INSTITUTO DE HEMATOPATOLOGÍA

Especialidad en Hematología Diagnóstica
por
Laboratorio

REQUISITOS

Y

PROGRAMA RESUMIDO

Tamaulipas Nº 131, Col. Cuajimalpa
Del. Cuajimalpa, México D.F . 05000
www.institutodehematopatologia.edu.mx
Acuerdo 2004426, 20/10/2004

Tels. (55) 58-12-25-62 58-12-46-57
58-11-80-69 58-1 1-80-14
Facsímil (55) 58-12-08-22
serviciosescolares@avlsociety.com

ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA DIAGNÓSTICA POR LABORATORIO

DATOS GENERALES

ESTA ES LA PRIMERA VEZ QUE SE OFRECE EN MÉXICO UNA ESPECIALIDAD DE NIVEL MÉDICO PARA QUÍMICOS CLÍNICOS, BIÓLOGOS, INGENIEROS BIOMÉDICOS, MÉDICOS VETERINARIOS Y, DESDE LUEGO, MÉDICOS GENERALES O CON OTRAS ESPECIALIDADES PREVIAS.

EL INSTITUTO DE HEMATOPATOLOGÍA, ATENDIENDO A LA NECESIDAD CRECIENTE DE ESPECIALISTAS EN LAS ÁREAS DE LABORATORIO, OFRECE ESTE CURSO QUE ES CONSIDERADO COMO UNO DE LOS DE MÁS ALTO NIVEL EN EL MUNDO, Y QUE SERÁ IMPARTIDO POR LOS HEMATÓLOGOS, ANATOMOPATÓLOGOS E INMUNÓLOGOS MÁS RECONOCIDOS DE MÉXICO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y EUROPA. EL PLAN DE ESTUDIOS DE LA ESPECIALIDAD SE ENCUENTRA INCORPORADO AL SISTEMA EDUCATIVO NACIONAL A TRAVÉS DEL RECONOCIMIENTO DE VALIDEZ OFICIAL DE ESTUDIOS DE LA SEP Y CUENTA CON EL RECONOCIMIENTO DE LA COMISIÓN INTERINSTITUCIONAL PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS PARA LA SALUD.

LA ESPECIALIDAD CONSTA DE 34 MÓDULOS (30 TEÓRICOS Y 4 DE PRÁCTICAS EN EL LABORATORIO) Y TIENE UNA DURACIÓN APROXIMADA DE 2 AÑOS Y MEDIO; SE TOMA UN MÓDULO MENSUAL, EN FIN DE SEMANA, CON LOS SIGUIENTES HORARIOS:
VIERNES DE 16:00 A 21:00 HRS.
SABADO DE 9:00 A 14:00 Y DE 16:00 A 21:00 HRS.
DOMINGO DE 9:00 A 14:00 HRS.

LAS PASANTÍAS DE LABORATORIO DURAN 2 SEMANAS EL PRIMER AÑO Y DOS SEMANAS EL SEGUNDO AÑO, EN FECHAS QUE LOS ALUMNOS ESCOGEN.

REQUISITOS

A) COPIA DEL TÍTULO PROFESIONAL
B) COPIA DE LA CÉDULA PROFESIONAL
C) ORIGINAL DEL ACTA DE NACIMIENTO
D) ORIGINAL CERTIFICADO DE CALIFICA CIONES (LICENCIATURA)
E) 3 FOTOGRAFÍAS TAMAÑO INFANTIL, A COLOR, RECIENTES
F) CURRÍCULUM RESUMIDO
G) CARTA PERSONAL EXPLICANDO LOS MOTIVOS POR LOS CUALES QUIERE IN GRESAR A LA ES PECIALIDAD (MÁXIMO 2 CUARTILLAS)
H) 1 CARTA DE RECOMENDACIÓN, UNA REALIZADA POR UN EXALUMNO DEL INSTITUTO DE HEMA TOPATOLOGÍA O POR UN MÉDICO DE RECONOCIDO PRESTIGIO ACADÉMICO; SI NO SE CONOCE A UN EXALUMNO LA SEGUNDA CARTA PUEDE SER DE OTRO MÉDICO
I) ENVIAR LOS DOCUMENTOS A LAS INSTACIONES DEL INSTITUTO (TAMAULIPAS 131COL. CUAJIMALPA MEXICO, D.F. C.P. 05000)

PROGRAMA MODULAR RESUMIDO
DE LA
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA DIAGNOSTICA

MH01
Hematopoyesis

Objetivos
El alumno será capaz de explicar el desarrollo embriológico normal de los sistemas hematopoyético y cardiovascular humanos, así como su interacción funcional, y reconocer histológicamente los diferentes órganos hematopoyéticos embrionarios y fetales.
El alumno será capaz de explicar los mecanismos generales de herencia, duplicación de DNA y síntesis proteica y de interpretar el código genético, y reconocerá ultraestructuralmente las características del núcleo, ribosomas y retículo endoplásmico rugoso.
El alumno reconocerá la estructura histológica normal de la médula ósea y será capaz de explicar la estructura y función de las células estromales y su relación con las células hematopoyéticas.
El alumno será capaz de reconocer y explicar, a nivel molecular, la morfología de los precursores eritrocíticos normales.

Parte teórica

1. El origen de las células hematopoyéticas
Conceptos básicos sobre el desarrollo embrionario:
Diferenciación y potencialidad.
Estructura, función y características de los gametos.
El proceso de la fecundación. Herencia nuclear y herencia mitocondrial.
Primeras divisiones celulares y formación de los blastómeros y la mórula.
Formación del blastocisto.
Formación del mesodermo extraembrionario.
Formación del embrión trilaminar y el saco vitelino.
Desarrollo embriológico de los órganos hematopoyéticos:
Estructura y función hematopoyética del saco vitelino. Formación de los islotes hemangioblásticos. Diferenciación a células endoteliales y células hematopoyéticas. Eritrocitos nucleados primitivos. Macrófagos. Marcadores inmunohistoquímicos de estas células. CD31, CD68, glicoforina.
Hematopoyesis en el mesodermo para-aórtico.
Estructura y función hematopoyética del hígado. Estructura de los sinusoides. Células endoteliales y células de Von Kupffer. Eritrocitos, granulocitos y megacariocitos en el hígado. Marcadores inmunohistoquímicos de estas células. Glicoforina, CD31, CD68, elastasa, mieloperoxidasa, CD61.
Características histológicas del proceso de osificación intramembranosa.
Características histológicas del proceso de osificación endocondral.
Maduración del hueso entretejido a hueso laminar. Sistemas de Havers.
Estructura histológica y vascularización del hueso. Componentes celulares. Matriz extracelular: proteoglicanos y proteínas fibrosas; colágena y otras proteínas extracelulares.
Morfología de los osteoblastos y osteoclastos en cortes histológicos y en frotis de aspirados de médula ósea.
Función hematopoyética de los osteoclastos; osteopetrosis y picnodisostosis como ejemplo de la función de los osteoclastos.
Células tronco hematopoyéticas y células progenitoras hematopoyéticas.
Modelos matemáticos y biológicos. La necesidad de células madre en el sistema hematopoyético. Experimentos de cultivo in vivo e in vitro. Experimentos con marcadores cromosómicos.
Concepto de célula madre. Autoreplicación . Reproducción asimétrica.
Células pluripotenciales, bipotenciales y comprometidas. CFClinfo, CFCGEMM, CFCe/mg, CFCn/m, CFCeo, CFCbas, CFCccebadas, CFCn, CFCm/mac, CFCcdendríticas.
Factores de crecimiento y citocinas importantes para la hematopoyesis.
Concepto de blasto.

Aspectos morfológicos de las células blásticas. Explicación molecular de la estructura del núcleo, nucleolo, cromatina y basofilia citoplásmica en las células blásticas.
Estructura de las proteínas. Relación entre la secuencia de aminoácidos y la estructura tridimensional; chaperonas. Relación de la estructura tridimensional con la función. Relación de la función proteica con la estructura y función celulares. Relación de la secuencia de aminoácidos con la secuencia de nucleótidos en el DNA.

Estructura del DNA. Bases nitrogenadas, desoxirribosa, nucleótidos. Apareamiento de las bases nitrogenadas.
Complementaridad y antiparalelismo de las cadenas de DNA. Extremos 5' y 3' de las moléculas de DNA.
Duplicación del DNA. DNA primasa, DNA polimerasa. Replicación asimétrica.
Cromosomas mitóticos. Centrómeros, telómeros, puntos de origen de replicación.
Mecanismo de la mitosis. Profase, anafase, metafase, telofase. Cariotipo.
Clasificación de los cromosomas. Nomenclatura de la clasificación cromosómica, brazos cortos y largos y bandas cromosómicas.
Cromatina. Estructura y función de las histonas. Nucleosomas. Eucromatina. Heterocromatina.
Estructura del núcleo. Envoltura nuclear. Poros nucleares.
Transcripción. RNA polimerasas tipos I, II y III.
RNA mensajero. Procesamiento del RNA. Código genético.
RNA de transferencia. Activación de los RNA de transferencia.
RNA ribosomal. Procesamiento del RNA ribosomal y formación de los ribosomas. Estructura y función del nucleolo. Ribosomas libres. Retículo endoplásmico rugoso. Síntesis proteica.

2. Estructura histológica de la médula ósea. Función
Relación entre la estructura histológica de la médula ósea y su función hematopoyética.
Estroma y producción de factores de crecimiento.
Estructura histológica y función de las células estromales:
Células adiposas. Fibroblastos reticulares. Células reticulares adventicias. Endotelio y sinusoides medulares.
Mecanismo de salida de células hematopoyéticas de la médula ósea a la sangre.
Otras células productoras del factores de crecimiento. Macrófagos. Linfocitos T.
Estroma extracelular. Colágena. Fibronectina. Hemonectina. Proteoglicanos.
Relaciones bioquímicas y anatómicas entre las células estromales con las células hematopoyéticas.
Adhesión celular. Integrinas. Selectinas. Adresinas. Inmunoglobulinas.
Conceptos básicos sobre factores de crecimiento.
La membrana plasmática. Ultraestructura y organización molecular.
Receptores de membrana para factores de crecimiento. Factores de transcripción. Principios de regulación genética en eucariontes.

3. Aspectos teóricos sobre las técnicas generales de estudio en hematología
Realización e interpretación de la biometría hemática. Tubo de Wintrobe. Cámara de Neubauer. Contadores automatizados. Histogramas.
Microscopía de luz. Campo claro. Campo oscuro. Contraste de fases. Contraste interferencial diferencial.
Frotis. Técnicas de Romanowsky. Wright. Giemsa. May-Grünwald.
Citoquímica no enzimática. Perls. PAShiff.
Citoquímica enzimática. Mieloperoxidasa. Fosfatasa alcalina. Fosfatasa ácida. Alfa naftil acetato esterasa. Alfa naftil butirato esterasa. Cloroacetato esterasa. Esterasas dobles.
Inmunocitoquímica e inmunofluorescencia.
Citometría y citofluorometría.

Cortes histológicos. Inclusión en parafina. Inclusión en plástico. Tinciones: HE, anilinas, citoquímica enzimática y no enzimática, inmunohistoquímica.

Técnica de microscopía electrónica de transmisión y microscopía electrónica de barrido.
Interpretación de micrografías electrónicas de transmisión y barrido.

4. Maduración de la serie roja normal
Características morfológicas de:
Proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo, eritroblasto ortocromático. Microscopía de luz. Microscopía electrónica.
Estructura de los islotes eritroblásticos.
Generalidades sobre síntesis de la hemoglobina.
Sideroblastos normales.
Mecanismo de la expulsión nuclear de los eritroblastos. Análisis ontogenético y filogenético de la importancia de eritrocitos anucleados en los mamíferos.
Estructura y función de los reticulocitos. Mecanismo de salida de los reticulocitos de la médula ósea.
Estructura y función de los eritrocitos maduros. Generalidades sobre esqueleto membranoso. Ensamble del esqueleto membranoso.
Microcirculación. Deformabilidad de los eritrocitos normales.

Parte práctica
Organización de un cariotipo normal.
Deducción de una secuencia de aminoácidos en una proteína a partir de la secuencia de DNA.

Trabajo independiente
Realización de un modelo tridimensional de la transcripción y de la síntesis proteica.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. 4th ed. Garland Science, 2002.
Albrecht R. Interference Reflection Microscopy. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2002.
Doxsey S. Re-evaluating centrosome function. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2001, 2: 688-698.
Francisand NJ, Kingston RE. Mechanisms of transcriptional memory. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2001, 2: 409-421.
Géminard C, Nault F, Johnstone RM, Vidal M. Characteristics of the Interaction between Hsc70 and the Transferrin Receptor in Exosomes Released during Reticulocyte Maturation. The Journal of Biological Chemistry. 2001, 276(13):9910-9916.
Godin I, Cumano A. The hare and the tortoise: an embryonic hematopoietic race. Nature Reviews Immunology. 2002, 2: 593-604.
Graf T. Differentiation plasticity of hematopoietic cells. Blood. 2002, 99(9):3089-3101
Jacobson K. Fluorescence Microscopy. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001.
Jamora C, Fuchs E. Intercellular adhesion, signalling and the cytoskeleton. Nature Cell Biology. 2002, 4: 101-108.
Lafontaine DLJ, Tollervey D. The function and synthesis of ribosomes. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2001, 2: 514-520.
Mari G. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. NEJM, 2000; 342(1):9-14.
Nigg EA. Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2001, 2:21-32.
Oldfield RJ. Differential Interference Contrast Light Microscopy. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001.
Oldfield RJ. Light Microscopy. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001.
Oldfield RJ. Light Microscopy- Brightfield and Darkfield Illumination. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2002.
Orkin SH. Diversification of haematopoietic stem cells to specific lineages. Nature Reviews Genetics. 2000,1: 57-64 .
Peter TC So. Two-photon fluorescence light microscopy. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2002.
Pollack G H. Cells, Gels and the Engines of Life. Ebner and Sons Publisher, 2001.

Reik W, Walter J. Genomic imprinting:parental influence on the genome. Nature Reviews Genetics. 2001, 2: 21-32.
Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. Nature Reviews Genetics. 2000,1: 11-19.
Sanderson JB. Phase contrast microscopy. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2002.
Stelzer EHK. Confocal microscopy. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001.

MH02
Embriología y anatomía del sistema cardiovascular. Clasificación General de las Anemias

Objetivos
El alumno será capaz de explicar la embriología, anatomía y fisiología del sistema cardiovascular humano.
El alumno comprenderá el concepto de anemia y conocerá sus manifestaciones clínicas.
El alumno aprenderá la fisiopatología de las anemias.
El alumno conocerá la clasificación morfológica de las anemias y su abordaje diagnóstico por laboratorio

Parte teórica

1. Anatomía y embriología del sistema cardiovascular
Anatomía normal del corazón humano. Aurículas, ventrículos, sistemas valvulares, grandes vasos. Pericardio, miocardio, endocardio. Principios de anatomía y fisiología del sistema de conducción cardiaco.
Desarrollo embriológico del corazón y su relación con la aparición de los sistemas hematopoyético y vascular.

2. Valores de la biometría hemática relevantes para el diagnóstico de anemias
Rangos normales de acuerdo a sexo y edad de: Hemoglobina, hematocrito, número de eritrocitos por mm3, volumen globular medio (VGM), hemoglobina globular media (HGM), concentración media de hemoglobina globular (CMHG). Obtención de estos valores en el laboratorio. Unidades en las que se expresan. Utilidad diagnóstica. Contadores automatizados. Interpretación de los histogramas de volumen y concentración de hemoglobina.

3. Concepto de anemia, clasificación morfológica y abordaje diagnóstico por laboratorio
Causas generales de anemia: disminución del número de eritrocitos y disminución de la cantidad de hemoglobina por eritrocito.
Manifestaciones clínicas de anemia. Fisiopatología. Consecuencias de la hipoxia tisular: disminución del consumo de oxígeno, disminución de la obtención energética, aumento del gasto cardiaco.

4. Las anemias microcíticas hipocrómicas
Conceptos generales sobre la síntesis de hemoglobina. Los componentes de la hemoglobina. Hierro, protoporfirina, globinas.
Patogenia general en las anemias microcíticas hipocrómicas: disminución de la síntesis de hemoglobina por los eritroblastos. Eritropoyesis microeritroblástica.
El concepto de microcitosis. Errores frecuentes en el concepto de microcitosis. Volumen de los eritrocitos vs diámetro. Análisis tridimensional de los leptocitos y esferocitos. Reconstrucciones tridimensionales por computadora y estudios con microscopía electrónica de barrido.

El concepto de hipocromia. La relación volumen / hemoglobina. Errores frecuentes en el concepto de hipocromia. Hemoglobina globular vs concentración de hemoglobina globular.
Generalidades sobre anemia sideropénica y anemia de los padecimientos crónicos.
Hierro y generalidades sobre los mecanismos de su entrada al eritroblasto. Receptores para transferrina. DMT-1. HFE. Bomba de protones endosómica. Transporte al interior de las mitocondrias.
Conceptos generales sobre la anemia sideropénica. Reservas de hierro en el organismo: macrófagos y hepatocitos. Etiología. Defectos en la dieta, absorción y transporte. Pérdidas aumentadas. Incremento en las necesidades.

Morfología en la sangre y la médula ósea.
La importancia del hierro en otras proteínas: mioglobina, citocromos, aconitasa y ferroquelatasa. Hierro, ribonucléotido reductasa, síntesis de DNA y duplicación celular. Alteraciones de estas proteínas en las deficiencias de hierro graves.

Metabolismo anormal del hierro en las anemias de los padecimientos crónicos. Secuestro de hierro en los macrófagos y hepatocitos.
Morfología en la sangre y en la médula ósea.
Generalidades sobre anemias sideroblásticas.
Los sideroblastos normales. Conceptos generales sobre ferritina citoplásmica. Los siderosomas normales.
Estructura y generalidades sobre la función de las mitocondrias. Membrana externa, membrana interna, crestas mitocondriales, matriz mitocondrial. Ciclo de Krebs, oxidación de los ácidos grasos, Cadena de transporte electrónico y fosforilación oxidativa.
Generalidades sobre la síntesis de HEME. Sintetasa de ácido delta amino levulínico y piridoxina. Otras enzimas.
Patogenia de la formación de sideroblastos patológicos. Acumulación de hierro intramitocondrial. Ultraestructura de los sideroblastos patológicos. Eritropoyesis ineficaz.
Formación de cuerpos de Pappenheimer. Morfología, citoquímica y ultraestructura de los cuerpos de Pappenheimer.
Generalidades sobre talasemias.
Generalidades sobre la síntesis de las cadenas globínicas.
El cluster de genes de globinas en el cromosoma 16.
Los genes de las cadenas a y z.
El cluster de genes de globinas en el cromosoma 11.
Los genes de las cadenas b, d, gG, gA y e.
Patogenia general en las talasemias. Deficiente síntesis de cadenas globínicas. Acumulación de cadenas alfa o beta excedentes. Precipitados de cadenas excedentes. Hemólisis y eritropoyesis ineficaz.
La ultraestructura de los sinusoides de la médula ósea y el mecanismo de salida a la sangre de eritrocitos normales y con precipitados de cadenas globínicas: eritropoyesis ineficaz. Mecanismo molecular de la formación de poros en el citoplasma de las células endoteliales de los sinusoides medulares.
La estructura histológica del bazo. Los cordones medulares y los sinusoides. Macrófagos, células fibroblásticas reticulares, células endoteliales sinusoidales y fibras reticulares / membrana basal de los sinusoides.
Técnicas inmunohistoquímicas para reconocer las estructuras anteriores: CD68, bcl2, colágena tipo IV.
El mecanismo de paso al interior de los sinusoides de los eritrocitos normales y con precipitados de cadenas globínicas: hemólisis.
Morfología en la sangre de las formas graves de talasemia: beta talasemia mayor e intermedia.
Mecanismos patogénicos en las talasemias menores. Disminución de la síntesis de cadenas globínicas. Cadenas excedentes de globinas. Volumen globular, hemoglobina globular y concentración de hemoglobina globular en las talasemias menores.
Los problemas y errores frecuentes de diagnóstico en las talasemias menores.

5. Las anemias normocíticas normocrómicas
Mecanismos generales de producción: disminución en la producción de eritrocitos y aumento en la destrucción (hemólisis patológica).
Generalidades sobre anemias hemolíticas.
Conceptos generales sobre anemia hemolítica y hemólisis compensada
Aumento de eritropoyesis secundaria a la hemólisis. Reticulocitosis y reticulocitos de stress. Falsa macrocitosis.
Algunos ejemplos de anemias hemolíticas hereditarias y generalidades sobre sus mecanismos patogénicos:
Anemia de células falciformes. Patología molecular y polimerización de la hemoglobina S. Morfología y ultraestructura de los drepanocitos.
Eliptocitosis hereditarias. Defectos de unión en el esqueleto membranoso en las formas heterocigotas y homocigotas de la enfermedad.
Esferocitosis hereditarias. Patogenia general de las diferentes formas: disminución de la superficie de membrana por pérdida de vesículas lipídicas. Algunos ejemplos de defectos moleculares: deficiencia de ankirina, deficiencia de proteína de la banda 3. Morfología y ultraestructura de los esferocitos.
Estomatocitosis hereditaria. Mecanismo patogénico en la deficiencia de estomatina. Hiperhidratación de los eritrocitos. Macrocitosis e hipocromia.

