

I EVALUACION DE LOS TRASTORNOS HEMATOLOGICOS

DR. DAVID C. DALE

La sangre circulante mantiene la vida al transportar oxígeno y nutrientes esenciales, eliminar desechos y proporcionar los factores humorales y celulares necesarios para las defensas del huésped. Las plaquetas y los factores de la coagulación, junto con las células del endotelio vascular, mantienen la integridad del compartimiento circulatorio. La hematología se dedica a las funciones normales y a los trastornos de los elementos formes de la sangre (i.e., eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y a los factores del plasma que gobiernan la hemostasia. Algunos trastornos hematológicos como la anemia, la leucocitosis y la hemorragia interna son muy comunes, y generalmente son secundarios a enfermedades infecciosas, inflamatorias, nutricionales y malignas. Otros padecimientos, incluyendo las neoplasias hematológicas, son mucho menos comunes. Esta subsección presenta los principios generales para comprender el sistema hematopoyético.

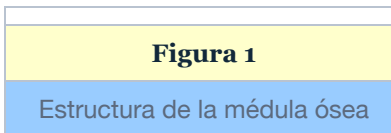
Hematopoyesis

En el feto la hematopoyesis tiene lugar al principio en el saco vitelino después en el hígado y el bazo.¹ Se desarrollan islotes de hematopoyesis en estos tejidos, que después involucionan al convertirse la médula ósea en el sitio principal de formación de células sanguíneas hacia el séptimo mes del desarrollo fetal.² Excepto cuando existe daño grave, como el que se presenta con la mielofibrosis o la lesión por radiación, la médula ósea sigue siendo el sitio de formación de células sanguíneas durante el resto de la vida. En la infancia existe hematopoyesis activa en los espacios medulares del esqueleto axial (i.e., costillas, vértebras y pelvis) y en las extremidades hasta las muñecas, tobillos y la bóveda craneana. Con el crecimiento normal y el desarrollo, la hematopoyesis cede gradualmente en la periferia. Sin embargo, este cambio es reversible y puede ocurrir extensión a la médula distal con la estimulación intensa, como la que se presenta con anemias hemolíticas severas, administración por tiempo duradero de factores de crecimiento hematopoyético y neoplasias hematológicas. El término hematopoyesis medular se refiere a la producción de células sanguíneas en la médula ósea; la hematopoyesis extramedular indica producción de células fuera de la médula en el bazo, hígado y otras localizaciones.

ORGANIZACION DE LOS TEJIDOS HEMATOPOYETICOS

El espacio medular en el que se desarrollan las células hematopoyéticas contiene muchos adipocitos y un rico aporte vascular [ver figura 1]. Las células del endotelio vascular, los fibroblastos de la médula ósea y las células del estroma son fuentes importantes de las proteínas de la matriz que proporciona estructura

al espacio medular y para la producción de factores de crecimiento hematopoyético que estimulan la proliferación celular.³ Las células del endotelio vascular forman también una barrera importante que mantiene las células inmaduras en la médula y permite que los elementos hematopoyéticos maduros entren en la sangre. Los adipocitos pueden influir en la hematopoyesis a través de su efecto sobre el metabolismo de los andrógenos y estrógenos. Los macrófagos medulares sirven para eliminar células apoptóticas, así como materiales extraños que contiene la sangre al ingresar a la médula. Los osteoblastos y los osteoclastos mantienen y remodelan el hueso poroso y el enrejado calcificado, que cruza el espacio medular.³



El timo, los ganglios linfáticos, el tejido linfático asociado a la mucosa (MALT por sus siglas en inglés, n. el t.) y el bazo tienen múltiples funciones hematopoyéticas. En una fase temprana del desarrollo son los sitios principales de hematopoyesis. En la edad adulta su función principal es el desarrollo de linfocitos, procesamiento de antígenos, desarrollo de células T efectoras y producción de anticuerpos. En la leucemia y los trastornos mieloproliferativos, el tamaño y la arquitectura celular de estos tejidos se altera, causando muchas de las manifestaciones clínicas de estos dos padecimientos.

Células hematopoyéticas tronco

Todas las células del sistema hematopoyético derivan de células precursoras comunes, las células hematopoyéticas tronco.⁴ Estas células son difíciles de identificar, en parte porque normalmente representan solo alrededor del 0.05 por ciento de las células de la médula.⁵ Por medio de la autorrenovación, esta población se mantiene sin depleción a pesar de dar origen a alrededor de 1010 eritrocitos y 109 leucocitos por hora durante el tiempo de vida de una persona.⁶ Utilizando anticuerpos monoclonales que reconocen moléculas de superficie específicas expresadas en forma selectiva en las células hematopoyéticas en desarrollo y otras técnicas especializadas, en la actualidad es posible separar las células tronco de otras células de la médula ósea. Con estos métodos se ha determinado que la célula hematopoyética tronco humana es positiva para CD34, c-kit y thy-1 y negativa para HLA-DR, CD15 y CD77.⁶ Para fines clínicos, las poblaciones de células progenitoras CD34+,⁷ que contienen células tronco y algunas células más maduras, suelen ser las empleadas para el trasplante de células hematopoyéticas tronco.

Las células tronco dan origen a células hijas, que sufren una influencia irreversible para diferenciarse en diversos linajes hematopoyéticos [ver figura 2]. Muchos aspectos de las fases iniciales de este proceso de diferenciación no se conocen del todo. Sin embargo, al iniciarse el proceso, la diferenciación, maduración y liberación de las células hacia la sangre, son controlados por factores hematopoyéticos bien definidos. Estos factores hematopoyéticos tienen actividades que se superponen durante las fases iniciales de

diferenciación.⁸ En etapas más avanzadas algunos factores de crecimiento son específicos de cada linaje, lo que significa que gobiernan la maduración y el desarrollo de una sola línea celular. La eritropoyetina (EPO), la trombopoyetina (TPO) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) son los factores específicos de linaje mejor caracterizados.

