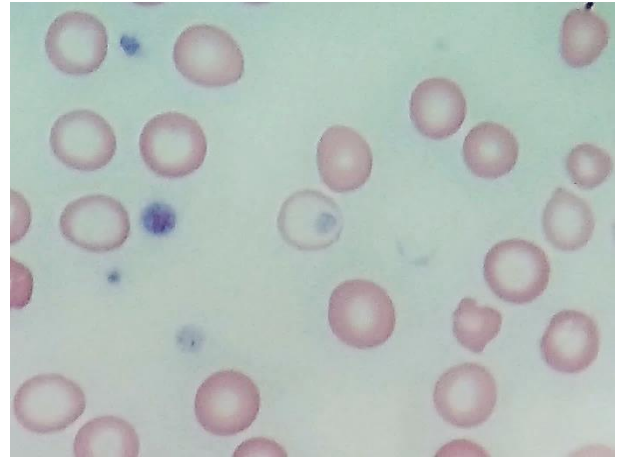


Figura 4.3 Anulocito con plaqueta sobrepuesta.

Se muestran múltiples células hipocrómicas (Leptocitos), también se observan 3 plaquetas de tamaño mediano y una más pequeña. Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.4 Neutrófilo en banda con núcleo en forma de "S".

En la periferia se encuentran eritrocitos que se notan con una coloración más clara (Leptocitos), lo que denota una menor cantidad de hemoglobina en su interior. Dacrocyto (Flecha). Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.5 Neutrófilo segmentado, rodeado de Leptocitos.

Nótese que en los eritrocitos que se encuentran empalmados se nota claramente la delimitación de la membrana del eritrocito que se encuentra debajo. Microscopio óptico (1000×).

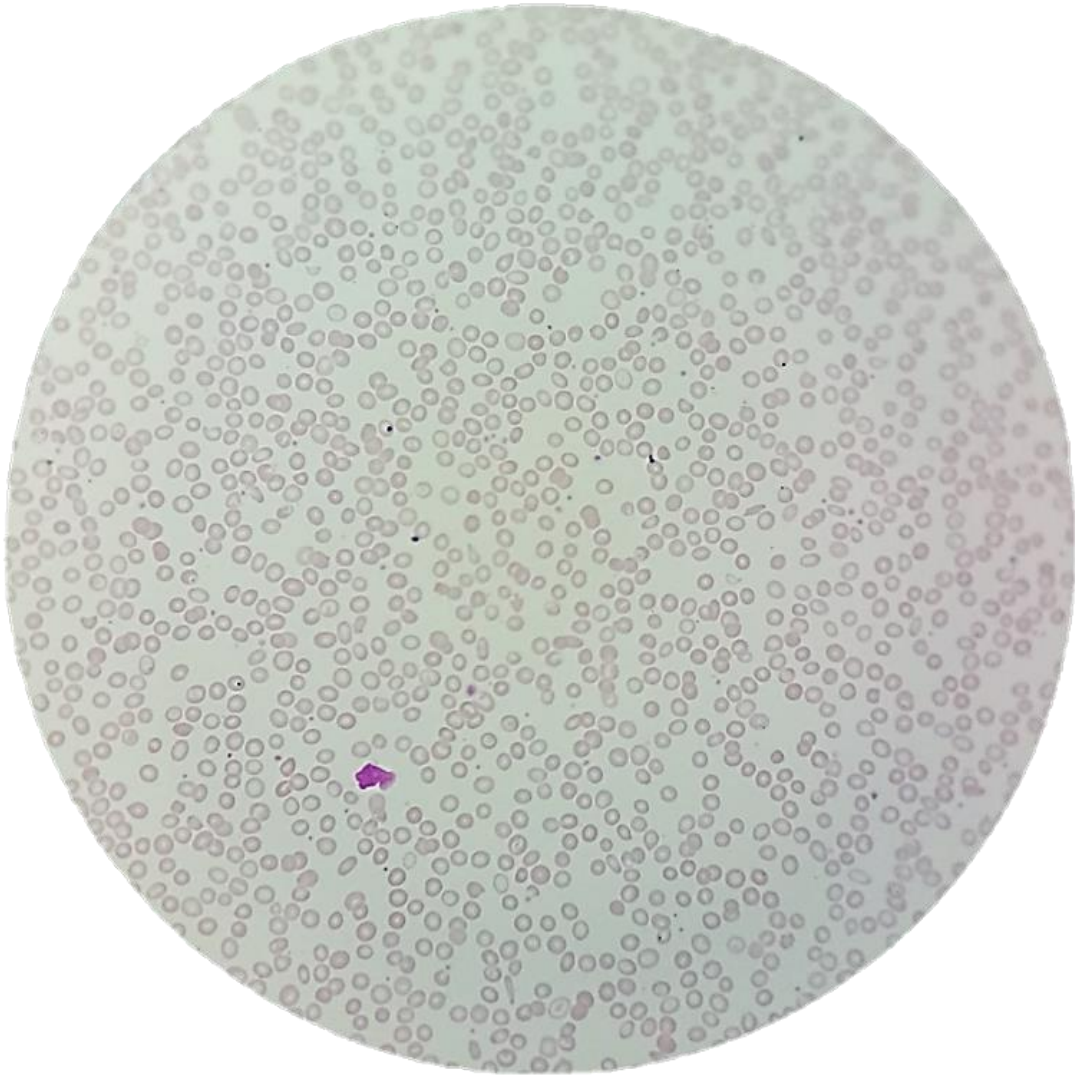


Figura 4.6 Vista panorámica de un frotis sanguíneo de anemia por deficiencia de hierro.

Es muy evidente la hipocromía y anisocitosis de los eritrocitos. Microscopio óptico (400X).

4.2 Anemia megaloblástica

En este caso, se tenían disponibles 5 laminillas de un mismo caso, por lo que las síntesis de estos resultados se muestran en la tabla 4.2.

Tabla 4.2 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de Anemia Megaloblástica.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Macroovalocitos	5.24	2+
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)		1.68
Leu / μL		3 360
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	45	1 512
Linfocito	42.8	1 438.08
Monocito	8.8	295.68
Neutrófilo en banda	0.2	6.72
Eosinófilo	1	33.6
Basófilo	0.2	6.72
Metamielocito	1.4	47.04
Mielocito	0.6	20.16
Total	100	3 360
Observaciones: Presencia de neutrófilos hipersegmentados e hipogranulares. Índice de Arneth 4.2. Linfocitos con gránulos 6.9%		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)		8.94
Plq / μL		178 800

A continuación, se muestran microfotografías de los hallazgos encontrados en esta laminilla.

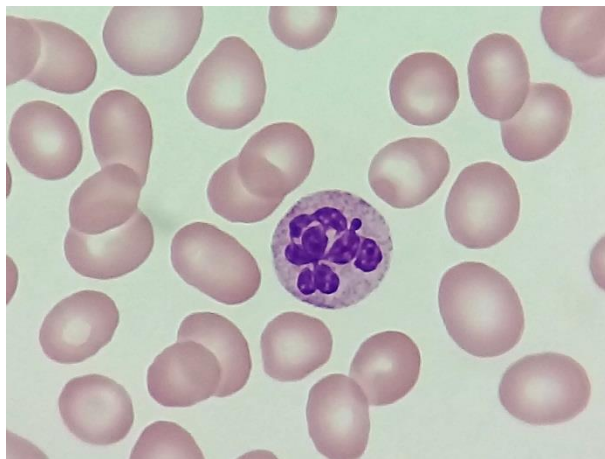


Figura 4.7 Neutrófilo hipersegmentado.

Célula característica de la deficiencia de la vitamina B9 y B12, que presenta 8 lobulaciones en su núcleo. Alrededor de él se encuentran eritrocitos de tamaño grande y forma ovalada (Macroovalocitos). Microscopio óptico (1000×).

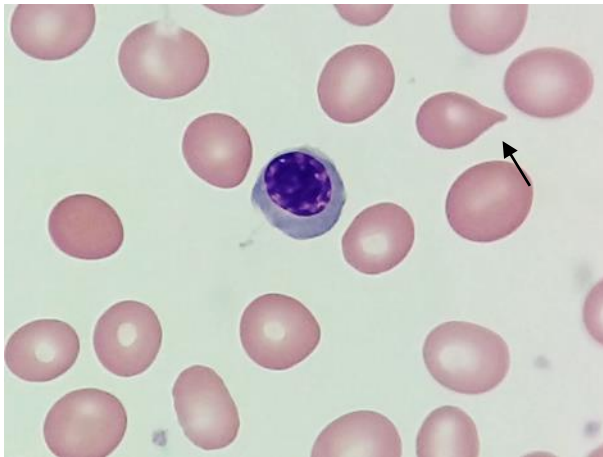


Figura 4.8 Eritroblasto policromatófilo.

Clasificado así debido a la basofilia que presenta en su citoplasma, alrededor se observan macrocitos ovalados. Dacriocito (flecha). Microscopio óptico (1000×).

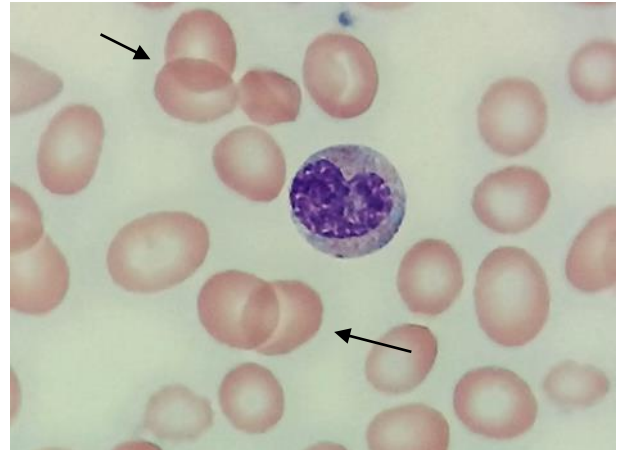


Figura 4.9 Metamielocito.

Esta célula presenta su núcleo de forma arriñonada y en su citoplasma una gran cantidad de gránulos secundarios neutrófilos. A su alrededor se observan macroovalocitos de apariencia hipocrómica. Leptocitos (flecha). Microscopio óptico (1000×).

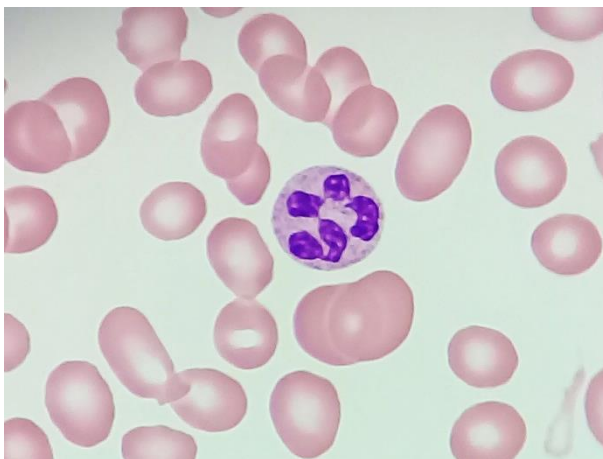


Figura 4.10 Neutrófilo segmentado con 5 lobulaciones.

Esta célula nos sirve de referencia para comparar el tamaño de los macrocitos ovalados que se encuentran principalmente a la derecha y debajo de esta célula. Microscopio óptico (1000×).

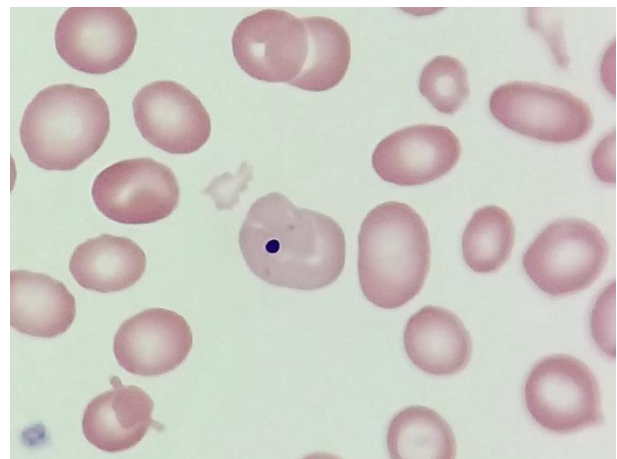


Figura 4.11 Macrocito con cuerpo de Howell Jolly.

A la derecha de esta célula se encuentra un macroovalocito y un poco más arriba un ovalocito aparentemente tamaño normal. Microscopio óptico (1000×).

4.3 Anemia drepanocítica

De esta patología se disponían laminillas de dos casos diferentes, para diferenciarlas fueron nombradas como anemia drepanocítica 1 y 2. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 4.3 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de anemia drepanocítica

ANEMIA DREPANOCÍTICA 1		
Hemoglobina S homocigota		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Drepanocitos	0.68	1+
Ovalocitos	9.9	2+
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	4.65	
Leu / μL	9 300	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	21	1 953
Linfocito	54	5 022
Monocito	11	1 023
Neutrófilo en banda	0	0
Eosinófilo	12	1 116
Basófilo	2	186
Total	100	9 300
Observaciones: Presencia de neutrófilos y eosinófilos con núcleos apoptóticos, con presencia de vacuolas y destruidos. Linfocitos con núcleos de apariencia bilobulada con cromatina ligeramente laxa.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	27.85	
Plq / μL	557 000	
ANEMIA DREPANOCÍTICA 2		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Drepanocitos	4.2	3+
Codocitos	6.44	2+

Cont. Tabla 4.3 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de Anemia drepanocítica.

Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	1.5	
Leu / μL	3 000	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	60	1 800
Linfocito	34	1 020
Monocito	4	120
Neutrófilo en banda	2	60
Eosinófilo	0	0
Basófilo	0	0
Total	100	3 000
Observaciones: Presencia de escasos gránulos azurófilos en neutrófilos.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	14.6	
Plq / μL	292 000	

Los hallazgos citomorfológicos encontrados son los siguientes:

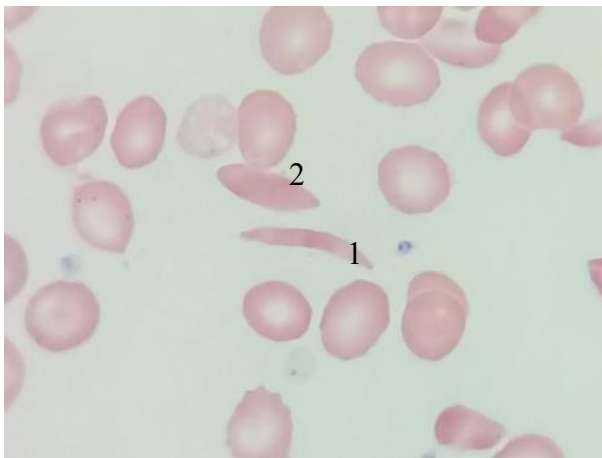


Figura 4.12 Drepanocitos.

Se encuentran al centro dos drepanocitos, uno con la forma característica de hoz y el segundo solo con los extremos alargados. Junto a ellos se encuentran múltiples Leptocitos. Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.13 Eritrocito con un cuerpo de Howell-Jolly.

A la derecha de este se encuentra un eritrocito policromático* (posible reticulocito) y a su alrededor se pueden observar Leptocitos de forma ovalada. Drepanocito (Flecha) Microscopio óptico (1000×).

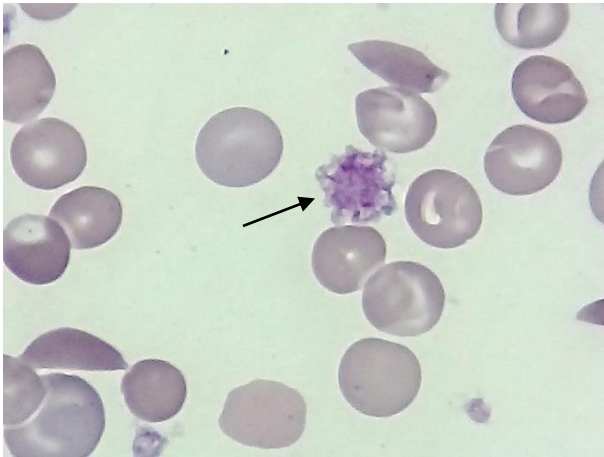


Figura 4.14 Anisocitosis plaquetaria.

Al centro se observa una plaqueta gigante (flecha), que tiene el tamaño del eritrocito que se encuentra a la derecha. En la parte inferior derecha se muestra una plaqueta de un tamaño convencional. Microscopio óptico (1000×).

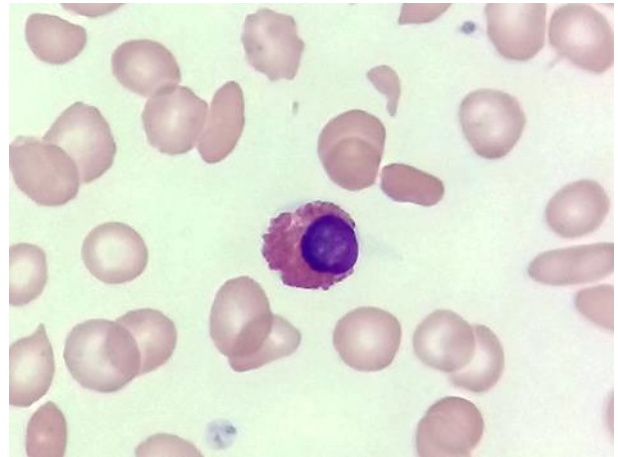


Figura 4.15 Célula con gránulos eosinófilos.

Célula de tamaño pequeño, que contiene en su citoplasma los gránulos eosinófilos, pero su núcleo no se encuentra lobulado, con cromatina altamente condensada. Microscopio óptico (1000×).

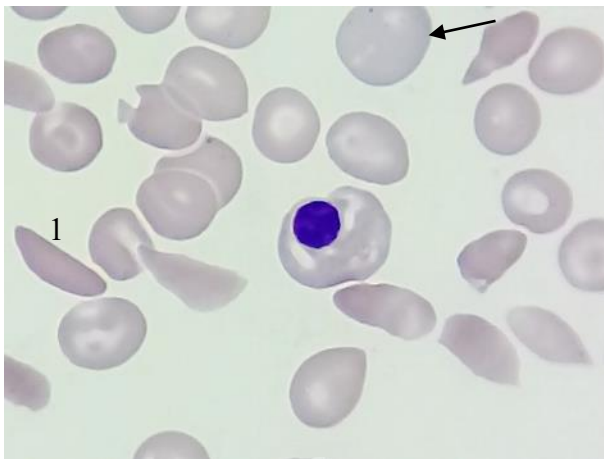


Figura 4.16 Eritroblasto ortocromático.

Su núcleo se observa altamente condensado, excéntrico y su citoplasma de la misma coloración del eritrocito (con un tamaño ligeramente mayor a este). Posible reticulocito (Flecha). Drepanocito (1). Microscopio óptico (1000×).

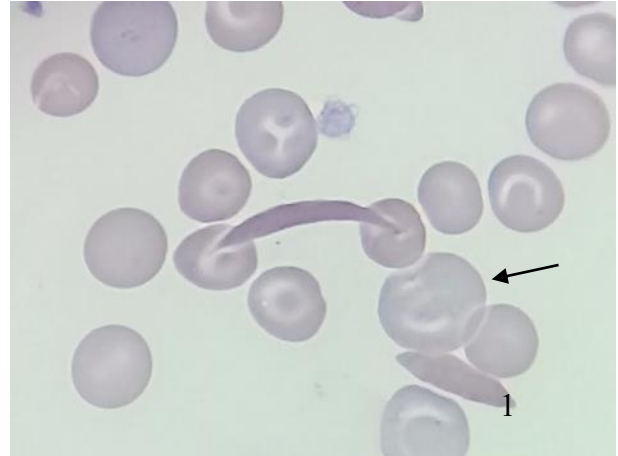


Figura 4.17 Drepanocito.

Célula muy delgada, alargada sin zona de palidez central, con los extremos puntiagudos, junto a él se observan algunos codocitos y un macrocito (Flecha). En la parte inferior derecha se encuentra otro Drepanocito (1). Microscopio óptico (1000×).

4.4 Anemia del hipotiroidismo

Los resultados que se muestran a continuación, corresponden a anemia del hipotiroidismo y estos se obtuvieron de un frotis sanguíneo único.

Tabla 4.4 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de Anemia del hipotiroidismo.

