



# HEMOSTASIA Y SISTEMA PLAQUETARIO

## Fisiología y mecanismos

Bioq. María Fernanda Fassetta

Agosto 2026

# ¿QUÉ ES LA HEMOSTASIA?

- Conjunto de interacciones entre sangre y pared vascular.
- Permite:
  - detener la hemorragia
  - mantener la sangre en estado fluido
  - remover el coágulo y reparar el vaso sanguíneo
- La coagulación de la sangre es un proceso dinámico y complejo en el que participan numerosas proteínas plasmáticas conocidas como factores y cofactores de la coagulación. La mayor parte de los factores circulan como zimógenos que, al ser activados, adquieren actividad enzimática de serinoproteasas. Los cofactores de la coagulación circulan como pro-cofactores que necesitan activación enzimática.

**Tabla 1.** Características de los factores de coagulación

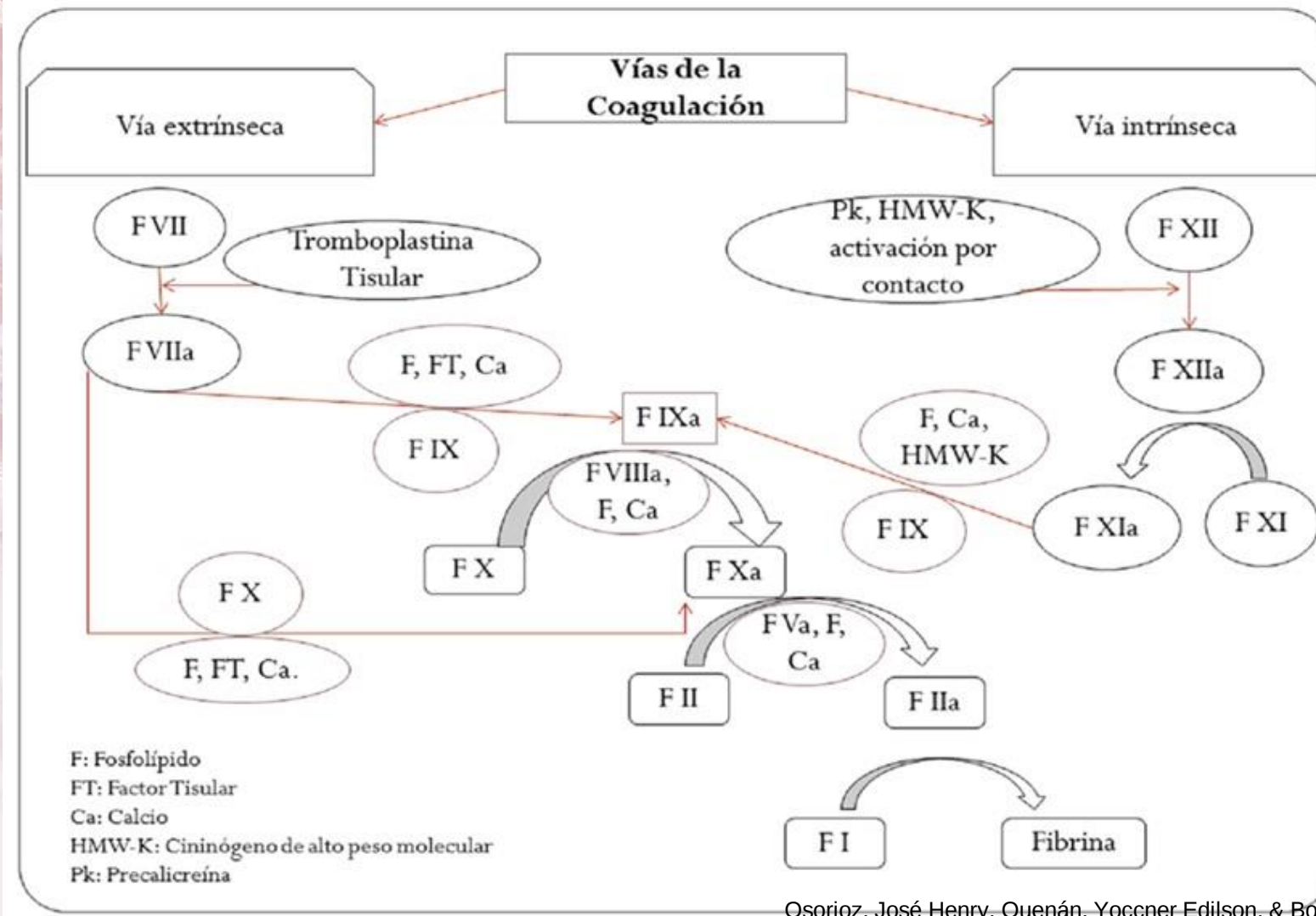
| Proteína       | Síntesis                                                                       | Características                            | PM (kD) | Vida media (horas) | Manifestación clínica |                   |            |           |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|--------------------|-----------------------|-------------------|------------|-----------|
|                |                                                                                |                                            |         |                    | Nivel de referencia   | Nivel hemostático | Hemorragia | Trombosis |
| Factor tisular | fibrobl.adventicia, CML<br>Inducible Monoc , CE, PMN, plaq?<br>Micropartículas | <b>Prot integr. memb</b>                   | 47      | ?                  |                       |                   |            |           |
| Fibrinógeno    | <b>Hepatocitos</b>                                                             | <b>sustrato</b>                            | 340     | 72-120             | 180-400 mg/dl         | 50-80 mg/dl       | +          | +         |
| Protrombina    | <b>Hepatocitos</b>                                                             | Serinoproteasa (act.)<br>Dependiente vit K | 69      | 50-72              | 70-120%               | 40%               | +          | +         |
| Factor V       | <b>Hepatocitos</b>                                                             | <b>Cofactor</b>                            | 330     | 12-36              | 70-120%               | 10-20%            | +          | +         |
| Factor VII     | <b>Hepatocitos</b>                                                             | Serinoproteasa (act.)<br>Dependiente vit K | 48      | 4-6                | 70-120%               | 25%               | +          | +         |
| Factor VIII    | SER, Sinusoide hepático                                                        | <b>Cofactor</b>                            | 240     | 10-14              | 50-150%               | 22-40%            | +++        | ++        |
| Factor IX      | <b>Hepatocitos</b>                                                             | Serinoproteasa (act.)<br>Dependiente vit K | 57      | 16-20              | 50-150%               | 20-25%            | +++        | +         |
| Factor X       | <b>Hepatocitos</b>                                                             | Serinoproteasa (act.)<br>Dependiente vit K | 59      | 20-60              | 70-120%               | 20-25%            | +          | +         |
| Factor XI      | <b>Hepatocitos</b>                                                             | Serinoproteasa (act.)                      | 160     | 48-72              | 50-150%               | 20%               | +/-        | +         |
| Factor XII     | <b>Hepatocitos</b>                                                             | Serinoproteasa (act.)<br>Fase contacto     | 80      | 60-80              | 50-150%               | 15-20%            |            | +         |
| Factor XIII    | <b>Hepatocitos</b>                                                             | Transpeptidasa                             | 320     | 72-200             | 80-120%               | 3-5%              | +          |           |
| QAPM           | <b>Hepatocitos</b>                                                             | Fase contacto                              | 110     | 1                  |                       |                   |            |           |
| Precalicleína  | <b>Hepatocitos</b>                                                             | Serinoproteasa (act.)<br>Fase contacto     | 85      | ?                  |                       |                   |            |           |