Figura 2
Patrones de desarrollo de las células sanguíneas

Factores de crecimiento hematopoyético

Los factores de crecimiento hematopoyético, también conocidos como citocinas hematopoyéticas, son una familia de glucoproteínas producidas en la médula ósea por las células endoteliales, las células del estroma, los fibroblastos, los macrófagos y los linfocitos, y también en sitios distantes desde donde son transportados a la médula por la sangre [ver tabla 1].⁹ La nomenclatura de estos factores es algo confusa. La eritropoyetina y la trombopoyetina deriva en parte sus nombres de la palabra griega poiesis, que significa hacer. El factor estimulante de colonias fue detectado por primera vez por su capacidad para estimular las células hematopoyéticas tempranas para crecer en acúmulos y colonias grandes en sistemas de cultivo de tejidos.¹⁰ Interleucina es un término usado para describir factores que son producidos por leucocitos y que afectan otros leucocitos. Constituyen una gran familia de factores que gobiernan principalmente la linfocitopoyesis, pero muchos miembros tienen efectos diversos sobre otros linajes celulares. Continuamente se avanza en el descubrimiento de nuevos factores de crecimiento y de las consecuencias biológicas de las deficiencias o excesos de estos factores.

Tabla 1 Factores de crecimiento hematopoyético

<i>Factor</i>	<i>Otros nombres</i>	<i>Origen celular</i>	<i>Localización cromosómica</i>	<i>Función</i>
EPO	Eritropoyetina	Células yuxtaglomerulares	7q	Estimula la formación y liberación de eritrocitos de la médula ósea
TPO	Trombopoyetina, factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos (FCDM)	Hepatocitos, células renales y endoteliales, fibroblastos	3q27	Estimula la proliferación de megacariocitos y la formación de plaquetas
FEC-G	Factor estimulante de colonias de granulocitos, filgrastim, lenograstim	Células endoteliales, monocitos, fibroblastos	17q11.2-q21	Estimula la formación y función de los neutrófilos
FEC-GM	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Células T, monocitos, fibroblastos	5q23-q31	Estimula la formación y función de neutrófilos, monocitos y eosinófilos
FEC-M	Factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias-1 (FEC-1)	Células endoteliales, macrófagos, fibroblastos	5q33.1	Estimula la formación y función de monocitos
IL-1a IL-1b	interleucina-1a y 1b, pirógeno, endógeno, hemopoyetina-1	Monocitos, queratinocitos, células endoteliales	2q13	Proliferación de células T, células B y otras células, induce fiebre y catabolismo
IL-2	Factor de crecimiento de células T	Células T (CD4+, CD8+), linfocitos granulares grandes (células asesinas naturales o NK)	4q	Proliferación de células T, efectos antitumorales y antimicrobianos
IL-3	Factor estimulante de colonias múltiples, factor de crecimiento de células cebadas	Células T activadas, linfocitos granulares grandes (células NK)	5q23-q31	Proliferación de células hematopoyéticas tempranas
IL-4	Factor de crecimiento de	Células T	5q23-q31	Proliferación de células B y T, aumenta

	células B, factor de crecimiento de células T, factor de crecimiento II de células cebadas			las actividades citotóxicas
IL-5	Factor de diferenciación de eosinófilos, factor estimulante de colonias de eosinófilos	Células T	5q23.3-q32	Estimula la formación de eosinófilos, estimula las funciones de células T y B
IL-6	Factor estimulante de células B II, factor estimulante de hepatocitos	Monocitos, células tumorales, células B y T, fibroblastos, células endoteliales	7p	Estimula e inhibe el crecimiento celular promueve la diferenciación de células B
IL-7	Linfopoyetina 1, factor de crecimiento de células pre-B	Tejidos linfoides y líneas celulares	8q12-q-13	Factor de crecimiento para células B y células T
IL-11	Factor estimulante del plasmacitoma	Fibroblastos, trofoblastos, líneas celulares neoplásicas	19q13.3- q13.4	Estimula la proliferación de células hematopoyéticas tempranas, induce síntesis de proteínas de fase aguda
IL-12	Factor estimulante de células asesinas naturales	Macrófagos, células B	5q31-q33; 3p12-q13.2	Estimula la expansión de células T y de interferón gama, promueve en forma sinérgica la proliferación de células hematopoyéticas tempranas
FIL	Factor inhibidor de la leucemia	Monocitos, linfocitos, células del estroma	22q	Estimula la diferenciación de células hematopoyéticas
FCT	Factor de células tronco, equipo ligando, factor de robo	Células endoteliales, hepatocitos	4q11-q20	Estimula la proliferación de células hematopoyéticas tempranas y células cebadas,

L-TSF-3	Ligando tirosina cinasa semejante a fms-3, STK-1	Células T, células del estroma y fibroblastos	19q13.3	Estimula la diferenciación de células hematopoyéticas tempranas, aumentan las células dendríticas en sangre
---------	--	---	---------	---

Las células hematopoyéticas tienen diferentes patrones de expresión de receptores de factores de crecimiento, y el patrón cambia al diferenciarse la célula [ver figura 2].¹¹ Cada factor de crecimiento se une solo a su receptor específico.¹² En la actualidad se sabe que para algunos factores de crecimiento existen componentes del receptor que se comparten (v.gr., la interleucina-3 [IL-3], la IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [FEC-GM] comparten una cadena β común de sus receptores), pero la especificidad proviene de otros componentes únicos o privados del receptor.¹³ La unión del ligando al receptor causa un cambio conformacional, activación de cinasas intracelulares y, al final, inicio de la proliferación celular.¹⁴ Para algunos factores de crecimiento estas vías están bien definidas, para otros aún no son claras [ver figura 3].

Figura 3
Mecanismos de proliferación celular

Los factores de crecimiento hematopoyético no solo estimulan la proliferación celular, sino que también prolongan la supervivencia celular, esto es, tienen efectos antiapoptóticos.¹⁵ Para algunos linajes, como los neutrófilos y los monocitos, existen receptores del factor de crecimiento en las células totalmente maduras, y la exposición de esas células al factor produce que las células desarrollen mayor capacidad de respuesta a las bacterias y otros factores estimulantes de su actividad metabólica. Por lo tanto, para las células del linaje neutrófilo, los factores de crecimiento FEC-G y FEC-GM pueden estimular la proliferación de las células hematopoyéticas tempranas, aumentar el número de células producidas por la médula, prolongar el periodo de vida de las mismas y aumentar sus funciones.¹⁶

Eritropoyetina

Las células peritubulares intestinales localizadas en la corteza interna y la médula externa del riñón son el principal sitio para la producción de eritropoyetina.¹⁷ En respuesta a la hipoxia, la transcripción del gen de eritropoyetina en estas células aumenta, causando mayor secreción de eritropoyetina. La proteína se transporta entonces a través de la sangre hacia la médula para estimular la eritropoyesis. Con la insuficiencia renal, la producción de eritropoyetina se altera en forma severa. En las infecciones y

muchas condiciones inflamatorias crónicas, la respuesta de eritropoyetina es bloqueada y los niveles de eritropoyetina son bajos.