ANEMIA DEL HIPOTIROIDISMO		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Equinocitos	14.72	2+
Acantocitos	6.72	2+
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	1.8	
Leu / μL	3 600	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	35	1 260
Linfocito	40	1 440
Monocito	7	252
Neutrófilo en banda	2	72
Eosinófilo	12	432
Basófilo	4	144
Total	100	3 600
Observaciones: Monocitos con vacuolas, índice de Arneth 4.12. Presencia de un 32.5% de linfocitos activados, 15% de linfocitos con gránulos azurófilos.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	17.05	
Plq / μL	341 000	

A continuación, se muestran los hallazgos más significativos en esta patología.

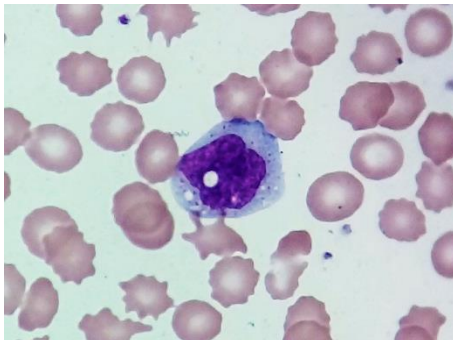


Figura 4.18 Monocito vacuolado.

A su alrededor se muestra una gran cantidad de equinocitos y acantocitos con ligera hipocromía. Microscopio óptico (1000×).

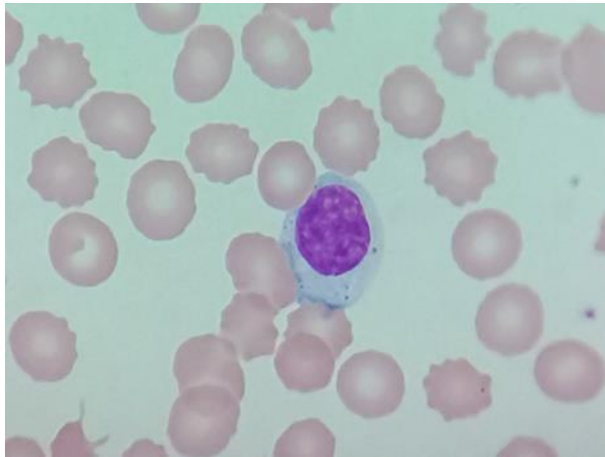


Figura 4.19 Linfocito grande.

Se pueden observar escasos gránulos azurófilos en su citoplasma, se encuentran múltiples equinocitos a su alrededor. Microscopio óptico (1000×).

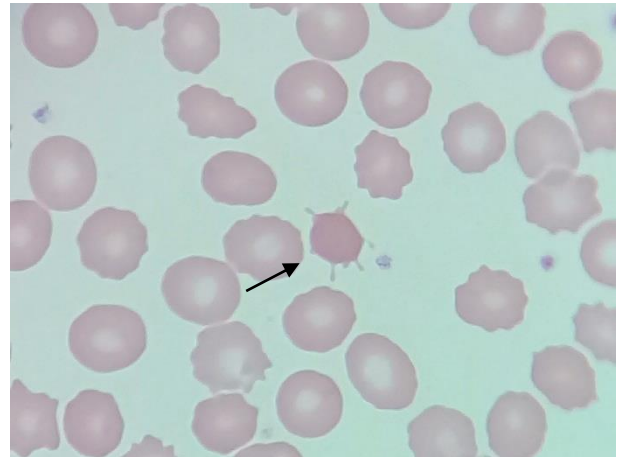


Figura 4.20 Acantocito.

Eritrocito con proyecciones espaciadas de forma irregular, sin palidez central. Alrededor de él se muestran múltiples equinocitos. Microscopio óptico (1000×).

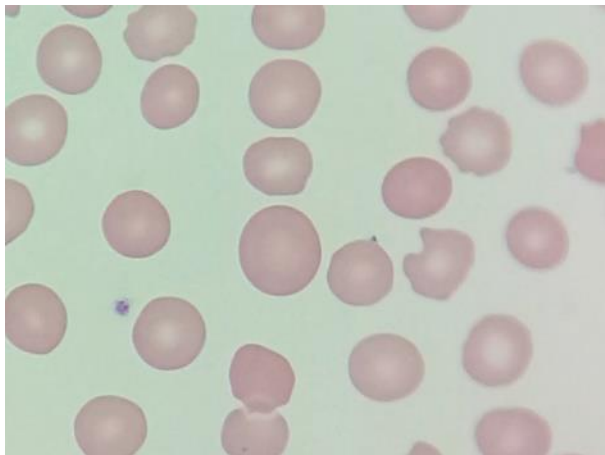


Figura 4.22 Anisocitosis eritrocitaria.

Al centro se puede observar claramente un macrocito. Microscopio óptico (1000×).

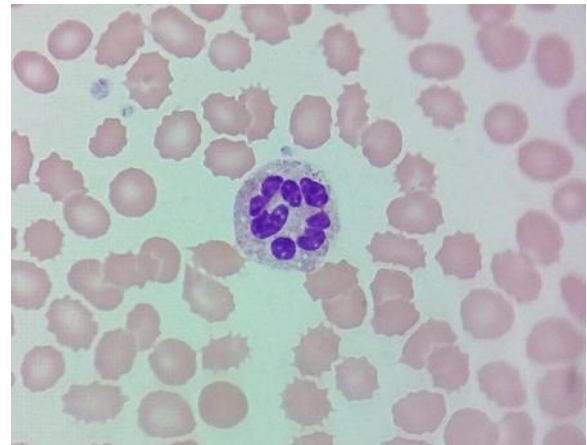


Figura 4.21 Macropolicito.

Neutrófilo hipersegmentado de gran tamaño. A su alrededor se encuentran múltiples equinocitos. Microscopio óptico (1000×).

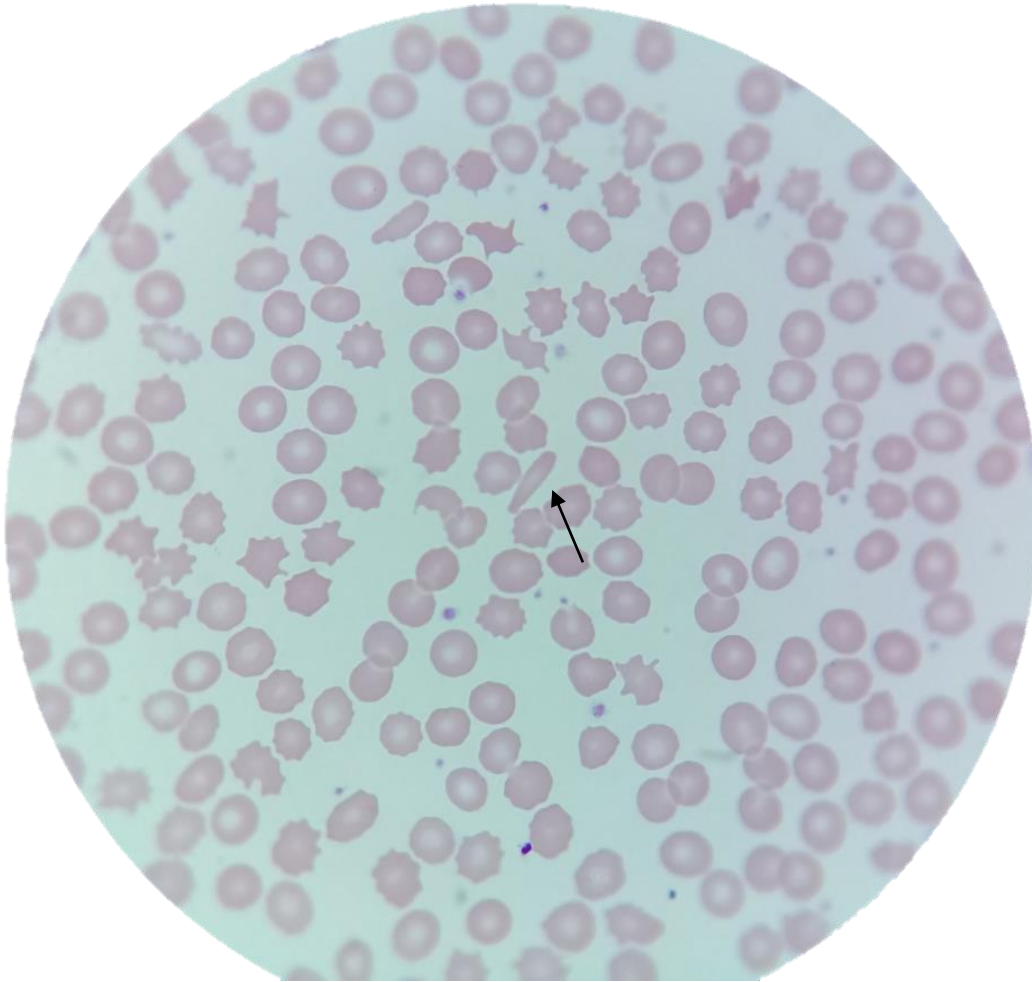


Figura 4.23 Vista de poiquilocitos en frotis de anemia del hipotiroidismo.

Principalmente se denota la presencia escasa hipocromía, equinocitos y acantocitos, así como un poiquilocito al centro (flecha). Microscopio óptico (1000×).

4.5 Infección por Citomegalovirus.

La revisión del caso de infección por CMVH fue en un frotis sanguíneo único. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4.5 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de Infección por Citomegalovirus humano.

INFECCIÓN POR CMVH		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Sin hallazgos relevantes		
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)		2.2
Leu / μL		4 400
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	36	1 584
Linfocito	57	2 508
Monocito	5	220
Neutrófilo en banda	2	88
Eosinófilo	0	0
Basófilo	0	0
Total	100	4 400
Observaciones: Presencia de un 40.3% de linfocitos activados y un 8.6% de linfocitos con gránulos azurófilos		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)		15..9
Plq / μL		318 000

Microfotografías tomadas del frotis sanguíneo.

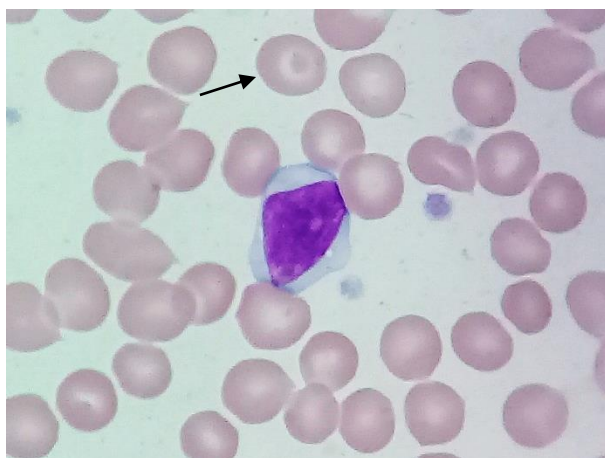


Figura 4.24 Linfocito reactivo.

Célula de gran tamaño, con núcleo con cromatina condensada y presencia de un nucléolo, citoplasma azul con ligera basofilia en la periferia. Codocito (Flecha). Microscopio óptico (1000×).

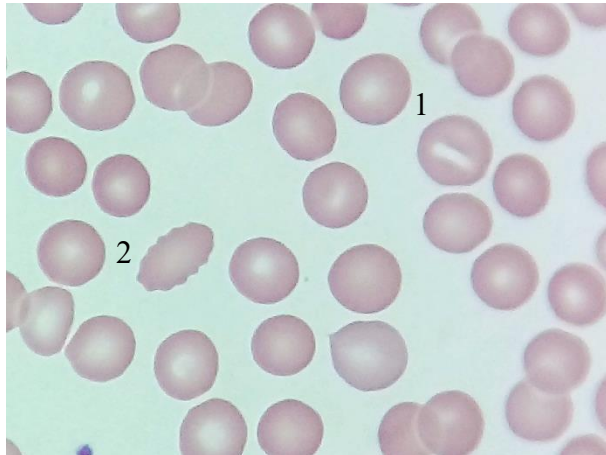


Figura 4.25 Serie eritrocitaria en frotis de sangre periférica en una infección con CMV.

Se observa el predominio de eritrocitos normocíticos normocrómicos y la presencia de un estomatocito (1) y un equinocito de forma ovalada (2). (Microscopio óptico (1000×).

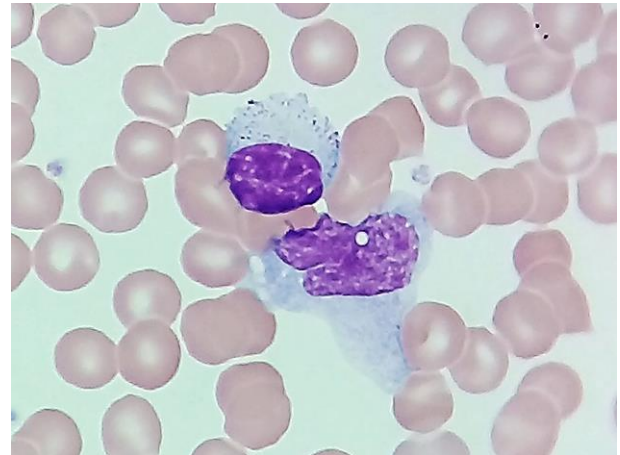


Figura 4.26 Linfocito reactivo y monocito.

Las células que se observan corresponden a un linfocito reactivo con gránulos azurófilos en su citoplasma (arriba), y un monocito con presencia de vacuolas (abajo). Microscopio óptico (1000×).

4.6 Leucemia Mieloide Crónica

Con respecto a la LMC, se analizó un único frotis de sangre periférica en el que se encontró lo siguiente.

Tabla 4.6 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LMC.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Sin hallazgos relevantes	---	---
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)		98.75
Leu / μL		197 500

Cont. Tabla 4.6 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LMC.

Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	35.4	69 915
Linfocito	1.6	3 160
Monocito	0.4	790
Neutrófilo en banda	10.6	20 935
Eosinófilo	1.8	3 555
Basófilo	2	3 950
Eosinófilo en banda	0.2	395
Metamielocito neutrófilo	13.2	26 070
Mielocito neutrófilo	22.8	45 030
Mielocito eosinófilo	0.6	1 185
Mielocito basófilo	0.4	790
Promielocito	3.2	6 320
Mieloblasto	7.8	15 405
Total	100	197 500
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	46.05	
Plq / μL	921 000	

Microfotografías de los hallazgos citomorfológicos más representativos, se muestran a continuación.

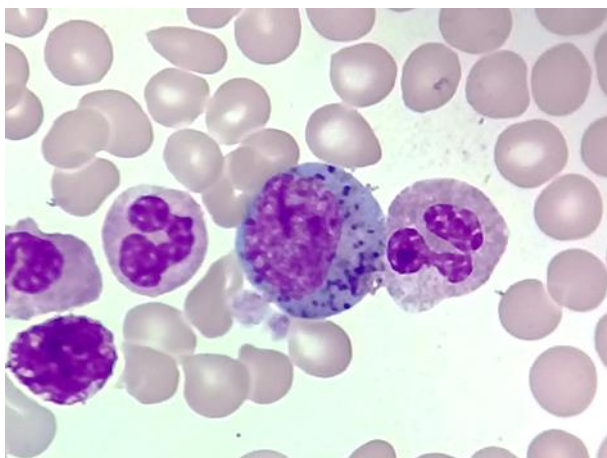


Figura 4.27 Promielocito.

Célula con gran cantidad de gránulos primarios en su citoplasma y presencia de discretos nucléolos. En ambos lados se observa la presencia de 2 neutrófilos segmentados. Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.28 Mielocito eosinófilo.

Nótese la presencia también de gránulos basófilos en el citoplasma de esta célula. En la parte superior izquierda hay restos nucleares de una célula rota. Microscopio óptico (1000×).

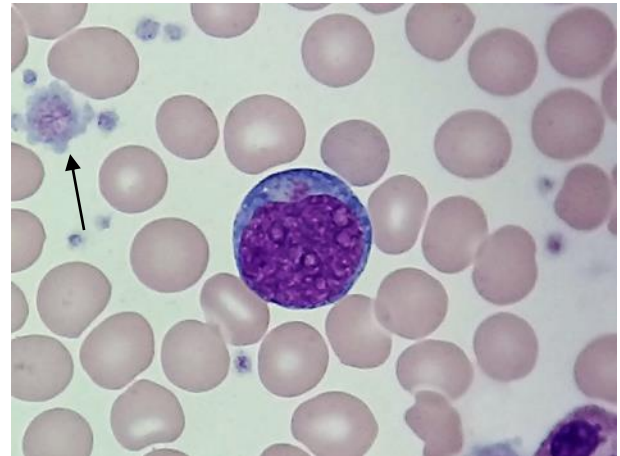


Figura 4.29 Mieloblasto.

Célula de gran tamaño, citoplasma altamente basófilo, cromatina laxa donde se observan 5 nucléolos. En la parte superior izquierda (Flecha) se puede ver una plaqueta de gran tamaño. Microscopio óptico (1000×).

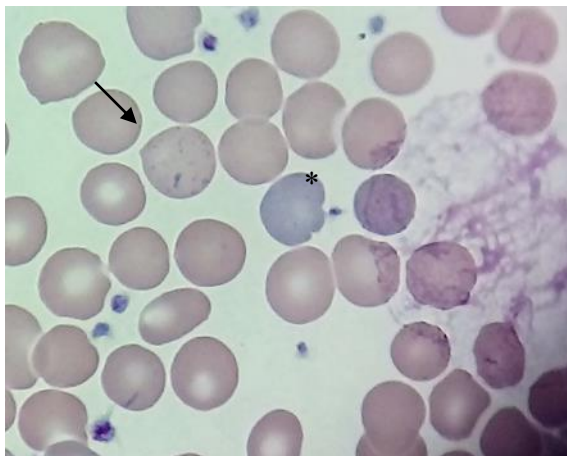


Figura 4.30 Punteado basófilo y basofilia difusa en eritrocitos.

Se observan en general células normocrómicas, a la izquierda de la imagen restos nucleares. Basofilia difusa (), punteado basófilo (flecha) Microscopio óptico (1000×).*

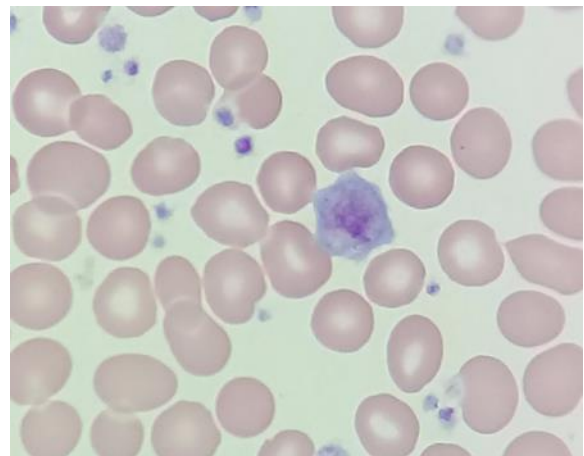


Figura 4.31 Plaqueta gigante.

Se aprecia una gran cantidad de plaquetas en el campo. Microscopio óptico (1000×).

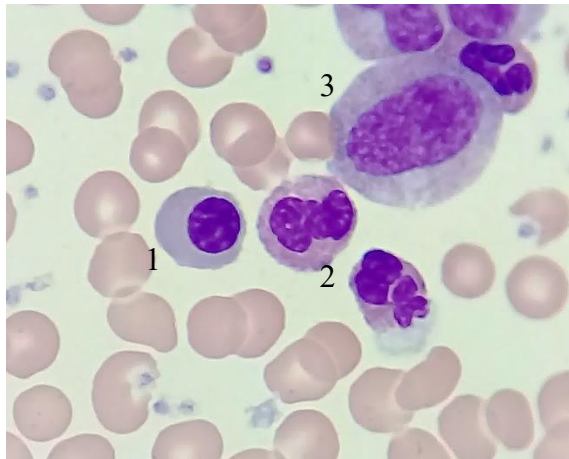


Figura 4.32 Eritroblasto policromatófilo.

Se clasifica de esa manera debido a la basofilia que presenta en su citoplasma (1). A la derecha dos neutrófilos segmentados (2) y en la parte superior derecha un mielocito de gran tamaño (3). Microscopio óptico (1000×).