# Modelo de cascada de coagulación

- Conocida como modelo de activación en cascada: vías extrínseca e intrínseca (modelo de Mc Farlane, 1964).
- Según este modelo, la coagulación se inicia como dos secuencias de reacciones lineales e independientes entre sí, una por la activación del factor de contacto (XII), a lo que se denominó "vía intrínseca", y otra a través del factor VII y el factor tisular, a lo que se denominó "vía extrínseca", que terminan en **una vía común con la activación del factor X**.
- La activación de cualquiera de las dos vías resulta en la producción de grandes cantidades de **trombina** y la subsecuente formación de **fibrina**. Los factores de la coagulación están en la circulación en forma inactiva o pre-enzimática (zimógenos) y se convierten en su forma activa, en presencia de lesiones del endotelio vascular.

# Modelo de cascada de coagulación

Figura 1. El modelo de cascada clásica de la coagulación



# Modelo de cascada de coagulación: vía intrínseca

- Era llamada así porque todos sus componentes estaban presentes en la sangre.
- La presencia de cargas negativas, del vidrio por ejemplo, inicia el proceso a través de la activación del FXII que, con los componentes del llamado sistema de contacto, genera la activación del FXI a FXIa, capaz de activar al FIX a FIXa, que llevaría luego a la activación del FX a FXa.

# Modelo de cascada de coagulación: vía extrínseca

- Necesita la exposición de un componente externo a la sangre, como el factor tisular (FT) o tromboplastina tisular de la pared vascular, para iniciar la activación.
- La activación se inicia por la presencia de FT, capaz de provocar la autoactivación del FVII a FVIIa, que luego activaría el FX a FXa

# Modelo de cascada de coagulación

- Ambas vías de activación llevan a la formación de factor Xa y confluyen en una vía final común. El FX puede ser activado por dos complejos enzimáticos muy importantes:

a) El **complejo tenasa intrínseco**, constituido por FIXa como enzima, FX como sustrato, FVIIIa como cofactor, fosfolípidos aniónicos e iones  $\text{Ca}^{++}$ .

b) El **complejo tenasa extrínseco**, constituido por FVIIa como enzima, FX como sustrato, FT como cofactor indispensable, fosfolípidos aniónicos e iones  $\text{Ca}^{++}$ .

El **FXa**, generado por cualquiera de las dos vías, es el protagonista principal de la generación de FIIa (trombina), al ser la enzima que forma el **complejo protrombinasa**, conformado por el FII como sustrato, el FVa como cofactor, fosfolípidos aniónicos e iones  $\text{Ca}^{++}$ .

Si bien la teoría de la cascada es válida “in vitro”, estas reacciones enzimáticas descritas ocurren “in vivo”, pero en un contexto de interacciones algo más complejas, no sólo entre los componentes plasmáticos, sino también con superficies celulares.

# Modelo celular

- Propuesto en 2001 (modelo celular de Hoffman y Engelman).
- Incorpora a las células en la activación del sistema de coagulación (plaquetas, monocitos y células endoteliales).
- Estas células juegan diferentes roles en el proceso de activación y formación de un trombo. El proceso requiere la participación inicial de al menos 2 células: una, que es la fuente del factor tisular, y las plaquetas.
- En este modelo las **proteínas y los factores de coagulación** del sistema son necesarios para la respuesta fisiológica a la injuria, pero las **células** son las que regulan su duración, intensidad y localización de la formación del coágulo.
- Se tiene en cuenta que la trombina actúa diferente de acuerdo a la concentración en que esté presente: en la primera etapa de **iniciación** se generan pequeñas cantidades de trombina que es insuficiente para formar un coágulo de fibrina estable, pero que es imprescindible para activar el sistema; en la segunda etapa de **propagación** ocurre sobre las plaquetas activadas. Aquí las plaquetas están especializadas para ensamblar los complejos de factores de coagulación del plasma denominados tenasa (FIXa - FVIIIa) y protrombinasa (FXa - FVa); la última etapa es la de **“explosión de trombina”** y es cuando se produce suficiente cantidad de trombina para transformar el fibrinógeno en fibrina.