Eliptocitosis del Sudeste de Asia. Deleción en la proteína de la banda 3, defectos del esqueleto membranoso e hiperhidratación celular. Morfología y ultraestructura de los eliptocitos estomatocíticos.
Generalidades sobre anemias por deficiente producción de eritrocitos.
La producción normal de los eritrocitos. Células tronco hematopoyéticas. Células formadoras de colonias eritrocíticas. Eritroblastos. Eritropoyetina. Estroma medular.
Ejemplos de defectos en los mecanismos de producción normal de los eritrocitos:
Defectos en la maduración de las células tronco hematopoyéticas: Hipoplasia medular. Ejemplo: morfología de la médula ósea en la aplasia medular adquirida.
Defectos en la maduración de las células formadoras de colonias eritrocíticas: aplasia pura de serie roja. Ejemplo: morfología de la médula ósea en la aplasia pura de serie roja asociada a expansión de linfocitos grandes granulares T.
Defectos en la maduración de los eritroblastos: Anemias diseritropoyéticas congénitas y adquiridas. Ejemplo: morfología de la médula ósea en la anemia diseritropoyética congénita tipo II y en la mielodisplasia tipo I.
Defectos en la producción de eritropoyetina: Insuficiencia renal crónica.
Ejemplo: morfología de los eritrocitos en la sangre; mecanismo de formación de equinocitos.
Defectos en el estroma medular: Mieloptisis.
Ejemplo: morfología de la médula ósea en neoplasias malignas metastásicas y en osteopetrosis congénita.

6. Las anemias macrocíticas
Las anemias falsas macrocíticas.
Las anemias verdaderas macrocíticas. Patogenia. Disminución en la síntesis de DNA con conservación de la síntesis proteica.
Papel del ácido fólico y de la vitamina B12 en la síntesis de DNA.
Conceptos generales sobre las anemias megaloblásticas.

Parte práctica
Interpretación de biometría hemáticas e histogramas en diversos tipos morfológicos de anemia.

Trabajo independiente
Realización de un cuadro sinóptico que explique los valores de la biometría, histogramas y morfología útiles para la clasificación general de las anemias y descripción de ejemplos de cada uno de los tipos generales.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Carrillo-Farga J. El Atlas de Hematología en Video. Cybercell ed., 1997.
Harvey RP, Rosenthal N. Heart Development. Academic Press, 1999.
Lichtman MA, Spivak JL, Boxer LA, Shattil SJ, Hendersoon ES (eds). Hematology. Landmark Papers of the Twentieth Century. 1st edition. Academic Press, 2000.
Little CD, Mironov V, Sage EH: Vascular Morphogenesis: In Vivo, In Vitro, In Mente. Birkhäuser, 1998.
Moore KL, Persaud TVN, Shiota K. Color Atlas of Clinical Embriology. Saunders, 2000.
Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics. 2nd edition. Wiley-Liss, 2001.

MH03
Las Anemias Hipocrómicas

Objetivos
El alumno conocerá a fondo los diferentes aspectos de la síntesis de hemoglobina y su importancia en el desarrollo de enfermedades. Además conocerá a fondo la estructura y función de la hemoglobina.
El alumno comprenderá los conceptos de hipocromía y microcitosis a nivel molecular, a nivel de valores de laboratorio y los cambios que produce en la morfología de los eritrocitos.

El alumno conocerá y será capaz de diagnosticar y diferenciar los tipos de anemias microcíticas hipocrómicas. Además será capaz de explicar su etiología a diferentes niveles.
El alumno conocerá el metabolismo del hierro y sus principales alteraciones.

Parte teórica

1. Conceptos generales sobre la síntesis, estructura y función de la hemoglobina
Estructura molecular de la hemoglobina.
Componentes de la hemoglobina.
Hierro.
Distribución de hierro en el organismo.
Absorción de hierro. Agentes quelantes débiles y fuertes. El papel del jugo gástrico en la producción de quelantes débiles y en la modificación del pH. Histología de la mucosa gástrica. Mucinas intestinales como quelantes débiles. Estructura histológica de la mucosa intestinal. Criptas intestinales. Generación de las células epiteliales absortivas y su relación con la absorción de hierro. Ultraestructura de las células intestinales absortivas.
Mecanismos moleculares de la absorción intestinal. Absorción de hierro ferroso. DMT-1 y regulación de su traducción. Estructura de los RNAm de proteínas con síntesis regulada por hierro. Elementos responsivos a hierro y proteínas reguladas por hierro (IREs, IRPs). Reductasa férrica de membrana. Estructura de la membrana plasmática basal de las células absortivas. Hefestina y ferroportina. Regulación de la traducción de ferroportina. HFE y receptores de transferrina en la membrana plasmática basal de las células absortivas: función como sensores de hierro y regulación de la traducción de los RNAm para DMT-1 y Ferroportina.
Ejemplos de deficiencias hereditarias humanas o en modelos animales de DMT-1, Hefestina, HFE y Ferroportina.
Absorción de hierro férrico. b3 integrinas de membrana. Endocitosis. Estructura y función de los endosomas tempranos y tardíos. Complejo de b3 integrina. movilferrina y flavomono-oxigenasa.
Absorción del grupo HEME. HEME oxigenasa.
Transporte de hierro al plasma. Ceruloplasmina, hemopexina y transferrina.
Transporte de hierro a los tejidos. Transferrina. Estructura molecular. Cambios moleculares en el estado de apotransferrina, transferrina monoférrica y transferrina diférrica.
Absorción de hierro en los eritroblastos y otras células. Receptores de transferrina 1 y 2. Estructura de los endosomas tempranos. Papel del DMT-1, reductasa férrica y bomba de protones en la absorción del hierro. Posibles mecanismos de transporte al interior de las mitocondrias.
El hierro intracelular. Mecanismos de almacenaje. Ferritina y hemosiderina, Estructura molecular de las ferritinas L y H. Movilización de hierro desde las reservas.
Protoporfirina. Síntesis del grupo HEME. Estructura tetrapirrólica. Fases intramitocondriales. Fases citoplásmicas.
Síntesis de globinas. Transcripción y traducción. Factores de iniciación.
Función de la hemoglobina
Cambios estructurales de la oxi y deoxihemoglobina. Afinidad de la hemoglobina por el óxígeno. Efecto Bohr. Curva de disociación del oxígeno. Factores que afectan la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. 2-3-difosfoglicerato.
Metahemoglobina, carboxihemoglobina.

2. Patogenia general de las anemias microcíticas hipocrómicas
Síntesis deficiente de hemoglobina por los eritroblastos. Eritropoyesis microeritroblástica.

3. El concepto de microcitosis
El concepto de microcitosis. Errores frecuentes en el concepto de microcitosis. Volumen de los eritrocitos vs diámetro. Análisis tridimensional de los leptocitos y esferocitos. Reconstrucciones tridimensionales por computadora y estudios con microscopía electrónica de barrido.

4. El concepto de hipocromia

La relación volumen/hemoglobina. Errores frecuentes en el concepto de hipocromia. Hemoglobina globular vs concentración de hemoglobina globular.

5. Anemia sideropénica y anemia de los padecimientos crónicos
Generalidades. La importancia del hierro en otras proteínas aparte de la hemoglobina: mioglobina, citocromos, aconitasa y ferroquelatasa. Ribonucléotido reductasa, síntesis de DNA y duplicación celular. Glutatión peroxidasa y mecanismos antioxidantes. Alteraciones de estas proteínas en las deficiencias de hierro graves y suparticipación en la patogenia de la enfermedad.
Anemia sideropénica
Deficiencia de hierro. Distribución del hierro en el organismo: Hemoglobina. Mioglobina. Citocromos y otras enzimas. Hierro de reserva. Hierro de transporte.
Necesidades diarias de hierro según la edad y el sexo. Pérdidas normales diarias.
Etiología.
Deficiencias dietéticas. Contenido de hierro en los alimentos. Disponibilidad de hierro para la absorción. Efecto de los quelantes débiles fuertes en la absorción de hierro.
Deficiencias en la absorción. Aclorhidria. Gastrectomía. Síndromes de malabsorción. Enfermedad celíaca. Deficiencias hereditarias de DMT-1 y Hefestina.
Deficiencias en el transporte. Atransferrinemia congénita. Acerulopalsminemia congénita.
Pérdidas aumentadas, Sangrado gastrointestinal. Hemorroides. Ingesta de salicilatos. Ulcera péptica. Hernia hiatal. Diverticulitis. Neoplasias. Colitis ulcerativa. Uncinariasis. Alergia a la leche en niños. Esquistosomiasis. Tricocefalosis. Excesivo flujo menstrual. Donación repetida de sangre. Hemoglobinuria. Sangrado auto inducido. Hemosiderosis pulmonar idiopática. Síndrome de Goodspasture. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Enfermedades de la hemostasia. Insuficiencia renal crónica con hemodiálisis. Anemia de los corredores.
Varios. Síndrome de Shaidi-Nathan-Diamond. Anemia familiar microcítica con mala absorción y metabolismo anormal del hierro. Anticuerpos para receptores de transferrina. Administración de galio. Intoxicación por aluminio
Requerimientos aumentados. Infancia. Embarazo. Lactancia.
Diagnóstico.
Diferentes etapas de la deficiencia de hierro: prelatente, latente. anemia ferropénica.
Valores en la biometría hemática. Histogramas característicos de volumen y concentración de hemoglobina. Cambios en los histogramas en las diferentes etapas de la anemia ferropénica.
Morfología de los frotis sanguíneos y explicación molecular de cada alteración. Microcitosis, hipocromia, basofilia difusa y codocitos: deficiente síntesis de protoporfirina y globinas en la deficiencia de hierro. Defectos de transporte de ALA sintetasa a las mitocondrias. Defectos de iniciación de la traducción de globinas por deficiencia de HEME. Eliptocitos: defectos adquiridos en el esqueleto membranoso en la deficiencia de hierro. Poiquilocitos: defectos adquiridos en los mecanismos antioxidantes. Deficiencia adquirida de glutatión peroxidasa en la deficiencia de hierro. Punteado basófilo: defectos adquiridos en la pirimidina-5-nucleotidasa en la deficiencia de hierro grave.
Morfología en la médula ósea. Eritropoyesis microeritroblástica. Tinción de Perls para hierro no hémico en la médula ósea normal y en la deficiencia de hierro.
Diagnóstico de deficiencia de hierro por determinaciones químicas. Concentración sérica de hierro, capacidad total de fijación de transferrina, índice de saturación de transferrina, ferritina, receptores de transferrina libres.
Diagnóstico diferencial. Talasemias, hemoglobinopatías. Anemias sideroblásticas. Intoxicación por plomo. Complicaciones por la administración de hierro en estas enfermedades.
Anemia de los padecimientos crónicos
Metabolismo anormal del hierro en las anemias de los padecimientos crónicos. Secuestro de hierro en los macrófagos y hepatocitos. Defectos en la producción de eritropoyetina.
Morfología en la sangre y en la médula ósea. Determinaciones útiles en el establecimiento del diagnóstico diferencial con la deficiencia de hierro: Indice de saturación de transferrina. Ferritina. Hemosiderina en la médula ósea.

6. Anemias sideroblásticas

Los sideroblastos normales. Conceptos generales sobre ferritina citoplásmica. Los siderosomas normales. Estructura y función mitocondriales. Membrana externa, membrana interna, crestas mitocondriales, matriz mitocondrial. Ciclo de Krebs, oxidación de los ácidos grasos, Cadena de transporte electrónico y fosforilación oxidativa.
Síntesis de HEME. Mecanismos de transporte de las enzimas al interior de las mitocondrias. Sintetasa de ácido delta-amino levulínico. Deshidratasa de ALA. Desaminasa de porfobilinógeno. Sintetasa de uroporfirinógeno III. Decarboxilasa de uroporfirinógeno III. Oxidasa de coproporfirinógeno. Oxidasa de protoporfirinógeno. HEME sintetasa.
Patogenia de la formación de sideroblastos patológicos. Deficiencias enzimáticas. Deficiencia de B6. Acumulación de hierro intramitocondrial. Ultraestructura de los sideroblastos patológicos. Eritropoyesis ineficaz.

Anemias sideroblásticas hereditarias.
Anemias sideroblásticas por alteraciones en el genoma mitocondrial.
Anemias sideroblásticas adquiridas secundarias. Intoxicación por plomo, alcohol, cloramfenicol, isoniacida, cicloserina y pirazinamida.
Anemia sideroblástica “primaria” (mielodisplásica).
Diagnóstico.
Biometría hemática en las diferentes formas de anemia sideroblástica. La importancia de los histogramas de volumen y concentración de hemoglobina en el diagnóstico de las formas hereditarias y adquiridas.
Análisis de los frotis sanguíneos en las anemias sideroblásticas: microcitosis, hipocromia, poblaciones dobles de eritrocitos, cuerpos de Pappenheimer.
Formación de cuerpos de Pappenheimer. Morfología, citoquímica y ultraestructura de los cuerpos de Pappenheimer.
La médula ósea en las anemias sideroblásticas. Sideroblastos patológicos (“en anillo”).
Determinaciones de hierro, capacidad total de fijación, índice de saturación y ferritina en las anemias sifderoblásticas. Diagnóstico diferencial con otras anemias microcíticas.

7. Porfirias
Historia de las porfirias
Etiología y patogenia. Síntesis del grupo HEME.
Clasificación de las porfirias
Manifestaciones clínicas. Neuropsiquiátricas. Cutáneas. Hematológicas. Detección de las crisis agudas.
Fisiopatología y defectos enzimáticos.
Porfiria eritropoyética. Sintetasa de uroporfirinógeno III.
Protoporfiria eritropoyética. Deficiencia de ferroquelatasa.
Porfiria por deficiencia de la deshidratasa de ácido 5-aminolevulínico.
Porfiria aguda intermitente. Deficiencia de desaminasa del ácido 5-aminolevulínico.

Coproporfiria hereditaria. Deficiencia de oxidasa de coproporfirinógeno.
Porfiria variegata. Deficiencia de oxidasa de protoporfirinógeno.
Porfiria cutánea tarda. Deficiencia de decarboxilasa de uroporfirinógeno.

8. Hemocromatosis
Hemocromatosis hereditaria
Etiología y patogenia. Acumulación de hierro en tejidos. Actividad defectuosa de HFE. La importancia del HFE en las células intestinales absortivas y la función de éstas como sensores de la cantidad de hierro en el organismo.

Hemocromatosis hereditarias por alteraciones en otras proteínas: Ferroportina. Receptor de transferrina II.

Diagnóstico.
Manifestaciones clínicas. Determinaciones de hierro, capacidad total de fijación, índice de saturación y ferritina.
Patología hepática, pancreática, cardiovascular y endócrina en las hemocromatosis hereditarias.
Diagnóstico diferencial
Hemocromatosis secundarias
Anemias sideroblásticas crónicas severas. Talasemias severas. Siderosis Bantú. Anemias diseritropoyéticas congénitas. Anemias hemolíticas hereditarias.

Parte práctica

Interpretación de biometrías, histogramas y frotis de casos de anemia ferropénica en distintas etapas.
Interpretación de biometrías, histogramas y frotis de sangre y médula ósea de casos de anemias sideroblásticas hereditarias y adquiridas.

Trabajo independiente
Realización de un esquema que explique, a nivel molecular, todas las alteraciones morfológicas encontradas en los frotis de sangre y de médula ósea en casos de anemia sideropénica.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía

Andrew NC. Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. Nature Reviews Genetics. 2000. 1: 208-217.
Bekri S, Kispal G, Lange H, et.al. Human ABC7 transporter: gene structure and mutation causing X-linked sideroblastic anemia with ataxia with disruption of cytosolic iron-sulfur protein maturation. Blood, 2000, 96(9):3256-3264.
Bridges KR. Sideroblastic Anaemias. British Journal of Haematology. 2002, 116: 733-743.
Cazzola M, May A, Bergamaschi G, et.al. Familial-skewed X-chromosome inactivation as a predisposing factor for late-onset X-linked sideroblastic anemia in carrier females. Blood, 2000, 96(13):4363-4365.

Cotter PD, Liping AM, Al-Sabah AI, et.al. Four New Mutations in the Erythroid-Specific 5-Aminolevulinate Synthase (ALAS2) Gene Causing X-Linked Sideroblastic Anemia: Increased Pyridoxine Responsiveness After Removal of Iron Overload by Phlebotomy and Coinheritance of Hereditary Hemochromatosis . Blood, 1999, 5:1757-1769.
Fleming RE, Sly WS. Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. Annu.Rev.Physiol. 2002, 64:663-680.
Fuchs H, Gebner R. Iodination significantly influences the binding of human transferrin to the transferrin receptor. Biochimica et Biophysica Acta. 2002, 1570:19-26.
Lange H, Kispal G, Lill R. Mechanism of iron transport to the site of Heme synthesis inside yeast mitochondria. The Journal of Biological Chemistry. 1999, 274(27):18989-18996.
Pfanner N, Geisslere A. Versatility of the mitochondrial protein import machinery. Nature Reviews Mollecular Cell Biology. 2001. 2: 339-349.
Rolfs A, Nonkovsky HL, Hohlroser JG, et.al. Intestinal expression of genes involved in iron absorption in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 282: G598-G607
Testa U. Recent developments in the understanding of iron metabolism. The Hematology Journal. 2002, 3:63-89.

Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 509-540.
Thunell S, Harper P, Brock A, Petersen NE. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. II. Diagnosis and monitoring in the acute porphyrias. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 541-560.

Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. Blood. 2002, 99(10):3505-3516.
Umbreit JN, Conrad ME, Hainsworth LN, Simovich M. The ferrireductase paraferritin contains divalent metal trasnporter as well as mobilferrin. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. , 2002. 282: G534-G539.
Wood RJ. The “anemic” enterocyte in hereditary hemochromatosis: molecular insights into the control of intestinal iron absorption. Nutrition Reviews. 2002, 60(5):144-148.

MH04
Las Talasemias

Objetivos
El alumno conocerá las bases moleculares de la síntesis de las globinas y así será capaz de comprender la patogenia de las talasemias.
El alumno será capaz de distinguir las diversas formas de talasemias por medio de estudios de laboratorio.
El alumno comprenderá los mecanismos hereditarios moleculares complejos de las talasemias y la correlación genotipo-fenotipo de estas enfermedades.
El alumno comprenderá los conceptos de hemólisis y de eritropoyesis ineficaz .

Parte teórica

1. Bases moleculares de las talasemias
Clasificación de las talasemias.
Generalidades sobre la síntesis de las cadenas globínicas.
Bases moleculares de las alfa-talasemias. El cluster de genes de alfa-globinas en el cromosoma 16. Los genes de las cadenas a y z.
Bases moleculares de las beta-talasemias. El cluster de genes de beta-globinas en el cromosoma 11. Los genes de las cadenas b, d, gG, gA y e.
Diversidad fenotípica de las talasemias. Mecanismos responsables de las diversidad fenotípica. Formas heterocigotas y homocigotas. Heterogeneidad de los defectos moleculares.
Defectos moleculares en las beta talasemias. Genes “Beta0” y “Beta+”. Defectos en el promotor, splicing, intrones, codones de terminación prematuros, desplazamientos de bases, deleciones y otros.
Defectos moleculares en las alfa talasemias. Deleciones. Hemoglobina Constant-Spring.
Variación fenotípica debido a co-selección genética. Plasmodium falciparum

2. Patogenia de las talasemias
Deficiente síntesis de cadenas globínicas.
Microcitosis, hipocromia, leptocitos y codocitos.
Acumulación de cadenas alfa o beta excedentes. Precipitados de cadenas excedentes.
Eritropoyesis ineficaz y hemólisis.
La ultraestructura de los sinusoides de la médula ósea y el mecanismo de salida a la sangre de eritrocitos normales y con precipitados de cadenas globínicas. Mecanismo molecular de la formación de poros en el citoplasma de las células endoteliales de los sinusoides medulares. Eritropoyesis ineficaz y formación de poiquilocitos.

La estructura histológica del bazo. Los cordones medulares y los sinusoides. Macrófagos, células fibroblásticas reticulares, células endoteliales sinusoidales y fibras reticulares/membrana basal de los sinusoides. Técnicas inmunohistoquímicas para reconocer las estructuras anteriores: CD68, bcl2, colágena tipo IV. Mecanismo de hemólisis y formación de poiquilocitos talasémicos.

3. Complicaciones de las talasemias
Depósito de hierro en los tejidos y sus consecuencias. Diagnóstico de sobrecarga de hierro.
Alteraciones óseas. Receptor de vitamina D.

4. Diagnóstico de las beta, beta-delta y épsilon-gamma-delta-beta talasemias
Formas mayores e intermedias: Biometría hemática. Histogramas. Frotis de sangre periférica. Electroforesis de hemoglobina. Niveles de hierro.
Talasemias menores. Biometría hemática. Histogramas. Frotis de sangre periférica. Electroforesis de hemoglobina. Determinación de hemoglobina A2 y fetal.
Los problemas y errores frecuentes de diagnóstico en las talasemias menores.
Hemoglobinopatías talasémicas: Hemoglobinas Lepore. Hemoglobinopatía E.