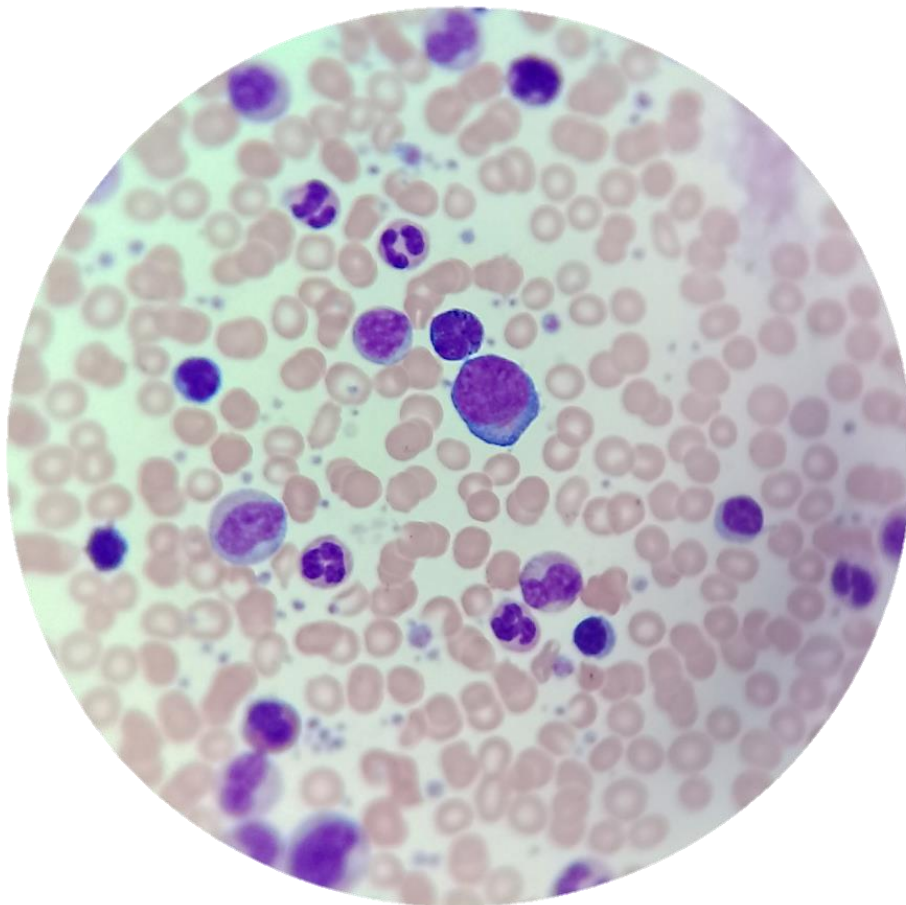


Figura 4.33 Vista de un campo en un frotis de sangre periférica de LMC.

Nótese la gran cantidad de granulocitos por campo, con la presencia de precursores de estos, que se observan como células mononucleares. Al centro se observa un mieloblasto (1). Microscopio óptico (1000×).

4.7 Tricoleucemia

En la patología de tricoleucemia se revisaron dos frotis de dos muestras distintas, cada una con citomorfología distinta como se muestra a continuación.

Tabla 4.7 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de Tricoleucemia.

TRICOLEUCEMIA (1)		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Ovalocitos	5.4	2+
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	2.3	
Leu / μL	4 600	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	38	1 748
Linfocito	55	2 586
Monocito	4	184
Neutrófilo en banda	1	46
Eosinófilo	1	46
Basófilo	1	46
Total	100	4 600
Observaciones: Neutrófilos con abundantes gránulos primarios. Se encontró un 45.4% de tricoleucocitos variantes y un 20% de linfocitos granulares.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	4.7	
Plq / μL	94 000	
TRICOLEUCEMIA (2)		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Equinocitos	5.76	2+
Ovalocitos	7.92	2+

Cont. Tabla 4.7 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de Tricoleucemia.

Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	0.85	
Leu / μL	1 700	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	33	561
Linfocito	66	1 122
Monocito	0	0
Neutrófilo en banda	1	17
Eosinófilo	0	0
Basófilo	0	0
Total	100	1 700
Observaciones: Se observaron algunos tricoleucocitos.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	3.26	
Plq / μL	65 200	

Las microfotografías recabadas de estos casos clínicos son las siguientes:

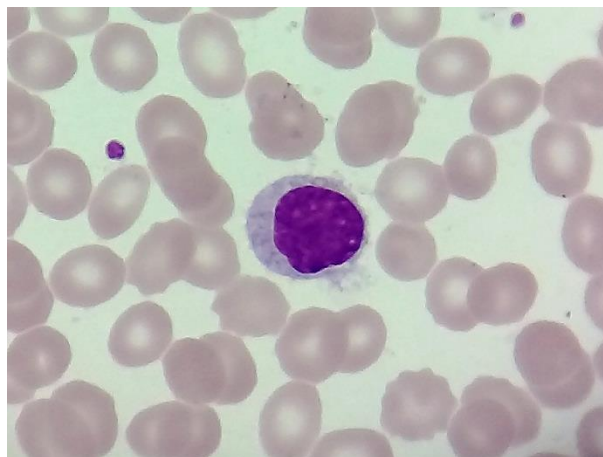


Figura 4.34 Tricoleucocito.

Observe las proyecciones citoplasmáticas en la periferia de la célula, su cromatina se encuentra altamente condensada. Microscopio óptico (1000×).

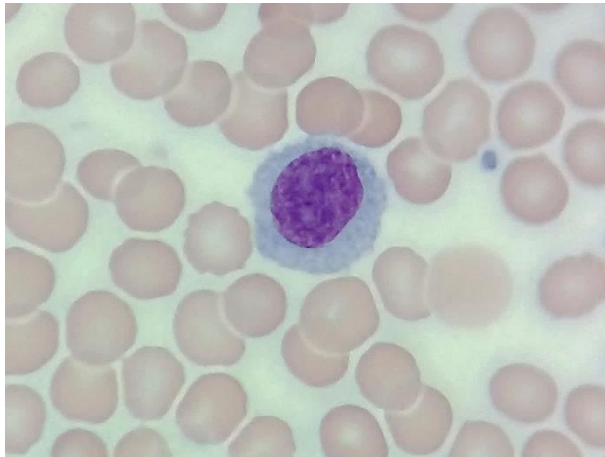


Figura 4.35 Tricoleucocito.

Célula con abundante citoplasma, y ligeras prolongaciones citoplasmáticas, nótese la presencia de un único nucléolo en su cromatina. Microscopio óptico (1000×).

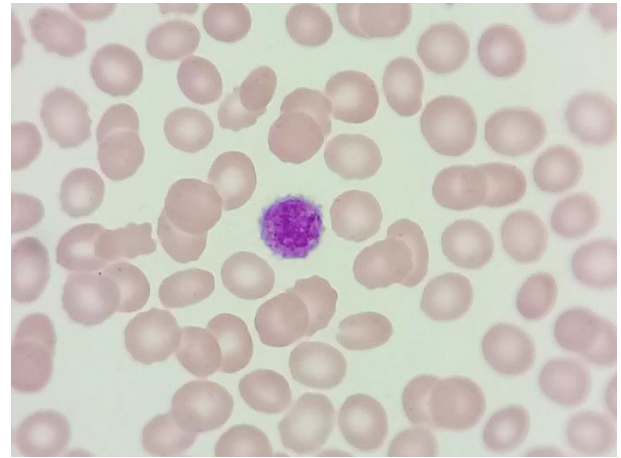


Figura 4.36 Plaqueta gigante.

Importante observar el cromómero al centro donde se concentran los gránulos de la plaqueta. Microscopio óptico (1000×).

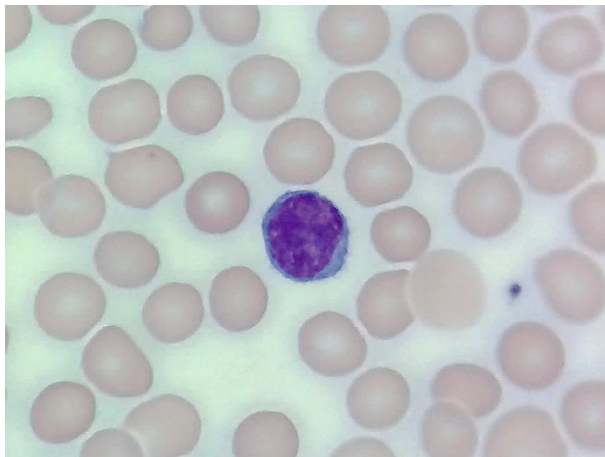


Figura 4.37 Linfocito.

Se indica la presencia de un linfocito de morfología normal en la preparación. Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.38 Tricoleucocito.

Célula con prolongaciones citoplasmáticas más evidentes, núcleo redondo con cromatina laxa y presencia de 3 nucléolos. Microscopio óptico (1000×).

4.8 Leucemia Linfoide Crónica B

Para la entidad de LLC-B, se analizaron dos muestras diferentes, los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4.8 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LLC-B.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA-B (1)		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Equinocitos	14.64	2+
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	31.1	
Leu / μL	62 200	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	3	1 866
Linfocito	93	57 846
Monocito	0	0
Neutrófilo en banda	0	0
Eosinófilo	1	622
Basófilo	0	0
Linfoblasto	3	1 866
Total	100	62 200
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	6.9	
Plq / μL	138 000	
LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA-B (2)		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Sin hallazgos importantes	---	---
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	36.05	
Leu / μL	72 100	

Continuación. Tabla 4.8 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LLC-B.

Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	6	4 326
Linfocito	79.4	57 247.4
Monocito	1.4	1 009.4
Neutrófilo en banda	0	0
Eosinófilo	0.2	144.2
Basófilo	0	0
	13	9 373
Total	100	72 100
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)		19.05
Plq / μL		381 000

Microfotografías capturadas en los frotis de esta patología.

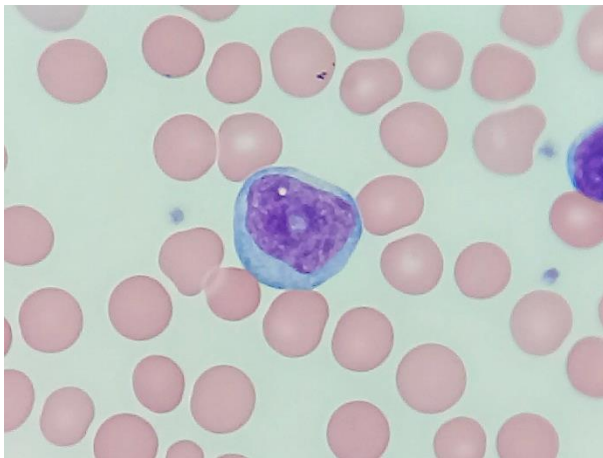


Figura 4.39 Prolinfocito.

Nótese su cromatina laxa, con presencia de un único nucléolo y su citoplasma altamente basófilo. Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.40 Linfocitos y Prolinfocito.

Se observa claramente la diferencia en tamaño, condensación de la cromatina, basofilia del citoplasma y presencia de nucléolos entre las células maduras y la inmadura. Microscopio óptico (1000×).

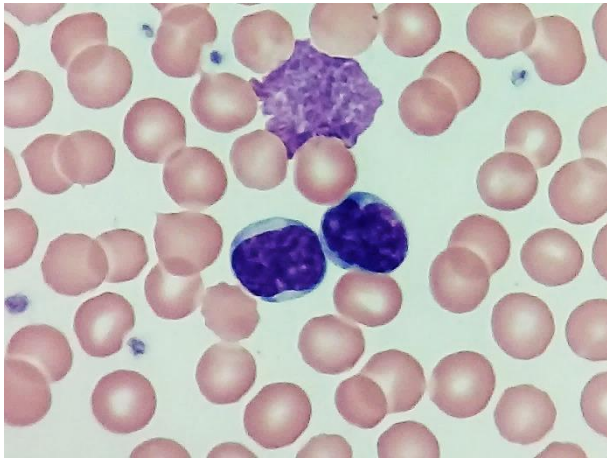


Figura 4.41 Linfocitos.

Al centro se encuentran dos linfocitos. En la parte superior de la imagen se logra observar un resto nuclear, aspecto característico de esta patología. Microscopio óptico (1000×).

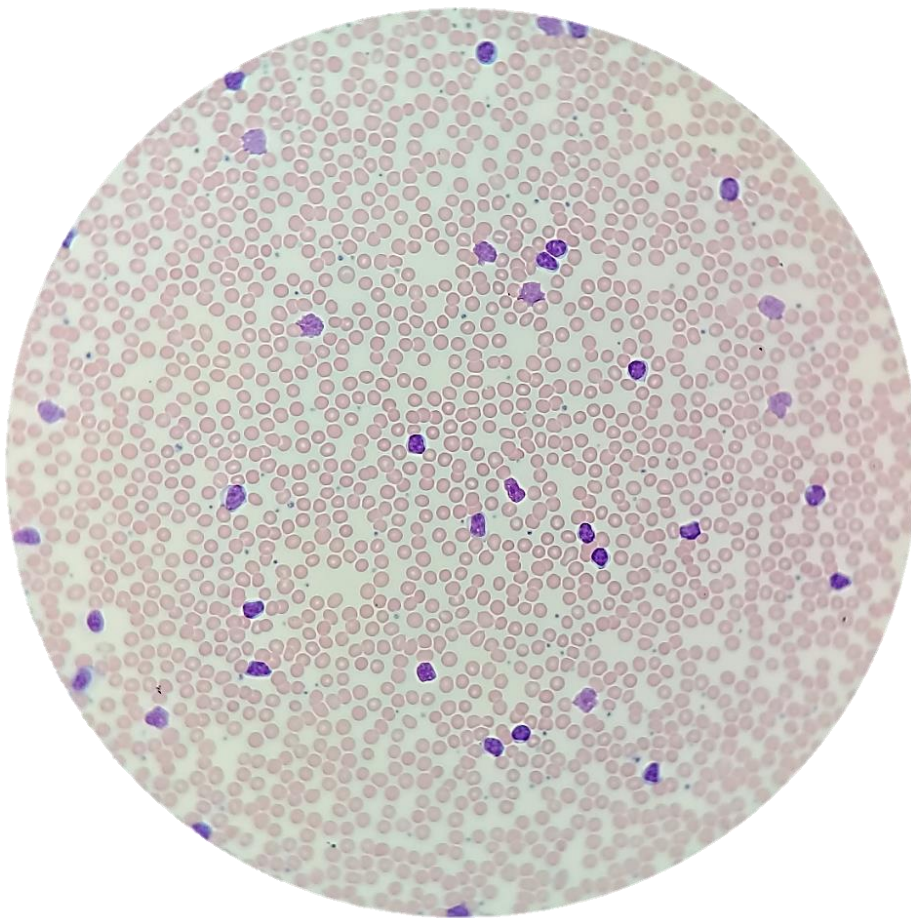


Figura 4.42 Vista panorámica de un frotis de sangre periférica de LLC-B.

Obsérvese la gran cantidad de linfocitos en un campo, con un objetivo fuerte seco. Microscopio óptico (400×).

4.9 Leucemia de Células Plasmáticas

En el frotis único de la patología de Leucemia de Células Plasmáticas se encontró lo siguiente.

Tabla 4.9 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LCP.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Acantocitos	6.56	2+
Equinocitos	12.08	2+
Ovalocitos	6.64	2+
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	4.75	
Leu / μL	9 500	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	21	1 995
Linfocito	68	6 460
Monocito	7	665
Neutrófilo en banda	1	95
Eosinófilo	3	285
Basófilo	0	0
Total	100	9 500
Observaciones: Presencia de 67.64% de células plasmáticas con aparentes nucléolos; 4.41% de linfocitos con gránulos azurófilos. Neutrófilos y Monocitos con presencia de vacuolas y gránulos primarios.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	8.25	
Plq / μL	165 000	

Las microfotografías capturadas en este frotis sanguíneo se muestran a continuación.

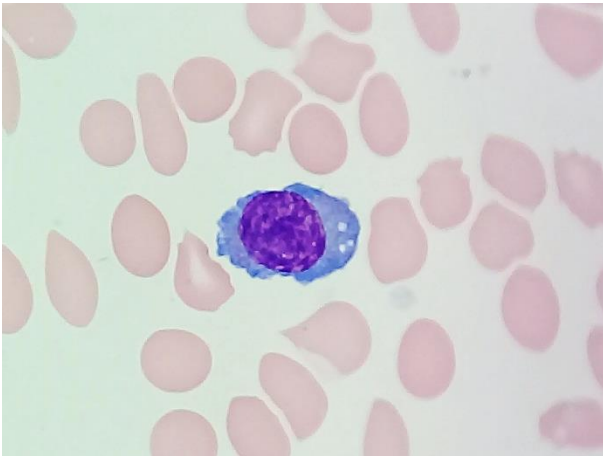


Figura 4.43 Célula plasmática.

Célula de tamaño pequeño, la zona clara perinuclear no es muy evidente. Microscopio óptico (1000×).

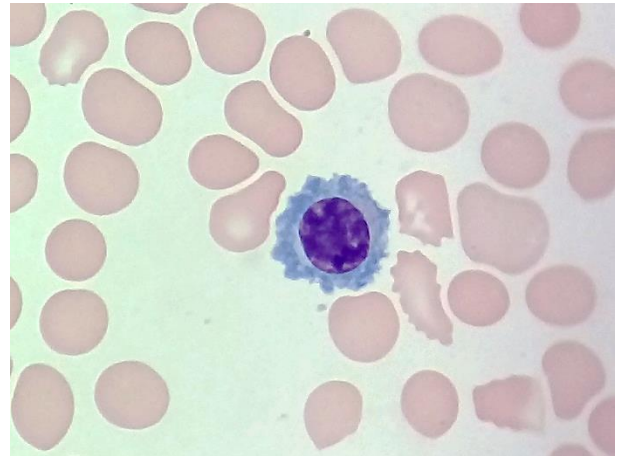


Figura 4.44 Célula plasmática.

Célula pequeña con citoplasma altamente basófilo, el área clara perinuclear es muy evidente. Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.45 Neutrófilo segmentado y célula plasmática.

Existe gran cantidad de equinocitos alrededor de estas células. Esquisocito (Flecha). Microscopio óptico (1000×).

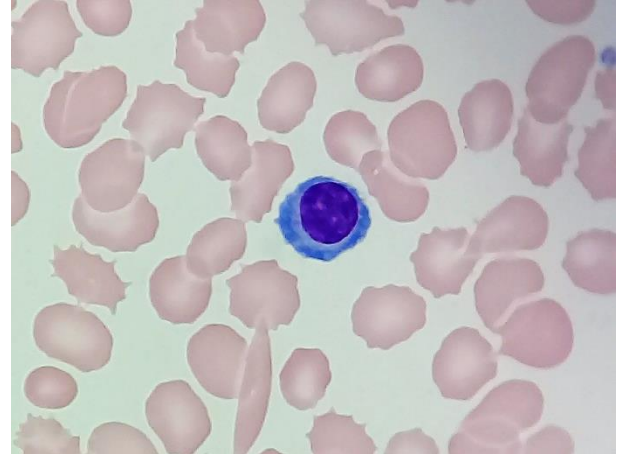


Figura 4.46 Célula plasmática.

Nótese también la poikilocitosis en la serie roja, principalmente de equinocitos. Microscopio óptico (1000×).

4.10 Linfoma Linfoplasmocítico

La revisión del caso de linfoma linfoplasmocítico consistió en el análisis de tres diferentes frotis de sangre periférica, dos de ellos de un mismo caso de Macroglobulinemia de Waldenström, y el otro asociado a crioaglutinemia y crioglobulinemia.

Tabla 4.10 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de Linfoma Linfoplasmocítico.

LINFOMA LINFOPLASMOCÍTICO ASOCIADO A MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Pilas de moneda		Presencia
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)		1.9
Leu / μL		3 800
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	31	1 178
Linfocito	55.5	2 109
Monocito	9.5	361
Neutrófilo en banda	3.5	133
Eosinófilo	0	0
Basófilo	0.5	19
Total	100	3 800
Presencia de linfoplasmocitos, Cantidad moderada de células rotas y en apoptosis.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)		20.1
Plq / μL		402 000
Observaciones: Presencia de pequeños agregados plaquetarios.		
LINFOMA LINFOPLASMOCÍTICO EN FASE LEUCÉMICA ASOCIADA A CRIOAGLUTINEMIA Y CRIOGLOBULINEMIA		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Aglutinación		Presencia

Cont. Tabla 4.10 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de Linfoma Linfoplasmocítico.

Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	6.75	
Leu / μL	13 500	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	16	2 160
Linfocito	74	9 990
Monocito	1	135
Neutrófilo en banda	2	270
Eosinófilo	0	0
Basófilo	1	135
Células en apoptosis	4	810
Total	100	13 500
Observaciones: Presencia de linfoplasmocitos		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	---	
Plq / μL	---	
Observaciones: Presencia de grandes agregados plaquetarios.		

Las microfotografías de los hallazgos significativos que se encontraron en estos frotis se muestran continuación.



Figura 4.47 Pilas de moneda y punteado basófilo.

Eritrocito al centro con punteado basófilo (Flecha). Se observa también una pila de moneda en la parte superior. Microscopio óptico (1000×).

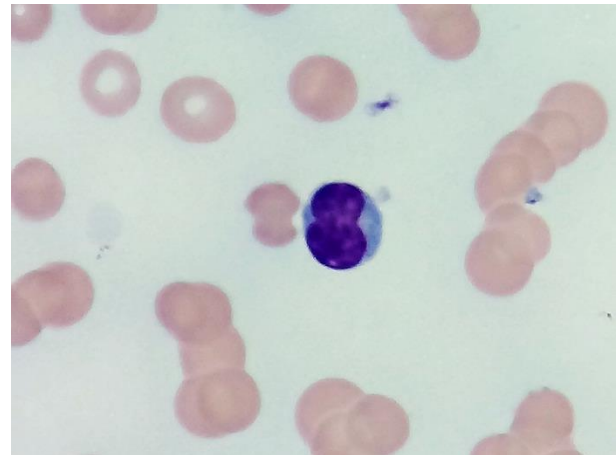


Figura 4.48 Pilas de moneda y punteado basófilo.

Célula con citoplasma altamente basófilo, y con presencia de un área clara perinuclear. Microscopio óptico (1000×).

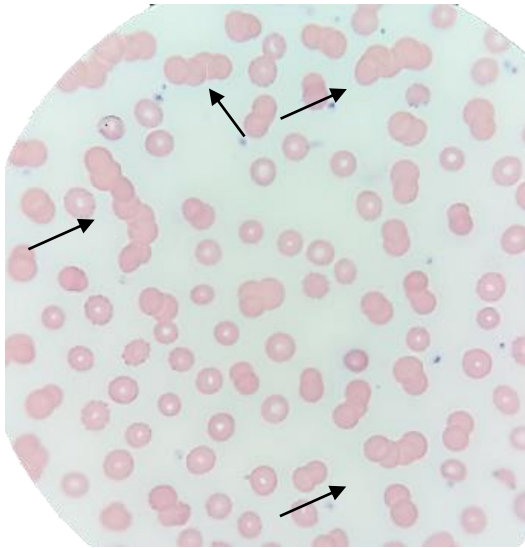


Figura 4.49 Pilas de moneda.

Se observan pequeñas pilas de moneda (flecha) en el campo microscópico. Microscopio óptico (1000×).

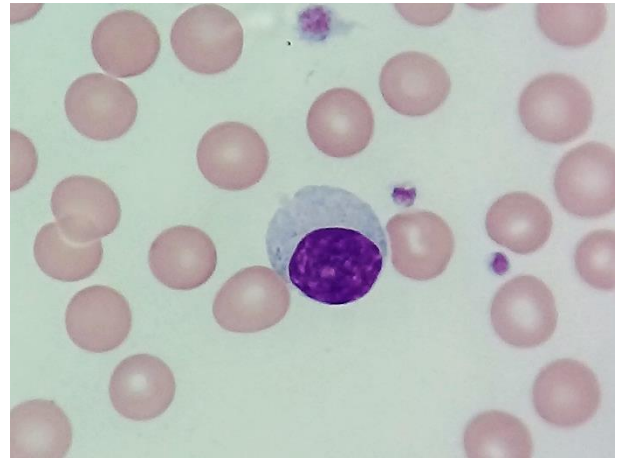


Figura 4.50 Linfoplasmocito.

Núcleo excéntrico con abundante citoplasma basófilo. Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.51 Inclusiones proteicas en linfocitos en Médula Ósea.

Se muestra a un linfocito que presenta una inclusión proteicas (inmunoglobulinas) en su citoplasma (flecha) Microscopio óptico (1000×).

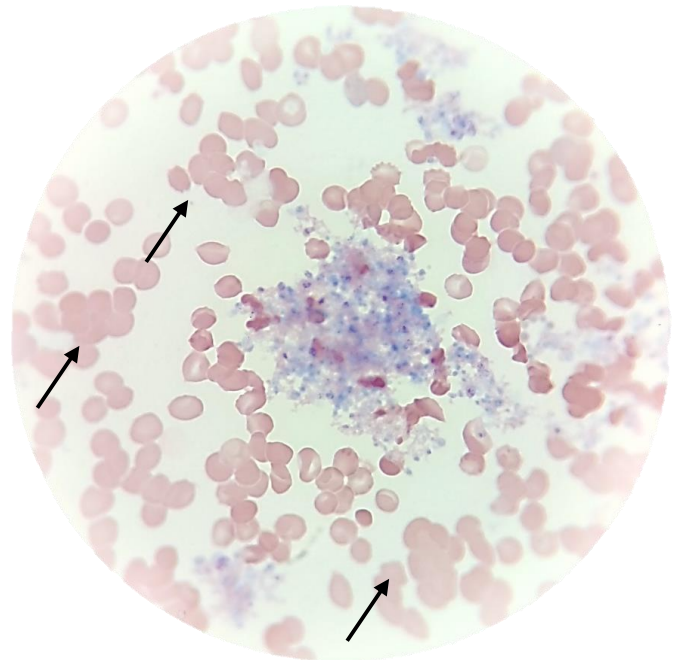


Figura 4.52 Agregado plaquetario y aglutinación

Al centro se muestra un agregado plaquetario de gran tamaño. Alrededor múltiples eritrocitos formando pilas de moneda (*) y algunos otros (Flecha) se encuentran aglutinados. Microscopio óptico (1000×).

4.11 Enfermedad de May Hegglin

Los resultados de la enfermedad de May Hegglin que se muestran en la tabla 4.11 se obtuvieron de dos laminillas de un mismo caso.

Tabla 4.11 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de May Hegglin.

ENFERMEDAD DE MAY HEGGLIN		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Sin hallazgos relevantes	---	---
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)		2.05
Leu / μL		4 100
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	54.5	2 234.5
Linfocito	25	1 025
Monocito	5.5	225.5
Neutrófilo en banda	14	574
Eosinófilo	0.5	20.5
Basófilo	0.5	20.5
Total	100	4 100
Observaciones: Neutrófilos hipogranulares e hiposegmentados con cuerpos de Döhle.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)		4.2
Plq / μL		84 000
Observaciones: 52.5% de plaquetas grandes.		

Se muestran a continuación, las microfotografías de los hallazgos citomorfológicos encontrados.

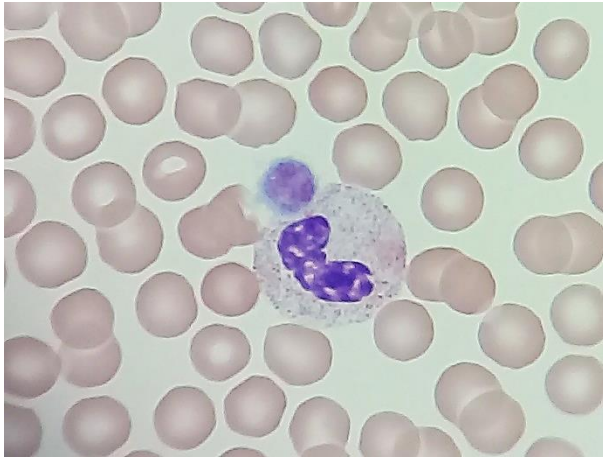


Figura 4.53 Neutrófilo hipolobulado y plaqueta gigante.

El núcleo del neutrófilo se nota altamente condensado. Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.54 Neutrófilo con anomalía de Pelger Hüet.

Nótese su núcleo hipolobulado, altamente condensado. Plaqueta de gran tamaño (Flecha). Microscopio óptico (1000×).



Figura 4.55 Neutrófilo hipogranular bilobulado.

En el citoplasma no se notan claramente los gránulos, además se observa un cuerpo de Döhle del lado inferior izquierdo de la célula (Flecha). (Microscopio óptico objetivo 100× más acercamiento).



Figura 4.56 Neutrófilos hipolobulados con cuerpos de Döhle.

En ambas células se nota una alta condensación de la cromatina, en el citoplasma existe la presencia de cuerpos de Döhle (Flechas). (Microscopio óptico objetivo 100× más acercamiento).

4.12 Leucemia Mielomonocítica Crónica

Para la entidad de LMMC, se analizaron dos frotis diferentes, los resultados obtenidos se muestran a continuación.

Tabla 4.12 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LMMC.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (1)		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Sin hallazgos significativos	---	---
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	18.05	
Leu / μL	36 100	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	29.33	10 577.3
Linfocito	5.66	2 057.7
Monocito	42.66	15 414.7
Neutrófilo en banda	15	5 415
Eosinófilo	0.33	108.3
Basófilo	0	0
Metamielocito	2.66	974.7
Mielocito	3.33	1 191.3
Promonocito	0.66	252.7
Promielocito	0.33	108.3
Total	100	36 100
Observaciones: Presencia de neutrófilos con núcleo en anillo, bilobulado e hiposegmentado; Monocitos con abundantes vacuolas.		
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	3.2	
Plq / μL	64 000	
Observaciones: 1.56% de plaquetas gigantes. Escasas plaquetas con pocas granulaciones.		

Cont. Tabla 4.12 Reporte de resultados obtenidos en el análisis de frotis de sangre periférica de LMMC.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA (2)		
Serie roja		
Hallazgo	%	Reporte
Leptocitos	7.2	2+
Serie Leucocitaria		
Leucocitos por campo (40×)	7.45	
Leu / μL	14 900	
Diferencial (100×)		
Célula	%	Células / μL
Neutrófilo segmentado	47	7 003
Linfocito	13	1 937
Monocito	33.5	4 991.5
Neutrófilo en banda	5	745
Eosinófilo	0	0
Basófilo	0	0
Mielocito	0.5	74.5
Promonocito	1	149
Total	100	14 900
Serie Plaquetaria		
Plaquetas por campo (100×)	2.75	
Plq / μL	55 000	
Observaciones: 12.72% de plaquetas grandes		

Las células más representativas encontradas de estos casos se muestran a continuación.

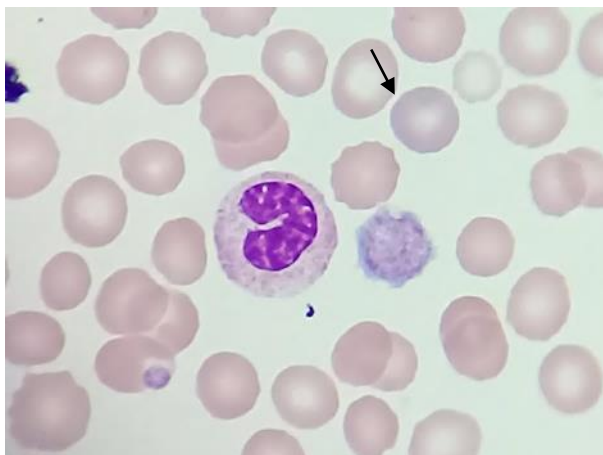


Figura 4.57 Neutrófilo en banda y plaqueta gigante.

Se observa también un eritrocito con basofilia difusa (flecha). Microscopio óptico (1000×).

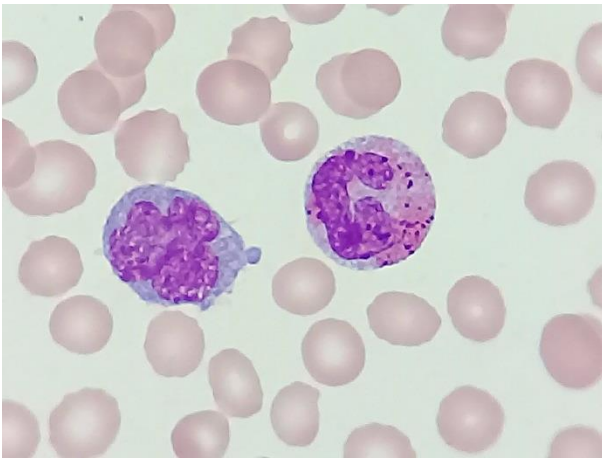


Figura 4.58 Eosinófilo con displasia granular.

Se observan gránulos primarios en el eosinófilo, del lado izquierdo se encuentra un Promonocito, nótese la presencia de discretos nucléolos y alta basofilia en su citoplasma. Microscopio óptico (1000×).

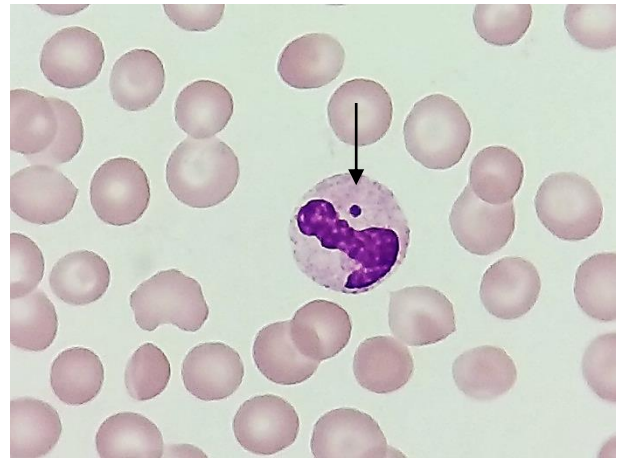


Figura 4.59 Neutrófilo segmentado con resto nuclear.

La célula presenta una inclusión de color morado en su citoplasma (flecha). Microscopio óptico (1000×).

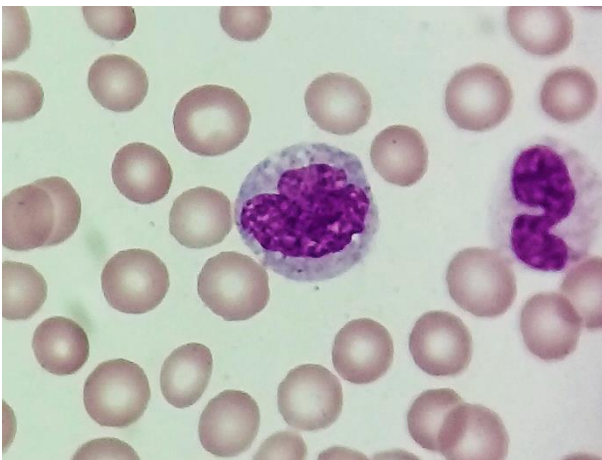


Figura 4.60 Monocito.

Célula típica de LMMC, Citoplasma grisáceo y presencia de pequeñas vacuolas. Microscopio óptico (1000×).

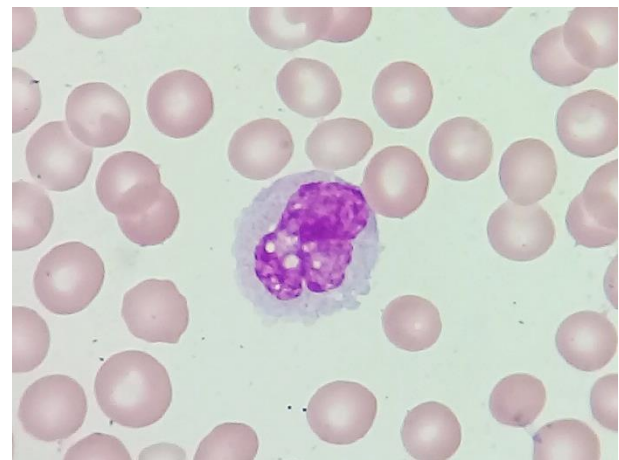


Figura 4.61 Monocito.

La célula muestra un núcleo replegado, poco condensado, citoplasma de color grisáceo y escasas vacuolas. Microscopio óptico (1000×).

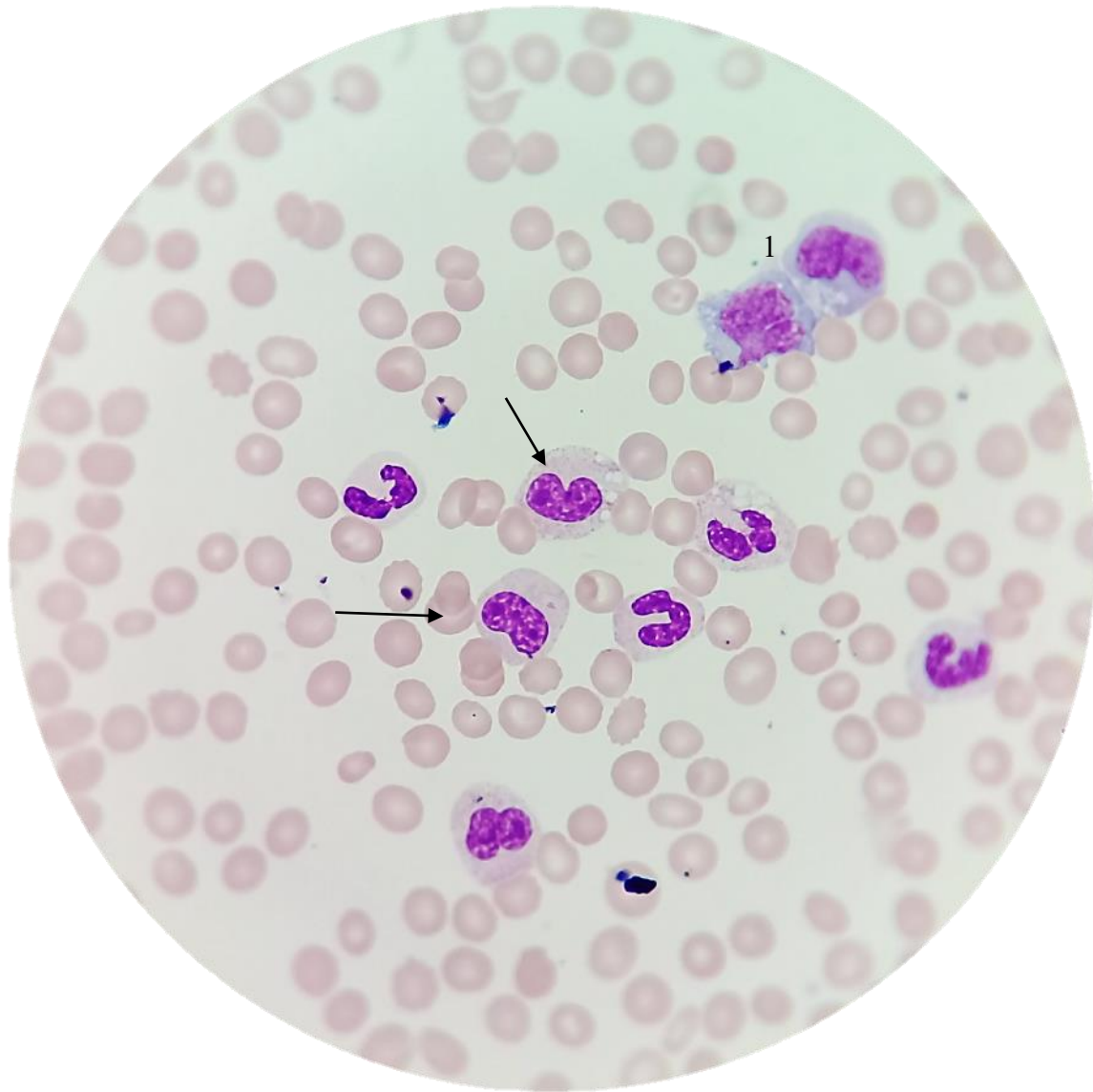


Figura 4.62 Vista panorámica en frotis sanguíneo de LMMC.

Se observan metamielocitos (Flecha) y múltiples neutrófilos segmentados con vacuolas en su citoplasma. Del lado superior derecha se muestran 2 monocitos (1). (Microscopio óptico objetivo 100×).

5. Discusión de resultados

El correcto análisis de un frotis de sangre periférica amplía el panorama de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades de tipo hematológico o no hematológico. Por lo que es fundamental, estar capacitado en la identificación de características anormales en las células sanguíneas, así como conocer perfectamente la morfología normal de éstas.