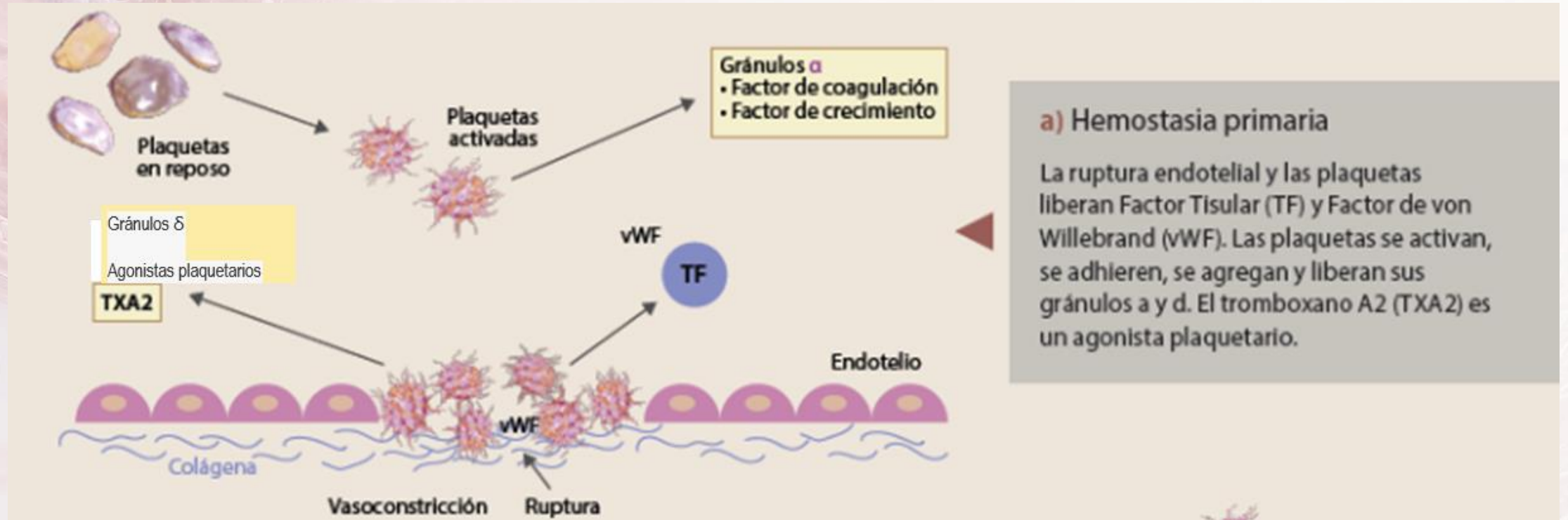
# Fisiología de la hemostasia

| Hemostasia primaria                                                                                                                                                    | Hemostasia secundaria                                                                                                                           | Fibrinólisis                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Vasoconstricción (inmediata).</li><li>• Adhesión plaquetaria (segundos).</li><li>• Agregación plaquetaria (minutos).</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Activación de los factores de coagulación.</li><li>• Formación de malla de fibrina (minutos).</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Activación de la fibrinólisis (minutos).</li><li>• Lisis del coágulo (horas).</li></ul> |

HEMATOLOGÍA • Volumen 21 Nº Extraordinario • Fisiología de la hemostasia normal: 4-6, 2017

- La primera etapa es la denominada **hemostasia primaria**, que está compuesta por el componente vascular y por las plaquetas que formarán inicialmente el trombo plaquetario.
- En la **etapa secundaria** participan los diferentes factores de coagulación hasta llegar a la trombina, enzima clave que transforma al fibrinógeno para que forme la malla de fibrina.
- Finalmente, la **tercera etapa** la compone el sistema fibrinolítico, encargado de lisar a la fibrina por medio de la otra enzima fundamental del sistema, la plasmina

# Hemostasia primaria



# Hemostasia primaria

## Fase vascular

- El endotelio sano produce las principales moléculas antitrombóticas, sintetiza moléculas antiplaquetarias, anticoagulantes y antiinflamatorias, se producen óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) que son vasodilatadores e inhiben a las plaquetas y las mantienen en reposo.
- Después de la ruptura del vaso sanguíneo ocurre la **vasoconstricción** para evitar una mayor pérdida de sangre. El endotelio al romperse, libera al factor de von Willebrand (vWF) contenido en los cuerpos de Weibel-Palade, que se requiere para que las plaquetas se activen y se adhieran al colágeno. También se libera factor tisular que será importante para iniciar la coagulación.