5. Alfa talasemias
Hydrops fetalis con 100% de hemoglobina Bart.
Enfermedad por hemoglobina H.
Alfa talasemias mínima y menor.

6. Talasemias en México

Parte práctica
Interpretación de biometrías e histogramas en diversos tipos de talasemias menores.

Interpretación de electroforesis de hemoglobina, cromatografía de hemoglobina A2, inmunodifusión de hemoglobina fetal e imágenes de hemoglobina H por tinción citoquímica, en diversas formas de talasemia menor.

Trabajo independiente
Realización del árbol genético de un paciente con enfermedad por hemoglobina H.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U: Williams Hematology 6th ed. McGraw-Hill, 2001.
Chui DKH, Fuchraoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. Blood, 2003, 101(3):791-800.
Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemias. Blood. 2002, 99(1):36-43
Olivieri NF. The b-Thalassemias. NEJM, 1999, 341(2):99-109.
Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: Lessons from the thalassaemias. Nature Reviews Genetics 2000. 2: 245-255.

MH05
Las Anemias Hemolíticas I

Objetivos
El alumno conocerá los mecanismos generales de producción de las anemias normocíticas normocrómicas, y dentro de éstas las anemias hemolíticas.
El alumno conocerá los diversos mecanismos de hemólisis extravascular e intravascular y explicará el destino de los diferentes productos de la hemoglobina.
El alumno conocerá las manifestaciones clínicas y alteraciones detectables en la sangre que ocurren en las anemias hemolíticas.
El alumno obtendrá un conocimiento detallado de la morfología general observada en los frotis de pacientes con anemias hemolíticas, explicándola a nivel molecular.
El alumno conocerá en detalle clínico y morfológico las eliptocitosis hereditarias y la eliptocitosis del Sudeste de Asia.

Parte teórica
1. Las anemias normocíticas normocrómicas
Mecanismos generales de producción: disminución en la producción de eritrocitos (Módulo 8) y aumento en la destrucción (hemólisis patológica).

2. Las anemias hemolíticas. Generalidades
Vida media de los eritrocitos y factores que la determinan.
Conceptos generales sobre anemia hemolítica y hemólisis compensada.
Aumento de eritropoyesis secundaria a la hemólisis. Reticulocitosis y reticulocitos de estrés. Basofilia difusa. Cuerpos de Howell-Jolly. Falsa macrocitosis. Eritropoyesis extramedular.
Anemias hemolíticas hereditarias y adquiridas. Hemólisis patológica por alteraciones intracorpusculares y extracorpusculares.
Consecuencias del aumento de catabolismo de la hemoglobina.
Hemólisis intravascular y extravascular. Metabolismo de la bilirrubina y urobilinógeno. Metabolismo de haptoglobina y hemopexina. Hemoglobinemia. Hemoglobinuria. Hemosiderinuria.

3. Anemias hemolíticas hereditarias
Mecanismos patogénicos generales de las anemias hemolíticas hereditarias
Defectos de la membrana y del esqueleto membranoso (módulos 5 y 6)

Defectos hereditarios de la hemoglobina (Módulo 6 y 7).
Defectos hereditarios en las enzimas eritrocíticas (Módulo 7).
Defectos en el metabolismo de las porfirinas (Módulo 3).

4. Anemias hemolíticas por defectos de la membrana y del esqueleto membranoso
Membrana celular del eritrocito.
Composición de la membrana del eritrocito.
Estructura y función de las proteínas de membrana y del esqueleto membranoso. Banda 3. Glicoforinas. Espectrinas alfa y beta. Anquirina. Proteína 4.1. Actina. Tropomiosina. Tropomodulina. Dematina.
Características de la membrana del eritrocito. Deformabilidad. Estabilidad. Permeabilidad. Transporte iónico. Envejecimiento.

5. Las eliptocitosis hereditarias
Etiología y patogenia. Defectos “horizontales” en la unión en el esqueleto membranoso. Determinantes moleculares de la severidad clínica. Formas heterocigotas y homocigotas.
Patogenia de la formación de eliptocitos y poiquilocitos y mecanismos de hemólisis. Morfología en frotis sanguíneos.
Algunos ejemplos de defectos moleculares: alfas espectrina Corbeil, Saint Louis y Pont de Sôr.
Alfa espectrina LELY y su interacción con otras alfa espectrinas eliptogénicas. Defectos de tipo “talasémico” en alfa espectrinas. Piropoquilocitosis hereditaria.
Beta espectrinas Cagliari y Nagoya.
Eliptocitosis del Sudeste de Asia. Deleción parcial en el gen de la proteína de la banda 3, defectos del esqueleto membranoso e hiperhidratación celular. Morfología y ultraestructura de los eliptocitos estomatocíticos. Histogramas característicos de la eliptocitosis del Sudeste de Asia.

6. Eliptocitosis y eliptocitosis del Sudeste de Asia en México

Parte práctica
Realización de un árbol genético, con los defectos moleculares específicos, en un caso de “piropoiquilocitosis hereditaria”.
Realización de un árbol genético en una familia con heterocigosidad para un defecto eliptogénico de alfa espectrina y con alfa espectrina LELY.

Trabajo independiente
El alumno realizará un modelo tridimensional de la membrana del eritrocito.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Geiger B, Bershadsy A, Pankov R, Yamada KM. Transmembrane extracellular matrix-cytosketeleton crosstalk. Nature reviews Mollecular Cell Biology. 2001. 2: 793-805.
Jamora C, Fuchs E. Intercellular adhesion, signalling ans the cytoskeleton. Nature Cell Biology. 2002, 4: 101-108.
Kuma H, Abe Y, Askin D,et.al. Molecular Basis and Functional Consequences of the Dominant Effects of the Mutant Band 3 on the Structure of Normal Band 3 in Southeast Asian Ovalocytosis. Biochemistry. 2002, 41:3311-3320.
Nathan DG y Orkin SH: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood volume 1, 5th ed. W.B. Saunders Co., 1998.
Patel SS, Mehlotra RH, Kastens W,et.al. The association of the glycophorin C exon 3 deletion with ovalocytosis and malaria susceptibility in the Wosera, Papua New Guinea. Blood, 2001, 98(12):3489-3491.

MH06
Las Anemias Hemolíticas II

Objetivos
El alumno conocerá en detalle clínico y morfológico las esferocitosis hereditarias y otras alteraciones de la membrana eritrocítica.
El alumno recordará la estructura de la hemoglobina y aplicará estos conocimientos para la comprensión de la patogenia de las hemoglobinopatías.
El alumno conocerá los mecanismos patogénicos y la patología molecular de las hemoglobinopatías.
El alumno será capaz de diagnosticar en bases clínicas y morfológicas los diferentes tipos de hemoglobinopatías.
El alumno comprenderá las complicaciones producidas por las hemoglobinopatías.

Parte teórica

1. Esferocitosis hereditaria
Patogenia general de las diferentes formas: disminución de la superficie de membrana por pérdida de vesículas lipídicas.
Deficiencias de ankirina, proteína de la banda 3, beta espectrina y alfa espectrina.
Mecanismos hereditarios y manifestaciones clínicas. Esferocitosis dominantes y recesivas.
Morfología y ultraestructura de los esferocitos. Interpretación de la prueba de fragilidad osmótica
Otras enfermedades en las que se observan esferocitos

2. Otras alteraciones de la membrana
Estomatocitosis hereditaria. Deficiencia de estomatina. Rh null. Hiperhidratación de los eritrocitos. Macrocitosis e hipocromia en los estomatocitos. Estomatocitosis adquiridas. Alcoholismo agudo.
Acantocitosis hereditarias. Morfología de los acantocitos. Abetalipoproteinemia. Síndromes de Corea-acantocitosis. Enfermedad de Wolman.
Equinocitosis. Morfología de los equinocitos y diferencias con esquizocitos y acantocitos.

3. Anemia de células falciformes (Drepanocitosis)
Alteraciones genéticas en el gen de la cadena de beta globina en la hemoglobinopatía S.
Alteraciones estructurales de la hemoglobina S. Bases bioquímicas de la polimerización de la hemoglobina S. Desoxigenación. Cambios membranosos secundarios en las células falciformes. Drepanocitos irreversibles y adherencia al endotelio.

Mecanismos de herencia. El espectro de enfermedades producidas por la hemoglobina S. Heterocigotos. Homocigotos. Variabilidad en la severidad de las formas homocigotas.

Manifestaciones clínicas. Crisis vaso-oclusivas. Alteraciones esqueléticas, esplénicas, cardiopulmonares, hepáticas, oftálmicas y del sistema nervioso central. Crisis aplásicas.

Diagnóstico. Datos de laboratorio. Morfología. Prueba de inducción de drepanocitos. Electroforesis de hemoglobina. Microscopía de luz polarizada. Ultraestructura. Imágenes tridimensionales. Diagnóstico prenatal.

4. Hemoglobinopatía C y hemoglobinopatía SC
Alteraciones estructurales de la hemoglobina C y cambios en el gen de la cadena globínica beta. Morfología de los eritrocitos en las formas heterocigotas y homocigotas. Codocitos. Cristales de hemoglobina C. Mecanismos de herencia. Dobles heterocigotos SC. Manifestaciones clínicas en la hemoglobinopatía SC Diagnóstico. Datos de laboratorio. Morfología del frotis sanguíneo. Electroforesis de hemoglobina. Inducción de cristales de hemoglobina C.

5. Enfermedad por Hemoglobina D
Alteraciones estructurales de la hemoglobina D. Dobles heterocigotos SD.
Diagnostico. Morfología. Electroforesis.

6. Enfermedad por Hemoglobina E
Alteraciones estrucutrales de la Hemoglobina E. Electroforesis. Diagnóstico diferencial con las talasemias.

Parte práctica
Interpretación de electroforesis de hemoglobina en diversas hemoglobinopatías.
Interpretación de curvas de fragilidad osmótica en esferocitosis hereditarias.

Trabajo independiente
El alumno realizará un cuadro sinóptico mostrando dibujos de las morfologías anormales de los eritrocitos en diversas anemias hemolíticas hereditarias, relacionándolos con las enfermedades correspondientes y con los defectos moleculares que las provocan.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U: Williams Hematology 6th ed. McGraw-Hill, 2001.
Carrillo-Farga J. El Atlas de Hematología en Video. Cybercell ed., 1997.
Hoffbrand AV, Pettit JE: Color Atlas of Clinical Hematology, 2nd ed. Mosby, 1996.
Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM: Wintrobe's Clinical Hematology volume 1, 10th ed. Williams & Wilkins, 1999.
Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et.al. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, volume 2. 8th edition, McGraw-Hill, 2001.

MH07
Las Anemias Hemolíticas III

Objetivos
El alumno comprenderá el metabolismo energético y el sistema antioxidante de los eritrocitos.
El alumno conocerá a fondo las consecuencias bioquímicas y funcionales producidas por los defectos enzimáticos de los eritrocitos.
El alumno será capaz de reconocer y diagnosticar de las diversas enfermedades producidas por los defectos enzimáticos de los eritrocitos.
El alumno conocerá los mecanismos patogénicos que producen las diferentes anemias hemolíticas adquiridas
El alumno será capaz de diagnosticar, reconocer y diferenciar clínica y morfológicamente las anemias hemolíticas adquiridas

Parte teórica

1. Methemoglobinemia
Methemoglobinemia hereditaria. Deficiencia de citocromo b5 reductasa. Papel de la reductasa de methemoglobina dependiente de NADPH en presencia de donadores electrónicos exógenos.
Methemoglobinemia tóxica.
Hemoglobinas M. Bases bioquímicas y moleculares de la unión irreversible del hierro. Defectos hereditarios en las cadenas alfa y beta globínicas; su relación con las manifestaciones clínicas en el primer año de vida.
Determinación de Methemoglobina. Espectro de absorción de hemoglobinas M. Electroforesis de hemoglobinas M.
Bases bioquímicas para el tratamiento de las methemoglobinemias. Azul de metileno. Riboflavina.

2. Hemoglobinas inestables
Estabilidad e inestabilidad del tetrámero de hemoglobina. Sitios críticos en los que los cambios de aminoácidos producen inestabilidad. Precipitación de las hemoglobinas y sus consecuencias. Oxidación del grupo HEME. Hemólisis.
Manifestaciones clínicas.

Diagnóstico. El papel del la biometría hemática y el análisis morfológico de los eritrocitos en el diagnóstico.
Pruebas para hemoglobinas inestables. Estabilidad al calor. Isopropanol. Azul de cresilo.

3. Generalidades sobre los defectos enzimáticos de los eritrocitos
Metabolismo energético y sistema antioxidante de los eritrocitos.
Glucólisis. 2-3 difosfoglicerato. Sitios de producción de ATP y NADH.
Vía de las pentosas. Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Formación de NADPH. Fase oxidativa y no oxidativa. Función en el eritrocito en relación al mecanismo antioxidante.

Mecanismo antioxidante: glutamil-cisteína sintetasa, glutatión sintetasa, glutatión reductasa, glutatión peroxidasa.
Consecuencias de los defectos en el mecanismo antioxidante. Formación de enlaces disulfuro entre globinas , proteínas del esqueleto y proteínas de la membrana. Formación de cuerpos de Heinz. Formación de degmacitos y hemighosts. Hemólisis intra y extravascular.

4. Deficiencia de las enzimas de la glucólisis
Hexocinasa, fosfofructocinasa, glucosa fosfato isomerasa, piruvato cinasa
Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Características de la biometría hemática y del frotis de sangre. Determinación enzimática.

5. Deficiencia de las enzimas del sistema antioxidante
Deficiencias de glutatión peroxidasa, glutacion reductasa, g-glutamilcisteína sintetasa y glutatión sintetasa.
Deficiencia de Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa
Herencia. Manifestaciones clínicas de las crisis he.molíticas. Anemia hemolítica congénita no esferocítica. Relación con la enfermedad granulomatosa crónica de la infancia.
Patogenia. Sustancias oxidantes y factores desencadenantes: Fármacos, infección, favismo. Alteración de la vía de las pentosas. Estrés oxidativo. Hemólisis.
Diagnóstico. Características de la biometría hemática y del frotis de sangre. Inducción in vitro de cuerpos de Heinz. Tinción citoquímica en el diagnóstico de las heterogicotas. Determinación de la enzima: pruebas cualitativas, pruebas cuantitativas. Diagnóstico diferencial.

Anemias hemolíticas adquiridas

6. Anemias hemolíticas autoinmunes
Concepto y mecanismos de autoinmunidad
Estructura de los anticuerpos . Anticuerpos calientes. Anticuerpos fríos.
Antígenos. Epítopes.

Fijación del complemento. Descripción de la vía clásica y alternativa.
Fagocitosis.
Realización e interpretación de la prueba de Coombs directa e indirecta
Anemias hemolíticas por anticuerpos calientes
Causas. Enfermedades autoinmunes. Lupus eritematoso sistémico. Neoplasias linfoides. Fármacos. Manifestaciones clínicas.
Patogenia. IgG. Receptores Fc y C3 de macrófagos hepáticos y esplénicos.
Diagnóstico. Datos de eritropoyesis aumentada. Esferocitos. Prueba de Coombs directa anti IgG y anti-complemento.
Anemias hemolíticas por anticuerpos fríos
Causas. Mycoplasma pneumoniae. Mononucleosis infecciosa. Neoplasias linfoides.
Patogenia de la crioaglutininemia. IgM y aglutinación. Concepto y origen de las crioaglutininas. Diferencia con las crioglobulinas. Fijación del complemento. Hemólisis intravascular
Diagnóstico. Características de la biometría hemática y del frotis de sangre. Determinación de crioaglutininas.
Hemoglobinuria paroxística por frío
Patogenia. Anticuerpo de Donath-Landsteiner. Hemolisinas. Mecanismo de fijación del complemento y su relación con la exposición al frío. Hemólisis intravascular.
Manifestaciones clínicas de las crisis hemolíticas.
Diagnóstico. Prueba bifásica de Donath-Landsteiner. Prueba de Coombs en frío.

Anemias hemolíticas autoinmunes por medicamentos
Mecanismos patogénicos. Medicamentos como haptenos. Medicamentos como parte de complejos inmunes. Medicamentos que estimulan la formación de autoanticuerpos. Alfametildopa e inhibición de linfocitos T supresores. Ejemplos de medicamentos que son responsables de cada mecanismo.
Manifestaciones clínicas. Diagnóstico diferencial.
Anemias hemolíticas autoinmunes secundarias a infecciones virales
Patogenia. Modificación de la estructrura de la membrana celular por virus. Formación de autoanticuerpos.

7. Anemias hemolíticas mecánicas
Etiología. Trauma por válvulas cardiacas anormales. Microangiopatía. Hemoglobinuria de la marcha y entidades relacionadas.
Patogenia. Fragmentación eritrocítica y hemólisis intravascular: Concepto y morfología de los esquizocitos, Hemoglobinuria.
Diagnóstico. Características de la biometría hemática y del frotis de sangre.
Anemia hemolítica microangiopática
Causas. Coagulación intravascular diseminada. Púrpura trombocitopénica idiopática. Síndrome urémico hemolítico. Hipertensión arterial maligna.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio.
Patogenia de la hemólisis microangiopática. Mallas de fibrina.
Abordaje diagnóstico. Importancia del diagnóstico temprano. Morfología. Esquizocitos. Diferencias entre esquizocitos, acantocitos, equinocitos, poiquilocitos y queratocitos.
Diagnóstico diferencial: anemia hemolítica por oxidantes.

8. Anemia hemolítica por oxidantes adquirida
Mecanismos patogénicos. Inhibición enzimática. Oxidación de GSH intracelular. Arsénico, plomo, cobre, cloratos. Dosis de oxidantes.
Crisis hemolítica. Características de la biometría hemática y del frotis de sangre.

Enfermedad de Wilson. Defectos moleculares. Patrones de herencia. Manifestaciones clínicas y complicaciones.

9. Anemia hemolítica asociada a insuficiencia hepática
Patogenia. Colesterol no esterificado. Formación de acantocitos. Rigidez membranosa y hemólisis en el bazo.

10. Anemias hemolíticas por microorganismos
Protozoarios
Plasmodium. Ciclo de vida. Vectores. Manifestaciones clínicas. Patogenia. Morfología de las diversas especies de Plasmodium observados en los frotis sanguíneos. Pigmento palúdico. Diagnóstico por gota gruesa.
Babesia. Vectores. Patogenia. Morfología en el frotis sanguíneo.
Trypanosoma brucei. Ciclo de vida. Vector. Manifestaciones clínicas de la enfermedad del sueño. Patogenia. Morfología en el frotis sanguíneo. Mecanismos dehemólisis. Mecanismos de escape del microorganismo al aparato inmune.
Leismania donovani. Ciclo de vida. Vector. Manifestaciones clínicas. Morfología en frotis de médula ósea. Activación de los macrófagos y mecanismos de hemólisis.
Histoplama capsulatum. Mecanismos de hemólisis.
Bacterias
Bartonella bacilliformis. Manifestaciones clínicas de la Fiebre de Oroya (aguda) y de la verruga peruana (crónica). Patogenia de las lesiones.
Clostridium welchii. Abortos sépticos. Morfología del frotis sanguíneo.

11. Anemias hemolíticas por otros venenos y toxinas
Veneno de serpientes.

Parte práctica
Interpretación de histogramas de anemias hemolíticas por oxidantes.

Trabajo independiente
El alumno realizará una investigación acerca de los fármacos relacionados con anemias hemolíticas autoinmunes y describirá los mecanismos por los cuales cada uno produce anemia hemolítica
El alumno realizará una investigación acerca de los fármacos relacionados con anemias hemolíticas por oxidantes.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, et.al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. NEJM. 2002, 346(1):23-32.
Cines D, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. NEJM. 2002, 346(13):995-1008
Marinaki AM, Escuredo E, Duley JA,et.al. Genetic basis of hemolytic anemia caused by pyrimidine 5' nucleotidase deficiency. Blood, 2001, 97(11):3327-3332 .
Mims C, Playfair J, Roitt I, Wakelin D, Williams R. Microbiología Médica. 2da edición, Harcourt Brace, 1999.
Moake JL. Thrombotic microangiopathies. NEJM. 2002, 347(8):589-600.

MH08
Las Anemias por Deficiente Producción de Eritrocitos

Objetivos
El alumno conocerá a nivel molecular los defectos de las células tronco hematopoyéticas, de las células estromales de la médula ósea y de los factores de crecimiento que producen anemias por deficiente producción de eritrocitos.
El alumno identificará y comprenderá a fondo los mecanismos patogénicos de los diversos agentes etiológicos que producen anemias por deficiente producción de eritrocitos.
El alumno conocerá el abordaje diagnóstico de las anemias por deficiente producción de eritrocitos. Además será capaz de analizar a fondo la morfología de la médula ósea y comprenderá su utilidad en el diagnóstico de estas enfermedades.