La eritropoyetina es una proteína glucosilada que modula la eritropoyesis al afectar varios pasos en el desarrollo de los eritrocitos.¹⁸ Las células eritroides identificables más primitivas, o unidades formadoras de del estallido eritroide (UFE-E), son relativamente insensibles a la eritropoyetina. Las células más maduras, las unidades formadoras de colonias eritroides (UFC-E) son muy sensibles. El tratamiento con eritropoyetina prolonga la supervivencia de los precursores eritroides, acorta el tiempo entre las divisiones celulares y aumenta el número de células producidas por precursores individuales.¹⁷

La eritropoyetina puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea para el tratamiento de la anemia causada por producción endógena inadecuada de eritropoyetina.¹⁹ El tratamiento tiene su máxima eficacia cuando la médula tiene un aporte generoso de hierro y otros nutrientes, como cobalamina y ácido fólico. El efecto inmediato que se vigila con más facilidad del aumento endógeno o exógeno de eritropoyetina es un aumento en la cuenta de reticulocitos en sangre. En condiciones normales, al madurar los precursores eritroides, las células expulsan sus núcleos en la fase normal de blasto. Los reticulocitos resultantes, identificados por la tinción supravital de sus ribosomas residuales, persisten durante alrededor de tres días en la médula y un día en la sangre. La eritropoyetina acorta el tiempo de tránsito a través de la médula, aumentando el número y proporción de reticulocitos en sangre en algunos pocos días.¹⁷ En algunas condiciones, especialmente enfermedades inflamatorias crónicas, la eficacia de la eritropoyetina puede predecirse a partir de la medición por inmunoensayo del nivel de eritropoyetina en suero.²⁰ Con frecuencia tiene buena relación costo-beneficio medir esta concentración antes de iniciar el tratamiento en pacientes con anemia atribuible a supresión en la producción de eritropoyetina, como pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas.²¹⁻²⁴

Trombopoyetina

El desarrollo de megacariocitos por las células hematopoyéticas tronco y la concentración de plaquetas están gobernadas por la trombopoyetina.²⁵ La trombopoyetina se produce principalmente en el hígado y tiene semejanzas estructurales a la eritropoyetina.²⁶ Las concentraciones de trombopoyetina en plasma se relacionan en forma inversa a la cuenta plaquetaria.²⁷ Las deficiencias de trombopoyetina causan trombocitopenia, y los excesos causan trombocitosis. La trombopoyetina humana recombinante se encuentra bajo investigación para el tratamiento de diversas causas de trombocitopenia, pero aún no está autorizada para uso clínico.

Factor estimulador de colonias de granulocitos

El factor estimulador de colonias de granulocitos es una proteína glucosilada producida por monocitos, macrófagos, fibroblastos, células del estroma y células endoteliales en todo el organismo.²⁸ Estimula el crecimiento y diferenciación de los neutrófilos tanto in vitro como in vivo. Los niveles de FEC-G

normalmente son muy bajos o no detectables, pero aumentan con las infecciones bacterianas o después de la administración de endotoxina bacteriana.¹⁶ La administración de FEC-G (la forma sintetizada se conoce como filgrastim o lenograstim) causa un aumento dependiente de la dosis en las cuentas de neutrófilos en sangre en personas normales,²⁹ y los animales deficientes en FEC-G tienen neutropenia.³⁰ Al igual que la eritropoyetina, la administración de FEC-G acelera el desarrollo de neutrófilos en la médula ósea, desplazándolos a una fase más temprana de lo normal de la médula hacia la sangre.

El FEC-G está autorizado para el tratamiento de la neutropenia después de la quimioterapia por cáncer, para acelerar la recuperación de los neutrófilos después del trasplante de médula ósea, para movilizar células hematopoyéticas progenitoras de la médula a la sangre para el trasplante hematopoyético y para el tratamiento de la neutropenia crónica severa.²⁸ Se usa mucho para tratar otras condiciones neutropénicas. Los efectos adversos son principalmente dolor musculoesquelético y cefaleas durante el periodo de expansión rápida de la médula pronto después de iniciado el tratamiento. Otros efectos adversos son raros.

Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos

El factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos es una proteína glucosilada producida por muchos tipos de células, incluyendo células T.¹³ El FEC-GM estimula la formación de neutrófilos, monocitos y eosinófilos y puede también aumentar el crecimiento de las células inmaduras de otros linajes.¹⁰ Al contrario del FEC-G, los niveles de FEC-GM generalmente no aumentan con las infecciones o las condiciones inflamatorias agudas,³¹ y las deficiencias de FEC-GM no causan neutropenia.³² Los efectos del FEC-G y del FEC-GM sobre la médula son semejantes, pero el FEC-GM es menos potente para elevar la cuenta de neutrófilos en sangre. El FEC-GM (la forma sintetizada se conoce como sargramostim o molgramostim) fue autorizada en los Estados Unidos para acelerar la recuperación de la médula después del trasplante de médula ósea y se ha empleado en forma frecuente para acelerar la recuperación después de la quimioterapia y para movilizar células progenitoras de la médula. Sus efectos adversos incluyen dolor óseo y musculoesquelético, mialgias y reacción en el sitio de inyección.