# Hemostasia primaria

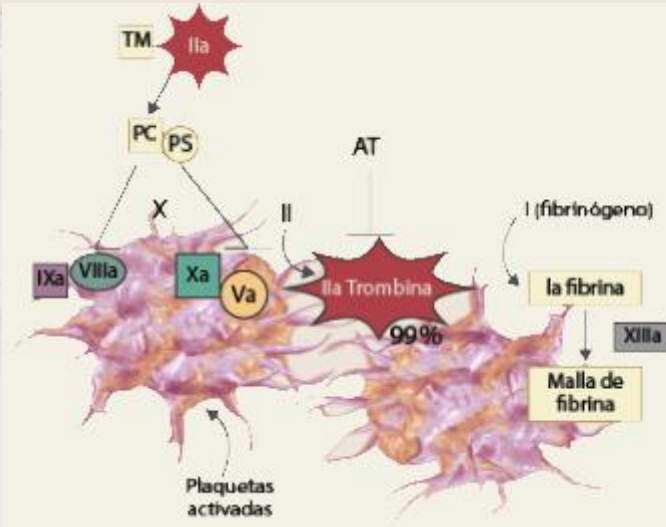
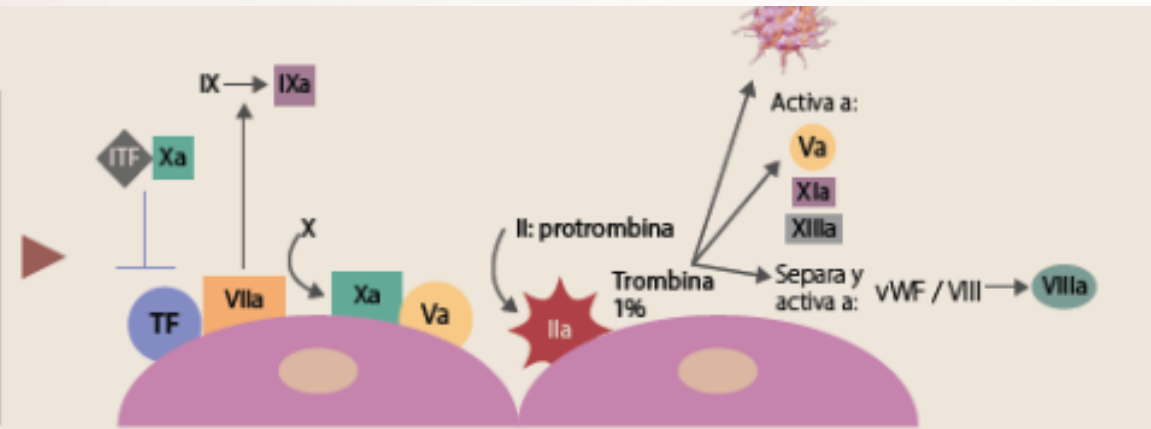
## Plaquetas

- Normalmente no se adhieren al endotelio ni entre ellas, porque se repelen por su carga negativa. Cuando el endotelio se rompe, queda expuesto el colágeno, las plaquetas se activan y se adhieren a él con ayuda del vWF, a través de la glucoproteína Ib/IX/V en su membrana.
- Al activarse, las plaquetas forman prolongaciones y sus glucoproteínas cambian su configuración, lo que les permite la adhesión y agregación. También se degranulan, liberando agonistas plaquetarios contenidos en sus gránulos  $\delta$ , lo que activa a otras plaquetas. La P-selectina que estaba en la membrana de los gránulos  $\alpha$  y  $\delta$ , queda en la superficie plaquetaria y permite la unión con el endotelio y los leucocitos. Las plaquetas se agregan entre sí, a través de la unión de las glucoproteínas IIb/IIIa, con ayuda del fibrinógeno, formando así el coágulo primario.
- Además sintetizan tromboxano A2 (TXA2), otro agonista plaquetario que participa en la agregación secundaria.
- Este primer coágulo es lábil, pero es importante porque las membranas plaquetarias sirven para que se recluten y activen ahí los factores de la coagulación y se inicie la fase de hemostasia secundaria.
- Además, las plaquetas proporcionan a través de sus gránulos  $\alpha$  los factores de la coagulación y los factores de crecimiento necesarios para que se inicien la coagulación, la cicatrización y la reparación del vaso dañado, y promueven la inflamación.

# Hemostasia secundaria

## b) Inicio de la coagulación (microdosis de trombina)

El TF inicia la coagulación, se forman microdosis de trombina que activan a más plaquetas y a los factores V, VIII, XI y XIII. El inhibidor del factor tisular (TFI) se puede unir al Xa para bloquear al TF e impedir la coagulación.



## c) Propagación de la coagulación

En esta fase se producen macrodosis de trombina que inducen la formación de fibrina para hacer una malla que estabilice el coágulo, gracias al factor XIIIa. La regulación anti-trombótica se da por la trombomodulina (TM), las proteínas C y S (PC y PS) y la antitrombina (AT).

# Hemostasia secundaria

- Consiste en la formación del coágulo secundario o definitivo, con la formación de una malla de fibrina para darle estabilidad. Los factores de la coagulación se activan convirtiéndose en proteasas de serina que van activando a otros factores. Las reacciones se dan de forma simultánea y sobre membranas celulares; primero sobre la membrana endotelial y luego sobre la membrana plaquetaria, debido a que expresan fosfolípidos aniónicos.
- Algunos de los factores de coagulación, producidos por el hígado, requieren de la vitamina K para tener una estructura que les permita interactuar con los fosfolípidos aniónicos.