Parte teórica

1. Generalidades de las anemias por deficiente producción de eritrocitos
La producción normal de los eritrocitos. Células tronco hematopoyéticas. Células formadoras de colonias eritrocíticas. Eritroblastos. Eritropoyetina. Mecanismos de retroalimentación. Estroma medular. Factores de crecimiento.
Concepto de eritropoyesis efectiva e inefectiva.
Concepto y patogenia de la mieloptisis. Concepto y patogenia de la mielofibrosis
2. Anemia aplásica
Defectos en la maduración de células tronco hematopoyéticas. Concepto de pancitopenia. Concepto de aplasia.
Etiología. Hipoplasia medular idiopática y adquirida. Mecanismos patogénicos de químicos, fármacos, radiación, virus, leucemia linfocítica crónica tipo T CD8. Ejemplos.
Hipoplasia medular hereditaria. Anemia de Fanconi. Disqueratosis congénita.
Abordaje diagnóstico. Importancia de la historia clínica. Manifestaciones clínicas.
Histograma. Morfología frotis sanguíneo. Morfología médula ósea. Diagnóstico diferencial con Hemoglobinuria paroxística nocturna. Citogenética. Fragilidad cromosómica. Radiología.

3. Aplasia pura de serie roja
Defectos en la maduración de las células formadoras de colonias eritrocíticas.

Etiología. Hereditaria. Síndrome de Blackfan-Diamond. Adquirida. Timoma. Leucemia linfocítica crónica T CD8. Enfermedad de Hodgkin. Parvovirus B19. Enfermedades autoinmunes.
Abordaje diagnóstico. Manifestaciones clínicas. Datos en la biometría hemática. Morfología de la médula ósea. Linfocitos grandes granulares T. Proeritroblstos patológicos.

3. Anemias diseritropoyéticas
Mecanismos patogénicos. Defectos en la maduración de los eritroblastos. Eritropoyesis ineficaz. Sobrecarga de hierro.
Congénitas. Anemia diseritropoyética congénita tipo I, tipo II (HEMPAS) y tipo III. Mecanismos hereditarios. Reticulocitos. Serología. Morfología en frotis de sangre periférica. Morfología de la médula ósea. Tinción Pearls.
Adquiridas.

4. Mieloptisis
Concepto de mieloptisis. Estroma medular Patogenia.
Etiología. Procesos infecciosos. Neoplasis metastásicas a médula ósea. Osteopetrosis. Mielofibrosis.
Abordaje diagnóstico. Morfología de la médula ósea.

5. Disminución de la eritropoyetina
Mecanismos patogénicos y etiología.
Insuficiencia renal crónica. Producción de eritropoyetina por las células intersticiales peritubulares. Morfología en frotis sanguíneo. Mecanismo de formación de equinocitos.
Estados hipometabólicos. Hipopitutitarismo. Hipotiroidismo. Hipoadrenalismo. Hipoparatiroidismo. Mecanismo de formación de acantocitos.
Procesos inflamatorios agudos y crónicos. Citocinas que producen disminución de eritropoyetina.

Parte práctica
Interpretación de cariotipos incubados con diespoxibutano y con fragilidad cromosómica de pacientes con anemia de Fanconi y controles.

Trabajo independiente
El alumno realizará un trabajo con la interpretación esquemática de los diferentes hallazgos en la médula ósea en las distintas anemias por deficiente producción de eritrocitos.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Abkowitz JL, Schaison G, Boulad F, et.al. Response of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. Blood. 2002, 100(8):2687-2691,
Casadevall N, Nataf J, Viron, et.al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. NEJM. 2002, 346(7):569-575,
D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. Nature Reviews Cancer. 2003, 3:23-34,
Joenje H, Patel KJ. The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anaemia. Nature Reviews Genetics. 2000,2: 446-457,
Orkin SH. Diversification of haematopoietic stem cells to specific lineages. Nature Reviews Genetics. 2000,1: 57-64.
Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP> Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood, 2003, 101(3):822-826.

MH09
Las Anemias Macrocíticas

Objetivos
El alumno conocerá la bioquímica, fisiología y función en el metabolismo y en la síntesis del DNA del ácido fólico y de la vitamina B12.
El alumno conocerá la etiología de la deficiencia de ácido fólico y de vitamina B12 y comprenderá los efectos metabólicos y hematológicos de estas deficiencias.

El alumno será capaz de hacer un abordaje diagnóstico adecuado de las anemias macrocíticas y conocerá a fondo las alteraciones morfológicas de estas enfermedades.

Parte teórica
1. Mecanismos de macrocitosis
Anemias falsas macrocíticas.
Síntesis de DNA y anemias macrocíticas verdaderas.

2. Generalidades de Anemias megaloblásticas
Papel del ácido fólico y de la vitamina B12 en la síntesis de DNA. Disminución en la síntesis de DNA con conservación de la síntesis proteica. Eritropoyesis ineficaz.
Histograma. Morfología en frotis de sangre periférica y de médula ósea. Anisocitosis. Megaloblastos. Anillos de Cabot.
Fragilidad cromosómica.
Diagnóstico. Niveles sanguíneos de ácido fólico y vitamina B12, Acido fólico eritrocítico.

3. Ácido fólico
Ácido fólico. Bioquímica. Fuentes de obtención. Enzimas dependientes de ácido fólico y su papel en el metabolismo. Absorción intestinal. Metabolismo de los folatos.
Cuantificación de ácido fólico. Alteraciones por deficiencia de ácido fólico. Defectos del tubo neural.
Causas de deficiencia de ácido fólico. Nutricionales. Alcoholismo. Hemodiálisis. Embarazo. Malabsorción. Metotrexate y otros antifólico. Hereditarios.

4. Vitamina B12
Vitamina B12. Estructura y nomenclatura de las cobalaminas. Fuentes de obtención. Papel en el metabolismo. Enzimas dependientes de vitamina B12. Metabolismo del ácido metilmalónico y relación con manifestaciones clínicas neurológicas de la anemia por deficiencia de vitamina B12.

Relación bioquímica del ácido fólico y la vitamina B12.
Absorción intestinal. Factor intrínseco de Castleman. Transporte. Transcobalaminas.
Causas de deficiencia de vitamina B12. Nutricionales. Malabsorción. Deficiencia de transcobalamina II. Enfermedad de Imerslund-Gräsbeck. Deficiencia de factor intrínseco congénita. Errores congénitos del metabolismo de la cobalamina.
Anemia perniciosa. Técnica, fases e interpretación de la Prueba de Schilling.
Enfermedad desmielinizante de los cordones posteriores de la médula espinal.

5. Anemias macrocíticas no megaloblásticas
Anemia de Fanconi.
Aplasia pura de serie roja congénita.
Anemias diseritropoyéticas congénitas tipo I y III.
Mielodisplasias.

Parte práctica
Elaboración de una tabla con las características diferenciales, en la médula ósea, de las enfermedades que producen anemias macrocíticas verdaderas.

Trabajo independiente
El alumno realizará un esquema con las vías metabólicas en las que intervienen la vitamina B12 y el ácido fólico.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía
Ángeles A: Biopsia Endoscópica del Tubo Digestivo, 1ra edición. Ángeles editores, 2002.
Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison´s Principles of Internal Medicine, 15th edition. McGraw-Hill, 2001.
Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. Annu. Rev. Med. 2000, 51:357-375.
Lee GR, Foerster J, Lukens J, et.al. (eds): Wintrobe´s Clinical Hematology vol. 2, 10th edition. Williams & Wilkins, 1999.
Rapaport SI. Introducción a la hematología. 2da edición. Editorial Masson, 2002.

MH10
Análisis de casos de serie roja con laminillas

Objetivos
El alumno desarrollará las habilidades necesarias para el diagnóstico integral, por clínico, análisis de la biometría y análisis morfológico en sangre y médula ósea de las enfermedades aprendidas durante el módulo de serie roja

Parte teórico-práctica
Se observarán 30 casos, cada uno con datos pertinentes de la historia clínica y varias laminillas de un paciente de diagnóstico desconocido. Se formarán grupos de 2 a 3 personas para estudiar el caso y analizar las laminillas con el microscopio, tratando de establecer el diagnóstico y el camino que se debe de seguir para hacerlo.

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados pertinentes a los casos observados.

Bibliografía
Carrillo-Farga J. El Atlas de Hematología en Video. Cybercell ed., 1997.
Amador-Guerrero T, Pérez-Vega S, Estrada FJ, et.al. Las eliptocitosis hereditarias. Correlación morfológica-molecular. Revista Mexicana de Patología Clínica, 2002, 49(4): 185-202.
Hoffbrand AV, Pettit JE: Color Atlas of Clinical Hematology, 3rd ed. Mosby, 2000.
Naeim F. Atlas of Bone Marrow and Blood Pathology, 1st edition. Saunders, 2001.
Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA. Clinical Hematology. Principles, Procedures, Correlations, 2nd edition. Lippincott, 1998.

MH11
Laboratorio I

Objetivos
El alumno llevará a cabo las primeras prácticas correspondientes al área de serie roja, reforzando los conocimientos obtenidos y desarrollando las habilidades técnicas, de laboratorio y de abordaje al paciente que se requieren para llegar a un diagnóstico de las enfermedades estudiadas en esta área.

Parte teórica
Todas las actividades prácticas llevadas a cabo durante este módulo tendrán guía teórica por parte de los profesores con el fin de lograr que el alumno asimile las bases teóricas de las prácticas que está llevando a cabo.

Parte práctica
El alumno tendrá la oportunidad durante de este módulo de participar en el interrogatorio, exploración, toma de muestras y abordaje diagnóstico de los pacientes con enfermedades hematológicas que acuden al instituto. El alumno opinará sobre sus impresiones

diagnósticas, sobre el abordaje diagnóstico que sería adecuado en los pacientes y sobre el diagnóstico que considere finalmente y explicará las bases teóricas y prácticas que lo orientaron hacia este diagnóstico. Además deberá de realizar un reporte acerca de los pacientes en el que incluirá lecturas de libros y artículos especializados pertinentes a la enfermedad del paciente. Esto será evaluado como parte importante del módulo.

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados

Bibliografía
Alva Estrada SI, Uhthoff Brito EC. Curso Teórico Práctico de Control de Calidad en Química Clínica. 1ra edición. Instituto Politécnico Nacional, 2000.
Evatt BL, Gibbs WN, Lewis SM, McArthur JR. Fundamentos de Diagnóstico Hematológico. Anemia. 1ra edición. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EU y O.M.S. 1995.
Lynch MJ, Raphael SS, Mellor LD, Spare PD, Inwood MJH. Métodos de Laboratorio, vol 1. 2da edición. Nueva Editorial Interamericana, 1977.
Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. Hematología Clínica. 4ta edición, Harcourt, 2001 .
Terrés Speziale AM. Clínica y Laboratorio. 2da edición. Editorial Raphimedic, 2002.

MH12
Laboratorio II

Objetivos
El alumno llevará a cabo las últimas prácticas correspondientes al área de serie roja, reforzando los conocimientos obtenidos y desarrollando las habilidades técnicas, de laboratorio y de abordaje al paciente que se requiere para llegar a un diagnóstico de las enfermedades estudiadas en esta área.

Parte teórica
Todas las actividades prácticas llevadas a cabo durante este módulo tendrán la guía por parte de los profesores con el fin de lograr que el alumno asimile las bases teóricas de las prácticas que está realizando.

Parte práctica
El alumno tendrá la oportunidad durante de este módulo de participar en el interrogatorio, exploración, toma de muestras y abordaje diagnóstico de los pacientes con enfermedades hematológicas que acuden al instituto. El alumno opinará sobre sus impresiones diagnósticas, sobre el abordaje diagnóstico que sería adecuado en los pacientes y sobre el diagnóstico que considere finalmente y explicará las bases teóricas y prácticas que lo orientaron hacia este diagnóstico. Además deberá de realizar un reporte acerca de los pacientes en el que incluirá lecturas de libros y artículos especializados pertinentes a la enfermedad del paciente. Esto será evaluado como parte importante del módulo

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados

Bibliografía
Carrillo-Farga J, Pérez-Vega S, Monterrubio E, Amador-Guerrero T. Hematología para el químico y patólogo clínicos XVII. Galería de patología de la serie roja. Laborat-acta, 2001, 13(1): 13-16.
Lewis SM, Bain BJ, Bates I. Dacie and Lewis Practical Hematology. 9th edition, Churchill Livingstone, 2001.
Lynch MJ, Raphael SS, Mellor LD, Spare PD, Inwood MJH. Métodos de Laboratorio, vol 2. 2da edición. Nueva Editorial Interamericana, 1977.
Pagana KD, Pagana TJ. Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. 1st edition, Mosby, 1998.

Piedras J, Barrales O, Reyes-Lira R, López Karpovitch X. Diferencia en la interpretación diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular entre los métodos de Wintrobe y Westergren automatizado. Laborat-acta, 2003, 15(1): 27-32.

MH13
Metodología y Técnicas de la Investigación

Objetivos
Al finalizar el módulo, el alumno:
Reconocerá los distintos enfoques, técnicas e instrumentos de la investigación en el diseño y evaluación de proyectos de investigación clínica, empleando los recursos metodológicos acordes a cada caso específico.

Parte teórica
1. Investigación y Ciencia
Condiciones de la ciencia.
Desarrollo del pensamiento científico.
El problema del conocimiento.
La investigación científica.
Modelos de investigación.
Tipos de Investigación.

2. Fundamentos de la investigación experimental
Los fundamentos lógicos.
Los fundamentos epistemológicos.
Las posturas empiristas.
Los modelos cualitativos.

3. Metodología de la Investigación
Conceptos generales referidos a la metodología.
Teoría de la causalidad.
Proceso de la investigación.
Los diseños experimentales.
Validez de los diseños.
Bioestadística.

4.Elaboración de proyectos de investigación
Elementos del proyecto.
Formulación del proyecto.
Evaluación de proyectos.
Presentación y protocolos.
El proyecto como elemento para la resolución de problemas.
Inserción del proyecto en el ámbito disciplinario.

5. Problemas metodológicos de la investigación
Preparación de investigación.
Efectos sobre el sujeto.
El control experimental.
Los problemas muestrales.

Los tratamientos estadísticos.
Problemas éticos.
Otros problemas metodológicos.
Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados

Bibliografía
Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la Investigación. 2da edición. Mc-Graw-Hill, 1998.
Loria A. Estadística mínima XLI. La t pareada. Laborat-acta, 1999, 11(1): 3-6.
Loria A. Estadística mínima XLII. La prueba pareada de medianas de Wilcoxon. Laborat-acta, 1999, 11(2): 35-38.
Loria A. Estadística mínima XLVI. La razón de momios de riesgo. Laborat-acta, 2000, 12(2): 41-46.
Loria A. Estadística mínima LII. Más sobre variables confusoras. Laborat-acta, 2001, 13(4): 107-110.
Loria A. Estadística mínima LV. La detección de interacciones entre un factor de riesgo y variables confusoras. Laborat-acta, 2002, 14(3): 67-71.
Loria A. Estadística mínima LVI. Los modelos aditivo y multiplicativo de no interacción en la evaluación de interacción intervariables. Laborat-acta, 2002, 14(4): 101-106.
Loria A. Estadística mínima LVII. Un retorno a los análisis de estratificación. Laborat-acta, 2003, 15(1): 5-12.
Ramos Salazar R, Delgado Ramos A, Martínez Canalejo, et.al. Procederes de regresión lineal como soluciones al problema de la comparación de métodos. II. Revista mexicana de Patología Clínica, 2001, 48(4): 223-232.

MH14
Maduración y Función de los Leucocitos.

Objetivos
El alumno conocerá la maduración normal de los leucocitos, así como los factores necesarios para que se lleve a cabo.
El alumno conocerá los cambios morfológicos y los marcadores específicos de los leucocitos durante su maduración y de esta forma será capaz de distinguirlos.
El alumno conocerá a nivel molecular las funciones de los leucocitos y de sus estructuras.

Parte teórica

1. Generalidades
Células tronco hematopoyéticas.
Factores de crecimiento
Célula formadora de colonias granulocíticas, eritroblásticas, monocíticas y megacariocíticas. Célula formadora de colonias linfoides.
Marcadores enzimáticos: mieloperoxidasa, fosfatasa ácida, a-naftil acetato esterasa y a-naftil butirato esterasa.

2. La serie granulocítica normal
Formación de lisosomas secretorios. Síntesis de proteínas en el retículo endoplásmico rugoso. Aparato de Golgi, glicosilación y tráfico de proteínas lisosómicas y de secreción. Fosfotransferasa y mecanismo de marcaje con manosa-6-fosfato. Endosomas tempranos y tardíos y su papel en la formación de lisosomas secretorios.
Morfología al microscopio de luz, al microscopio electrónico y citoquímica de mieloblastos, promielocitos, mielocitos y metamielocitos de la línea de los neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células cebadas. Bandas. Células maduras. Reconstrucciones tridimensionales.
Cambios citoplásmicos y nucleares durante la maduración.
Cambios de morfología y contenido de los gránulos de secreción. Gránulos azurófilos. Gránulos neutrófilos. Gránulos eosinófilos. Gránulos de los basófilos. Concepto de metacromasia. Gránulos secundarios y terciarios en los neutrófilos.
Marcadores de superficie durante la maduración.

3. La serie de monocitos/macrófagos normales
Morfología al microscopio de luz, al microscopio electrónico, citoquímica e histoquímica de monoblastos I y II, promonocitos, monocitos, macrófagos. Reconstrucciones tridimensionales
Cambios citoplásmicos y nucleares durante la maduración
Cambios de morfología y contenido de los gránulos de secreción
Marcadores de superficie

4. Función de los neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células cebadas
Función de los neutrófilos y su relación con las infecciones por microorganismos de proliferación extracelular. Inflamación aguda. Cambios endoteliales en las vénulas. Moléculas de adhesión: selectinas, sialil-Lewis, integrinas, ICAMs, CD31. Papel de la interleukina 8 en la adhesión. Rolling, adherencia firme y extravasación de los neutrófilos. Mecanismos de quimiotaxis. Fagocitosis. Mecanismos bactericidas. Defensinas. Estallido respiratorio. Funciones de los constituyentes de los gránulos primarios, secundarios y terciarios. Degranulación.
Eosinófilos: Adhesión. Quimiotaxis. Citocinas. Leucotrienos. Función de los componentes de los gránulos. Metazoarios. Reacciones alérgicas
Basófilos y células cebadas. Respuestas inmunes asociadas a IgE. Gránulos de secreción: histamina, heparina, serotonina. Permeabilidad vascular
Similtudes y difencias entre células cebadas y basófilos.

5. Función de la serie de monocitos/macrófagos
Receptores asociados a la fagocitosis. Presentación antigénica.
Macrófagos activados. Morfología. Destrucción de micoorganismos intracelulares. Mieloperoxidasa. Óxido nítrico
Formación de granulomas. Células gigantes de tipo cuerpo extraño y de Lanhans.

Parte práctica
El alumno realizará un esquema de las diferencias funcionales generales entre granulocitos, monocitos y macrófagos.

Trabajo independiente
El alumno realizará un modelo tridimensional de los mecanismos de adhesión al endotelio venular y egreso al tejido de los neutrófilos.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía
Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. Annu. Rev. Immunol. 1999, 17: 593-623.
Carrillo-Farga J, Pérez-Vega S. Hematología para el químico y patólogo clínico XI. Maduración de los granulocitos II. Maduración de los neutrófilos. Laborat-acta. 1999, 11(1): 7-10.
Carrillo-Farga J, Pérez-Vega S. Hematología para el químico y patólogo clínico XII. Maduración de los granulocitos III. Maduración de los eosinófilos. Laborat-acta. 1999, 11(2): 39-42.

Carrillo-Farga J, Pérez-Vega S. Hematología para el químico y patólogo clínico XIII. Maduración de los granulocitos IV. Maduración de los basófilos y células cebadas. Laborat-acta. 1999, 11(4): 101-106.
Carrillo-Farga J, Pérez-Vega S. Hematología para el químico y patólogo clínico XIV. Maduración de los monocitos. Laborat-acta. 1999, 11(3): 71-74.
Ford MGJ, Mills IG, Peter BJ, et.al. Curvature of clathrin-coated pits driven by epsin. Nature, 2002, 419:361-366.
Gruenberg J. The endocytic pathway: A mosaic of domains. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2001, 2: 721-730.
Lollike K, Lindau M, Calafat J, Borregaard N. Compound exocytosis of granules in human neutrophils. J. Leukoc.Biol. 2002, 71:973-980.
Middleton J, Patterson AM, Gardner L, et.al. Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium. Blood. 2002, 100(2):3853-3860.

Price MO, McPhail LC, Lambeth JD, et.al. Creation of a genetic system for analysis of the phagocyte respiratory burst: high-level reconstitution of the NADPH oxidase in a nonhematopoietic system. Blood, 2002, 99(8):2653-2661.
Sorkin A, von Zastrow M. Signal transduction and endocytosis: close encounters of many kinds. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2002, 3:600-614.

MH15.
Inmunología Molecular y Celular

Objetivos
El alumno conocerá la estructura, morfología y función de células dendríticas, osteoblastos, osteoclastos y células endoteliales.
El alumno conocerá la morfología, función y maduración de los linfocitos B así como los fundamentos de la inmunidad humoral.
El alumno conocerá los mecanismos de la presentación y reconocimiento de antígenos y de la generación de receptores antigénicos de los linfocitos como partes importantes de la inmunidad celular

Parte teórica
1. Células Dendríticas
Origen y maduración.
Morfología.
Etapas de maduración de las células dendríticas: células de Langerhans, células interdigitantes.
Funciones: macropinocitosis, presentación de antígenos, función en el timo, activación de linfocitos T.
Marcadores específicos.
Las células foliculares dendríticas. Diferencia de morfología, marcadores, función y origen, con las células dendríticas presentadoras de antígenos.