Otros factores de crecimiento

Varios otros factores de crecimiento hematopoyético están en vías de desarrollo. La IL-3 actúa en una fase temprana de la hematopoyesis para estimular la proliferación celular, pero tiene relativamente poco efecto en las cuentas de células periféricas. La IL-3 se ha unido desde el punto de vista molecular a otros factores de crecimiento, incluyendo el FEC-GM, el FEC-G y la TPO, para producir moléculas híbridas que se investigan en este momento. La IL-11 es un factor de acción temprana que eleva las plaquetas en la sangre.³³ El factor de células tronco (FCT)³⁴ y el ligando de la tirosina cinasa 3 semejante a *fms* (TSF-3)³⁵ son otros factores de acción temprana en fase de investigación. El factor estimulador de colonias de macrófagos (FEC-M) es un factor selectivo para la formación de monocitos y macrófagos,³⁶ y la IL-5 es un factor selectivo semejante para la generación de eosinófilos.³⁷

Se calcula que, en condiciones normales, la formación de células hematopoyéticas está gobernada por combinaciones de factores, liberados en una cascada, que coordinan en forma estrecha el desarrollo de estas células. Sin embargo, los detalles de como ocurre este proceso no son claros. Existen también numerosos estudios clínicos y de laboratorio, pero la utilidad de emplear múltiples factores de crecimiento para la terapéutica no se ha demostrado aún.

DINAMICA DE LA HEMATOPOYESIS

Se calcula que pasan de 10 a 14 días para que un evento que afecta la etapa inicial de las células de la sangre se refleje en la cuenta de células periféricas.³⁸ Este lapso de tiempo se ha determinado a partir de muchas observaciones clínicas, como el retraso entre el tiempo de infusión de las células tronco y el aumento en sangre de neutrófilos, plaquetas y eritrocitos con el trasplante hematopoyético.

En la médula los elementos de la sangre se desarrollan en dos fases, la proliferativa y la de maduración. Durante la proliferación celular, los precursores de las células sanguíneas sufren división celular; en condiciones normales, ocurren mitosis en la fase tardía del desarrollo en intervalos de 18 a 24 horas. En la fase de maduración la división celular cesa, pero se agregan características finales antes de que las células entren en la sangre. Por ejemplo, durante esta fase los eritrocitos normalmente pierden todo su material nuclear, adquieren forma bicóncava y desarrollan el contenido final de enzimas necesarias para mantener la forma bicóncava y resistir la destrucción por estrés oxidativo.¹⁷ Durante la fase proliferativa los neutrófilos adquieren la mayoría de sus gránulos (comocidos como primarios, secundarios y terciarios), que son necesarios para sus actividades microbicidas.³⁸ Durante la maduración la cromatina nuclear se condensa, el contenido glucoproteico del citoplasma aumenta y se agregan las propiedades de superficie que gobiernan la circulación, adherencia y migración de los tejidos. Los monocitos y los eosinófilos tienen un patrón de desarrollo semejante. En una fase tardía de la maduración los neutrófilos de la médula son lo suficientemente maduros para ser liberados y funcionar; en esta fase se conservan como una reserva en la médula. Desde el punto de vista cuantitativo, el reservorio de neutrófilos es sustancialmente mayor (quizá cinco a 10 veces mayor) que la existencia total en circulación.

Las plaquetas se forman a partir del citoplasma de los megacariocitos, que también derivan de las células tronco hematopoyéticas.³⁹ Los megacariocitos sufren replicación de su cromatina nuclear sin división celular, causando la producción de células extremadamente grandes. Las plaquetas se forman a partir de la ruptura del citoplasma de los megacariocitos maduros. Cuando ocurre daño medular por agentes quimioterápicos y después del trasplante hematopoyético, los megacariocitos suelen ser las células más lentas en recuperarse y la trombocitopenia es la última citopenia en resolverse.

Existen bien diferencias importantes en la dinámica o cinética de los eritrocitos, plaquetas y leucocitos en la sangre. Por ejemplo, los neutrófilos cambian con rapidez en la sangre, con una vida media en sangre de seis a ocho horas, y se forma una nueva población de neutrófilos cada 24 horas.³⁸

Los eritrocitos son las células que duran más, su promedio de vida normal es de alrededor de 100 días.¹⁷

Estas diferencias explican en parte por qué los neutrófilos y sus precursores son las células predominantes en la médula, mientras que los eritrocitos son mucho más en sangre periférica. En forma semejante, la corta vida media y rápida velocidad de recambio de los neutrófilos explica por qué la neutropenia es la consecuencia hematológica más frecuente cuando se daña la médula por medicamentos o radiación. Por último, la transfusión de eritrocitos y plaquetas es posible por su vida media relativamente larga, mientras que la vida corta de los neutrófilos dificulta los esfuerzos por realizar transfusiones terapéuticas de los mismos.

Manifestaciones clínicas de los trastornos hematológicos

Debilidad, fatiga y palidez La debilidad, la fatiga y la palidez son quejas comunes en pacientes con anemia de reciente inicio, como la causada por pérdida reciente de sangre o hemólisis aguda. La anemia de desarrollo gradual, en especial en personas inactivas, puede causar solo fatiga o pasar desapercibida. La palidez se reconoce examinando las conjuntivas, las mucosas, los lechos ungueales y los pliegues palmares.

Dolor El dolor, en especial el óseo, es un indicador importante de enfermedad hematológica. Ocurre por la expansión medular en los trastornos mieloproliferativos, en especial en la leucemia aguda y en otras enfermedades en las que existe crecimiento celular rápido en la médula, como los linfomas, el mieloma o los carcinomas invasores. Los síntomas causados por estos trastornos son simulados por la expansión medular en respuesta al tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético. En la enfermedad de células falciformes ocurre dolor óseo severo y en muchos otros tejidos por obstrucción vascular e infartos causados por el bloqueo del flujo sanguíneo por las células anormales.

Fatiga, faringitis y fiebre

La fatiga, la faringitis y la fiebre se observan con frecuencia en pacientes con neutropenia de desarrollo agudo, como una reacción idiosincrática o tóxica a muchos fármacos. En casos de neutropenia severa, suelen ocurrir tos y síntomas respiratorios, dolor perianal o dolor abdominal agudo, que requieren de evaluación médica inmediata.

Úlceras orales, gingivitis y adenopatía cervical

Las úlceras orales, la gingivitis y la adenopatía cervical son problemas comunes de pacientes con neutropenia crónica. La gingivitis es un problema serio que ocasiona enfermedad periodontal y pérdida de los dientes permanentes.