Además, es importante conocer la correcta manipulación de la muestra de sangre en las fases preanalítica y analítica, ya que algunos aspectos de conservación de la sangre modifican la morfología celular, lo que puede provocar confusión al momento de su análisis.

La principal causa de alteración morfológica es el tiempo de conservación de la muestra, esta afecta principalmente a los monocitos, neutrófilos y linfocitos, los cuales empiezan a desarrollar pequeñas vacuolas, así mismo existe modificación nuclear de estas células, donde los lóbulos de los neutrófilos segmentados suelen independizarse unos de otros, mientras que los núcleos de los linfocitos llegan a formar lobulaciones. Estos cambios morfológicos se intensifican al aumentar la temperatura, por lo que es importante su conservación a temperaturas bajas. En cuanto a los eritrocitos, éstos empiezan a cambiar su forma, que puede ser esférica o espiculada, ésta última tiende a incrementarse cuando la muestra se encuentra en un exceso de anticoagulante EDTA (Lewis, Bain, & Bates, 2008).

Una vez que inicia el proceso de análisis de la muestra, ya sea cuantitativo (anализador hematológico) o cualitativo (frotis de sangre periférica), es necesario asegurar que la distribución de las células sea la adecuada, por lo que es importante homogeneizar un mínimo de 8 veces la muestra antes de su utilización, evitando la sedimentación celular.

La tinción de la preparación también es un punto importante en el análisis de los extendidos sanguíneos, es crucial obtener una colocación de las células correctas, que nos permita claramente identificarlas, evitando principalmente interferencias como es la precipitación del colorante.

Una parte indispensable en el análisis morfológico de los frotis de sangre periférica es el conocimiento de la morfología normal de las células sanguíneas y sus precursoras. Las fotografías de las células expuestas en las tablas 1.1 a 1.5 pertenecientes a la hematopoyesis corresponden a

este ejercicio de identificación de características normales de estas células, lo que apoyo en la correcta identificación de características anormales en las células de los casos clínicos expuestos.

En los frotis de anemia por deficiencia de hierro que se analizaron (Tabla 4.1) se encontró en ambos casos, un alto porcentaje de leptocitos (Figuras 4.1 y 4.6) y anulocitos (Figura 4.3), lo que se traduce en una marcada hipocromía, según Palmer et al (2015). Además, fue evidente el hallazgo de células microcíticas (Figura 4.2) y en bajo porcentaje poiquilocitos como codocitos, equinocitos, estomatocitos y eliptocitos, de los cuales sus valores no son significativos, pero es frecuente su presencia como lo indica Moraleda Jiménez (2014).

Con respecto a los leucocitos y plaquetas de ambas preparaciones se encontraron resultados muy diferentes. En el caso número 1 hay una clara leucopenia, con una cuenta diferencial de leucocitos normal y una trombocitosis, esta última generalmente es secundaria a una pérdida de sangre activa crónica (Lichtman et al, 2011). Por otro, lado el caso número 2, no presentó alteraciones en los leucocitos y en las plaquetas. En ambos casos la morfología de los leucocitos fue normal (Figuras 4.4 y 4.5), solo se encontraron escasas vacuolas en monocitos, las cuales no son representativas (Figura 4.2).

En cuanto a los resultados de anemia megaloblástica (Tabla 4.2), se presentó presencia moderada de macroovalocitos, éstos últimos evidenciaban la anisocitosis eritrocitaria. Se hallaron también cuerpos de Howell Jolly (Figura 4.11), basofilia difusa y punteados basófilo en escasos eritrocitos, lo que sugiere hipoesplenismo y, por lo tanto, es posible enfermedad celíaca como causa del déficit vitamínico (Lewis, Bain, & Bates, 2008). Es importante destacar la presencia de precursores de la línea eritroide en sangre periférica, debido al retardo en la maduración de estas células, generalmente se encontraron en la etapa de eritroblasto policromatófilo (Figura 4.8).

Los valores numéricos de los leucocitos y plaquetas fueron normales, pero es importante indicar las alteraciones morfológicas encontradas en la serie granulocítica, donde además de neutrófilos hipersegmentados o macropolicitos (Figura 4.7), se encontraron células inmaduras como metamielocitos (Figura 4.9) y mielocitos, que tenían un núcleo con cromatina laxa y presencia en su citoplasma de gránulos secundarios neutrófilos, que nos orientan a madurez asincrónica presente en médula ósea. Cabe destacar que, pese a la ausencia de pancitopenia como menciona Rodak & Carr (2014), si se observó la triada característica en los frotis sanguíneos de la

enfermedad, que son los macrocitos ovalados, neutrófilos polisegmentados y cuerpos de Howell Jolly.

Sobre los resultados de anemia drepanocítica (Tabla 4.3), se obtuvo un mayor porcentaje de drepanocitos en el caso número 2 (Figura 4.17) con 4.2%, que en el caso 1 solo con 0.68% (Figura 4.12). Se observó también, en ambas muestras, una moderada cantidad de cuerpos Howell Jolly (Figura 4.13), que estos, tal como lo menciona Hoffbrand y colaboradores (2011), se deben a la pérdida de la función esplénica en estos pacientes, a causa de las crisis vasooclusivas.

En el caso número 1 que corresponde a la persona con hemoglobina S homocigota, se observó cuantitativamente un aumento en el número absoluto de linfocitos y eosinófilos, los cuales a su vez presentaron alteraciones morfológicas importantes, con respecto a los linfocitos, se encontraron algunos que tenían una apariencia nuclear bilobulada, por otro lado, algunas células presentaban alta condensación de su cromatina, y en su citoplasma se lograban apreciar gránulos eosinófilos (Figura 4.15) o neutrófilos, como lo menciona Lewis, Bain, & Bates (2008), ambas características morfológicas son atribuidas a una mala conservación de la muestra y no están relacionadas a un proceso patológico. La trombocitosis que también presentó esta muestra podría estar relacionada con el hipoesplenismo (Hoffbrand et al, 2011).

En el caso número 2 se observaron codocitos (Figura 4.17) y eritroblastos (Figura 4.16), que son también muy frecuentes en esta enfermedad (Rodak & Carr, 2014). Con respecto a los hallazgos cuantitativos, se observó leucopenia, las plaquetas numéricamente se encuentran dentro de los valores de referencia, aunque según Rodak & Carr (2014) es frecuente la trombocitosis. Con respecto a su morfología, fue frecuente la presencia de plaquetas gigantes (Figura 4.14).

La anemia del hipotiroidismo corresponde también a una anemia de tipo megaloblástica, provocada principalmente por problemas en la absorción de cobalamina. Dentro del análisis de la laminilla disponible, se encontró un gran porcentaje de equinocitos (Figuras 4.19 y 4.22) y acantocitos (Figura 4.20), debido a que ambos corresponden a patologías no relacionadas, se pueden atribuir los equinocitos a una mala conservación de la muestra (Lewis, Bain, & Bates, 2008), y para determinar la causa exacta de la acantocitosis, se necesitan realizar pruebas complementarias. La anisocitosis eritrocitaria es mínima, ésta es evidente, principalmente por la presencia de macrocitos

(Figura 4.21), que a diferencia de la anemia megaloblástica, estos macrocitos no tienen forma ovalada.

Con respecto a los leucocitos, se encontraron valores bajos en el estimado a $40\times$, y en el conteo diferencial una ligera neutropenia. Respecto a su morfología leucocitaria, la presencia de monocitos con vacuolas (Figura 4.18) apoyaría la posibilidad de una mala conservación de la muestra. El cálculo del índice de Arneht en esta muestra, demuestra una clara desviación a la derecha, que en conjunto con el hallazgo de un macropolicito (Figura 4.22), indican una mala producción de ácidos nucleicos, sin embargo, es importante determinar la causa específica de la deficiencia vitamínica, con la finalidad de corregirla y evitar la complicación de la enfermedad.

En la laminilla correspondiente al frotis sanguíneo de infección por Citomegalovirus, con respecto a la serie roja, se observaron escasos poiquilocitos (Figura 4.25) como lo son estomatocitos, equinocitos, esferocitos y dacriocitos principalmente, los cuales no son hallazgos relevantes debido a que los eritrocitos con morfología normal predominaban. Los aspectos morfológicos y cuantitativos de las plaquetas, resultaron dentro de los parámetros (valores de referencia) establecidos.

Cuantitativamente, los leucocitos se encontraron dentro de los valores de referencia (Tabla 4.5). En el diferencial se observó un aumento en el valor relativo de los linfocitos (57%), sin embargo, el valor absoluto resultó normal, porque la cantidad estimada de leucocitos fue de 4 400 células/ μL ; del total de linfocitos, se encontró que un 40.3% de estos se encontraban con una morfología reactiva (Figura 4.24 y 4.26). Estos linfocitos adquieren esta forma porque se encuentran estimulados por el virus (CMVH). Esta morfología reactiva también es llamada blastogénesis, donde, dependiendo en la etapa en la que se encuentren, la cromatina se torna menos agrupada y llegan a aparecer nucléolos, por lo que es fácil confundirlos con una forma blástica. La clave para poder determinar si la morfología correspondería a una neoplasia o a un trastorno benigno, es que, en este último, las otras líneas celulares no se encuentran alteradas (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

En el caso de la leucemia mieloide crónica, se encontró una leucocitosis con 197 500 células/ μL (Tabla 4.6), tal como lo indica Rodak & Carr (2014), hay presencia de precursores de granulocitos (Figura 4.27 y 4.29). Los neutrófilos segmentados y los mielocitos neutrófilos fueron predominantes

en este caso. Un hallazgo interesante en esta laminilla fue que en el caso de los mielocitos eosinófilos (Figura 4.28), donde se observaba en su citoplasma coexistencia de gránulos de tipo basófilo y eosinófilo, estos últimos eran predominantes, esto puede suceder por el aumento de las anomalías cromosómicas que dan lugar a un aumento en los patrones de maduración dishematopoyéticas e incremento en las alteraciones morfológicas y funcionales de las células sanguíneas (Rodak, 2004).

También se encontró trombocitosis, con presencia de 1.1% plaquetas gigantes o proplaquetas (Figuras 4.29 y 4.31), y hallazgos de inmadurez en la serie roja como eritroblastos (Figura 4.32), basofilia difusa y punteado basófilo (Figura 4.30). Todo lo anterior indica que existe una displasia y proliferación excesiva desde la etapa de CFU-GEMM.

Los 2 casos analizados de tricoleucemia presentan una marcada trombocitopenia, con presencia de algunas plaquetas de gran tamaño (Figura 4.36). Con respecto a la serie roja, se encontró la presencia moderada de ovalocitos en ambos casos (Tabla 4.7), que, al no estar directamente relacionado con la enfermedad, se asocia al posible inicio de una anemia, en el caso número dos, se encontró 5.76% de equinocitos, los cuales pueden ser originados por el síndrome nefrótico que cursan algunos casos, como lo indica Riuz de Adana (2014).

Con respecto a los leucocitos, en el caso número 1, el estimado leucocitario se encuentra dentro de los valores de referencia, sin embargo, en el diferencial se nota un aumento en el valor relativo de los linfocitos, aunque no llega a ser linfocitosis por que el valor absoluto es de 2 586 células / μL , de los linfocitos 45.45% correspondían a tricoleucocitos (Figuras 4.35 y 4.38).

Para el caso número 2, el recuento de leucocitos fue de 1 700/ μL , debido a esto, la cantidad de tricoleucocitos encontrados fue menor, y éstos se observaron con una cromatina mucho más condensada, ausencia de nucléolos, con prolongaciones citoplasmáticas más discretas (Figura 4.34). Con este último dado, se cumple en este caso, la pancitopenia, que como lo menciona Rodak y Carr (2014) es una característica imprescindible de esta patología.

En el caso de la LLC-B se analizaron, 2 casos diferentes, en donde ambos coincidieron con leucocitosis, trombocitopenia, sin hallazgos significativos de la serie eritrocitaria en el caso 2 (Tabla 4.8), los equinocitos presentes en el caso 1, se podrían relacionar a insuficiencia renal por la infiltración de células masiva de células tumorales (Riuz Arguelles, 2014).

Enfocándonos en la serie leucocitaria, principalmente hay una linfocitosis, mayor al 75%, con células pequeñas de aspecto maduro con cromatina altamente condensada y escaso citoplasma basófilo característico de esta neoplasia (Figuras 4.40 y 4.41) además de la presencia de precursores (prolinfocitos) como bien lo refiere Freund (2011) (Figuras 4.39 y 4.40), estos son identificados principalmente por el único nucléolo prominente que presenta y su cromatina ligeramente más laxa. Otro hallazgo importante de esta patología es la presencia de células borrosas o sombras de Gumprecht (Figura 4.41), que aparecen por la vulnerabilidad o fragilidad que tienen estas células neoplásicas al momento de realizar el frotis sanguíneo (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Como se mencionó anteriormente, la Leucemia de Células Plasmáticas corresponde a una neoplasia linfoproliferativa de tipo B, en el frotis analizado se observó un alto porcentaje de acantocitos, ovalocitos y equinocitos (Figuras 4.45 y 4.46), este último puede estar directamente relacionados con la insuficiencia renal que llegan a tener este tipo de pacientes (Albarracin & Fonseca, 2011).

Con respecto a los resultados de los leucocitos, cuantitativamente se encuentran dentro de los valores de referencia (Tabla 4.9). En el diferencial hubo linfocitosis con un 67.64% de células de aspecto plasmocitoide de morfología característica de una LCP primaria (Freund, 2011) (Figuras 4.43, 4.44, 4.45 y 4.46). Las plaquetas no presentaron alteraciones morfológicas, ni cuantitativas.

Para finalizar con respecto a la serie leucocitaria, se analizaron dos diferentes frotis de linfoma linfoplasmocítico, el primero asociado a Macroglobulinemia Waldenström, lo que da por entendido que existe una infiltración en médula ósea de células con características intermedia entre linfocitos maduros y plasmocitos (linfoplasmocitos) (Freund, 2011), con respecto a la serie roja, esta se notaba con una ligera hipocromía, y muy escasos eritrocitos tenían punteado basófilo, además existía presencia de pilas de moneda o rouleaux (Figuras 4.47 y 4.49), provocado por la gran producción de IgM de estas células; por esta misma razón había pequeños agregados plaquetarios

a lo largo de la extensión sanguínea (Freund, 2011), sin embargo se encontraron 402 000 plaquetas/ μL , que se encuentra dentro de los valores de referencia.

Los linfocitos encontrados tenían características plasmocitoides (Figura 4.50), así mismo se encontraron en cantidad moderada, células nucleadas con cromatina muy compacta y células rotas. También hubo oportunidad de observar un frotis de médula ósea correspondiente a esta patología, encontrando inclusiones proteicas cristalinas en los linfocitos (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014) (Figura 4.51).

Con respecto al caso asociado a crioaglutinemia y crioglobulinemia, este no presenta infiltración en médula ósea, pero las inmunoglobulinas que se producen tienen la capacidad de precipitar en temperaturas menores de 37°C y se disuelven al volver a esta temperatura (crioglobulina) y las crioaglutininas también son inmunoglobulinas con la capacidad de aglutinar a los eritrocitos a bajas temperaturas, por esta razón, en este caso se encontró una gran cantidad de aglutinación eritrocitaria y grandes agregados plaquetarios, lo que impidió la realización de su estimado (Figura 4.52).

Aquí se encontró, a diferencia del caso anterior, una ligera leucocitosis, con linfocitosis, donde gran cantidad de ellos tenían características plasmocitoides (Figura 4.48). Finalmente se encontraron células con apariencia de apoptosis, sin embargo, se cree que estas aparecieron por la conservación de la muestra (Lewis, Bain, & Bates, 2008).

Para la serie plaquetaria se analizó un frotis de enfermedad de May Hegglin, donde la serie roja se mantuvo sin hallazgos relevantes, la cantidad de plaquetas fue demasiado baja, y donde un 52.5% de ellas eran plaquetas gigantes (Figuras 4.53 y 4.54). Los leucocitos mostraron una cantidad dentro de los valores de referencia con 4 100 células/ μL , además, tanto los linfocitos como los monocitos se encuentran en niveles bajos (Tabla 4.11).

Con respecto a la morfología de los neutrófilos, éstos se observaron hipogranulares y con estructuras similares a los cuerpos de Döhle (Figuras 4.55 y 4.56), que, a diferencia de éstos, que son restos de RNA ribosomal dispuesto en filas paralelas, las estructuras encontradas en esta patología consistieron en bastones distribuidos al azar sobre un fondo amorfo. La forma para diferenciar unos de otros es que la coloración de las estructuras encontradas en la anomalía de May

Heggin, se tiñen de un color muy pálido con la tinción de Wright y pueden pasar desapercibidas en células como los monocitos (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

De forma adicional, también se observó hiposegmentación y alto grado de condensación nuclear en los neutrófilos, aspectos característicos de la anomalía de Pelger-Hüet (Figuras 4.53, 4.54, 4.55 y 4.56), que se trata de un trastorno autosómico dominante, causado por una mutación del receptor de la lámina B, proteína integral de la membrana nuclear interna (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2014).

Finalmente se estudiaron dos frotis de dos casos diferentes del síndrome Mielodisplásico/Mieloproliferativo: Leucemia Mielomonocítica Crónica, donde solo en el caso 2 había presencia de células hipocrómicas o Leptocitos (Tabla 4.12). Se encontró además trombocitopenia, con presencia de 1.56% y 12.72% de plaquetas gigantes en cada caso (Figura 4.57).

Existe también leucocitosis, con un aumento importante de monocitos en ambos casos, estos contenían abundantes vacuolas en su citoplasma (Figuras 4.60 y 4.61). Otro aspecto morfológico importante fue la presencia de dismielopoyesis en algunos granulocitos, en los neutrófilos se encontraron algunas células con núcleos anillados, así como eosinófilos con displasia granular (Rodak & Carr, 2014) (Figura 4.58). También se encontraron restos nucleares en neutrófilos (Figura 4.59), éstos surgen a consecuencia de una granulopoyesis inducida por fármacos inmunosupresores, infección viral o quimioterapia (Grant Rowe & Esrick, 2015). Finalmente se encontraron células inmaduras, correspondientes a promonocitos (Figura 4.58) y algunos mielocitos, metamielocitos e incluso promielocitos, que nos indica que la célula que está proliferando de manera descontrolada, corresponde a CFU-GEMM.

6. Conclusiones

Se obtuvieron referencias de morfología normal de las células, mediante la obtención de microfotografías de cada una de las etapas de cada línea celular de la hematopoyesis, basándose en las características morfológicas descritas en distintos atlas de hematología, lo que me permitió identificar más rápidamente las características anormales de las células en la mayoría de las patologías.

Se determinaron, describieron e ilustraron los principales hallazgos citomorfológicos de las distintas patologías estudiadas en el presente trabajo, por medio del análisis de diferentes frotis de sangre periférica, habiendo encontrado vinculación entre la morfología y cada patología

Se realizó un análisis semicuantitativo y cualitativo de distintas preparaciones, dando a conocer que parámetros y en qué grado se encuentran alterados los conteos celulares, incluyendo material fotográfico de los hallazgos más representativos, para vincular más fácilmente la información que proporciona un frotis de sangre periférica a una patología en particular.