# Hemostasia secundaria

- El FT liberado por el endotelio y otras células (monocitos activados, macrófagos, fibroblastos, células musculares lisas, plaquetas) es muy importante para iniciar la coagulación, mediante la antes llamada vía extrínseca. El FT activa al factor VII en presencia de fosfolípidos aniónicos y calcio. Luego, el FT y el factor VIIa activan a los factores IX y X. El factor Xa unido al cofactor Va, generan cantidades pequeñas o microdosis de trombina (factor IIa). La trombina es un potente agonista plaquetario, con ello habrá más plaquetas activadas y mayor superficie para la activación de los factores de coagulación. La trombina inicial amplifica el proceso al activar a los factores V, XI y XIII de la coagulación y, además, activa al factor VIII al separarlo del vWF con el que viaja unido en plasma. El factor IXa junto con el cofactor VIIIa, activan al factor X, para que así, el Xa y su cofactor Va, generen macrodosis de trombina.
- La trombina incide sobre el fibrinógeno que formará polímeros de fibrina, con lo que se forma inicialmente un coágulo frágil, que se estabiliza posteriormente a través de enlaces cruzados por acción del factor XIII.
- En la generación de FXIa también intervienen las proteínas de fase de contacto (FXII, precalicreína y quininógenos de alto PM)



# Regulación antitrombótica

- El endotelio sano juega un papel fundamental en esta regulación. El inhibidor del FT (TFI) se une con el factor Xa (al cual neutraliza) y juntos inhiben al FT, con lo que pueden prevenir la formación inicial de trombina.
- Por otro lado, la trombina tiene también funciones de regulación antitrombótica, al unirse a la trombomodulina (TM), favorece la activación de la proteína C (PC), que junto con su cofactor, la proteína S (PS), hidrolizan a los factores de la coagulación V y VIII, con lo que se limita la formación del coágulo.
- Por otro lado, la antitrombina (AT) inhibe directamente a la trombina y su función se potencia si se une a un glucosaminoglucano (GAG), sobre todo al heparán sulfato o heparina. Las proteínas de regulación antitrombótica TFI, TM y AT son sintetizadas por el endotelio. La PC y la PS son sintetizadas en el hígado.

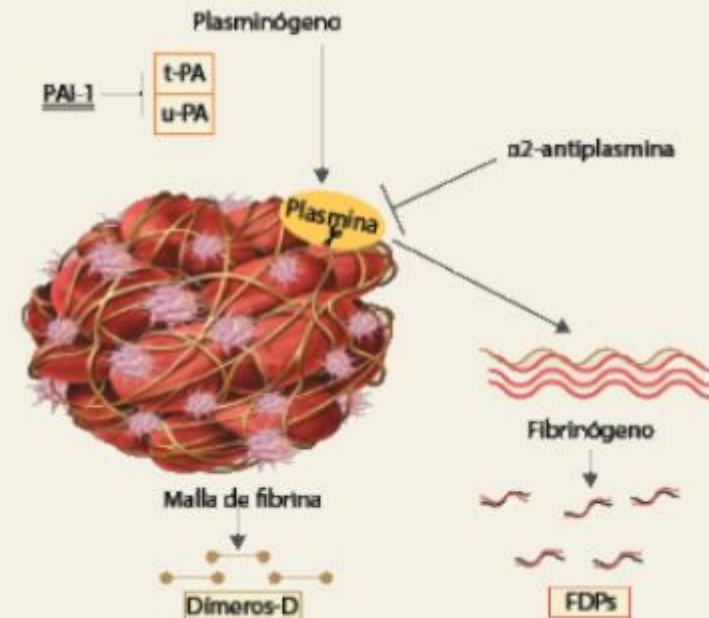
# Fibrinólisis

- Es el proceso de disolución del coágulo.
- Los depósitos de fibrina se degradan por acción de la plasmina, una enzima que surge a partir del plasminógeno por el activador tisular de plasminógeno (t-PA). Otro activador de la plasmina es la urokinasa (u-PA).
- La plasmina hidroliza tanto a los polímeros del fibrinógeno, dando lugar a los productos derivados de fibrinógeno (FDPs), como a la fibrina estable, es decir, con enlaces cruzados del factor XIII, dando lugar a los dímeros-D.
- Los dímeros-D están presentes en la circulación plasmática de manera basal, sin que necesariamente reflejen la presencia de un trombo, cualquier circunstancia que curse con un incremento de la trombina puede formar pequeñas cantidades de fibrina y generar dímeros-D, como ocurre en el cáncer, el embarazo o incluso se observa un incremento con la edad. Cuando se incrementan por arriba del valor establecido por los laboratorios como normal ( $< 500$  ng/mL), se consideran un reflejo del tamaño de un trombo recientemente formado.
- Existen mecanismos antifibrinolíticos como el inhibidor del activador de plasmina 1 (PAI-1) que bloquea al t-PA o u-PA y, por otro lado, la  $\alpha 2$ -antiplasmina que inhibe a la plasmina.

# Fibrinólisis

## d) Fibrinólisis

La fibrinólisis ocurre luego de que el activador de plasminógeno tisular (t-PA) o la urokinasa (u-PA) activan la formación de plasmina, enzima que degrada al fibrinógeno formando productos derivados del fibrinógeno (FDPs) o degrada la malla de fibrina formando los dímeros-D. La fibrinólisis puede ser inhibida por el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) o por la  $\alpha 2$ -antiplasmina.