Linfadenopatía y esplenomegalia

La linfadenopatía y la esplenomegalia son manifestaciones comunes de enfermedades infecciosas, inflamatorias y trastornos hematológicos, en especial linfomas y leucemias. En ocasiones estos datos

ocurren sin síntomas, pero con frecuencia existen fatiga y fiebre intermitente (i.e., Pel-Ebstein). Al contrario de las enfermedades infecciosas agudas que ocasionan linfadenopatía, en la mayoría de los trastornos hematológicos los ganglios linfáticos y el bazo no son dolorosos, y su consistencia es de suave a semejante al caucho.

Sangrado

Ocurren sangrados como consecuencia de trombocitopenia, deficiencias de la coagulación o ambos. La trombocitopenia suele presentarse como hemorragia petequial que se observa primero en las extremidades inferiores. Las deficiencias de factores de la coagulación causan con más frecuencia hemorragia en el tubo gastrointestinal o articulaciones. Sin embargo, puede ocurrir hemorragia intracraneal con deficiencia de plaquetas o factores de coagulación, que puede ser catastrófica.

Trombosis

La trombosis puede ser venosa o arterial. Con la trombosis venosa, suelen ocurrir dolor espontáneo, a la palpación e inflamación por debajo del nivel de obstrucción, y la embolización a los pulmones siempre es una preocupación. Las trombosis venosas suelen presentarse por inactividad, obstrucción del flujo venoso o desequilibrio de los factores de la coagulación. Por otro lado, las trombosis arteriales suelen ocurrir por alteraciones en la pared arterial por aterosclerosis o lesión vascular aguda, como en la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o por trombocitosis en los trastornos mieloproliferativos.

Evaluación de laboratorio

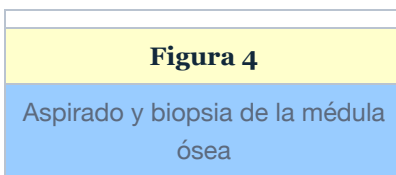
Cuentas de células en sangre La determinación de cuentas celulares se realiza en forma rutinaria en todos los laboratorios por medio de un contador electrónico, que determina el total de los leucocitos y plaquetas y calcula el hematocrito y la hemoglobina a partir de la cuenta eritrocitaria y las dimensiones de estas células. El hematocrito, la hemoglobina y el volumen corpuscular medio (VCM) (con rango normal de 80 a 100 femtolitros [fL]) son los índices más útiles. La anemia generalmente se define como un hematocrito menor del 36 por ciento en mujeres adultas y menos del 38 por ciento en varones adultos. Un VCM bajo suele sugerir deficiencia de hierro o una alteración en la formación de la hemoglobina, como anemia de células falciformes o talasemia. También ocurre VCM bajo con padecimientos inflamatorios como artritis reumatoide y las infecciones crónicas. Los aumentos en el VCM sugieren deficiencias nutricionales de vitamina B₁₂ o ácido fólico y anemias hemolíticas.

Cuentas de reticulocitos Las cuentas de reticulocitos son útiles para evaluar la respuesta de la médula a la anemia. En condiciones normales, durante las primeras 24 a 36 horas en la circulación, los eritrocitos jóvenes contienen ARN ribosomal residual, que se precipita con ciertos colorantes como el azul de metileno. Algunos días después de una pérdida significativa de sangre o en respuesta a la destrucción eritrocitaria por anemias hemolíticas ocurre un aumento en la proporción del número absoluto de reticulocitos. Las cuentas bajas de reticulocitos en la anemia crónica sugieren una deficiencia

endógena de eritropoyetina o una alteración de la médula ósea.

Frotis de sangre periférica Los frotis de sangre periférica se tiñen con Wright y, cuando se examinan bajo microscopio de luz, muestran el tamaño y forma de los eritrocitos, permitiendo calcular la cantidad de hemoglobina en los mismos. Las cuentas diferenciales de leucocitos, enumerando los neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos, pueden hacerse por contadores manuales o por un contador automatizado. La morfología de los leucocitos suele proporcionar una clave para el diagnóstico de leucemia y para detectar algunos trastornos de los leucocitos aumentan la propensión a infecciones.

Examen de la médula ósea Las células hematopoyéticas de la médula ósea pueden extirparse por aspiración o por biopsia con aguja. En los adultos el mejor sitio es la cresta ilíaca posterior, con el paciente en una posición prona [ver figura 4]. En circunstancias especiales y en niños pueden usarse otros sitios, como la cresta ilíaca anterior, el esternón o los huesos largos. Con anestesia local y técnica estéril el paciente presenta solo dolor temporal. La hemorragia o infección en el sitio de inyección es muy poco común. El aspirado permite obtener células para su examen morfológico y la cuenta diferencial revela la relación de células mieloides a eritroides (M:E). Una biopsia revela la celularidad de la médula en el sitio muestreado. Las biopsias son especialmente útiles para buscar células infiltrativas (v.gr., linfomas o carcinomas que afecten la médula) y para el diagnóstico de leucemia cuando la médula está tan llena de células que no puede aspirarse nada de la misma. Las biopsias tardan más para su interpretación porque es necesario descalcificarlas y teñirlas antes de su estudio.



Estudios de imagen

El gamagrama con radionúclidos (v.gr., usando tecnecio-99m [Tc^{99m}]) revela la magnitud del tejido hematopoyético en la médula porque las células fagocíticas de la misma captan las partículas radiomarcadas. El gamagrama medular en ocasiones se us para determinar la extensión del tejido hematopoyético. Con más frecuencia es útil para determinar si existen áreas localizadas de mayor captación consecuencia de una infección o una neoplasia que haya metastatizado a la médula ósea. La tomografía computada y el ultrasonido son útiles para determinar el tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo, pero no son especialmente útiles para el examen de la médula. la médula se observa bien con imagen de resonancia magnética. Esta técnica se usa principalmente para investigar procesos infiltrativos en el espacio medular, como neoplasias o infecciones.^{40,41}

Otras pruebas

Los estudios especializados de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y factores de hemostasia se describen en otras subsecciones de Hematología.

Reconocimientos

Figuras 1 a 4 Seward Hung.