7. Referencias

- Grant Rowe, R., & Esrick, E. (2015). Howell-Jolly-like bodies in neutrophils. *Blood*, 2729.
- Albarracin, F., & Fonseca, R. (2011). Plasma cell leukaemia. *Porto Biomedical Journal*, 107-112.
- Alghasham, N., Alnounou, R., Alzahrani, H., & Alsharif, F. (2015). Plasma cell leukemia: Clinicopathologic, immunophenotypic and cytogenetic characteristics of 4 cases. *Hematology Oncology Stem Cell Therapy*, 71-77.
- Ayala Diaz, R., Galán Álvarez, P., & Martínez López, J. (2001). Hematopoyesis. Eritropoyesis. Fisiopatología Eritroide. *Medicine*, 2613-2620.
- Bain, B. J. (2008). Morfología de las células sanguíneas normales y patológicas. En S. M. Lewis, I. Bates, & B. J. Bain, *Dacie y Lewis. Hematología Práctica* (págs. 69-98). España: ELSEVIER.
- Bain, B. J. (2012). The peripheral blood smear. En L. Goldman, & A. I. Schafer, *Goldman's Cecil Medicine* (págs. 1024-1031). ELSEVIER saunders.
- Berenguer Piqueras, M., Cabañas Prianes, V., Moya Arnao, M., & Salido Fierrez, E. (2016). Actualización en anemias hemolíticas. *Medicine*, 1148-1158.
- Bermejo, E. (2017). Plaquetas. *Hematología*, 10-18.
- Beutler, E., Kipps, T. J., Coller, B. S., Seligsohn, U., & Lichtman, M. A. (2005). *Williams Hematología*. Marbán.
- Casassus, P. (2001). Diagnóstico de las anemias macrocíticas. *Editions Scientifiques et Médicale*, 1-7.
- Cherian, S. (2013). Hairy Cell Leukemia. En S. Brenner, & J. Miller, *Brenner's Encyclopedia of Genetics* (pág. 4368).
- Collados Navas, R., & Casado García, J. (2011). Infección congénita por citomegalovirus: la gran desconocida. *SEMERGEN*, 549-553.
- Comar, S. R., Malvezzi, M., & Pasquini, R. (2017). Evaluation of criteria of manual blood smear review following automated complete blood counts in a large university hospital. *Brazilian journal of hematology and hemotherapy*, 1-12.
- Conde Diez, S., De las Cuevas Allende, R., & Conde García, E. (2017). Estado actual del metabolismo del hierro: implicaciones clínicas y terapéuticas. *Medicina Clínica*, 2018-224.
- Díaz Martín, D., Prieto Martín, A., Úbeda Cantera, M., & Álvarez-Mon Soto, M. (2013). Linfocitos T. *Medicine*, 1699-1709.

- Domínguez Pantoja, M., Romero Ramirez, H., & Rodríguez Alba, J. C. (2015). Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Rev Med UV*, 29-37. Recuperado el 2018
- Dongwon, Y., Byeongyeon, K., Young Ki, H., & Sungyoung, C. (2017). Rapid preparation and single-cell analysis of concentrated blood smears using a high-throughput blood cell separator and a microfabricated grid film. *Journal of Chromatography A*, 141-148.
- Failace, R., & Fernandes, F. (2017). *Hemograma. Manual de interpretación* (6ta ed.). Buenos Aires: Médica panamericana.
- Freund, M. (2011). *Hematología: Guía práctica para el diagnóstico microscópico*. Buenos Aires : Médica panamericana.
- Geevarghese, A., & Mascarenhas, J. (2018). Evolving understanding of Chronic Myelomonocytic Leukemia: Implications for future treatment paradigms. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia*, 519-527.
- González , J. (2017). Síndromes mielodisplásicos/síndromes mieloproliferativos (SMD/SMP). *Hematología*, 21, 77-87.
- González de Villambrosia, S., Núñez, J., González Mesones, B., & Insunza, A. (2012). Trastornos del metabolismo del hierro y anemia ferropénica. *Medicine*, 1202-1211.
- González Villalva, A. E., Falcón Rodríguez, C. I., & Fortoul-van der Goes, T. I. (2010). Vías de señalización implicadas en la megacariopoyesis. *Gaceta Médica de México*, 136-143.
- Hanlon, K., & Copland, M. (2017). Chronic myeloid leukaemia. *Medicine*, 287-291.
- Hatton, C. S., Hughes-Jones, N. C., Hay, D., & Keeling, D. (2014). *Hematología : diagnóstico y tratamiento*. México: Manual Moderno. Recuperado el 2018
- Heller, P. G. (2017). Megacariocitopoyesis y trombopoyesis. *Hematología*, 7-9.
- Hernández Reyes , L. H. (2013). Avances y aplicación clínica de la citometría hemática automatizada. *Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia*, 24-39.
- Hoffbrand, A. V., Catovsky, D., Tuddenham, E. G., & Green, A. R. (2011). *Postgraduate Haematology* (6ta ed.). Inglaterra: Blackwell Publishing Ltd.
- Huerta Aragonés , J., & Cela de Julián, E. (2018). Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. *Curso de actualización Pediatría*. España: Lúa Ediciones.
- Hurtado Monroy, R., Mellado Ortiz, Y., Flores Rico, G., & Vargas Viveros , P. (2010). Semiología de la citometría hemática. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 36-43.

- IMSS, I. (2010). *Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Niños y Adultos*. México: SS, SEDENA, SEMAR.
- Jaime Pérez, J. C., & Gómez Almaguer, D. (2012). *Hematología La sangre y sus enfermedades*. México: Mc Graw Hill.
- Kawar, N., Alrayyes, S., Compton, A. A., Aljewari, H., Yang, B., Goreishi, R., & Mohama, S. (2018). Sicklecelldisease;Anoverviewofsystemic and oraleffects. *Disease a Month*, 1-6.
- Kindt, T. J., Goldsby, R. A., & Osborne, B. A. (2007). *Inmunología de Kuby* (6ta ed.). México: McGraw-Hill Interamericana.
- Lewis, S. M., Bain, B. J., & Bates, I. (2008). *Dacie y Lewis: Hematología práctica* (10a ed.). España: Elsevier.
- Lichtman, M. A., Kaushansky, K., Kipss, T. J., Prchal, J. T., & Levi, M. M. (2011). *Williams Manual de hematología* (8va ed.). México: McGrawHill education.
- Lin, H. (2008). Erythropoiesis: The Roles of Erythropoietin and Iron. En A. K. Singh, & G. H. Williams, *Textbook of Nephro-Endocrinology* (págs. 19-26). Elsevier. Recuperado el 2018
- López , S. N. (2016). La biometría hemática. *Acta Pediatr Mex*, 246-249.
- Lu, S.-j., Park, J. S., Feng, Q., & Lanza, R. (2009). Red Blood Cells. En J. Gearhart, B. Hagan, D. Melton, R. Pedersen , E. D. Thomas, J. Thomson, & S. I. Wilmot, *Essentials of stem cell biology* (2a ed.). Elsevier.
- Mayani, H., Flores-Figueroa, E., Pelayo, R., Montesinos, J. J., Flores-Guzmán, P., & Chávez-González, A. (2007). Hematopoyesis. *Cancerología*, 95-107.
- Mckenzie, S. B. (2000). *Hematología Clínica* (2a ed.). México: El Manual Moderno.
- Montalembert , M., & Girot, R. (2013). Drepanocitosis en el niño. *EMC -Pediatria*, 1-9.
- Moraleda Jiménez, J. M. (2011). *Pregrado de Hematología*. España: Luzán 5. Recuperado el 2018
- Moraleda Jiménez, J. M. (2014). *Pregrado de hematología* (4ta ed.). Madrid: Luzán 5. Recuperado el 2018
- Morales González, A., & Santos Lozano, A. (2014). Macroglobulinemia de Waldenström: una visión general. *Revista de Hematología México*, 184-189.
- Moya Arnao, M., Blanquer Blanquer, M., & Moraleda Jiménez, J. M. (2016). Anemias carenciales. *Medicine*, 1136-1147.

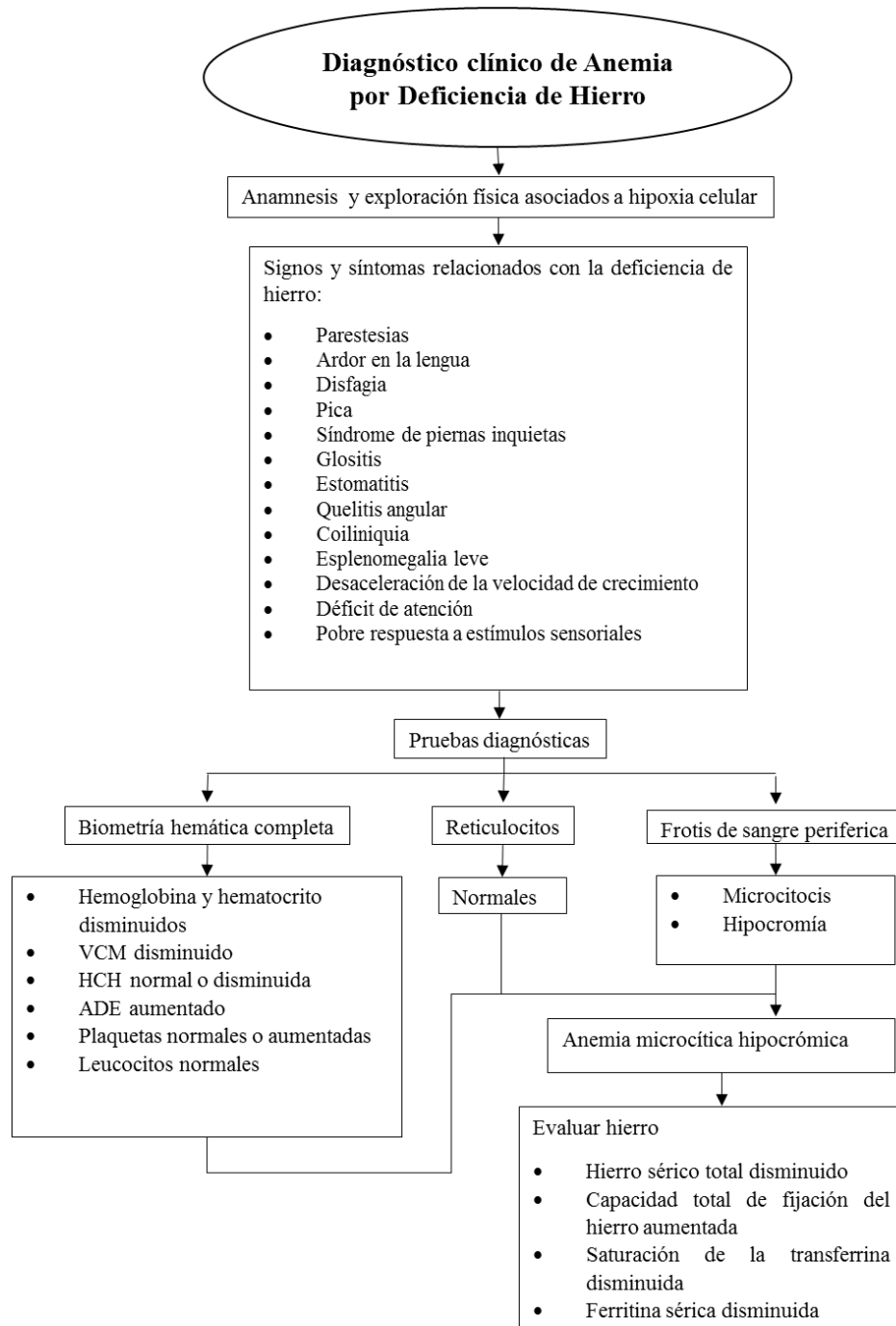
- Muñoz Zambrano , M. E., & Morón Cortijo, C. G. (2005). *Manual de procedimientos de laboratorio en técnicas básicas de hematología*. Lima, Perú: Instituto Nacional de Salud.
- Musto, P., Pagano, L., Petrucci, M. T., Morabito, F., Caravita, T., Di Raimondo, F., . . . (2012). Primary plasma cell leukemia in the era of new drugs: Has something changed? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 141-149.
- Palmer, L., Briggs, C., MaFadden, S., Zini, G., Burthem, J., Rozenberg, G., . . . Machin, S. J. (2015). ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *International Journal of Laboratory Hematology*, 287-303.
- Palomo G, I., Pereira G, J., & Palma B, J. (2009). *Hematología Fisiopatología y Diagnóstico*. Chile: Universidad de Talca.
- Pineda, J., Galofré, J. C., Toni, M., & Anda, E. (2016). Hipotiroidismo. *MEdicine*, 722-30.
- Prieto Martín, A., Barbaroja Escudero, J., García Torrijos, C., & Sanz, J. M. (2013). Linfocitos B. *Medicine*, 1710-1719.
- Reinoso Pérez, F. L., Rivas Pollmar, I., De la Paz Arias, R., & Hernández Navarro, F. (2008). Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas. *Medicine*, 1326-1333.
- Retamales Castelletto, E., & Manzo Garay, V. (2018). Recomendaciones para la tinción de frotis sanguíneos para la lectura del hemograma. *Instituto de Salud Pública de Chile*, 14.
- Riuz Arguelles , G. J. (2014). *Fundamentos de hematología*. Médica Panamericana.
- Riuz Cruz, E. D., Hernández Maya, A., Nieva García , B., García Azuara, J., Hernández Carvajal, C., Salamanca Gómez, F., & Peñaloza Espinosa, R. I. (2003). Anemia de células falciformes y niveles de hemoglobina fetal. *Revista Médica del IMSS*, 299-303.
- Riuz de Adana Pérez, R. (2014). Conceptos básicos sobre síndromes mielo y linfoproliferativos. *FMC*, 17-25.
- Rocca Nacion, J. (2014). *Manual de Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo*. Lima, Perú: Mujica y Asociados S.A.C.
- Rodak, B. F. (2004). *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas* (2a ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana. Recuperado el 2018
- Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2014). *Atlas de Hematología Clínica* (4a ed.). Médica Panamericana. Recuperado el 2018
- Rodak, F. B., Fritsma, G. A., & Keohane, E. M. (2014). *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas* (4.a ed.). México: Médica Panamericana. Recuperado el 2018

- Ruiz Argüelles, G. J. (2014). *Fundamentos de hematología* (5ta ed.). México: Médica Panamericana.
- Sánchez Salinas, A., García Hernández, A. M., Martínez Marín, A., & Cabañas Perianes, V. (2016). Síndrome anémico. *Medicine*, 1127-1135.
- Sans-Sabrafen, J., Besses Raebel, C., & Vives Corrons, J. L. (2001). *Hematología Clínica*. México: Elsevier. Recuperado el 2018
- Sharathkumar, A. A., & Shapiro, A. D. (2008). Transtornos de la función plaquetaria. *Federación mundial de hemofilia*, 1-22.
- Tinoco Racero, I., Caro Gómez, N., Rodríguez Leal, C., & López Tinoco, E. (2014). Infecciones por el virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus. *Medicine*, 2954-2964.
- Turgeon, M. L. (2006). *Hematología Clínica: Teoría y procedimientos*. México: Manual moderno.
- Valenciano, A. C., Cowell, R., Rizzi, T., & Tyler, R. D. (2014). *Atlas of canine and feline peripheral blood smears*. ELSEVIER.
- Vega Robledo, G. B. (2009). Órganos linfoides. *Revista Facultad de Medicina UNAM*, 52, 234-236.
- Vidal L, L. (2012). *Anatomofisiología y patología básicas*. Paraninfo.
- Wahed, A., & Dasgupta, A. (2015). *Hematology and coagulation*. ELSEVIER.
- Welner, R. S., Kincade, P. W., & Pelayo, R. (2007). Linfopoyesis temprana en médula ósea adulta. *Inmunología*, 26(3), 135-144.
- WHO, C. (2004). *Assessing the iron status of populations* (2a ed.). Geneva: World Health Organization Centers for Disease Control and Prevention.
- Xiucheng Fan, A., Hossain, M. A., Stees, J., Gavrilova, E., & Bungert, J. (2015). Regulation of erythroid cell differentiation by transcription factors, chromatin structure alterations, and noncoding RNA. En S. Huang, M. Litt, & C. A. Blakey, *Epigenetic Gene Expression and Regulation* (pág. 482). Elsevier.