2. Osteoblastos y Osteoclastos
Origen y maduración.
Morfología.
Función en la osteogénesis y resorción ósea. Mantenimiento del equilibrio.
Receptores de citocinas y acciones desencadenadas.
Marcadores específicos.

3. Células Endoteliales
Morfología. Cuerpos de Weibel-Palade. Marcadores de superficie.
Funciones antitrombóticas.
Activación de las células endoteliales. Citocinas activadoras. Expresión de selectinas y de moléculas ICAM. Función de cada una en procesos inflamatorios

4. Los linfocitos normales
Morfología al microscopio de luz, al microscopio electrónico, istoquímica y marcadores de superficie de linfocitos precursores B y T, precursores de células NK, subpoblaciones de linfocitos B y T, inmunoblastos B y T y células plasmáticas.

4. Los linfocitos normales
Morfología al microscopio de luz, al microscopio electrónico, istoquímica y marcadores de superficie de linfocitos precursores B y T, precursores de células NK, subpoblaciones de linfocitos B y T, inmunoblastos B y T y células plasmáticas.

5. Maduración de los Linfocitos B
Generación de la diversidad en inmunoglobulinas
Genes de la cadena pesada VDJ. Genes de la cadena ligera VJ.
Rearreglo de los genes de inmunoglobulinas. Recombinación somática para la generación de la región V. Rearreglo genético de los segmentos V, D y J. Recombinasas. Generación de la diversidad en la región hipervariable. Hipermutación somática. Variabilidad de la región constante de las inmunoglobulinas

Marcadores de superficie de linfocitos B
Receptor de linfocitos B (BCR). Coreceptor
Estructura de los anticuerpos, funciones y especificidad de sus componentes.
Anticuerpos
Interacción de los anticuerpos con antígenos específicos. Región hipervariable del sitio de reconocimiento antigénico. Conformación de los antígenos. Fuerzas en la interacción antígeno-anticuerpo.
Inmunidad humoral
Activación de linfocitos B por linfocitos T efectores. Migración y proliferación de los linfocitos B en los centros germinales. Diferenciación a células plasmáticas o a células de memoria.
Distribución y función de los isotipos de inmunoglobulinas. Complejos inmunes. Receptores Fc y destrucción de patógenos cubiertos por inmunoglobulinas. Receptor Fce.

6. Histología del tejido linfático normal
Tejido linfático central:
Timo: Timocitos. Células epiteliales medulares. Células dendríticas
Tejido linfático periférico:
Ganglios linfáticos: Centros germinales. Corteza. Paracorteza. Médula. Células dendríticas interdigitantes y foliculares.
Tejidos linfáticos asociados a mucosas (MALT).
Tejido linfático asociado a la piel.
Bazo: Pulpa blanca. Pulpa roja. Centro germinal. Manto. Zona marginal.

Parte práctica
El alumno realizará un cuadro sinóptico relacionando los diferentes tipos celulares, las citocinas que producen y la función de estas.

Trabajo independiente
El alumno realizará un modelo tridimensional de presentación antigénica a linfocitos T.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptor: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nature Immunology. 2(8):675-680
Barton GM, Medzhitov R. Control of adaptive immune responses by Toll-like receptors. Current Opinion in Immunology, 2002: 14: 380-383
Bromley SK, Burack WR, Johnson KG. The immunological synpase. Annu. Rev.

Immunol. 2001. 19:375-396
Carlsen H, Moskaug JO, Fromm S, Blomhoff R. In vivo imaging of NF-kB activity. The Journal of Immunology, 2002, 168: 1441-1446
Carrillo-Farga J, Pérez-Vega S, Monterrubio E, Amador-Guerrero T. Hematología para el químico y patólogo clínicos XV. Maduración de los linfocitos B. Laborat-acta, 2000, 12(2): 49-60
Combriato G, Klobeck HG. Regulation of human Igl light Chain gene expression by NFkB. The Journal of Immunology, 2002, 168: 1259-1266
Fagarasan S, Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defenses. Nature Reviews Immunology. 2003, 3:63-72
Hatada EN, Krappmann D, Scheidereit C. NFkB and the innate immune response. Current Opinion in Immunology. 2000, 12:52-58
Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M (eds). Immunobiology. The immune system in health and disease. 5th edition. Garland Publishing. 2001
Kimbrell DA, Beutler B. The evolution and genetics in innate immunity. Nature reviews Genetics, 2001, 2: 256-260
Roger T, David J, Glauser MP, Calandra T. MIF regulates innate immunity responses through modulation of Toll-like receptor 4. Nature, 2001, 414: 921-924
Rush JS, Hodgkin PD. B cells activated via CD40 and IL-4 undergo a division burst but require continued stimulation to maintain division, survival and differentiation. Eur. J. Immunol. 2001, 31:1150-1159

Rush JS, Hasbold J, Hodgkin PD. Cross-linking surface Ig delays CD40 ligand- and IL-4- induced B cell Ig class switching and reveals evidence for independent regulation of B cell proliferation and differentiation. The Journal of Immunology, 2002, 168: 2676-2682

MH16
El Proceso Inflamatorio y las Enfermedades Infecciosas

Objetivos
El alumno conocerá la función, morfología, maduración y activación de los linfocitos T
El alumno comprenderá los diversos mecanismos por los cuales los agentes infecciosos producen enfermedades y la forma en que se desencadena la respuesta inmune.
El alumno conocerá las fases del proceso inflamatorio y su coordinación en respuesta a microorganismos patogénicos
El alumno será capaz de reconocer la morfología en frotis de sangre periférica y de médula ósea que producen diversas infecciones y será capaz de diagnosticarlas

Parte teórica
1. Linfocitos T
Reconocimiento antigénico por linfocitos T.
Receptor de linfocitos T (TCR). Reconocimiento de antígenos presentados en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Expresión de las moléculas del CMH en distintas células
Distinción de los linfocitos por marcadores CD4 y CD8, funciones de cada uno. Tipo de antígenos que reconocen
Rearreglo genético en el timo
Rearreglo genético del receptor de linfocitos T. Selección positiva y negativa en el timo.
Presentación antigénica a los Linfocitos T
La generación de ligandos para el receptor de linfocitos T. Las moléculas del CMH clase I y II y la presentación de péptidos provenientes del citosol y de vesículas intracelulares
La función del complejo mayor de histocompatibilidad. Polimorfismos. Superantígenos
Vías de señalización.
Inmunidad celular

Formación de linfocitos T efectores. Presentación de antígenos en tejidos linfoides periféricos por células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Interacción por moléculas de adhesión. Función de las señales coestimulatorias.
Migración y activación. Diferenciación de linfocitos cooperados a linfocitos Th1 o Th2. Activación de los linfocitos T citotóxicos.

Función de los linfocitos T efectores. Citocinas. Citotoxicidad. Activación de macrófagos para la destrucción de patógenos intracelulares.

2. Células NK
Morfología. Marcadores de superficie. Receptores
Funciones: Respuesta inmune innata. Citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Funciones antitumorales. Citocinas.

3. Agentes infecciosos
Fases de la infección. Adherencia y penetración de los epitelios. Infección tisular. Diseminación a tejidos linfoides.
Clasificación de los agentes infecciosos y sus principales mecanismos de infección.
Virus. Bacterias. Hongos. Parásitos.
Replicación extracelular e intracelular. Producción de toxinas. Efectos citopáticos. Mecanismos indirectos de daño: complejos inmunes.
Mecanismos de defensa de los microorganismos para evadir la respuesta inmune.
Variación antigénica. Disminución en la replicación durante la fase activa de la inmunidad. Inhibición de la fusión del fagosoma con el lisosoma. Escape al citosol. Supresión de la respuesta inmune. Superantígenos. Bacterias piógenas con cápsula de polisacárido.

4. Mecanismos de defensa del huésped ante los diferentes tipos de microorganismos
Infección por piógenos / extracelulares. Inflamación “aguda” por neutrófilos. Mecanismos quimiotácticos y bactericidas. Papel de los anticuerpos, linfocitos B y linfocitos T cooperadores.
Infección por metazoarios. Eosinófilos. Acción de las proteínas catiónicas. Papel de los anticuerpos. Macrófagos.
Infección por microorganismos intrafagosómicos. Macrófagos maduros, macrófagos activados, células gigantes de tipo cuerpo extraño y células de Lanhans. Activación de macrófagos por linfocitos T inflamatorios.
Infección por microorganismos intracitoplásmicos (virus, Mycoplasma, Listeria, etc.). Linfocitos T citotóxicos y células NK.

5. Morfología observada en frotis de sangre periférica durante diversas infecciones
Infecciones por piógenos. Granulación tóxica. Cuerpos de Döhle. Vacuolización del citoplasma. Cariorrexis.
Infecciones por intracitoplásmicos: Linfocitos plasmocitoides y linfocitos T activados. Mononucleosis infecciosa: Virus de Epstein- Barr. Linfocitos T activados. Prueba de Paul Bunell. Infecciones por toxoplasma y citomegalovirus. Infecciones por Mycoplasma pneumoniae.

6. Identificación de microorganismos causantes de infecciones en la sangre y la médula ósea
Bacterias: Bartonelosis, endocarditis bacteriana, Borreliosis.
Protozoarios: Paludismo. Características morfológicas de las diversas especies. Babesiosis. Tripanosomiasis. Características morfológicas de las diversas especies. Leishmaniasis visceral.
Hongos. Histoplasmosis, mucormicosis.
Filariasis.

Parte práctica
El alumno realizará un esquema de la morfología de los diferentes agentes infecciosos encontrados en la sangre y la médula ósea, exceptuando los metazoarios.

Trabajo independiente
El alumno realizará un esquema de la morfología de las microfilarias, orientado al diagnóstico diferencial entre las distintas especies.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Anderson G, Jenkinson EJ. Lymphostromal interactions in thymic development and function. Nature Reviews Immunology. 2001. 1: 31-40
Borrego F, Kabat J, Kim DK, et.al. Structure of major histocompatibility complex (MHC) class I specific receptors expressed on human natural killer (NK) cells. Molecular Immunology. 2001. 38: 637-667
Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cells, viruses and cancer. Nature Reviews Immunology. 2001, 1: 41-49
Elewaut D, Kronenberg M. Molecular biology of NK T cell specificity and development. Seminars in Immunology, 2000, 12: 561-568
Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M (eds). Immunobiology. The immune system in health and disease. 5th edition. Garland Publishing. 2001
McMahon CW, Raulet DH. Expression and function of NK cell receptors in CD8 T cells. Current Opinion in Immunology, 2001, 13: 465-470
Moretta A, Bottino C, Vitale M, et.al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytolysis. Anuu.Rev.Immunol. 2001, 19: 197-223
Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. Annu. Rev. Immunol. 2001. 19: 423-474

Prescott LM, Harley JP, Klein DA. Microbiología. 4ta edición, McGraw-Hill Interamericana. 1999
Robertson MJ. Role of chemokines in the biology of natural killer cells. Journal of Leukocyte Biology. 2002. 71: 173-183
Shtrichman R, Samuel CE. The role of gamma interferon in antimicrobial immunity. Current Opinion in Microbiology. 2001, 4:251-259
Smyth MJ, Kelly JM, Sutton VR, et.al. Unlocking the secrets of cytotoxic granule proteins. J. Leukoc. Biol. 2001, 70:18-29
Spicer WJ. Clinical Bacteriology, Mycology and Parasitology. 1st edition, Harcourt Publishers, 2000

Spits H. Development of ab T cells in the human thymus. Nature Reviews Immunology, 2002, 2:760-772

MH17
Patología del Aparato Inmunológico

Objetivos
El alumno conocerá a fondo las bases moleculares de las inmunodeficiencia hereditarias y adquiridas, así como las consecuencias infecciosas y neoplásicas de éstas.
El alumno relacionará el defecto inmunitario a la propensión a infecciones por ciertos microorganismos y de esta forma comprenderá el papel que las diversas fases de la respuesta inmune tienen en la batalla contra microorganismos de diversas características.
El alumno conocerá las diferentes enfermedades hereditarias que se manifiestan por alteraciones en la morfología de los neutrófilos.

Parte teórica
1. Generalidades
Concepto de inmunodeficiencia
Abordaje al estudio de la inmunodeficiencia. Historia de infecciones repetidas. Tipo de microorganismos involucrados en estas infecciones
Mecanismos hereditarios de las inmunodeficiencias hereditarias.
Inmunodeficiencias adquiridas.
Inmunodeficiencias por alteraciones en las células fagocíticas. Inmunodeficiencias por alteraciones en las células T y B. Inmunodeficiencias por alteraciones en las proteínas séricas.

2. Neutropenias hereditarias y adquiridas
Síndrome de Kostman. Neutropenia cíclica familiar
Agranulocitosis adquiridas. Neutropenia como parte de pancitopenias en aplasia medular y leucemias agudas.

2. Defectos en la adhesión de los neutrófilos
Deficiencia de Sialil-Lewis: Defecto en la fucosilación. Mecanismo de unión a E-selectina y P-selectina.
Síndrome de de deficiencia de adhesión leucocitaria. Deficiencia de la cadena b2 de las integrinas. Diagnóstico por inmunocitoquímica anti CD18. Infecciones por piógenos.

3. Defectos de fagocitosis.
Defectos en la opsonización, deficiencias de anticuerpos, deficiencias del ccomplemento.

4. Defecto del estallido respiratorio.
Deficiencia de mieloperoxidasa. Infecciones por Candida.
Enfermedad granulomatosa crónica de la infancia. Deficiencia en la producción de radicales superóxido.
Mecanismos hereditarios. Infecciones intra y extracelulares. Formación de granulomas.
Prueba de nitroazul tetrazolio.

5. Enfermedad de Chediak-Higashi
Historia. Mecanismos hereditarios
Manifestaciones clínicas. Hipopigmentación, infecciones por piógenos
Formación normal de los lisosomas secrtorios. Papel de la proteína LYST en la activación de enzimas que modifican la composición lipídica de las membranas.

Formación de lisosomas secretorios gigantes. Consecuencias funcionales y morfológicas en los melanocitos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T citotóxicos, células NK, monocitos, células de Langerhans y linfocitos B.

5. Síndrome de hiper IgM tipo I.
Defecto en el ligando de CD40. Defecto en el cambio de la cadena pesada.
Manifestaciones clínicas y diagnóstico.

6. Enfermedad de Di George.
Alteraciones en el 3er y 4to arco branquial. Consecuencias inmunológicas, endocrinas y cardiovasculares
Manifestaciones clínicas y diagnóstico

7. Agammaglobulinemia de Bruton.
Ausencia de tirosina cinasa de Bruton (BTK). Función y consecuencias moleculares de su ausencia. Ausencia de Ig por inmunoelectroforesis
Manifestaciones clínicas y diagnóstico

8. Deficiencia selectiva de IgA.
MHC clase III. Patogenia de enfermedad pulmonar crónica en estos pacientes
Manifestaciones clínicas y diagnóstico

9. Inmunodeficiencia combinada severa.
Defecto en la cadena g del receptor de IL-2, IL-4 IL-7. Consecuencias en el desarrollo de linfocitos T y B
Deficiencia de deaminasa de adenosina y de fosforilasa de nucleótidos de purina. Efectos tóxicos de metabolitos de nucleótidos en los linfocitos T.
Manifestaciones clínicas y diagnóstico

10. Deficiencia de MHC clase II o síndrome del linfocito desnudo.
Defectos moleculares. Transactivador de MHC clase II. Mecanismo de ausencia de linfocitos T CD4.
Manifestaciones clínicas y diagnóstico

11. Deficiencia de MHC clase I.
Función de TAP 1 y 2 y las consecuencias moleculares y clínicas de su deficiencia.
Manifestaciones clínicas y diagnóstico

12. Ataxia telangiectasia.
Defecto de la proteína ATM. Función en la reparación del DNA. Fenotipo. Consecuencias neoplásicas, moleculares e inmunológicas de su deficiencia.
Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Cariotipo

13. Síndrome de Bloom.
Deficiencia de helicasa. Función en la reparación del DNA. Inmunodeficiencia y leucemias.
Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Cariotipo

14. Síndrome de Wiskott-Aldrich.
Proteína WASP. Función y presencia en las células hematopoyéticas. Bases moleculares en la señalización de linfocitos T y la organización del citoesqueleto. Consecuencias en la hemostasia y en la inmunidad humoral y celular.
Manifestaciones clínicas y diagnóstico

15. Otras inmunodeficiencias hereditarias

Síndrome de Omenn. Deficiencia de RAG-1 y RAG-2. Función en el rearreglo genético de receptores antigénicos y consecuencias moleculares de su deficiencia.
Deficiencia de la proteina cinasa dependiente de DNA. Función en la recombinación genética y consecuencias de su deficiencia.

16. Inmunodeficiencias adquiridas.
Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida.
Desnutrición.
Tratamientos inmunosupresores.

17. Patología hereditaria de los granulocitos
Anomalía hereditaria de Pelger-Huët. Abordaje diagnóstico.

Pseudo Pelger. Adquiridas: Leucemias y mielodisplasias. Septicemia. Mononucleosis infecciosa. Colchicina.
Concepto de multilobulación. Mecanismos patogénicos y diferenciación de sus causas: Anomalía hereditaria de Undritz. Adquiridas: Megaloblastosis. Leucemias.
Apéndices nucleares múltiples. Congénitas: Trisomía 13. Adquiridas: mielodisplasias. Apéndices nucleares múltiples y plaquetas gigantes.
Anomalía de May-Hegglin. Síndromes de Sebastian y Fetchner.
Anomalía de Jordans y deficiencia de carnitina.

Parte práctica
El alumno realizará un cuadro sinóptico relacionado defecto molecular, tipo de inmunodeficiencia que produce e infecciones relacionadas.

Trabajo independiente
El alumno realizará un modelo tridimensional de la presentación antigénica anormal en el síndrome de Wiskott-Aldrich
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía

Chin LS, Nugent RD, Raynor MC, et.al. SNIP, a novel SNAP-25-interacting protein implicated in regulated exocytosis. The Journal of Biological Chemistry, 2000: 275(2):1191-1200

Fischer A, Hacein-Bey S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of severe combined immunodeficiency. Nature Reviews Immunology. 2002, 2:615-621

Ford MGJ, Mills IG, Peter BJ, et.al. Curvature of clathrin-coated pits driven by epsin. Nature, 2002, 419:361-366

Fukuda R, McNew J, Weber T, et.al. Functional architecture of an intracellular membrane t-SNARE, Nature, 2000, 407:198-202

Gruenberg J. The endocytic pathway: A mosaic of domains. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2001, 2: 721-730

Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, et.al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. NEJM. 2002, 346(16):1185-1193

Ishihara N, Hamasaki M, Yokota S, et.al. Autophagosome requires specific early Sec proteins for its formation and NSF/SNARE for vacular fusion. Molecular Biology of the Cell, 2001, 12:3690-3702

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M (eds). Immunobiology. The immune system in health and disease. 5th edition. Garland Publishing. 2001

Kastan MB, Lim DS. The many substrates and functions of ATM. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2000, 1: 179-186

Kirchhausen T. Three way to make a vesicle. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2000, 1: 187-198

Lollike K, Lindau M, Calafat J, Borregaard N. Compound exocytosis of granules in human neutrophils. J. Leukoc.Biol. 2002, 71:973-980

Luzio JP, Mullock MB, Pryor PR, et.al. Relationship between endosomes and lysosomes. Biochemical Society Transactions, 2001, 29(4):476-480

Mahal LK, Sequeira SM, Gureasko JM, Söllner TH. Calcium-independent stimulation of membrane fusion and SNAREpin formation by synaptotagmin I. The Journal of Cell Biology. 2002, 158(2): 273-282

Marks MS, Seabra MC. The melanosome: membrane dynamics in black and white. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2000, 2: 1-11

Martin A, Scharff MD. Aid and mismatch repair in antibody diversification. Nature Reviews Immunology. 2002, 2:605-614

Miller JMM, Shorter J, Newman R, et.al. Sequential SNARE disassembly and GATE-16-GOS-28 complex assembly mediated by distinct NSF activities drives Golgi membrane fusion. The Journal of Cell Biology. 2002, 157(7): 1161-1172

Parlati F, Varlamov O, Paz K, et.al. Distinct SNARE complexes mediating membrane fusion in Golgi transport based on combinatorial specificity. PNAS, 2002, 99(8): 5424-5429

Parlati F, McNew JA, Fukuda R, et.al. Topological restriction of SNARE-dependent membrane fusion. Nature, 2000, 407:194-198

Paumet F, Brügger B, Parlati F, et.al. A t-SNARE of the endocytic pathway must be activated for fusion. The Journal of Cell Biology. 2001, 155(6): 961-968

Penh R, Gallwitz D. Sly1 protein bound to Golgi syntaxin Sed5p allows assembly and contributes to specificity of SNARE fusion complexes. The Journal of Cell Biology. 2002, 157(4): 645-655

Suvorova ES, Duden R, Lupashin VV. The Sec34/Sec35p complex, a Ypt1p effector required for retrograde intra-Golgi trafficking, interacts with Golgi SNAREs and COPI vesicle coat proteins. The Journal of Cell Biology. 2002, 157(4): 631-643

Takita Y, Engstrom L, Ungermann C, Cunninham KW. Inhibition of the Ca2+ -ATPase Pmc1p by the v-SNARE protein Nyv1p. The Journal of Biological Chemistry. 2001, 276(9):6200-6206

MH18
Enfermedades lisosómicas

Objetivos
El alumno conocerá a fondo las bases moleculares de las enfermedades lisosómicas, la bioquímica de la degradación lisosómica de lípidos, glucógeno, glucosaminoglicanos y proteínas, y las alteraciones moleculares, morfológicas y clínicas que producen la deficiencias enzimáticas de estas vías.