Bibliografía

1. Abboud CN, Lichtman MA: Structure of the marrow. Williams Hematology, 5th ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, Eds. McGraw-Hill, New York, 1995, p 25
2. Tavassoli M: Embryonic and fetal hemopoiesis: an overview. Blood Cells 1:269, 1991
3. Weiss LP: Functional organization of hematopoietic tissues. Hematology, 2nd ed. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1995, p 193
4. Ogawa M: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 81:2844, 1993
5. Morrison SJ, Uchida N, Weissman IL: The biology of hematopoietic stem cells. Ann Rev Cell Dev Biol 11:35, 1995
6. Williams DA: Stem cell model of hematopoiesis. Hematology, 2nd ed. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1995, p 180
7. Civin CI, Trischmann T, Kadan NS, et al: Highly purified CD34-positive cells reconstitute hematopoiesis. J Clin Oncol 14:2224, 1996 [PMID 8708711]
8. Metcalf D: Hematopoietic regulators: redundancy or subtlety? Blood 82:3515, 1993
9. Petersdorf SH, Dale DC: The biology and clinical applications of erythropoietin and the colony-stimulating factors. Adv Intern Med 40:395, 1995 [PMID 7747654]
10. Metcalf D: The Florey lecture, 1991. The colony-stimulating factors: discovery to clinical use. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 333:147, 1991
11. D'Andrea AD: Hematopoietic growth factors and the regulation of differentiative decisions. Curr Opin Cell Biol 6:804, 1994

12. Budel LM, Dong F, Lowenberg B, et al: Hematopoietic growth factor receptors: structure variations and alternatives of receptor complex formation in normal hematopoiesis and in hematopoietic disorders. *Leukemia* 9:553, 1995 [PMID 7723384]
13. Kwon EM, Sakamoto KM: The molecular mechanism of action of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Investig Med* 44:442, 1996 [PMID 8952224]
14. Avalos BR: Molecular analysis of the granulocyte colony-stimulating factor receptor. *Blood* 88:761, 1996
15. Yoshida Y, Anzai N, Kawabata H: Apoptosis in normal and neoplastic hematopoiesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 22:1, 1996
16. Dale DC, Liles WC, Summer WR, et al: Review: granulocyte colony-stimulating factor-role and relationships in infectious disease. *J Infect Dis* 172:1061, 1995 [PMID 7561181]
17. Adamson J: Erythropoietin, iron metabolism, and red blood cell production. *Semin Hematol* 33:5, 1996
18. Lodish HF, Hilton DJ, Klingmuller U: The erythropoietin receptor: biogenesis, dimerization, and intracellular signal transduction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 60:93, 1995
19. Dunn CJ, Markham A: Epoetin beta: a review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anaemia associated with chronic renal failure. *Drugs* 51:299, 1996 [PMID 8808169]
20. Cazola M, Ponchio L, Pedrotti C, et al: Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in anemia of malignancy. *Haematologica* 81:434, 1996
21. Henry DH, Beall GN, Benson CA, et al: Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy: overview of four clinical trials. *Ann Intern Med* 117:739, 1992 [PMID 1416576]
22. Henry DH III, Thatcher N: Patient selection and predicting response to recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients. *Semin Hematol* 33:2, 1996
23. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, et al: Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis* 55:739, 1996 [PMID 8984939]
24. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al: Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 334:619, 1996 [PMID 8592524]

25. Kaushansky K: Thrombopoietin: in vitro predictions, in vivo realities. *Am J Hematol* 53:188, 1996
26. Choi ES, Hokom MM, Chen JL, et al: The role of megakaryocyte growth and development factor in terminal stages of thrombopoiesis. *Br J Haematol* 95:227, 1996 [PMID 8904874]
27. Meng YG, Martin TG, Peterson ML, et al: Circulating thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic patients, including cancer patients following chemotherapy, with or without peripheral blood progenitor cell transplantation. *Br J Haematol* 95:535, 1996
28. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, et al: Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood* 88:1907, 1996 [PMID 8822908]
29. Price TH, Chatta GS, Dale DC: Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal and elderly humans. *Blood* 88:335, 1996
30. Lieschke GJ, Grail D, Hodgson G, et al: Mice lacking granulocyte colony-stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization. *Blood* 84:1737, 1994 [PMID 7521686]
31. Cebon J, Layton JE, Maher D, et al: Endogenous haemopoietic growth factors in neutropenia and infection. *Br J Haematol* 86:265, 1994 [PMID 7515265]
32. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, et al: Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:5592, 1994 [PMID 8202532]
33. Kaye JA: Clinical development of recombinant human interleukin-11 to treat chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 3:209, 1996
34. Glaspy J: Clinical applications of stem cell factor. *Curr Opin Hematol* 3:223, 1996
35. Mamikawa R, Muench MO, Roncarolo MG: Regulatory roles of the ligand for Flk2/Flt3 tyrosine kinase receptor on human hematopoiesis. *Stem Cells* 14:388, 1996
36. Sarma U, Flanagan AM: Macrophage colony-stimulating factor induces substantial osteoclast generation and bone resorption in human bone marrow cultures. *Blood* 88:2531, 1996 [PMID 8839845]
37. Egan RW, Umland SP, Cuss FM, et al: Biology of interleukin-5 and its relevance to allergic disease. *Allergy* 51:71, 1996 [PMID 8738511]

38. Babior BM, Gode DW: Production, distribution, and fate of neutrophils. Williams Hematology, 5th ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, Eds. McGraw-Hill, New York, 1995, p 773
39. Jackson CW, Arnold JT, Pestina TI, et al: Megakaryocyte biology. Thrombopoiesis and Thrombopoietins. Kuter DJ, Hunt P, Sheridan W, et al, Eds. Humana Press, Totowa, New Jersey, 1997, p 3
40. Jones KM, Unger EC, Granstrom P, et al: Bone marrow imaging using STIR at 0.5 and 1.5 T. Magn Reson Imaging 10:169, 1992
41. Siegel MJ, Luker GG: Bone marrow imaging in children. Magn Reson Imaging Clin N Am 4:771, 1996 [PMID 8832854]