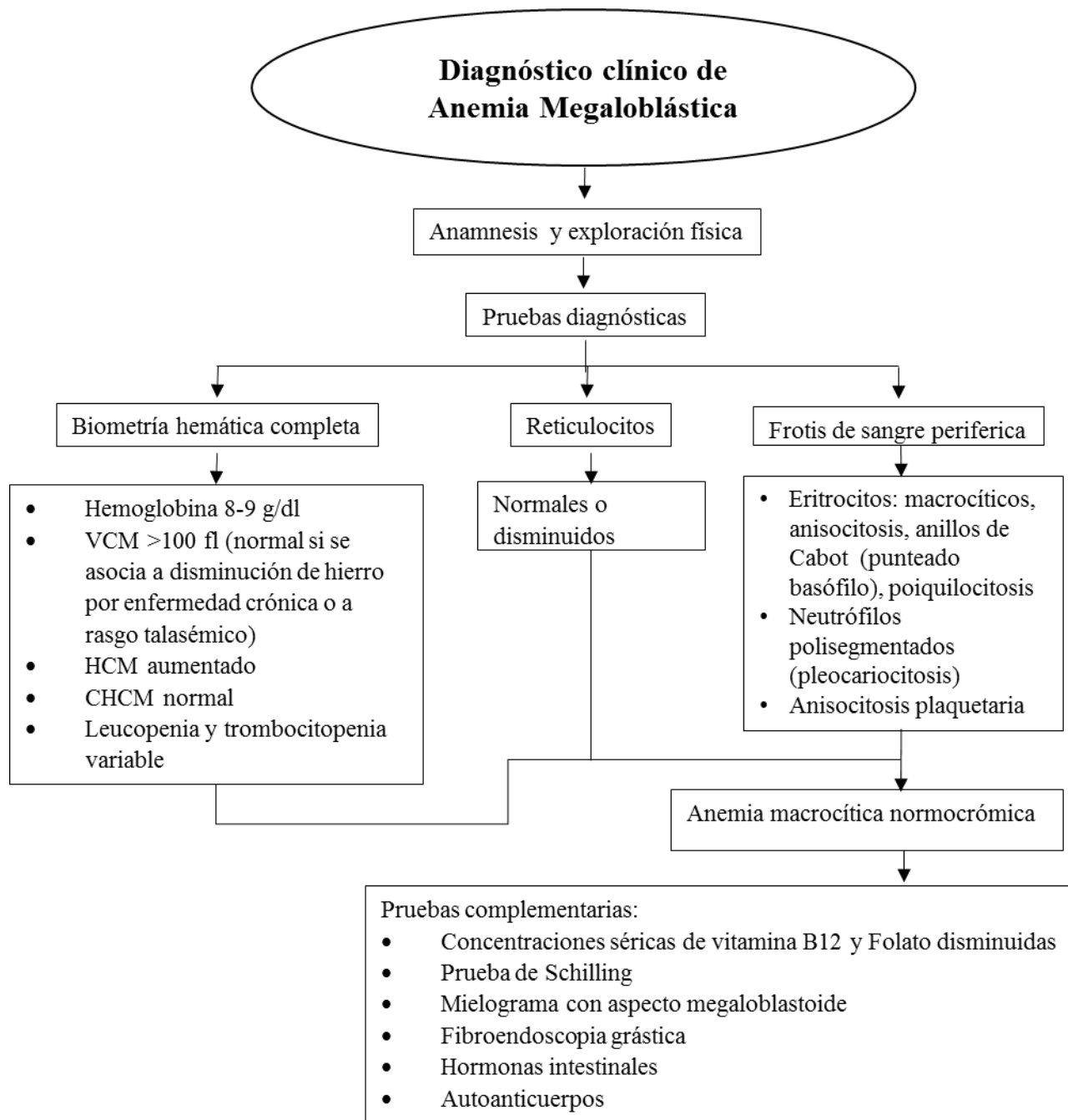
Anexo 1

Algoritmos diagnósticos

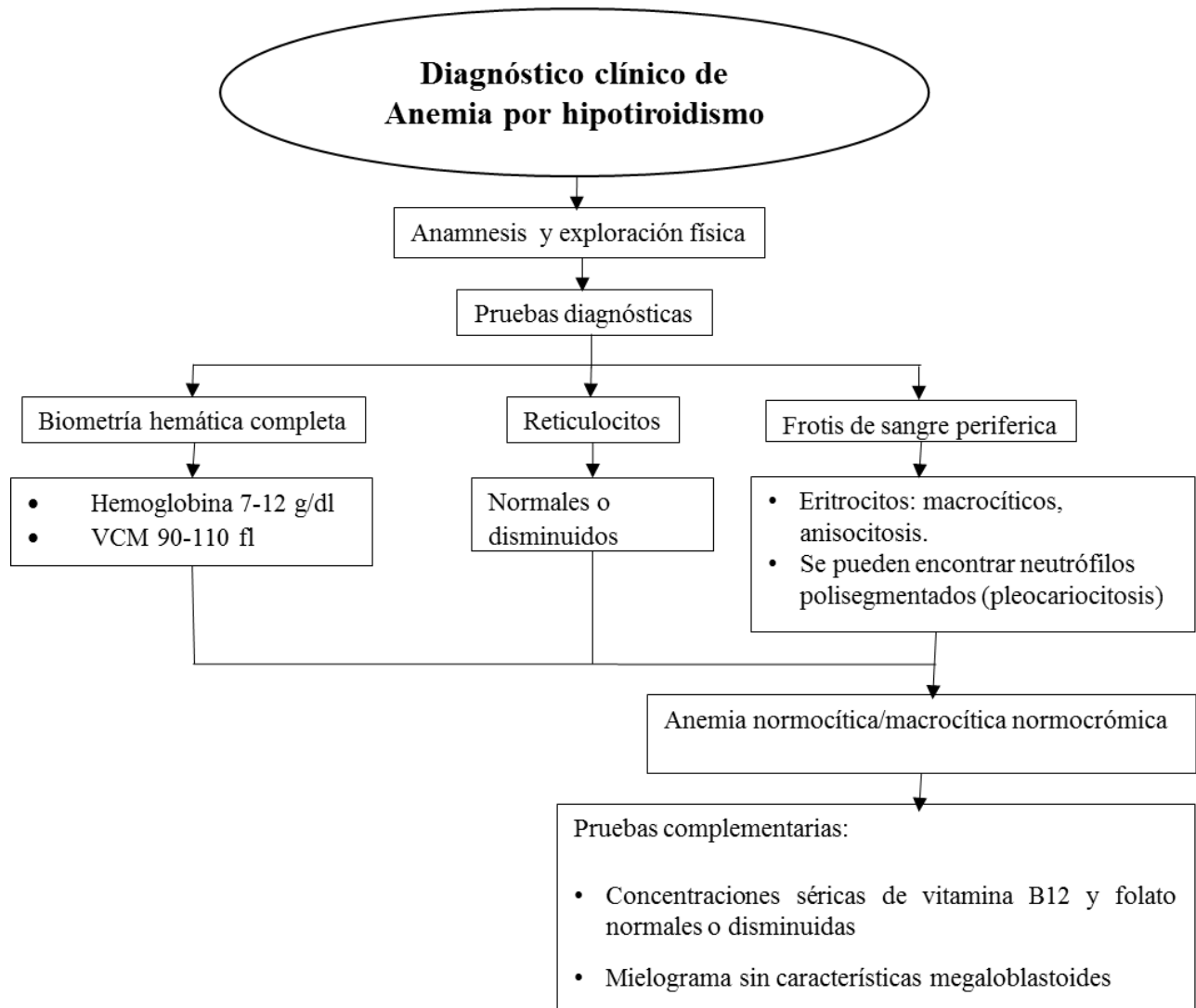
Serie Eritrocitaria



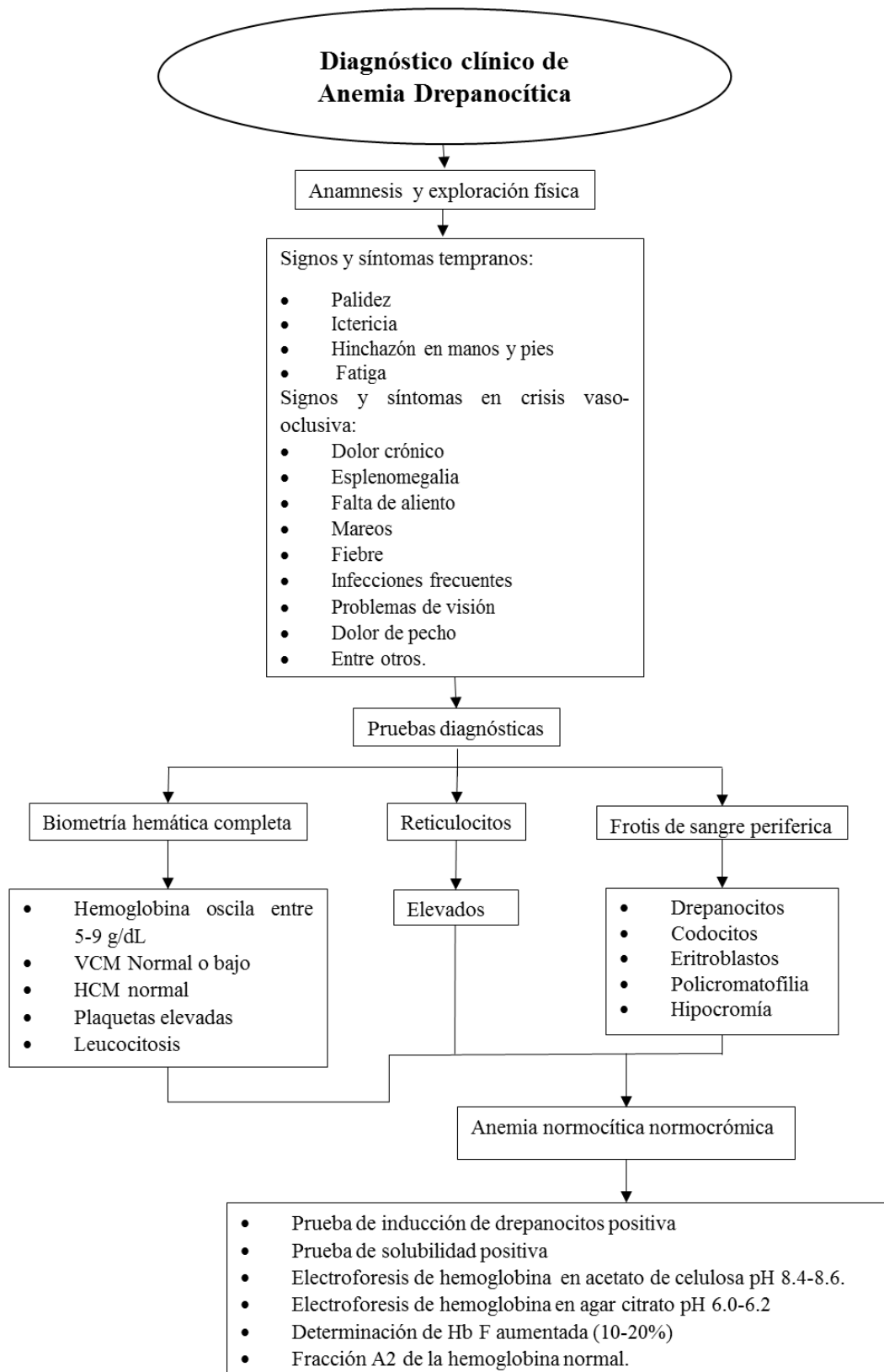
(IMSS, 2010)



(Reinoso Pérez, Rivas Pollmar, De la Paz Arias, & Hernández Navarro, 2008, pág. 1329)



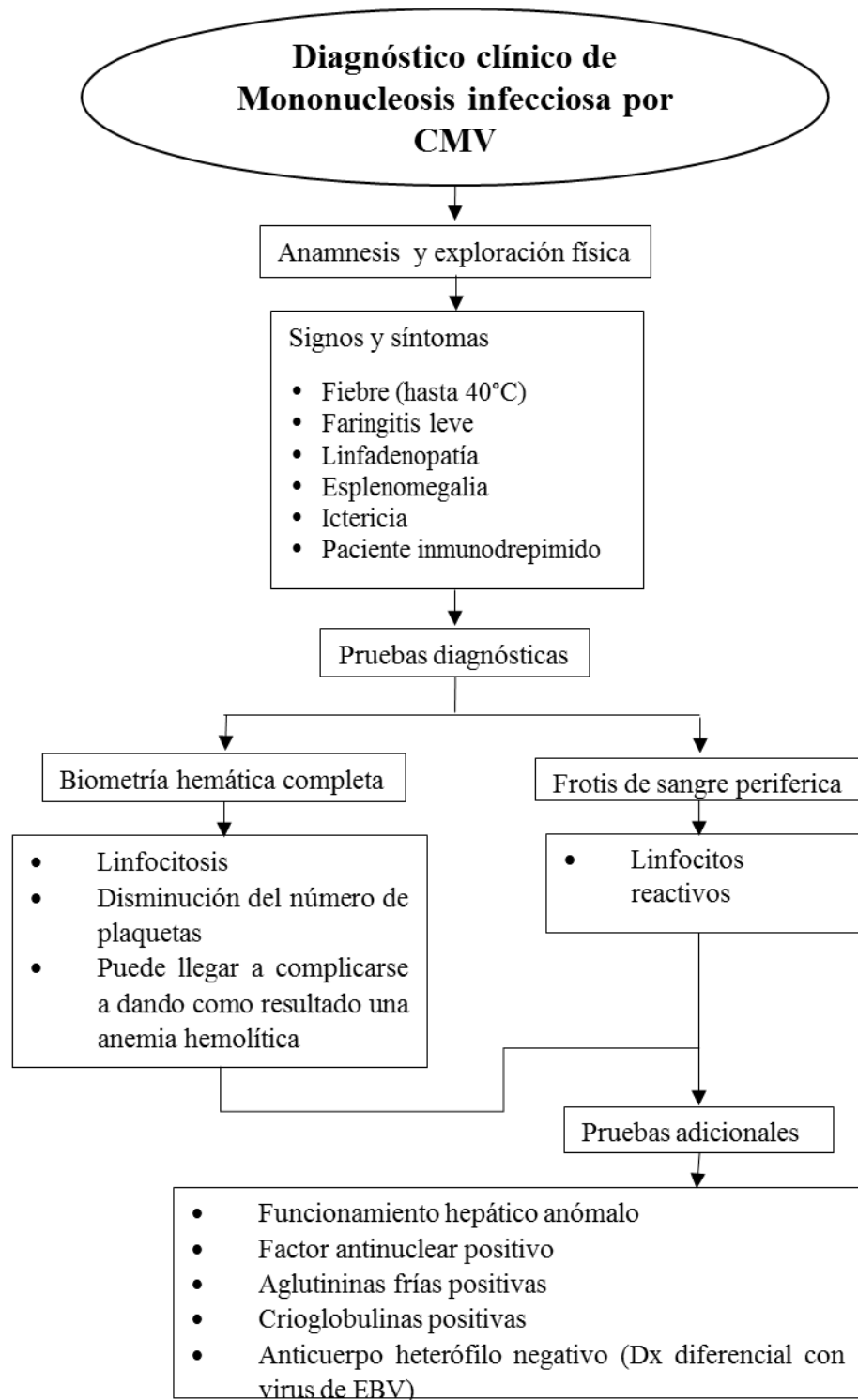
(Lichtman, Kaushansky, Kipps, Prchal, & Levi, 2011, págs. 30,34)



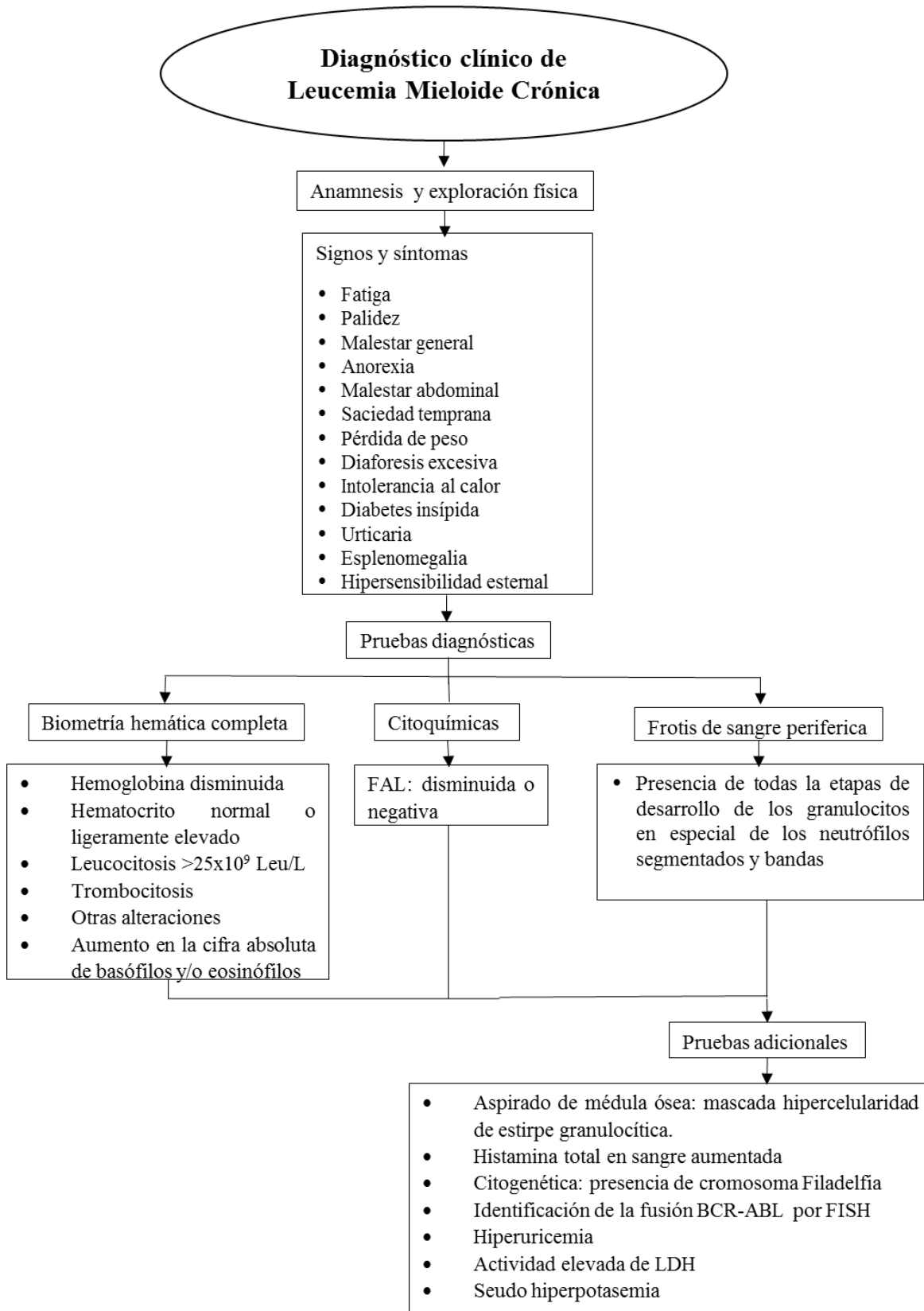
(Ruiz Argüelles, 2014, pág. 105; Ayala Vilorio, González Torres, & David Tarud, 2016, pág. 516;

Department of Health & Human Services, s.f.)

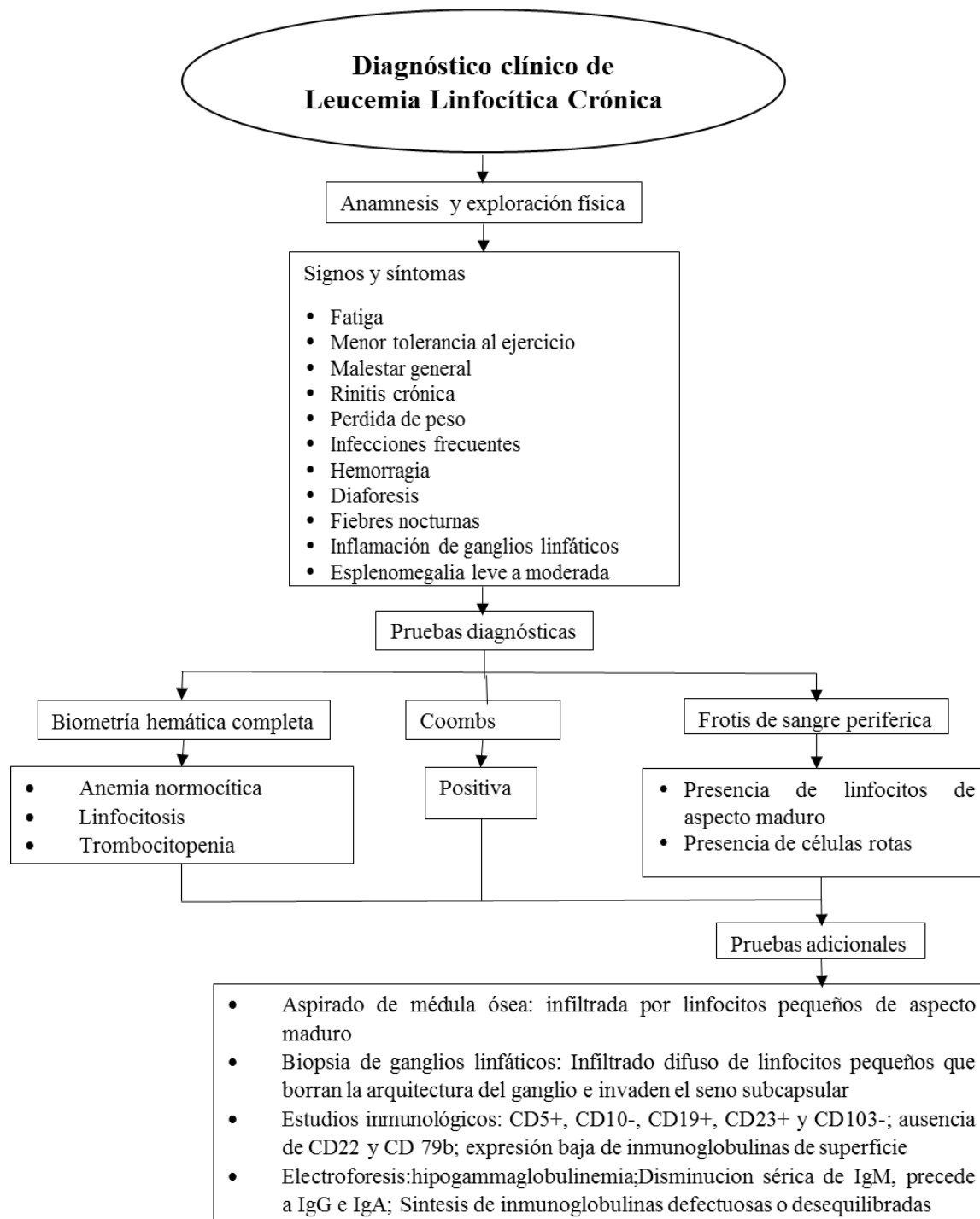
Serie Leucocitaria



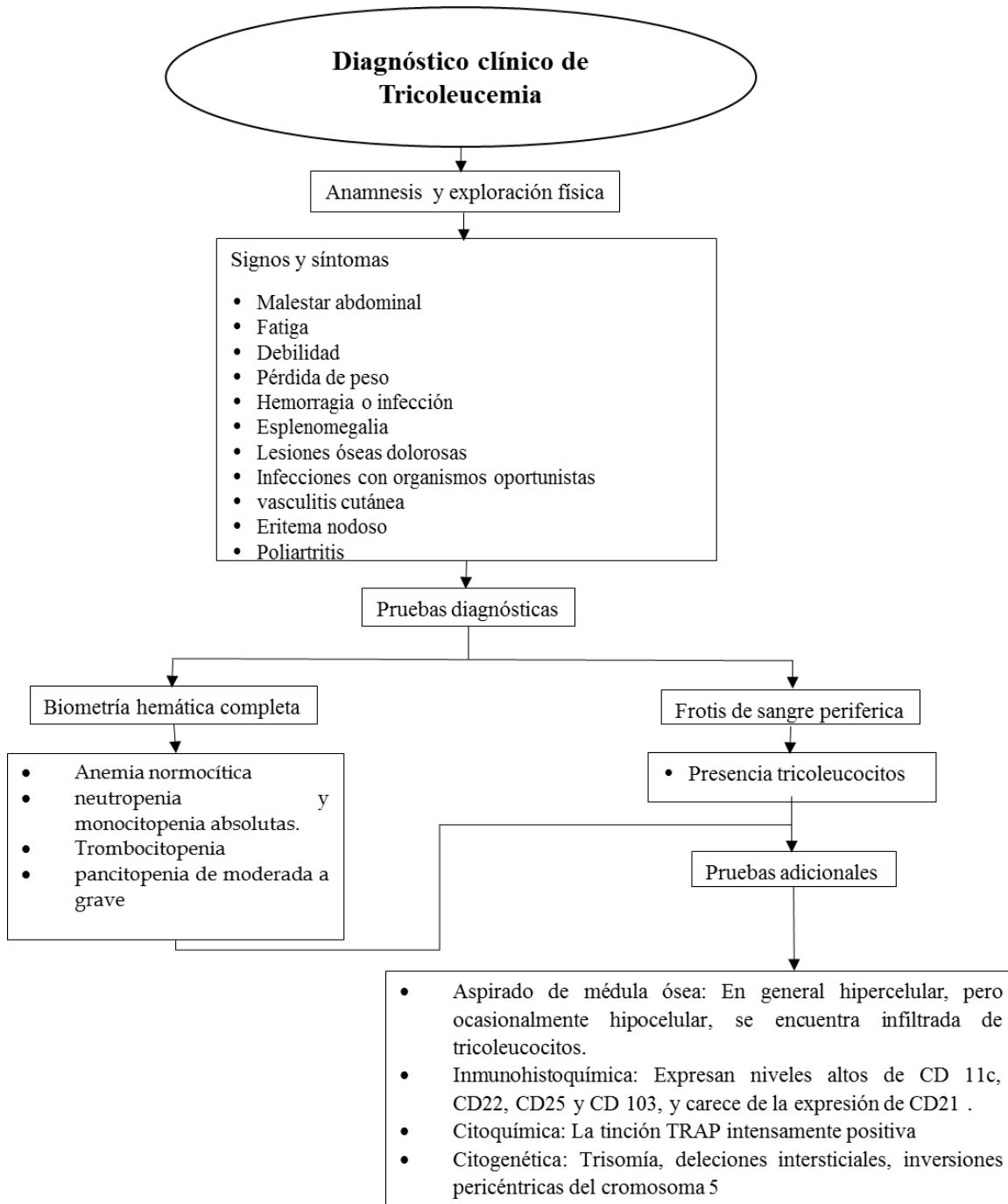
(Lichtman, Kaushansky, Kipss, Prchal, & Levi, 2011, págs. 372-375)