Parte teórica
1. Mucopolisacaridosis
Estructura normal de los glucosaminoglicanos.
Síntesis y degradación normal de los glucosaminoglicanos y enzimas requeridas en este proceso.
Consecuencias moleculares, fisiológicas y morfológicas de la ausencia de alguna de las enzimas involucradas en la degradación de glucosaminoglicanos.
Enzimas deficientes y moléculas acumuladas en la enfermedad de: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo A, B, C y D, Morquio A y B, Maroteaux-Lamy, Sly y DiFerrante.
Cambios morfológicos en el frotis sanguíneo y/o médula ósea que orientan al diagnóstico de una mucopolisacaridosis. Morfología de cada una de las enfermedades y diferenciación diagnóstica entre ellas.
Confirmación del diagnóstico por métodos enzimáticos. Costo/beneficio.

2. Esfingolipidosis y gangliosidosis
Estructura, clasificación, síntesis y degradación normal de los esfingolipidos.
Enzimas requeridas en el proceso de degradación normal de los esfingolipidos.
Consecuencias moleculares, fisiológicas y morfológicas de la ausencia de alguna de las enzimas involucradas en la degradación de esfingolipidos.
Enzimas deficientes y moléculas acumuladas en la enfermedad de Gaucher tipo 1, 2 y 3, Niemann-Pick A, B y C, Gangliosidosis generalizada GM1 tipo I.
Cambios morfológicos en el frotis sanguíneo y/o médula ósea que orientan al diagnóstico de una esfingolipidosis. Morfología de cada una de las enfermedades y diferenciación diagnóstica entre ellas.

3. Otras enfermedades lisosómicas.
Sulfatidosis tipo Austin. Deficiencia múltiple de sulfatasas. Zona común en las sulfatasas.
Enfermedad de células I. Deficiencia de fosfotransferasa de manosa 6-fosfato. Patogenia. Múltiples deficiencias enzimáticas. Morfología en frotis de sangre periférica. Diagnóstico. Determinación extracelular de enzimas.
Las lipofucsinosis ceroides.

4. Cistinosis
Defecto en el transportador de cistina. Células afectadas. Manifestaciones clínicas. Morfología en aspirado de médula ósea.
Características de los cristales de cistina urinarios.

Parte práctica
El alumno realizará un esquema con las vías metabólicas de la degradación de glucosaminoglucanos, mostrando las enzimas deficientes en las diversas mucopolisacaridosis.

Trabajo independiente
El alumno elaborará un modelo de degradación lisosómica.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía

Bandtlow CE, Zimmermann DR. Proteoglycans in the developing brain: new conceptual insights for old proteins. Physiological Reviews, 2000, 80(4):1267-1290
Davies JA. Extracellular matrix. Encyclopedia of Life Sciences, Nature Publishing Group, 2001
Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. Nature Reviews Genetics. 2002, 3:954-966
Eng CM, Guffon N, Wilcox WR. Safety and replacement of recombinant human a-galactosidase a replacement therapy in Fabry's disease. NEJM, 2001, 345(1):9-16

Goebel HH, Mole SE, Lake BD. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease). Biomedical and health Research volume 33. IOS Press, 1999
Gruenberg J. The endocytic pathway: A mosaic of domains. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2001, 2: 721-730
Kirchhausen T. Three way to make a vesicle. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2000, 1: 187-198
Leslie ND, Grabowski GA. Inborn errors of metabolism. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001
Luzio JP, Mullock MB, Pryor PR, et.al. Relationship between endosomes and lysosomes. Biochemical Society Transactions, 2001, 29(4):476-480
MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease:pathology and therapeutic options. European Journal of Pharmacology, 2001, 429: 121-125
Mancini GMS, Havelaar AC, Verheijen FW. Lysosomal transport disorders. J. Inherit.Metab.Dis. 2000, 23:278-292
San Antonio JD, Iozzo RV. Glycosaminoglycans: structures and biological functions. . Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001
Sugahara K, Kitagawa H. Recent advances in the study of the biosynthesis and functions of sulfated glycosaminoglycans. Current Opinions in Structural Biology, 2000, 10:518-527
Van der Spoel A, Bonten E, d'Azzo A. Processing of lysosomal b-galactosidase. . The Journal of Biological Chemistry. 2000, 275(14):10035-10040
Winchester B, Vellodi A, Young E. The molecular basis of lysosomal storage diseases and their treatment. Biochemical Society Transactions. 2000, 28(2):150-154

MH19
Análisis de casos de serie blanca con laminillas

Objetivos
El alumno desarrollará las habilidades necesarias para el diagnóstico integral, por clínico, análisis de la biometría y análisis morfológico en sangre y médula ósea de las enfermedades aprendidas durante el módulo de serie blanca

Parte teórico-práctica
Se observarán 24 casos, cada uno con datos pertinentes de la historia clínica y varias laminillas de un paciente de diagnóstico desconocido. Se formarán grupos de 2 a 3 personas para estudiar el caso y analizar las laminillas con el microscopio, tratando de establecer el diagnóstico y el camino que se debe de seguir para hacerlo.

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados pertinentes a los casos observados

Bibliografía
Bach G. Mucolipidosis tipe IV. Molecular Genetics and Metabolism. 2001, 73:197-203
Chico Y, Lafita M, Ramírez-Duque P, et.al. Alterations in erythrocyte membrane lipid and fatty acid composition in Chediak Higashi Syndrome. Biochimica et Biophysica Acta, 2000, 1502: 380-390
Gómez Almaguer D. Hematología Clínica, 2da edición. Ediciones Cuéllar, 2000
Leslie ND, Grabowski GA. Inborn errors of metabolism. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001
Mancini GMS, Havelaar AC, Verheijen FW. Lysosomal transport disorders. J. Inherit.Metab.Dis. 2000, 23:278-292
San Antonio JD, Iozzo RV. Glycosaminoglycans: structures and biological functions. . Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001
Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et.al. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, volume 1. 8th edition, McGraw-Hill, 2001

MH20
Neoplasias Hematopoyéticas Mieloides I

Objetivos
El alumno conocerá el concepto de cáncer, de leucemia y del origen monoclonal de las neoplasias
El alumno conocerá a fondo las bases moleculares del cáncer, la reparación del DNA, el ciclo celular y la apoptosis en condiciones normales, y como sus alteraciones modifican el comportamiento celular.
El alumno conocerá la historia natural del cáncer, la progresión tumoral y la metástasis.

Parte teórica
1. Generalidades sobre carcinogénesis
Concepto de neoplasias benignas y malignas. Origen clonal. Mutación somática. Características del cáncer. Inestabilidad genética de las células cancerosas. Progresión del cáncer. Bases moleculares de la invasión, de la angiogénesis y de las metástasis.
Concepto de leucemia.

2. Carcinógenos
Ambientales: Mecanismos de acción y tipo de cáncer que producen: Químicos. Virus. Radiación ionizante, rayos UV. Toxinas. Microorganismos
Activación metabólica de los carcinógenos
Iniciadores y promotores tumorales.

3. Reparación del DNA
Factores que producen daño al DNA

Importancia del proceso. Alteración de la reparación del DNA en la carcinogénesis.
Tipos de reparación: por excisión de bases o de nucleótidos, de rupturas de la cadena de DNA. Enzimas involucradas. DNA ligasa. DNA helicasa. Proteína ATM
Retardo en la progresión del ciclo celular
Síndromes hereditarios con defectos en la reparación del DNA y con elevada incidencia de cáncer. Defectos. Manifestaciones clínicas. Neoplasias más frecuentes en cada tipo. Xeroderma pigmentosum, Ataxia-telangiectasia, síndrome de Werner, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi.

4. Ciclo celular
Fases del ciclo celular. Procesos celulares de cada fase. Alteración en el ciclo celular en la carcinogénesis y progresión del cáncer.
Mitógenos. Tipos y función en el ciclo celular.
Sistema de control del ciclo celular. Funciones y consecuencia de sus alteraciones:
- Cinasas dependientes de ciclina (Cdk). Ciclinas de fase G1/S, S o M. Cinasas activadoras de Cdk: CAK, cinasa de Wee1. Proteínas inhibitorias de Cdk (CKI): p27, p21, p16.
- Papel de la proteólisis cíclica en en control del ciclo celular. Ligasas de ubiquitina y sus activadores: SCF, APC, Cdc20, Hct1.
- Condensinas. Cohesinas. Complejo promotor de la anafase. Securina. Separasa. Proteína del retinoblastoma (Rb).
- Proteínas reguladoras genéticas: p53, E2F
Ejemplos de alteraciones del ciclo celular en neoplasias y sus bases moleculares: Linfoma folicular, Linfoma de Burkitt, Síndrome de Li-Fraumeni

5. Apoptosis
Concepto de necrosis y apoptosis. Relación de la apoptosis con el ciclo celular. Alteración de la apoptosis en la carcinogénesis y progresión del cáncer.
Sensores y Mediadores de la apoptosis. Vía extrínseca de activación de procaspasas: ligando de Fas, Apaf-1. Vía intrínseca de activación de las procaspasas: familia Bcl-2, IAP. Función de las caspasas.
Defectos en la senectud replicativa. Telómeros. Telomarasa.

6. Receptores de membrana y cascadas de señalización.
Funciones y alteraciones en el sistema de la proteína G: proteínas RGS, cAMP, G1, Gs, PKA, IP3,
Funciones, relación con el ciclo celular y alteraciones de los receptores asociados a enzimas: superfamilia de Ras, GEFs, Grb-2, Sos, MAP-cinasa, Raf, PBK, Akt, Src, STATs, Jaks, PTPs, Smad
Ejemplos de alteraciones que producen neoplasias y sus bases moleculares: Glioblastomas.

Parte práctica
Los alumnos formarán grupos para discutir los aspectos relevantes de cada etapa del ciclo celular.

Trabajo independiente
El alumno realizará un esquema integral del ciclo celular, señalando las principales proteínas involucradas en cada etapa.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía
Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (eds). Molecular Biology of the Cell, 4th edition, Garland Science, 2002
D'Amours D, Jackson SP. The MRE11 complex: at the crossroads of DNA repair and checkpoint signalling. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2002, 3:317-327
Downward J. Targeting Ras signalling pathways in cancer therapy. Nature ReviewsCancer. 2003, 3:11-22
García Vidrios V, Vazquez Meraz E. Manual Terapeútico de enfermedades Onco-Hematológicas. 1ra edición. Editorial Prado, 1999
Joenje H, Patel KJ. The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anaemia. Nature Reviews Genetics. 2000,2: 446-457
Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making tumor cells. NEJM. 2002, 347(20:1593-1603

Hodes RJ, Hathcock KS, Weng NP. Telomeres in T and B cells. Nature Reviews Immunology. 2002, 2:699-706
Hoffman B, Amanullah A, Shafarenko M, et.al. The proto-oncogene c-myc in hematopoietic development and leukemogenesis. Oncogene, 2002, 21:3414-3421
Kastan MB, Lim DS. The many substrates and functions of ATM. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2000, 1: 179-186
Licht JD. AML1 and the AML1-ETO fusion protein in the pathogenesis of t(8;21) AML. Oncogene, 2000, 20:5660-5679
Liotta L, Petricoin E. Molecular profiling of human cancer. Nature Reviews Molecular Genetics. 2000, 1:48-56
Nigg EA. Mitotic kinases as regulators of cell división and its checkpoints. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2001, 2:21-32
Tang D, Wu D, Hirao A,et.al. ERK activation mediates cell cycle arrest and apoptosis after DNA damage independently of p53. Journal of Biological Chemistry. 2002, 277(15):12710-12717

MH21
Neoplasias Hematopoyéticas Mieloides II

Objetivos
El alumno recordará las bases moleculares de la morfología y fisiología de los precursores mieloides
El alumno será capaz de diagnosticar en bases clínicas y morfológicas las leucemias y otras neoplasias mieloides crónicas, y además conocerá los criterios diagnósticos y clasificación actuales.
El alumno relacionará las bases moleculares del cáncer con la patogenia de las leucemias mieloides crónicas y de esta forma comprenderá el comportamiento de estas enfermedades y la investigación que se realiza para su tratamiento

Parte teórica
1. Generalidades
Principales diferencias entre las leucemias mieloides agudas y crónicas: Bases moleculares y morfológicas que las distinguen, criterios actuales para reconocerlas clínica y morfológicamente, evolución clínica y pronóstico.
Morfología y marcadores específicos de los precursores mieloides normales y neoplásicos : Células tronco hematopoyéticas, mieloblastos, promielocitos, metamielocito neutrófilo, metamielocito eosinófilo, mielocito neutrófilo, mielocito eosinófilo, neutrófilo en banda, neutrófilo segmentado, eosinófilo maduro, basófilo maduro.

2. Leucemia granulocítica crónica (Leucemia mieloide crónica)
Bases moleculares de la leucemia granulocítica crónica. Cromosoma Philadelphia: detección por cariotipo o FISH. Translocación (9;22)(q34;q11). Gen híbrido bcr-abl
Actividad de tirosina cinasa y sus consecuencias en la transformación maligna
Criterios actuales para el diagnóstico
Manifestaciones clínicas. Alteraciones en la biometría hemática e histograma y su explicación molecular.
Cambios displásicos de la serie roja asociados a LGC y sus consecuencias : Defecto adquirido en la síntesis de protoporfirina y defecto adquirido en la síntesis de DNA
Morfología en el frotis de sangre periférica y en la médula ósea: Wright, citoquímica
Diagnóstico diferencial: Policitemia vera, trombocitemia esencial
Tratamiento. Gleevec: Descubrimiento y mecanismo de acción
Fases de la leucemia granulocítica crónica
Fase inicial: Detección temprana por biometría hemática y frotis sanguíneo. Pronóstico. Diagnóstico diferencial: Trombocitemia esencial, trombocitosis secundaria.
Fase crónica.
Fase acelerada: Criterios diagnósticos. Pronóstico
Fase blástica: Criterios diagnósticos. Patogenia. Manifestaciones clínicas. Biometría hemática e histograma. Morfología en sangre periférica y médula ósea. Evolución y pronóstico

3. Leucemia neutrofílica crónica
Patogenia. Manifestaciones clínicas. Morfología. Diagnóstico diferencial

4. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
Manifestaciones clínicas. Biometría hemática. Frotis sanguíneos. Cambios displásicos de los neutrófilos
Bases moleculares de la Leucemia mielomonocítica crónica
Diagnóstico diferencial de monocitosis: Infecciones por hongos. Tuberculosis.
Leucemia "granulocítica crónica atípica con monocitosis. Criterios diagnósticos. Morfología.
Leucemia mielomonocítica forma mieloproliferativa. Criterios diagnósticos. Morfología.
Leucemia mielomonocítica crónica, forma mielodisplásica. Criterios diagnósticos. Morfología.

5. Policitemia vera.
Bases moleculares. Concepto de panmielosis. Criterios diagnósticos. Diagnóstico diferencial.
Complicaciones: mielofibrosis, leucemia aguda.
Causas de policitemia secundaria: Síndrome de Pickwick, cortocircuitos arterio-venosos, hemoglobinas anormales, tumores productores de eritropoyetina.
Manifestaciones clínicas.

Parte práctica
Análisis de histogramas y datos citoquímicos en leucemia granulocítica crónica y diversas formas de leucemias mielomonocíticas crónicas.

Trabajo independiente
El alumno realizará una tabla acerca del diagnóstico diferencial en las leucemias mieloides crónicas.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía
Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et.al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. NEJM. 2001, 344(14): 1031-1037
Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et.al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. NEJM, 2002, 346(9): 645-652
Savage DG, Antman KH. Imitanib Mesylate: a new oral targeted therapy. NEJM. 2002, 346(9):683-693
Spivek JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. Blood. 2002, 100(13):4272-4290
Vardiman JW, Lee Harris N, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. Blood. 2002, 100(7):2292-2302

MH22
Neoplasias Hematopoyéticas Mieloides III.

Objetivos
El alumno será capaz de diagnosticar en bases clínicas y morfológicas las leucemias mieloides agudas, y además conocerá los criterios diagnósticos actuales.
El alumno relacionará las bases moleculares del cáncer con la patogenia de las leucemias mieloides agudas y de esta forma comprenderá el comportamiento de estas enfermedades y la investigación que se realiza para su tratamiento

Parte teórica
1. Trombocitemia esencial
Criterios diagnósticos
Estudio del paciente con trombocitosis. Causas de trombocitosis secundaria
Diagnóstico diferencial. Trombocitosis secundaria. Policitemia vera. M7. Síndromes mielodisplásicos con trmobocitosis. Mielofibrosis crónica idiopática.
Manifestaciones clínicas y morfología en frotis sanguíneo y médula ósea. Morfología del megacarioblasto I y II, promegacariocito y megacariocito. Satelitismo plaquetario. Anticuerpos contra glucoproteínas plaquetarias: CD61, CD41

2. Mielofibrosis crónica idiopática
Definición y generalidades.
Patogenia. Origen clonal. Factor de crecimiento para fibroblastos. Hematopoyesis extramedular.
Manifestaciones clínicas.
Criterios diagnósticos. Morfología de frotis de sangre periférica y de médula ósea.
Diagnóstico diferencial. Fibrosis postinfecciosa. Cáncer metastásico. Linfomas con infiltración medular. Síndrome de la plaqueta gris. Otras enfermedades con megacariocitos neoplásicos productores de factor de crecimiento para fibroblastos.

3. Generalidades sobre leucemias agudas.
Mutaciones en célula tronco hematopoyética. Formación de clona maligna. Consecuencias en la maduración y proliferación celular. Concepto de blasto.
Etiología y Patogenia. Factores ambientales. Enfermedades predisponentes
Manifestaciones clínicas.
Abordaje diagnóstico. Biometría hemática e histograma, Frotis sanguíneo. Wright. Mieloperoxidasa. Anticuerpos monoclonales. Tinción de PAS. Esterasa. Biopsia y aspirado de médula ósea. Citofluorometría. Cariotipo.
Morfología y marcadores específicos de mieloblastos, monoblastos y promielocitos
Proteínas híbridas oncogénicas. Componentes de estas proteínas

4. Clasificación de la OMS / FAB

Leucemias agudas mieloides con alteraciones citogenéticas recurrentes.
t(8;21) (q22;q22) en M2
t(15;17) (q22;q21) en M3
inv(16) (p13;q22) en M4eo
(v;11q23) en M5 y M4

Leucemias agudas mieloides con displasia de varias líneas
Leucemia aguda secundaria a mielodisplasias, aplasia medular y hemoglobinuria paroxística nocturna.
Leucemia aguda de novo.

Leucemias agudas mieloides post-quimioterapia
Agentes alquilantes
Epipodofilotoxina (inhibidores de la topoisomerasa II)

Otras (Clasificación FAB modificada)

5. M0. Leucemia mieloblástica con mínima diferenciación
Criterios diagnósticos.

Morfología. Mieloblastos I y mieloblastos II. Diferencias morfológicas entre mieloblastos y linfoblastos
Citofluorometría
Alteraciones genéticas. RUNX1, función y papel en la MO

6. M1. Leucemia mieloblástica con poca diferenciación
Criterios diagnósticos.
Morfología. Significado de los Bastones de Aüer. Mieloperoxidasa
Citofluorometría

7. M2. Leucemia mieloblástica bien diferenciada
Criterios diagnósticos
Morfología. Anomalías asociadas: Defecto en la síntesis de protoporfirina. Cambios displásicos en células mieloides maduras
Citofluorometría
Translocaciones frecuentes. Fusión de los genes AML1 y ETO. Bases moleculares en la M2

8. M3. Leucemia promielocítica
Criterios diagnósticos. Clasificación
Morfología. Citofluorometría. Diagnóstico diferencial

Contenido de los gránulos de los promielocitos y su papel en las complicaciones
Bases moleculares de la t(15;17). Fusión RAR-a con PML. Proteína híbrida. Consecuencias en la M3 y bases para el tratamiento con ácido retinoico

9. M4. Leucemia mielomonoblástica
Criterios diagnósticos. M4 típica y atípica.
Histogramas. Morfología. Citofluorometría
M4 de eosinófilos y basófilos. Criterios diagnósticos
Translocación. Genes AF9 y MLL. Mecanismos patogénicos de la proteína híbrida.

10. M5. Leucemia monoblástica
Criterios diagnósticos. Clasificación. M5a y M5b.
Histograma. Morfología. Esterasas. Monoblastos I y II. Citofluorometría.
Translocaciones.