# Principales pruebas en el laboratorio

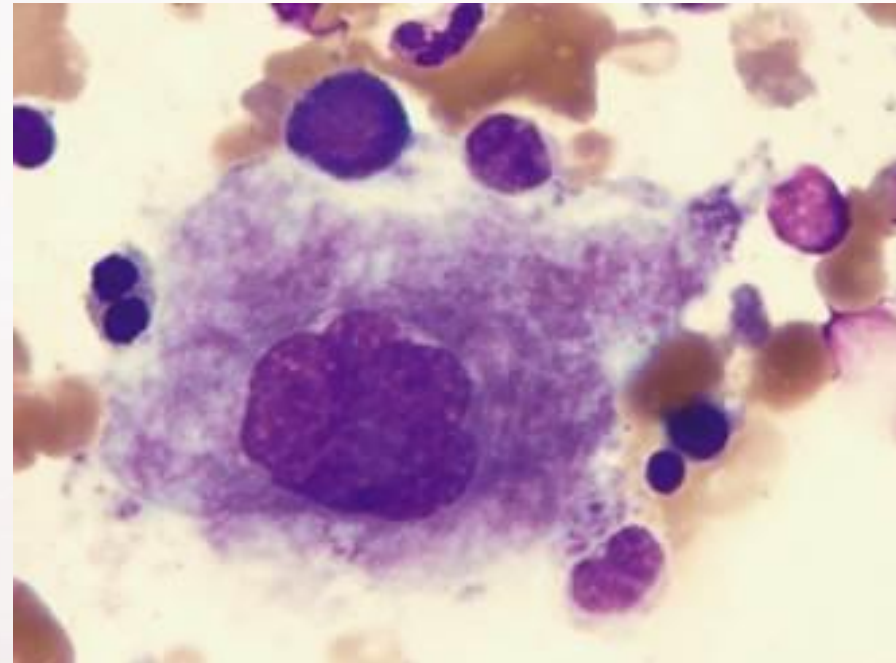
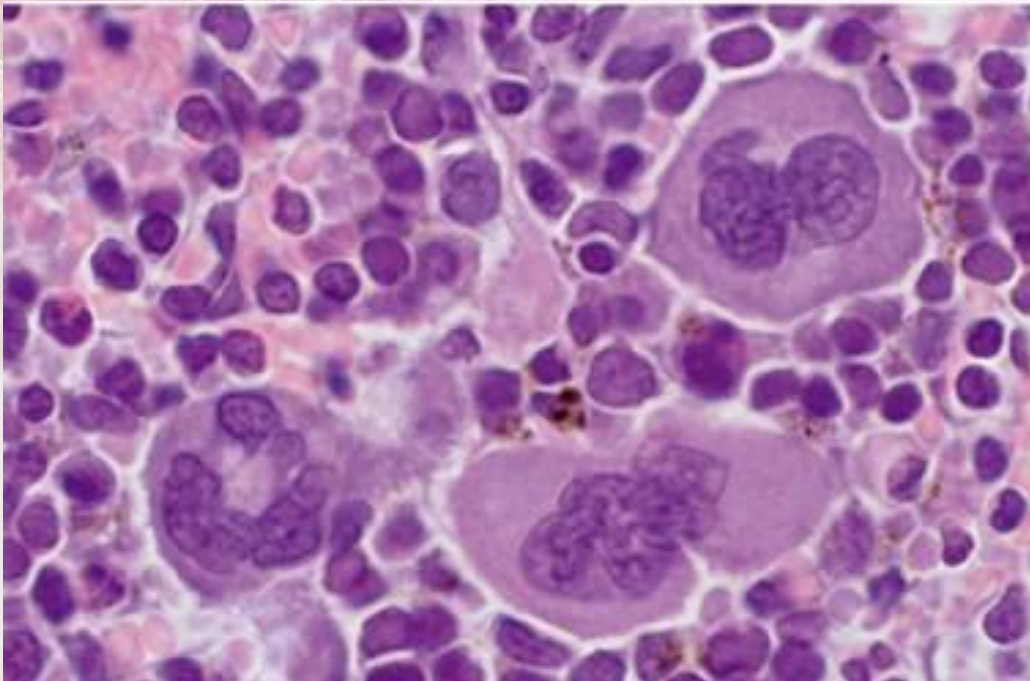
| Prueba                         | Principal información                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Recuento plaquetario           | Cantidad de plaquetas                                                 |
| Frotis periférico              | Morfología y agregados                                                |
| Agregación/función plaquetaria | Función plaquetaria                                                   |
| TP                             | Vía extrínseca + común                                                |
| INR/RIN                        | Estandarización del TP, especialmente para antagonistas de vitamina K |
| TTPa/aPTT                      | Vía intrínseca + común                                                |
| TT                             | Conversión de fibrinógeno en fibrina                                  |
| Fibrinógeno                    | Concentración plasmática                                              |
| Dímero D                       | Degradación de fibrina entrecruzada                                   |