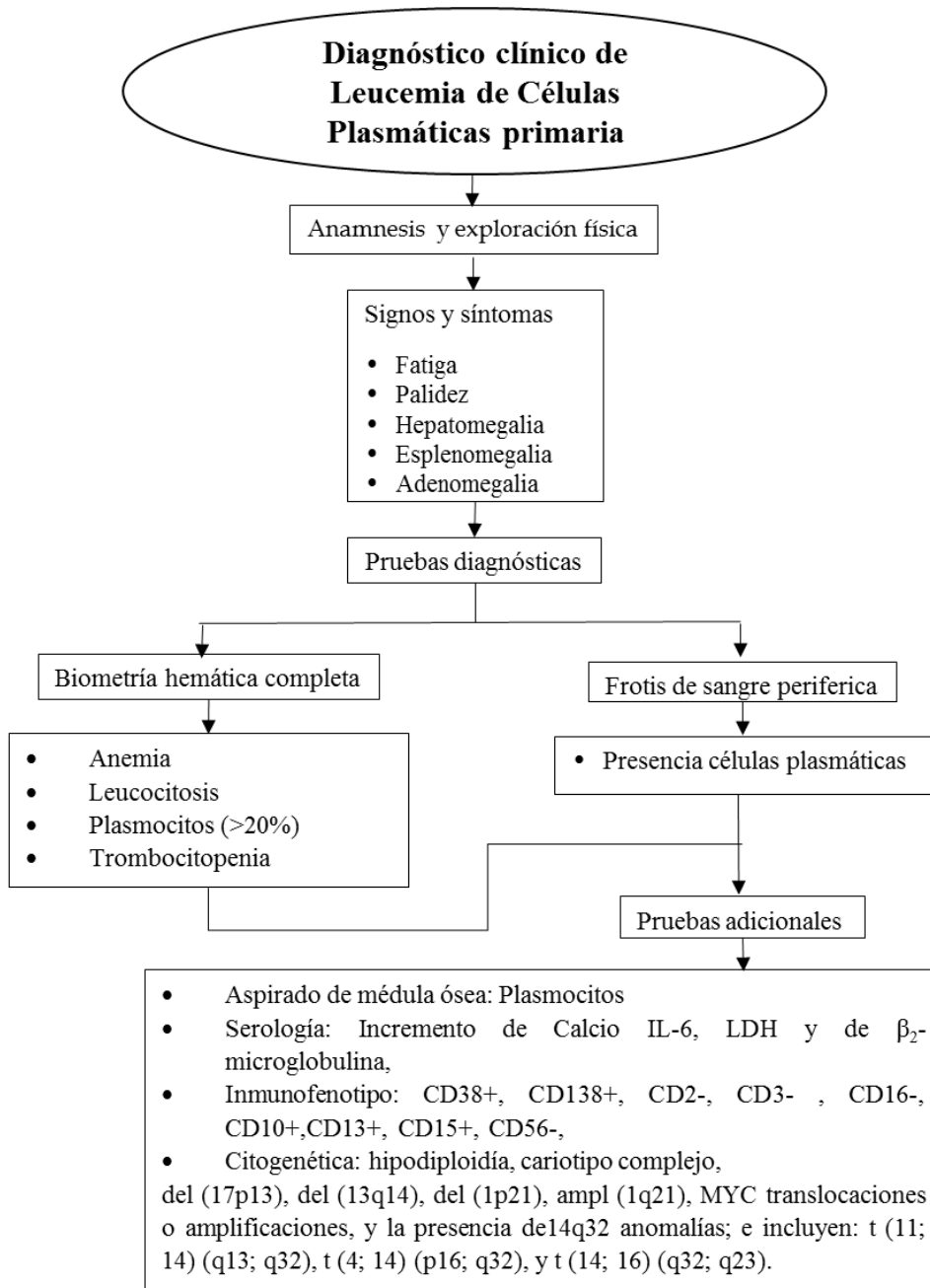
(Lichtman, Kaushansky, Kipps, Prchal, & Levi, 2011, págs. 307-312)



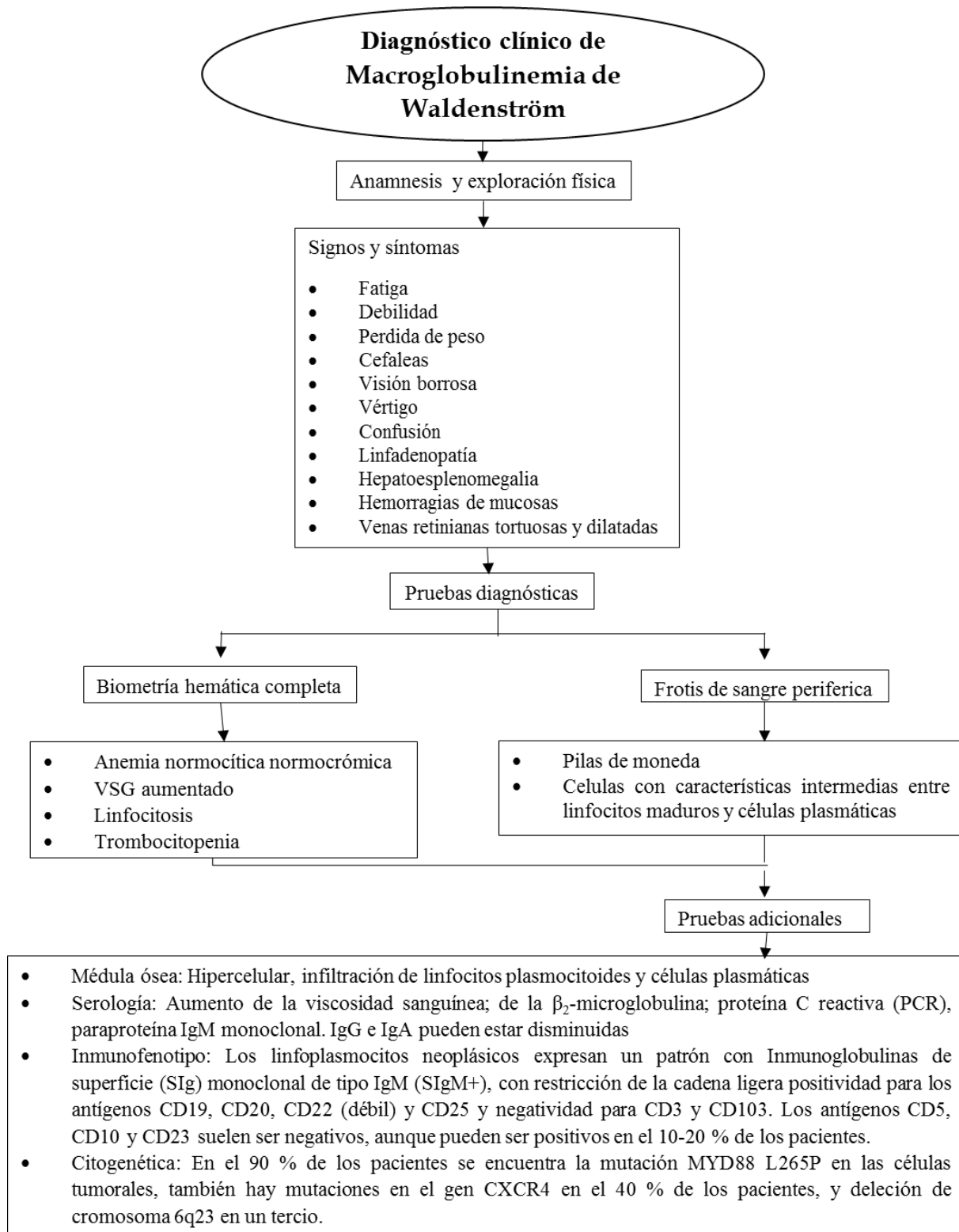
(Lichtman, Kaushansky, Kipps, Prchal, & Levi, 2011, págs. 407-410)



(Lichtman, Kaushansky, Kipss, Prchal, & Levi, 2011, págs. 429-430)

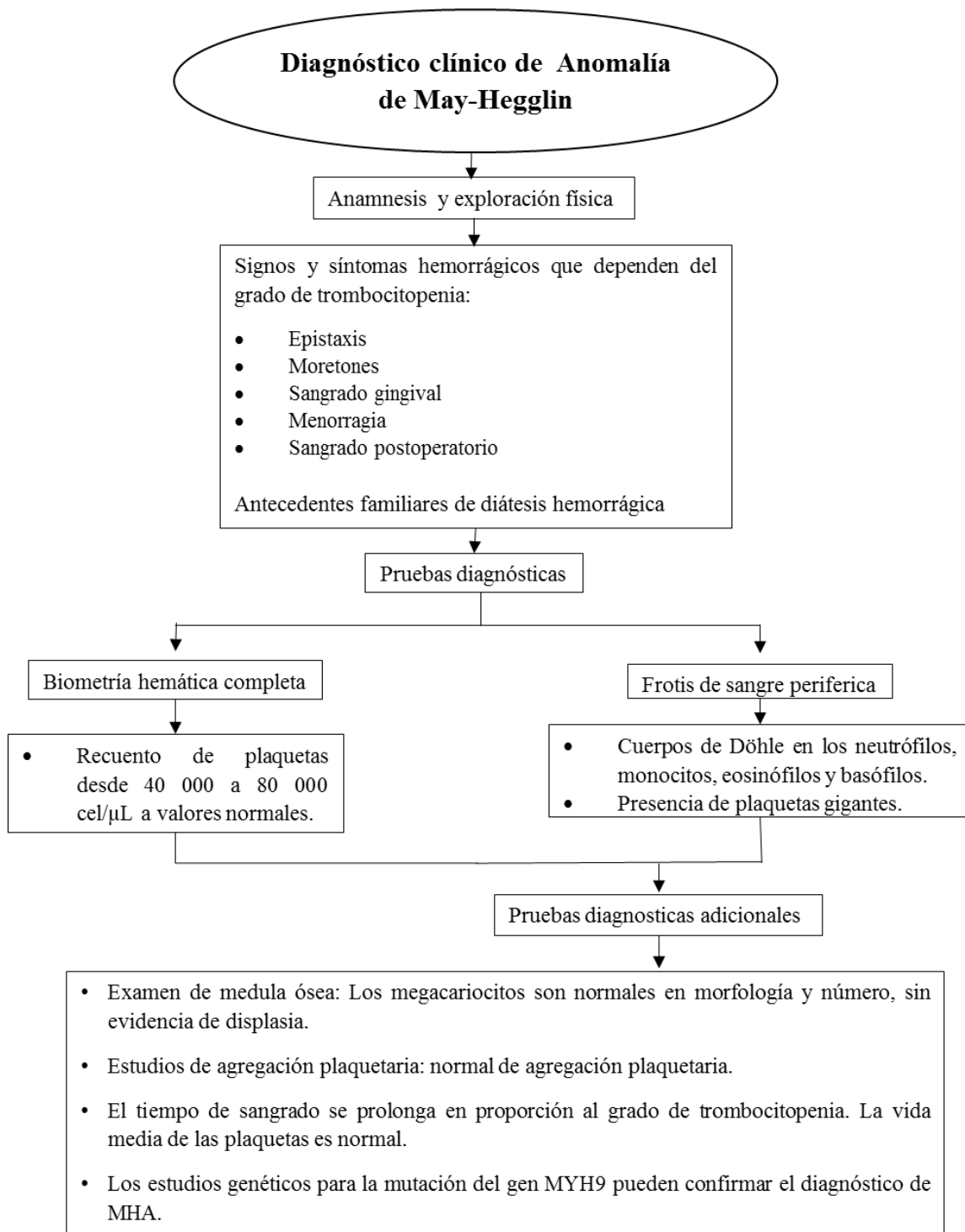


(Albarracin & Fonseca, 2011; Alghasham, Alnounou, Alzahrani, & Alsharif, 2015)



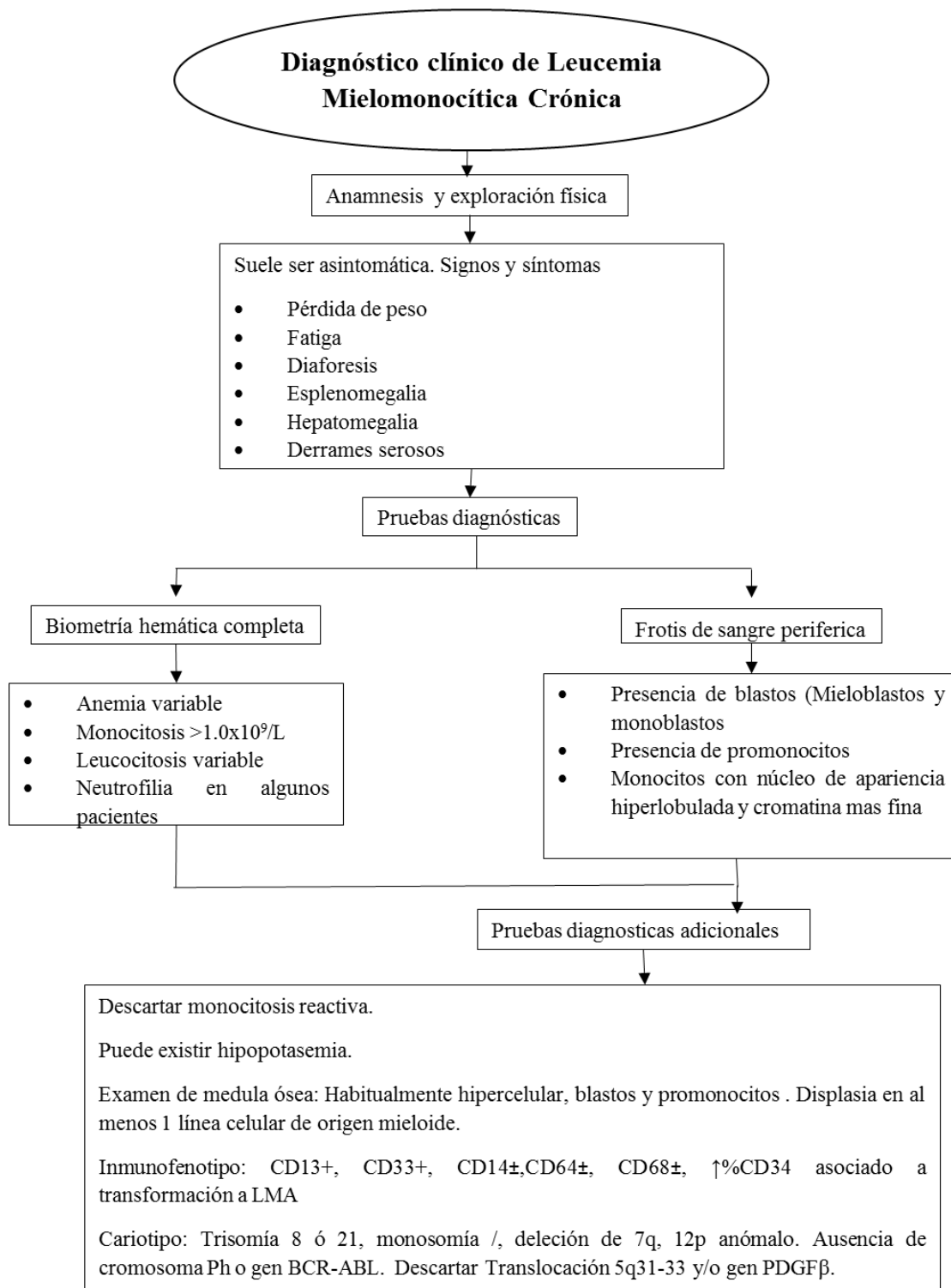
(Lichtman, Kaushansky, Kipps, Prchal, & Levi, 2011, págs. 524-530; Moraleta Jiménez, 2014, págs. 446-447)

Serie Plaquetaria



(Untanu & Vajpayee, 2018)

Síndromes Mielodisplásicos/Mieloproliferativos



(Provan, Baglin, Dokal, & de Vos, 2017, pág. 252)

Anexo 2

Recomendaciones para la correcta realización de un frotis sanguíneo

- Se requieren de 2 portaobjetos de vidrio limpios y con bordes biselados. Uno se utilizará como extensor y el otro como soporte.
- Se utilizará sangre anticoagulada con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), debido a que este anticoagulante no altera la morfología de las células sanguíneas, la cual se homogenizará un mínimo de 8 veces, en cada toma de realización de un nuevo extendido.
- El diámetro de gota de sangre será aproximadamente de 3 mm de diámetro, una gota grande formara extendidos muy largos o gruesos, mientras que las pequeñas por lo general producen extendidos cortos o delgados.
- El portaobjetos extensor deberá tener un ángulo de 35-45 grados respecto del otro portaobjetos, el cual deberá de ser constante hasta finalizar el frotis.
- Se deberá tomar la totalidad de la gota de sangre colocada y se deslizará con rapidez y suavidad hacia el otro extremo del portaobjetos que sirve de soporte del extendido,
- El desplazamiento será hasta el final de forma rápida y suave, si este movimiento demasiado lento acentuará la distribución incorrecta de los leucocitos debido a que empuja las células más grandes, por ejemplo, monocitos y granulocitos, hacia el final y los bordes del frotis. (Rodak & Carr, 2014)

Al finalizar la realización de nuestro extendido sanguíneo deberá tener las siguientes características:

- Debe cubrir aproximadamente tres cuartas partes de la longitud del portaobjetos.
- La porción delgada debe tener el borde ligeramente redondeado (Borde en pluma).
- Se deben observar los bordes laterales del frotis.
- Es liso, sin irregularidades, ni zonas claras.
- Cuando éste se observe a contra luz en la parte más delgada, se observará un efecto de “arcoíris”. (Rodak & Carr, 2014)

Anexo 3

Tinción de Wright

A continuación, se describirá el fundamento y procedimiento de la tinción de Wright, la cual fue aplicada en las laminillas que se observaron, además de que es un paso importante en el análisis citomorfológicos de las células sanguíneas.

La tinción de Wright es una coloración policromática de tipo Romanowsky, en la cual se genera un color distinto dependiendo de la estructura que absorbe el colorante. Contiene además del metanol que actúa como agente de fijación, y un buffer de fosfatos (pH 6.8), dos colorantes diferentes: Azul de metileno y Eosina, que, por sus características químicas, son capaces de teñir las estructuras ácidas y básicas respectivamente.

Materiales a utilizar.

- Colorante de Wright
- Buffer de fosfatos pH 6.8

Procedimiento

1. Cubrir frotis con solución Wright por 5 a 8 minutos.
2. Agregar directamente al colorante un volumen igual de buffer 6,8. Esperar formación de brillo metálico. Dejar actuar de 6 a 10 minutos.
3. Enjuagar con agua destilada.
4. Dejar secar de forma vertical. La extensión debe presentar una coloración rosada a simple vista.