11. M6. Eritroleucemia
Criterios diagnósticos. M6a y M6b.
Morfología. Inmunocitoquímica. Citofluorometría.
Diagnóstico diferencial. Anemia megaloblástica. Linfoma de Burkitt.

12. M7. Mielosis megacariocítica (“Leucemia” megacarioblástica)
Criterios diagnósticos.
Morfología. Megacarioblastos I y II. Citofluorometría.
Frecuencia en el síndrome de Down.
Alteraciones citogenéticas y su papel en la patogenia de M7.
Diferenciación de las células neoplásicas y mielofibrosis.

Parte práctica
Análisis de histogramas y gráficos de citofluorometría de leucemias agudas mieloides.

Trabajo independiente
El alumno realizará un esquema con el abordaje diagnóstico de las leucemias mieloides agudas, desde el punto de vista morfológico, citoquímico, inmunofenotípico y citogenético.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía
Alcalay M, Orleth A, Sebastiani C, et.al. Common themes in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. Oncogene, 2001, 20:5680-5694
Hoffman B, Amanullah A, Shafarenko M, et.al. The proto-oncogene c-myc in hematopoietic development and leukemogenesis. Oncogene, 2002, 21:3414-3421
Licht JD. AML1 and the AML1-ETO fusion protein in the pathogenesis of t(8;21) AML. Oncogene, 2000, 20:5660-5679
Mulloy JC, Cammenga J, MacKenzie KL, et.al. The AML1-ETO fusion protein promotes the expansion of human hematopoietic stem cells. Blood. 2002, 99(1):15-23
Vardiman JW, Lee Harris N, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. Blood. 2002, 100(7):2292-2302
Vasallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et.al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans’-cell histiocytosis. NEJM. 2002, 346(7):484-490

MH23
Neoplasias Hematopoyéticas Mieloides IV

Objetivos
El alumno será capaz de diagnosticar en bases clínicas y morfológicas las diferentes mielodisplasias, y además conocerá los criterios diagnósticos actuales.
El alumno conocerá las bases moleculares de las mielodisplasias.
El alumno conocerá las bases moleculares, tipo, abordaje diagnóstico y morfología de las histiocitosis y del sarcoma de células dendríticas.

Parte teórica
1. Mielodisplasias
Concepto de displasia. Concepto de mielodisplasia. Patogenia de las mielodisplasias. Síndrome 5q-, monosomía 7.
Abordaje diagnóstico. Sangre periférica. Médula ósea.
Clasificación de las mielodisplasias
Anemia refractaria. Datos relevantes en la biometría hemática, frotis sanguíneo y morfología de la médula ósea. Diagnóstico diferencial con anemias diseritropoyéticas congénitas, anemias megaloblásticas e intoxicación con arsénico.
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo. Patogenia. Manifestaciones clínicas. Biometría hemática y frotis sanguíneo. Defecto en la producción de protoporfirina. Evolución y pronóstico. Diagnóstico diferencial con las anemias sideroblásticas congénitas y secundarias.
Anemia refractaria con exceso de mieloblastos I
Anemia refractaria con exceso de mieloblastos II
Mielodisplasia con displasia de múltiples líneas.
Mielodisplasia 5q-
Forma mielodisplásica de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Manifestaciones clínicas. Biometría hemática. Frotis sanguíneos. Cambios displásicos de los neutrófilos.
Mielodisplasias no clasificadas.

2. Histiocitosis
Concepto de histiocitosis
Clasificación
Histiocitosis inflamatorias
Histiocitosis hemofagocítica familiar. Mecanismos hereditarios. Deficiencia de perforinas. Manifestaciones clínicas. Morfología médula ósea.
Histiocitosis hemofagocítica adquirida. Causas: enfermedades infecciosas, linfomas. Patogenia. Manifestaciones clínicas. Abordaje diagnóstico.
Histiocitosis sinusoidal (Síndrome de Rosai-Dorfman). Patogenia. Abordaje diagnóstico. Patología de los ganglios linfáticos. Diagnóstico diferencial
Enfermedad de Kikuchi.
Diagnóstico diferencial de Histiocitosis reactivas.
Histiocitosis de células de Langerhans
Enfermedad de Hand-Schüller-Christian. Manifestaciones clínicas. Características patológicas.
Enfermedad de Letterer-Siwe. Manifestaciones clínicas. Características patológicas.
Granuloma eosinofílico. Manifestaciones clínicas. Caracterísiticas patológicas.
Histiocitosis clonales
Histiocitosis maligna verdadera. Patogenia. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico diferencial

3. Sarcoma de células dendríticas foliculares.

Parte práctica
Análisis de histogramas en diferentes formas de mielodisplasias.

Trabajo independiente
El alumno realizará una representación esquemática de la médula ósea en las diferentes formas de mielodisplasia.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía
De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001
Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors, volume 2. 2nd edition. Churchill Livingstone, 2000
Knowles DM. Neoplastic Hematopathology. 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001
Milikowski C, Berman I. Atlas de Histopatología. 1ra edición, Marbán, 2001
Nathan DG. Orkin SH. Nathan and Oski´s Hematology of Infancy and Childhood, volume 2. 5th edition, Saunders, 1998
Pedersen-Bjegaard J, Andersen MK, Christinasen DH, Nerlov C. Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Blood. 2002, 15:1909-1912

MH24
Análisis de Casos Clínicos de Neoplasias Mieloides

Objetivos
El alumno desarrollará las habilidades necesarias para el diagnóstico integral, por clínico, análisis de la biometría y análisis morfológico en sangre y médula ósea de las enfermedades aprendidas durante el módulo de neoplasias mieloides.

Parte teórico-práctica
Se observarán 30 casos, cada uno con datos pertinentes de la historia clínica y varias laminillas de un paciente de diagnóstico desconocido. Se formarán grupos de 2 a 3 personas para estudiar el caso y analizar las laminillas con el microscopio, tratando de establecer el diagnóstico y el camino que se debe de seguir para hacerlo.

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados pertinentes a los casos observados

Bibliografía
Hoffman B, Amanullah A, Shafarenko M, et.al. The proto-oncogene c-myc in hematopoietic development and leukemogenesis. Oncogene, 2002, 21:3414-3421
Liotta L, Petricoin E. Molecular profiling of human cancer. Nature Reviews Molecular Genetics. 2000, 1:48-56
Rivera Luna R. Oncología Pediátrica. Conceptos básicos y clínicos. 1ra edición, Intersistemas editores, 2002
Vardiman JW, Lee Harris N, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. Blood. 2002, 100(7):2292-2302
Wood ME. Secretos de la Hematología y Oncología, 2da edición, McGrw-Hill, 2000.

MH25
Neoplasias Hematopoyéticas Linfoides I

Objetivos
El alumno recordará la morfología , fisiología y marcadores específicos de la serie linfocítica normal.
El alumno relacionará las bases moleculares del cáncer con la patogenia de las neoplasias de linfocitos B y de esta forma comprenderá el comportamiento de estas enfermedades y la investigación que se realiza para su tratamiento.
El alumno conocerá la clasificación de las neoplasias linfoides.
El alumno conocerá las bases moleculares, clasificación, manifestaciones clínicas, morfología y abordaje diagnóstico de las neoplasias de linfocitos B.

Parte teórica
1. Generalidades
Morfología, función y marcadores específicos de la serie linfocítica normal y neoplásica: Precursores B y T. Linfocitos B y T. Centroblasto. Centrocito. Inmunoblasto. Células del manto. Prolinfocitos. Parainmunoblasto. Células plasmáticas. Clasificación de las neoplasias hematopoyéticas linfoides.
Histología del ganglio linfático
Manifestaciones clínicas
Abordaje diagnóstico. Tinción de Wright. Peroxidasa. Esterasa. PAS. Citofluorometría. Estudios genéticos

2. Leucemia/Linfoma linfoblástico de precursores B
Incidencia. Factores de riesgo. Manifestaciones clínicas. Formas infantiles y del adulto.

Inmunotipificación. Complicaciones metabólicas, infecciosas y hematológicas.

3. Leucemia linfocítica crónica / Leucemia prolinfocítica / Linfoma de linfocitos pequeños. Síndrome de Richter
Incidencia. Factores de riesgo ambientales, hereditarios y genéticos. Bases moleculares de la patogenia. Manifestaciones clínicas. Abordaje diagnóstico. Criterios diagnósticos. Morfología en sangre periférica, médula ósea o cortes histológicos. Marcadores específicos. Citofluorometría. Alteraciones genéticas. Estadificación. Diagnóstico diferencial. Evolución. Tratamiento. Complicaciones. Indicadores pronósticos.

4. Inmunocitoma.
Diagnóstico en cortes histológicos. Formas leucémicas. Macroglobulinemia de Waldenström.

5. Linfoma de células del manto.
Translocación del gen de la ciclina D1. Diagnóstico diferencial en cortes histológicos. Fromas leucémicas. Poliposis linfomatosa.

6. Linfoma centrofolicular.
Alteraciones en el gen para bcl2. Clasificación histológica. Formas leucémicas.

7. Linfoma de la zona marginal tipo MALT.
- Extranodal
- Nodal
Incidencia. Factores de riesgo ambientales, hereditarios y genéticos. Bases moleculares de la patogenia. Manifestaciones clínicas. Abordaje diagnóstico. Criterios diagnósticos. Diferenciación de otros linfomas en las mucosas. Relación con Helycobacter pilorii.

8. Linfoma de la zona marginal del bazo con o sin linfocitos vellosos circulantes.
Histología. Morfología de los linfocitos vellosos circulantes y su diferenciación con leucemia de células peludas. Formas difusas.

9. Leucemia de células peludas.
Diagnóstico diferencial con otras leucemias linfoides crónicas. Citoquímica enzimática e inmunomarcaje. Diagnóstico en cortes de médula ósea en casos con mielofibrosis.

10. Linfoma de células B grandes difuso.
Formas histológicos y clínicas. Linfoma “inmunoblástico”. Linfomas prrimarios nodales y extranodales. Linfoma de células B grandes mediastínico primario
Formas leucémicas.

Parte práctica
Análisis morfológico, en grupos pequeños, de la morfología de las diferentes leucemias / linfomas estudiados.

Trabajo independiente
El alumno realizará un esquema de las características citológicas, histológicas y moleculares de las neoplasias estudiadas.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Huang JZ, Sanger WG, Greiner TC, et.al. The t(14;18) defines a unique subset of diffuse large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile. Blood. 2002, 99(7):2285-2290
Kreitman RJ, Wilson WH, Bergeron K, et.al. Efficacy of anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy-resistant hairy-cell leukemia. NEJM. 2001, 345(4):241-247

Kahwash SB, Qualman SJ. Cutaneous Lymphoblastic Lymphoma in Children: Report of 6 cases with precursor B-cell lineage. Pediatric and Developmental Pathology. 2002, 5(1):45-53
Martin F, Kearney JF. Marginal zone B cells. Nature Reviews Immunology. 2002, 2:323-335
Niiro H, Clark EA. Regulation of B-cell fate by antigen-receptor signals. Nature Reviews Immunology. 2002, 2:945-956
Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et.al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. NEJM. 2002, 346(25): 1937-1947
Shaffer AL, Rosewald A, Staudt LM. Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation. Nature Reviews Immunology. 2002, 2:920-932

Slater DN. The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumors: a dermatopathological perpective. British Journal of Dermathology. 2002, 147: 633-639
Starostik P, Patzner J, Greiner A,et.al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenic pathways. Blood. 2002, 99(1):3-9

MH26
Las Neoplasias Hematopoyéticas Linfoides II

Objetivos
El alumno conocerá las bases moleculares, clasificación, manifestaciones clínicas, morfología y abordaje diagnóstico del Linfoma de Burkitt y de las neoplasias de células plasmáticas.
El alumno relacionará las bases moleculares del cáncer con la patogenia de las neoplasias de linfocitos T y de esta forma comprenderá el comportamiento de estas enfermedades y la investigación diagnóstica que se realiza.
El alumno conocerá la clasificación de las neoplasias linfoides de células T.
El alumno conocerá las bases moleculares, clasificación, manifestaciones clínicas, morfología y abordaje diagnóstico de las neoplasias de linfocitos T

Parte teórica

1. Linfoma de Burkitt
Etiología y fisiopatogenia. Virus de Epstein-Barr. Bases moleculares que favorecen la carcinogénesis. El gen Myc. Ejemplo de microorganismos que producen neoplasias malignas. Carcinoma nasofaríngeo. Epidemiología. Formas endémicas en Africa. Casos Occidentales.
Manifestaciones clínicas. Estudios diagnósticos. Morfología en tejidos y en formas leucémicas ("L3").

2. Linfoma de células B de alto grado, tipo Burkitt

3. Mieloma de células plasmáticas
Incidencia. Etiología. Patogenia. Alteraciones genéticas. Anomalías cromosómicas.
Manifestaciones clínicas. Abordaje diagnóstico. Morfología en sangre, médula ósea y cortes histológicos. Marcadores de superficie. Inmunoelectroforesis. Ensayos cuantitativos de inmunoglobulinas. Citogenética. Diagnóstico diferencial. Complicaciones renales, hemostáticas.
Alteraciones de laboratorio asociadas.

4. Leucemia / linfoma de precursores T
Diferencias clínicas con las leucemias de precursores B. Inmunomarcaje.

5. Leucemia linfocítica crónica / prolinfocítica T
Morfología e inmunomarcaje. Diagnóstico diferencial con la leucemia linfocítica crónica B.

6. Leucemia de linfocitos grandes granulares
- Leucemia de linfocitos T CD8+
- Leucemia de células NK

7. Síndrome de Sézary / Micosis fungoides
Diferencias clínicas entre síndrome de Sézary y Micosis fungoides. Diagnóstico temprano en biopsia de piel. Morfología en sangre. Diagnóstico de la infiltración nodal y medular.

8. Linfoma de células T periféricas NOS

9. Linfoma angioinmunoblástico T

10. Linfoma angiocéntrico de células T / NK (tipo nasal)
Diagnóstico diferencial con otros "granulomas letales de la línea media".

11. Linfoma intestinal de linfocitos T asociado a enteropatía

Relación con la enfermedad celiaca.

12. Linfoma T hepato-esplénico

13. Linfoma anaplásico de células grandes
Formas clínicas nodales y cutáneas.

14. Linfoma/leucemia de células T del adulto
Incidencia. Virus HTLV-1. Bases moleculares de la patogenia. Manifestaciones clínicas. Abordaje diagnóstico. Criterios diagnósticos. Morfología en sangre periférica, médula ósea o cortes histológicos. Marcadores específicos. Citofluorometría. Alteraciones genéticas. Estadificación. Diagnóstico diferencial. Evolución. Tratamiento. Complicaciones. Indicadores pronósticos.

Parte Práctica
Análisis, en grupos pequeños, de las diferentes neoplasias estudiadas, correlacionando la morfología en cortes de tejidos con los frotis en las formas leucémicas.

Trabajo independiente
El alumno realizará un esquema de la morfología, inmunomarcaje y alteraciones genéticas de las neoplasias estudiadas.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados.

Bibliografía
Carroza PM, Kempf W, Kazakov DV, Dummer R, Burg G. A case of Sezary's syndrome associated with granulomatous lesions, myelodysplastic syndrome and transformation into CD30-positive large-cell pleomorphic lymphoma. British Journal of Dermatology. 2002, 147:582-586
Ferry JA, Harris NL. Atlas of Lymphoid Hyperplasia and Lymphoma. 1st edition, Saunders, 1997
Leoncini L, Lazzi S, Bellan C, Tosi P. Cell kinetics and cell cycle regulation in lymphomas. J. Clin. Pathol. 2002. 55:648-655
Shaffer AL, Rosewald A, Staudt LM. Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation. Nature Reviews Immunology. 2002, 2:920-932
Silvestris F, Tucci M, Cafforio P, Dammacco F. Fas-L up-regulation by highly malignant myeloma plasma cells:role in the pathogenesis of anemia and disease progression. Blood. 2001, 97(5):1155-1164
Slater DN. The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumors: a dermatopathological perpective. British Journal of Dermathology. 2002, 147: 633-639

Zhang B, Gojo I, Fenton RG. Myeloid cell factor-1 is a critical survival factor for multiple myeloma. Blood. 2002, 99(6):1885-1893

MH27
Las Neoplasias Hematopoyéticas Linfoides III y Citogenética en neoplasias hematopoyéticas

Objetivos
El alumno conocerá las bases moleculares, clasificación, manifestaciones clínicas, morfología y abordaje diagnóstico del Linfoma de Hodgkin.
El alumno explicará la importancia de los estudios citogenéticos en las neoplasias hematopoyéticas y determinará el tipo de estudios a realizar en cada caso.

Parte teórica
1. Linfoma de Hodgkin
Bases moleculares. Citocinas involucradas. Anomalías citogenéticas.
Manifestaciones clínicas. Edad de presentación. Síntomas "B". Anergias cutánea.
Clasificación del Linfoma de Hodgkin. Diferenciación, morfología, inmunofenotipo, manifestaciones clínicas específicas y pronóstico de cada una de ellas.
Criterios de diagnóstico histológico.
Características de las células de Reed-Stenberg, en las formas clásicas y en la forma de predominio linfocítico nodular. Morfología. Marcadores de superficie.
Diseminación y estadificación.

2. Enfermedad Linfoproliferativa asociada a trasplante

Incidencia y factores de riesgo.
Características patológicas, inmunofenotípicas y moleculares. Correlación clinicopatológica.
Manifestaciones clínicas y evolución.
Patogenia.

3. Diagnóstico diferencial de las neoplasias de linfocitos pequeños

4. Apoptosis y su relación con la patogenia de los linfomas

5. El complejo mayor de histocompatibilidad
Genes involucrados. Polimorfismos. Variación alélica. Restricción.
CMH clase I, clase II y clase III. Características y estructura de cada uno. Expresión en células. Ligandos que presentan. Compartimiento celular del que provienen. Moléculas requeridas para la presentación de antígenos por medio de MHC.
Superantígenos.
Pruebas cruzadas. Método. Interpretación clínica. Antígenos menores. Receptores de trasplantes.

6. Estadificación de Linfomas
Criterios
Estudios requeridos para la estadificación
Pronóstico de acuerdo a la estadificación

7. Historia del Linfoma de Burkitt

8. Historia del Linfoma de Hodgkin

9. Citogenética

Cromatina.
Estructura y morfología cromosómica.
Alteraciones cromosómicas numéricas.
Aberraciones cromosómicas estructurales.
Síndromes de inestabilidad cromosómica: anemia de Fanconi.
Genética y cáncer.
Leucemia aguda linfocítica.
Leucemia aguda no linfocítica.
Síndromes mielodisplásicos.
Linfomas.
Aplicación de diagnóstico citogenético a la clínica.

Parte práctica
El alumno realizará un esquema con los detalles de la clasificación histológica e inmunológica del Linfoma de Hodgkin.

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía
Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors, volume 1. 2nd esdition, Churchill Livingtone, 2000
Hoffman B, Amanullah A, Shafarenko M, et.al. The proto-oncogene c-myc in hematopoietic development and leukemogenesis. Oncogene, 2002, 21:3414-3421
Liotta L, Petricoin E. Molecular profiling of human cancer. Nature Reviews Molecular Genetics. 2000, 1:48-56
Ortiz Hidalgo C. Thomas Hodgkin: Pionero de la anatomía patológica. Laborat-acta, 2000, 12(3): 109-114
Slater DN. The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumors: a dermatopathological perpective. British Journal of Dermathology. 2002, 147: 633-639
Vogelstein B, Kinzler KW. The Genetic Basis of Human Cancer. 2nd edition, McGraw-Hill, 2002

MH28
Análisis de Casos Clínicos de Neoplasias Linfoides

Objetivos
El alumno desarrollará las habilidades necesarias para el diagnóstico integral, por clínico, análisis de la biometría y análisis morfológico en sangre y médula ósea de las enfermedades aprendidas durante el módulo de neoplasias linfoides

Parte teórico-práctica
Se observarán 30 casos, cada uno con datos pertinentes de la historia clínica y varias laminillas de un paciente de diagnóstico desconocido. Se formarán grupos de 2 a 3 personas para estudiar el caso y analizar las laminillas con el microscopio, tratando de establecer el diagnóstico y el camino que se debe de seguir para hacerlo.

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados pertinentes a los casos observados.

Bibliografía
Carrillo-Farga J, Pérez-Vega S, Monterrubio E, Amador-Guerrero T. Hematología para el químico y el patólogo clínico XVI. Galería de neoplasias hematopoyéticas. Laborat-acta, 2000, 12(4): 125-128
Drénou B, Le friec G, Pangault C, et.al. Major histocompatibility complex abnormalities in non-Hodgkin lymphomas. British Journal of Haematology., 2002, 119(2): 417-424
Liotta L, Petricoin E. Molecular profiling of human cancer. Nature Reviews Molecular Genetics. 2000, 1:48-56
Martin F, Kearney JF. Marginal zone B cells. Nature Reviews Immunology. 2002, 2:323-335
Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et.al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. NEJM. 2002, 346(25): 1937-1947
Slater DN. The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumors: a dermatopathological perpective. British Journal of Dermathology. 2002, 147: 633-639

MH29
Laboratorio III
70 horas docentes. 10 teóricas. 60 prácticas
20 horas independientes.