# Megacariopoyesis

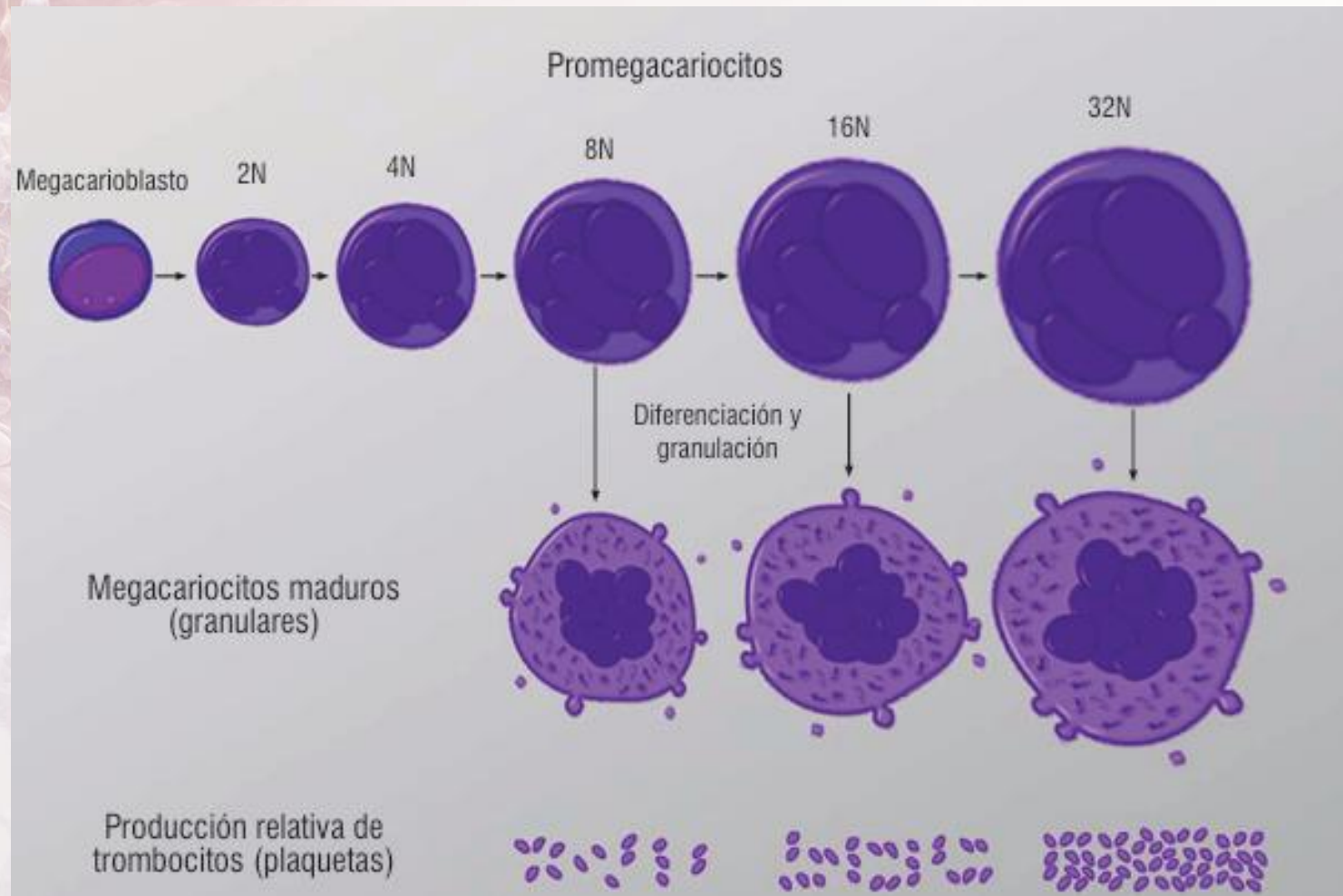
- Etimología: *mega* 'grande', y *karion* 'núcleo'.
- Megacariocitos: miden entre 50 y 150  $\mu\text{m}$  de diámetro, tienen un solo núcleo multilobulado y poliploide que puede llegar a tener hasta  $64n$ , se dice que cada lóbulo del núcleo tiene  $2n$ .
- Tienen un proceso de crecimiento llamado endomitosis: la célula duplica su material genético e inicia el proceso de mitosis sin citocinesis ni cariocinesis; así, al no separarse en 2 células hijas, esta célula se hace más grande, con mayor cantidad de citoplasma y con un núcleo lobulado cada vez de mayor tamaño.
- Durante el crecimiento de las células, también va madurando su citoplasma, es decir, se produce una gran cantidad de proteínas que son almacenadas en sus 3 tipos de gránulos, que son los que heredarán a las plaquetas: alfa o A, delta o densos y lambda o lisosomas.

# Megacariopoyesis

- Finalmente, ocurrirá el proceso de desprendimiento del citoplasma para dar lugar a las plaquetas y el núcleo desnudo de los megacariocitos es fagocitado por los macrófagos de la médula ósea.



# Megacariopoyesis



# Plaquetas

- La megacariopoyesis y trombopoyesis son procesos complejos que se desarrollan en la MO y están regulados por citoquinas y especialmente por la trombopoyetina (TPO). Su duración es de 4 a 7 días, y durante el mismo se produce la migración celular desde el nicho osteoblástico al nicho vascular.
- Las plaquetas pasan a circulación, donde su vida media es de alrededor de 7 a 10 días. La alteración de alguno de estos procesos puede determinar desarrollo de plaquetopenia.
- El bazo juega un papel activo en la regulación de la cantidad de plaquetas, ya que alrededor del 30% se encuentran en este órgano. La depleción repentina de plaquetas por consumo vacía con rapidez el depósito esplénico y en respuesta, hay secreción de tromboyetina que desencadena la repuesta medular a través de la maduración de los megarioblastos.

# Plaquetas

- Fueron identificadas hace casi 150 años como células pequeñas, sin núcleo, que circulan en la sangre.
- Son las segundas más abundantes en circulación después de los hematíes con una concentración de  $150$  a  $450 \times 10^9$  /L.
- Su principal rol fisiopatológico es reclutarse en los sitios donde el epitelio vascular ha sido dañado e iniciar el proceso de coagulación de la sangre. La adhesión plaquetaria, la activación y la posterior agregación a los sitios de lesión vascular son críticos para detener el sangrado.
- No tienen ADN genómico pero contienen Ácido Ribonucleico mensajero (ARNm) derivado de los megacariocitos y la maquinaria traslacional necesaria para la síntesis de proteínas.