Figuras

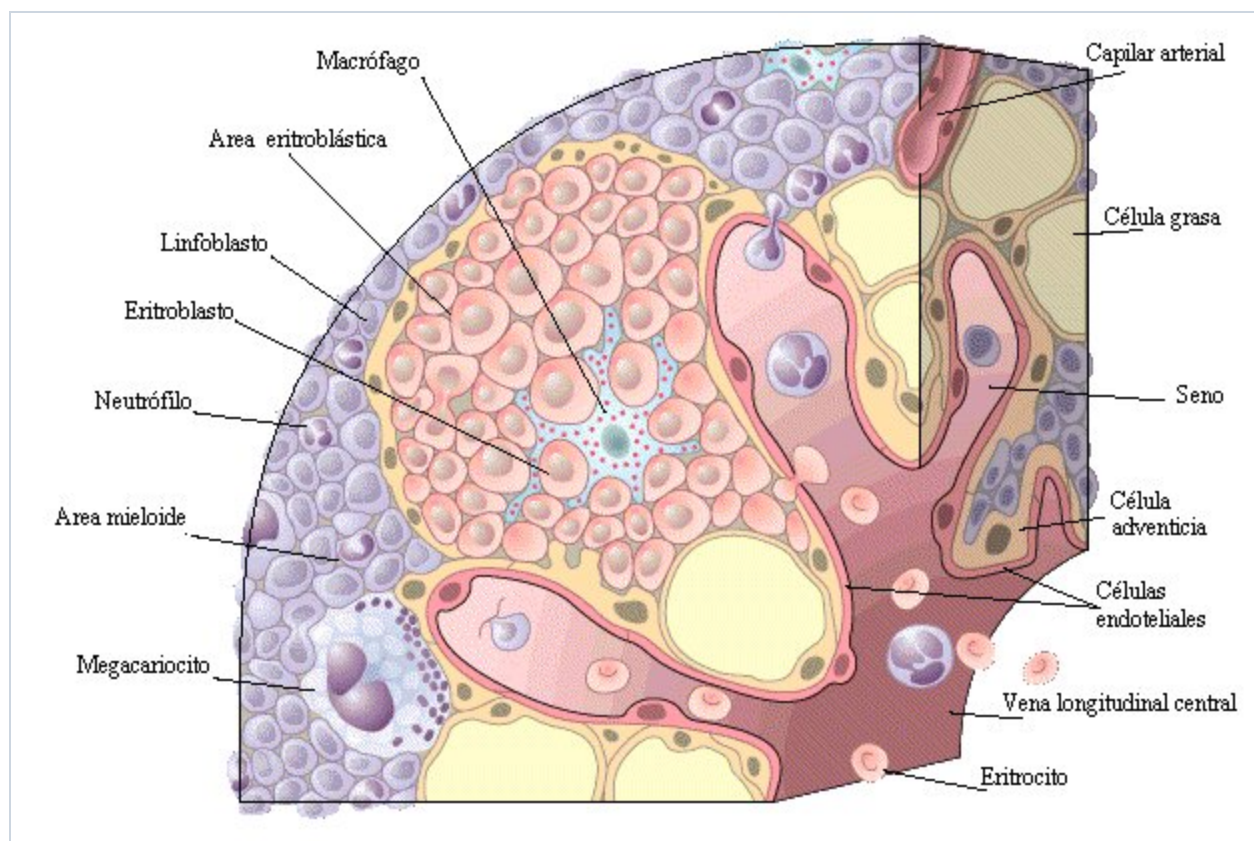


Figura 1 Estructura de la médula ósea Arquitectura de la médula ósea, que muestra varios tipos de células.