Objetivos
El alumno llevará a cabo las primeras prácticas correspondientes al área de neoplasias mieloides y linfoides, reforzando los conocimientos obtenidos y desarrollando las habilidades técnicas, de laboratorio y de abordaje al paciente que se requiere para llegar a un diagnóstico de las enfermedades estudiadas en esta área.

Parte teórica
Todas las actividades prácticas llevadas a cabo durante este módulo tendrán guía teórica por parte de los profesores con el fin de lograr que el alumno asimile las bases teóricas de las prácticas que está llevando a cabo.

Parte práctica
El alumno tendrá la oportunidad durante de este módulo de participar en el interrogatorio, exploración, toma de muestras y abordaje diagnóstico de los pacientes con enfermedades hematológicas que acuden al instituto. El alumno opinará sobre sus impresiones diagnósticas, sobre el abordaje diagnóstico que sería adecuado en los pacientes y sobre el diagnóstico que considere finalmente y explicará las bases teóricas y prácticas que lo orientaron hacia este diagnóstico. Además deberá de realizar un reporte acerca de los pacientes en el que incluirá lecturas de libros y artículos especializados pertinentes a la enfermedad del paciente. Esto será evaluado como parte importante del módulo

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados

Bibliografía
Liotta L, Petricoin E. Molecular profiling of human cancer. Nature Reviews Molecular Genetics. 2000, 1:48-56
Lome Maldonado C. Técnicas de biología molecular aplicadas al diagnóstico de la patología hematológica neoplásica. Patología, 2000, 38(4): 221-228
Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. Métodos Histotecnológicos. 1ra edición, Instituto de patología de las Fuerzas Armadas de EUA (AFIP), 1992
Santinelli-Núñez B, Cervera-Ceballos E. Marcadores tumorales. Primera parte. Laborat-acta, 2003, 15(1): 21-26

MH30
Laboratorio IV

Objetivos
El alumno llevará a cabo algunas prácticas correspondientes a temas de la maestría que por su complejidad se colocan en este último módulo de laboratorio, reforzando los conocimientos obtenidos y desarrollando las habilidades técnicas, de laboratorio y de abordaje al paciente que se requiere para llegar a un diagnóstico de las enfermedades estudiadas en estas áreas.

Parte teórica
Todas las actividades prácticas llevadas a cabo durante este módulo tendrán guía teórica por parte de los profesores con el fin de lograr que el alumno asimile las bases teóricas de las prácticas que está llevando a cabo.

Parte práctica
El alumno tendrá la oportunidad durante de este módulo de participar en el interrogatorio, exploración, toma de muestras y abordaje diagnóstico de los pacientes con enfermedades hematológicas que acuden al instituto. El alumno opinará sobre sus impresiones diagnósticas, sobre el abordaje diagnóstico que sería adecuado en los pacientes y sobre el diagnóstico que considere finalmente y explicará las bases teóricas y prácticas que lo orientaron hacia este diagnóstico. Además deberá de realizar un reporte acerca de los pacientes en el que incluirá lecturas de libros y artículos especializados pertinentes a la enfermedad del paciente. Esto será evaluado como parte importante del módulo

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados

Bibliografía
Liotta L, Petricoin E. Molecular profiling of human cancer. Nature Reviews Molecular Genetics. 2000, 1:48-56
Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. Métodos Histotecnológicos. 1ra edición, Instituto de patología de las Fuerzas Armadas de EUA (AFIP), 1992
Santinelli-Núñez B, Cervera-Ceballos E. Marcadores tumorales. Primera parte. Laborat-acta, 2003, 15(1): 21-26

MH31
La Hemostasia Normal

Objetivos
El alumno conocerá el papel de la hemostasia en la fisiología humana.
El alumno conocerá la función normal de las plaquetas, de los vasos sanguíneos, de la coagulación y de los sistemas fibrinolítico y de anticoagulación.
El alumno conocerá los métodos de laboratorio por los cuales se pueden evaluar las diversas fases de la hemostasia normal y aprenderá a usarlos racionalmente.

Parte teórica

1. Función vascular en la hemostasia
Histología de los vasos sanguíneos.
Espasmo vascular. Factores neurales y humorales. Reflejo miogénico.
Agentes vasoactivos locales. Endotelina.
Propiedades antitrombóticas del endotelio.
Antiplaquetarias. Prostaglandinas, óxido nítrico.

Anticoagulantes. Trombomodulina, moléculas afines a la heparina.
Fibrinolíticas.
Propiedades protrombóticas del subendotelio
Matriz extracelular subyacente. Factor tisular.

2. Plaquetas
Origen de las plaquetas
Megacariopoyesis. Morfología de los megacariocitos en la médula ósea. Marcadores moleculares.
Proplaquetas.
Constituyentes de las plaquetas
Granulaciones alfa. Contenido y funciones.
Gránulos delta. Contenido y funciones.
Glucoproteínas de membrana. Funciones.
Citoesqueleto plaquetario.
Filamentos contráctiles.
Función de las plaquetas
Adhesión plaquetaria. Factor de von Willebrand. Glucoproteínas Ia, Ib y Ic y sus ligandos: colágena, factor de Von Willebrand y fibronectina.
Secreción. ADP, Calcio, aminas vasoactivas, tromboplastina, factor 3 plaquetario, factores de crecimiento.
Agregación plaquetaria. ADP, Tromboxano A2, Glucoproteína IIb/IIIa.
Contracción.
Evaluación de las plaquetas
Recuento de plaquetas.
Tiempo de sangrado. Técnica adecuada. Rango.
Determinación de glucoproteínas plaquetarias. Agregometría.

3. Coagulación
Generalidades
Concepto de proenzima. Activación proteolítica de las proenzimas. Sustratos, cofactores.
Coagulación in vitro:
Vía extrínseca
Factor tisular.
Descripción de la vía extrínseca.
Tiempo de protrombina (TP). Método. Valoración clínica. Rangos normales.
Vía intrínseca
Activación de factor de Hageman (XII).
Descripción de la vía intrínseca.
Tiempo de tromboplastina parcial (TTP). Método. Valoración clínica. Rangos normales.
Vía común
Conversión de la protrombina en trombina. Funciones de la trombina. Incremento de la agregación plaquetaria.
Conversión del fibrinógeno en fibrina. Fibrinopéptidos A y B. Monómeros de fibrina y el proceso de polimerización. Factor XIII estabilizador de la firbrina. Formación de enlaces covalentes.
Retracción del coágulo
Función y mecanismos.
Principales diferencias de la coagulación in vivo e in vitro.

4. Anticoagulación y Fibrinolisis
Anticoagulantes naturales

Antitrombinas. Función y mecanismo de acción de la antitrombina III.
Proteínas S y C. Vitamina K. Función y mecanismo de acción. Activación de la proteina C por trombomodulina.
Heparina. Función y mecanismo de acción.
Plasminógeno y plasmina. Factor XII. Activadores del plasminógeno. u-PA, t-PA
Productos de degradación de la fibrina. Dímero-d e importancia clínica

Parte práctica
En grupos pequeños, se realizarán esquemas de las distintas fases de coagulación, anticoagulación y fibrinólisis, relacionándolas a la estructura y función de los vasos y las plaquetas.

Trabajo independiente
El alumno realizará un esquema a gran escala con todos los componentes de la hemostasia normal.
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía
Ariëns RAS, Lai TS, Weisel JW, et.al. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. 2002, 100(3):743-754
Bass R, Ellis V. Cellular mechanisms regulating non-hemostatic plasmin generation. Biochemical Society Transactions. 2002, 30(2): 189-194
Chambers RC, Laurent GJ. Coagulation cascade proteases and tissue fibrosis. Biochemical Society Transactions. 2002, 30(2):194-200
Chavakis T, Kanse SM, May AE, Preissner KT. Haemostatic factors occupy new territory: the role of the urokinase receptor system and kininogen in inflammation. Biochemical Society Transactions. 2002, 30(2): 168-173
Dale GL, Friese P, Batar P,et.al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of rpocoagulant proteins on the cell surface. Nature. 2002, 415:175-179
Kairies N, Beisel HG, Fuentes-Prior P, et.al. The 2.0-Å crystal structure of tachylectin 5A provides evidence for the common origin of the innate immunity and the blood coagulation systems. PNAS. 2001, 98(24):13519-13524
Mann KG, Kalafatis M. Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. Blood. 2003, 101(1):20-30

MH32
Patología de la Hemostasia

Objetivos
El alumno conocerá los mecanismos moleculares, inmunológicos o exógenos por los que se puede alterar la hemostasia
El alumno conocerá las manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio y abordaje diagnóstico de las diversas patologías que producen alteraciones en la hemostasia.
El alumno reforzará los conocimientos aprendidos en el módulo de hemostasia normal y conocerá las aplicaciones clínicas de estos conocimientos

Parte teórica
1. Generalidades de trastornos de la hemostasia
Hemorragias y Trombosis.
Tipos de hemorragias características dependiendo de el tipo de alteración: petequias, equímosis, hematomas, hemorragias mucosas.

2. Trastornos hemorrágicos por alteraciones vasculares hereditarias
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Osler-Weber-Rendu)
Defectos moleculares. Diagnóstico clínico.

Síndrome de Ehlers Danlos
Síntesis normal de colágena. Alteraciones moleculares en las diferentes variedades del síndrome.

3. Transtornos hemorrágicos por alteraciones vasculares adquiridas.
No inflamatorias.
Escorbuto. Papel de la vitamina C en la síntesis de colágena.
Amiloidosis.
Síndrome de Cushing.
Vasculitis.
Infecciosas: Endocarditis bacteriana. Micosis. Meningococcemia.
Por complejos inmunes: Púrpura de Henoch-Schönlein, Lupus eritematoso diseminado. Poliarteritis nodosa. Medicamentosas.

4. Trastornos hemorrágicos por disminución en el número de plaquetas
Recuento plaquetario. Rango normal.

Manifestaciones clínicas . Severidad de acuerdo al número de plaquetas.
Plaquetopenia por disminución en la producción vs aumento en la destrucción, consumo o secuestro.

5. Disminución de la producción de plaquetas
Disminución o lesión exclusiva de megacariocitos
Amegacariocitosis con aplasia radial.
Infecciones virales. Rubeóla congénita. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
Medicamentos. Tiazidas. Agentes citotóxicos.
Alcohol.
Como parte de enfermedades que producen pancitopenia
Aplasia medular, hereditaria o adquirida.
Leucemias agudas.
Anemia megaloblástica
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Mielodisplasias
Mieloptisis.

6. Disminución de la sobrevida plaquetaria
Destrucción inmunitaria
Púrpura trombocitopénica inmune. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico de exclusión. Determinación de anticuerpos anti plaquetas Morfología del frotis de sangre periférica y de la médula ósea. Complicaciones y pronóstico.
Asociada a Lupus eritematoso diseminado.
Asociada a infecciones.
Asociada a neoplasias linfoides.
Asociada a fármacos.
“Idiopática”.
Formas infantiles y del adulto.
Destrucción no inmune por consumo o secuestro
Coagulación intravascular diseminada. Factores que la desencadenen. Fisiopatología. Diagnóstico por laboratorio. Morfología en el frotis sanguíneo. Esquizocitos. Dímero-D.
Púrpura trombocitopénica trombótica. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico por laboratorio.
Síndrome urémico-hemolítico. Etiología. Verotoxina de E. coli O157:H7. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico por laboratorio
Hemangiomas gigantes.
Hiperesplenismo.

7. Defectos de la función plaquetaria

Hereditarios:
Síndrome de Bernard-Soulier
Mecanismos hereditarios. Deficiencia de GPIb
Defectos en la adhesión.
Prueba de agregación con ristocetina.
Diagnóstico por inmunocitoquímica y citofluorometría.
Tromboastenia de Glanzmann
Mecanismos hereditarios. Deficiencia de GPIIb/IIIa
Defectos en la agregación plaquetaria
Prueba de agregación con ADP o epinefrina.
Diagnóstico por inmunocitoquímica y citofluorometría.
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Enfermedad de Chediak-Higashi
Enfermedad de May-Hegglin.
Síndrome de Alport.
Síndrome de la plaqueta gris hereditario.
Defecto hereditario de la poza de almacenamiento.
Adquiridos:
Acido acetilsalicílico. Inhibición de la ciclooxigenasa. Inhibición de la síntesis de prostaglandinas que intervienen en agregación y secreción plaquetaria
Hiperazoemia.

8. Alteraciones en los factores de coagulación
Generalidades
Historia. Manifestaciones clínicas comunes. Complicaciones.
Características clínicas y de laboratorio que distinguen trastornos adquiridos de hereditarios de los factores de coagulación.
Trastornos adquiridos
Déficit de vitamina K.
Etiología. En el recién nacido. Malabsorción. Factores dependientes de vitamina K. Warfarina.
Hepatopatía. Alteración de la elaboración de los factores de coagulación en el hígado.
Coagulación intravascular diseminada.
Factor tisular. Otras sustancias tromboplásticas.
Consumo de plaquetas y factores de coagulación. Activación sistema fribrinolítico
Etiologías. Infecciones. Neoplasias. Trauma. Complicaciones obstétricas
Fisiopatología. Endotoxina. Citocinas. Lesión endotelial. Exposición o liberación de factor tisular
Manifestaciones clínicas. Trombosis y hemorragia
TTP. TP. Fibrinógeno. Plaquetas. Productos de degradación de la fibrina. Dímero-D
Transtornos hereditarios
Hemofilia A
Mecanismos hereditarios. Ligado al cromosoma X. Lyonización desfavorable. Mutaciones nuevas. Tipo de mutaciones
Función del factor VIII de coagulación. Complejo Factor VIII-Factor de von Willebrand. Estabilización del complejo
Manifestaciones clínicas de acuerdo al porcentaje de factor VIII presente
Medición del factor VIII
Vía intrínseca de la coagulación. TTP
Infusión de factor VIII. Anticuerpos contra factor VIII. Transmisión de VIH. Investigaciones en terapia génica
Complicaciones a corto y a lago plazo
Enfermedad de von Willebrand
Función del factor de von Willebrand en la adhesión plaquetaria y en el complejo con el factor VIII

Tipos de enfermedad de von Willebrand. Tipo 1,2, 3. Manifestaciones clínicas, mecanismos hereditarios, tipo de mutación y porcentaje de vWF circulante de cada uno
Tiempo de hemorragia. TTP
Prueba de agregación de la ristocetina
Hemofilia B
Mecanismos hereditarios
Función del factor IX de la coagulación
Manifestaciones clínicas

9. Trombosis
Generalidades
Tríada de Virchow. Etiología y consecuencias de la lesión endotelial, estasis e hipercoagulabilidad.
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Alteraciones hereditarias
Mutación de factor V de Leiden. Herencia. Función de este factor. Resistencia a la inactivación por proteína C activada. Consecuencias.
Deficiencias de antitrombina III, Proteína C y S. Herencia. Función, manifestaciones clínicas y consecuencias de cada uno.
Homocistinuria. Herencia. Metabolismo de la homocisteina. Papel de la homocisteína con la antitrombina III. Manifestaciones clínicas.
Alteraciones adquiridas
Hiperestrogenismo. Función en la síntesis hepática de factores de coagulación y de antitrombina III.
Síndrome de trombocitopenia inducido por heparina. Formación de anticuerpos contra heparina-factor 4 plaquetario. Consecuencias.
Anticuerpos antifosfolípidos. Cardiolipina. Trombosis. Abortos múltiples. Mecanismos moleculares. VRDL

9. Trombocitosis
Manifestaciones clínicas. Mecanismos moleculares
Trombocitemia esencial
Trombocitosis secundaria. Inflamación. Neoplasias malignas. Estrés. Postesplenectomía

Parte práctica
El alumno desarrollará una tabla para mostrar los cambios en el TP, TTP y niveles de fibrinógeno, en las deficiencias hereditarias de cada uno de los factores de coagulación.

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados recomendados

Bibliografía
Deguchi H, Fernández JA, Pabinger I, Heit JA, Griffin JH. Plasma glucosylceramide deficiency as potential risk factor for venous thrombosis and modulator of anticoagulant protein C pathway. Blood. 2001, 97(7):1907-1914
Green D. Genetic hypercoagulability: screening should be an informed choice. Blood. 2001, 98(1):20
Lacroix-Desmazed S, Bayry J, Misra N, et.al. The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A. NEJM. 2002, 346(9):662-667
Mannucci PM. Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family members. Blood. 2001, 98(1):21-22
Manucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. NEJM. 2001, 344(23):1773-1799

Monterrubio E, Pérez-Vega S, Carrillo-Carrasco N, et.al. Diagnóstico de Tromboastenia de Glanzmann por inmunocitoquímica en frotis sanguíneos. Laborat-acta, 2000, 12(1): 13-16
Roth DA, Tawa NE, O'Brien JM, et.al. Nonviral trasnfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. NEJM. 2001, 344(23): 1735-1742
Sánchez barbosa R, Majluf-Cruz A, García-Escamilla RM. Papel de los inhibidores de proteasas como inductores de trombofilia secundaria en pacientes con SIDA. Revista Mexicana de Patología Clínica, 2000, 47(2): 94-99
Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et.al. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, volume 3, 4. 8th edition, McGraw-Hill, 2001
Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et.al. NEJM. 2001, 345(5):325-334

MH33
Temas Selectos de Hematología Molecular

Objetivos
El alumno conocerá los últimos avances científicos que se han llevado a cabo en el área de la hematología, siendo impartidos por científicos que han contribuido en estos avances.

Parte teórica-práctica
El alumno asistirá a las siguientes conferencias magistrales impartidas por profesores invitados por el Instituto de Hematopatología:

1. Deficiencia de G6PDH y otras enzimas eritrocíticas como causa de anemias hemolíticas.
2. Patología molecular de las enfermedades de la membrana eritrocítica.
3. Características clinicopatológicas y moleculares del linfoma MALT gástrico.
4. Avances recientes en el diagnóstico y patogenia de las mielodisplasias.
5. Biología de los linfomas. Reflejo clínico de las alteraciones moleculares.
6. Patología molecular de la colágena y su relación con trastornos de la hemostasia.
7. Patología molecular de la enfermedad de Chediak-Higashi.

Las conferencias magistrales cambiarán cada año con el propósito de mantener al día los temas expuestos

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados

Bibliografía
Gruenberg J. The endocytic pathway: A mosaic of domains. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2001, 2: 721-730 Luzio JP, Mullock MB, Pryor PR, et.al. Relationship between endosomes and lysosomes. Biochemical Society Transactions, 2001, 29(4):476-480
Pedersen-Bjegaard J, Andersen MK, Christinasen DH, Nerlov C. Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Blood. 2002, 15:1909-1912
Shaffer AL, Rosewald A, Staudt LM. Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation. Nature Reviews Immunology. 2002, 2:920-932
Starostik P, Patzner J, Greiner A,et.al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenic pathways. Blood. 2002, 99(1):3-9
Winchester B, Vellodi A, Young E. The molecular basis of lysosomal storage diseases and their treatment. Biochemical Society Transactions. 2000, 28(2):150-154

MH34
Seminario de Investigación

Objetivo
Al finalizar el módulo, el alumno diseñará y desarrollará un Proyecto de Investigación, aplicando la metodología, técnicas e instrumentos apropiados al tipo de investigación que el alumno seleccione para abordar su problemática.

Parte teórica

1. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
1.1 Nombre de la investigación
1.2 Planteamiento del problema
1.3. Justificación
1.3.1 Antecedentes
1.3.2 Marco Teórico
1.3.3 Propósitos
1.4. Objetivos de la investigación
1.5. Definición de hipótesis
1.6. Metodología
1.6.1 Definición de variables
1.6.2 Diseño de investigación
1.6.3 Técnicas e instrumentos de captura de datos
1.6.4 Análisis de la información
1.7 Organización del Trabajo.
1.7.1 Procedimiento de la investigación.
1.7.2 Organización: cronograma o ruta crítica.
1.8 Recursos.
1.8.1 Materiales.
1.8.2 Financieros
1.8.3 Humanos.
1.9 Evaluación.
1.10 Reporte de investigación.

Trabajo independiente
Lecturas de libros de texto y artículos especializados

Bibliografía
Loria A. Estadística mínima XLIII. La prueba de Friedman para datos emparentados. Laborat-acta. 1999, 11(3): 67-70
Loria A. Estadística mínima XLIV. Un nuevo derrotero. Laborat-acta. 1999, 11(4): 97-100
Loria A. Estadística mínima XLV. La regresión logística y la razón de momios. Laborat-acta, 2000, 12(1): 3-8
Loria A. Estadística mínima XLVII. El intervalo de confianza en la razón de momios. Laborat-acta, 2000, 12(3): 79-83
Loria A. Estadística mínima. XLVIII. El análisis univariado como primer paso de regresión logística. Laborat-acta, 2000, 12(4): 117-124
Loria A. Estadística mínima IL. Regresión logística por pasos sucesivos. Laborat-acta, 2001, 13(1): 7-12
Montesano Delfín JR. Manual del protocolo de Investigación. 1ra edición. Auroch, 2001, 2002, 14(2): 37-40