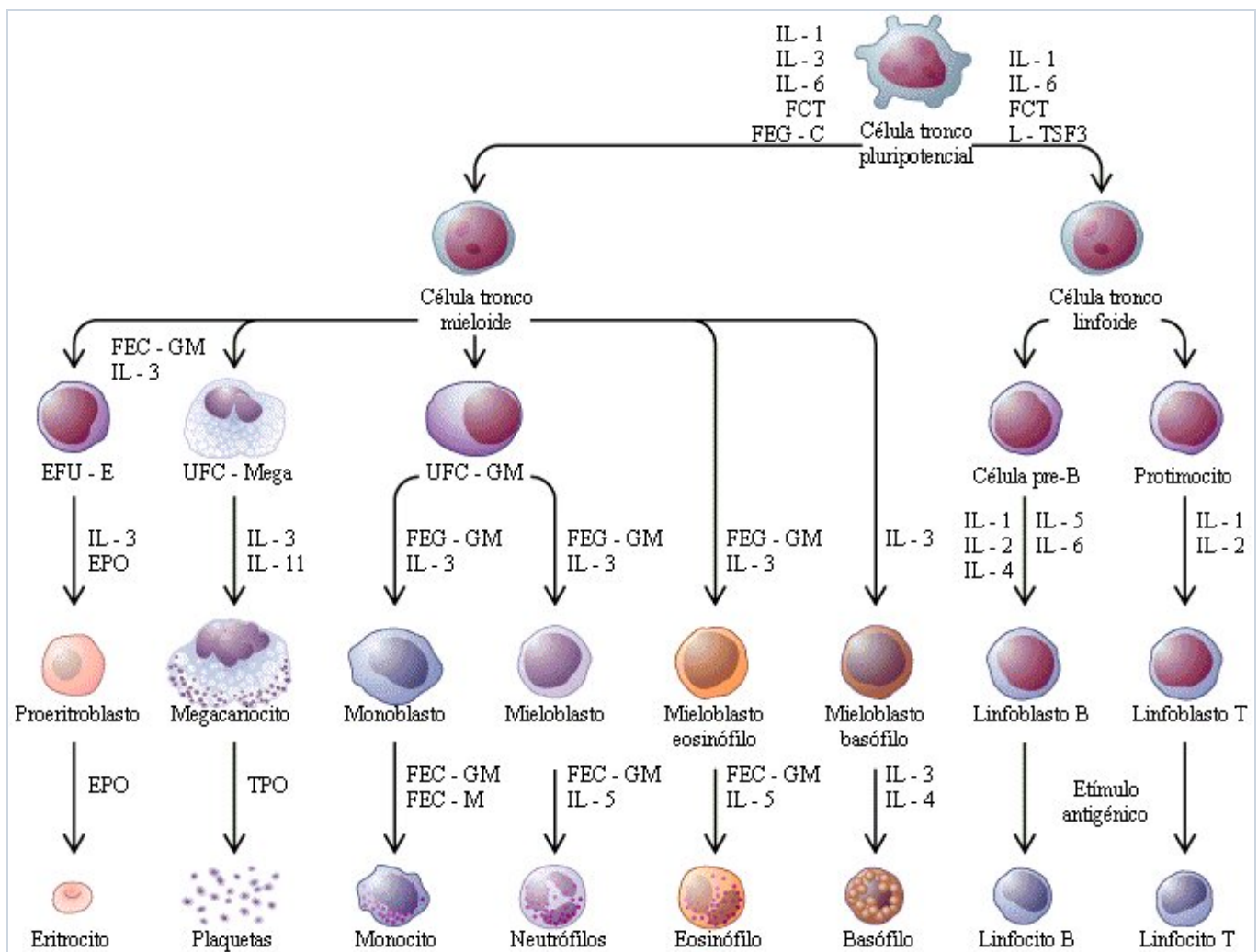


Figura 2 Patrones de desarrollo de las células sanguíneas Patrón de desarrollo de los diversos tipos de células sanguíneas en la médula ósea. (Abreviaturas: EFC-E: estallido formador de colonias eritroides, UFC-GM: unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos, UFC-mega: unidad formadora de colonias de megacariocitos, EPO: eritropoyetina, L-TSF3: ligando de tirosina cinasa semejante a fms 3, FEC-G: factor estimulador de colonias de granulocitos, FEC-GM: factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, IL: interleucina, FEC-M: factor estimulador de colonias de macrófagos, TPO: trombopoyetina, FCT: factor de células tronco)

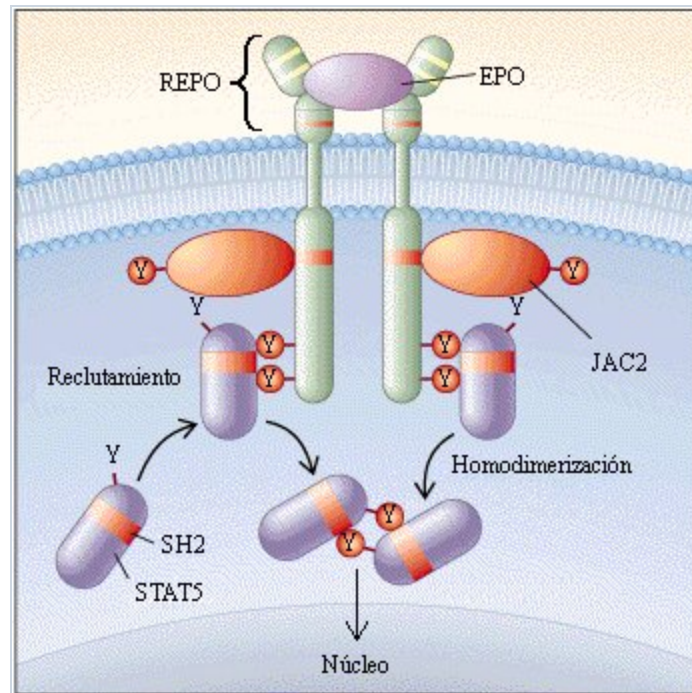


Figura 3 Mecanismos de proliferación celular Modelo de la forma como los factores de crecimiento hematopoyético interactúan con sus receptores para iniciar la proliferación celular. (Abreviaturas: EPO: eritropoyetina, JAK2: cinasa Janus 2, SH2: homología Src 2, STAT5: trasductor de señales y activador de transcripción 5)

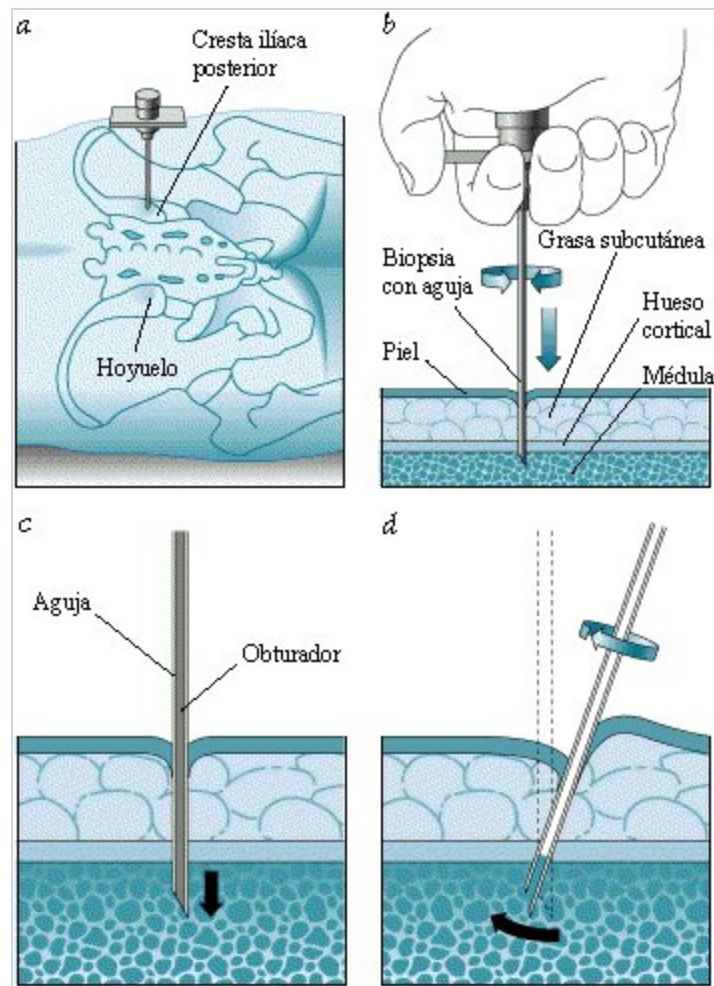


Figura 4 Aspirado y biopsia de la médula ósea (*a*) La cresta iliaca posterior es el sitio habitual de toma de la muestra. (*b*) La aguja se coloca a través de la piel dentro del espacio medular, (*c*) se aspira la muestra de médula, y (*d*) se retira con cuidado la muestra de biopsia.