# Plaquetas

- Deficiencias en la adhesión o agregación plaquetaria o en el proceso de coagulación están asociadas con desórdenes de sangrado, sin embargo, la formación inapropiada del tapón plaquetario puede resultar también en obstrucción de los vasos y trombosis.
- En frotis de sangre periférica las plaquetas aparecen como pequeñas células granulares. A pesar de su apariencia simple en el frotis de sangre periférica, las plaquetas tienen una estructura compleja.
- Su estructura interna se ha dividido en cuatro zonas:
  - zona periférica
  - zona sol-gel
  - zona de organelas
  - zona de la membrana

# Plaquetas

- Los receptores plaquetarios Glicoproteína (GP) IIbIIIa (integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) y el complejo GPIb $\alpha$  abundantemente expresados en las plaquetas, juegan un rol predominante en la adhesión y la agregación plaquetaria en el sitio de lesión vascular.
- La GPIb $\alpha$  principalmente mediante la unión al Factor de von Willebrand (vWF) inmovilizado en el colágeno, es esencial para la iniciación de la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso particularmente en presencia de fuertes fuerzas de cizallamiento.
- Estas interrelaciones permiten que la velocidad de circulación de las plaquetas disminuya lo suficiente para que tengan lugar otras interacciones de unión entre otros pares receptor-ligando, lo cual produce una adhesión estática.

# Plaquetas

**Cuadro 1: Principales receptores de la membrana plaquetaria y sus ligandos**

| Receptor de la glicoproteína (GP) | Estructura                                                                      | Función / Ligando                                                           |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| GP IIb/IIIa                       | Integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$                                             | Receptor para fibrinógeno, FvW, fibronectina, vitronectina y trombospondina |
| GP Ia/IIa                         | Integrina $\alpha_2\beta_1$                                                     | Receptor para colágeno                                                      |
| GP Ib/IX/V                        | Receptor de repeticiones ricas en leucina                                       | Receptor para FvW insoluble                                                 |
| GP VI                             | Receptor de la no integrina, receptor de la súper familia de la inmunoglobulina | Receptor para colágeno                                                      |

La interacción de GPIb-vWF y diversos agonistas plaquetarios como por ejemplo adenosín difosfato (ADP), trombina, colágeno y tromboxano A2 (TXA2), causan la activación plaquetaria dando como resultado un cambio conformacional en la integrina  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  de la superficie de las plaquetas que permite la unión del ligando, por ejemplo, el fibrinógeno, propiciando puentes de unión plaquetarios con las plaquetas adyacentes, lo que da lugar al fenómeno físico de la agregación plaquetaria y posterior formación del tapón plaquetario.

# Plaquetas

**Tabla 1. Valores de referencia para el trombograma\***

| Parámetro                                                   | Valores de referencia           |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Recuento de plaquetas                                       | 150 a 450 mil por $\mu\text{L}$ |
| Volumen medio plaquetario                                   | 8,3 a 11,6 fL                   |
| Ancho de distribución de las plaquetas, desviación estándar | 9 a 17 fL                       |
| Plaquetas reticuladas o inmaduras                           | 1 a 6,5%                        |

\* Observación: los valores aquí consignados son los valores de referencia de los parámetros plaquetarios (trombograma) del hemograma tipo VI, utilizando un autoanализador de hematología XE-2100 de Sysmex®, en el Laboratorio Clínico Hematológico, en Medellín, Colombia, derivados del análisis de 17.191 trombogramas de acuerdo con el método de Bhattacharya [18]. Estos valores sólo pueden ser utilizados como ejemplo, cada laboratorio clínico debe definir sus respectivos valores de referencia de acuerdo con las características de la población a la que atiende, acorde con el instrumento y la tecnología utilizada.

Plaquetopenia leve:  $150-100 \times 10^3/\mu\text{L}$

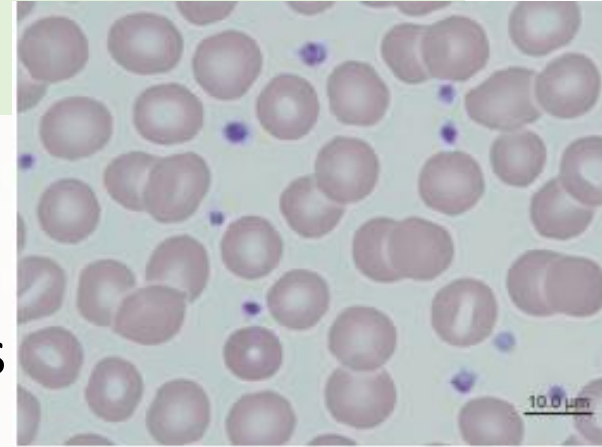
Plaquetopenia moderada:  $100-50 \times 10^3/\mu\text{L}$

Plaquetopenia Severa: Menos de  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$

Plaquetopenia muy severa: Menos de  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$

# Plaquetas

- En su citoplasma contienen glucógeno que les suministra energía, y ribosomas en las plaquetas jóvenes.
- Poseen organelas inespecíficas, como mitocondrias, lisosomas y peroxisomas y además tienen organelas específicas, como son los gránulos  $\alpha$  y los gránulos densos. Los gránulos  $\alpha$  son organelas esféricas (en número de 35 a 45) de 140 a 400 nm de diámetro, ricos en macromoléculas; los gránulos densos se caracterizan por su alta densidad electrónica que le confieren el elevado contenido en calcio y fósforo inorgánico.
- En el extendido de sangre periférica en 100x se observan 10 a 14 plaquetas por campo, de color rosado característico, esta estimación semicuantitativa no puede sustituir el recuento directo de plaquetas.



# Plaquetas

## REVISAR EN EL FROTIS!!!!



- Comprobar cuando existe trombocitopenia, trombocitosis, desviaciones en cualquiera de los parámetros plaquetarios y alarmas relacionadas con las plaquetas como presencia de macrotrombocitos y agregados de plaquetas.
- Cuando hay alteraciones en los eritrocitos: microcitosis, fragmentación, etc.
- Descartar en todos los casos una seudotrombocitopenia o una seudotrombocitosis.

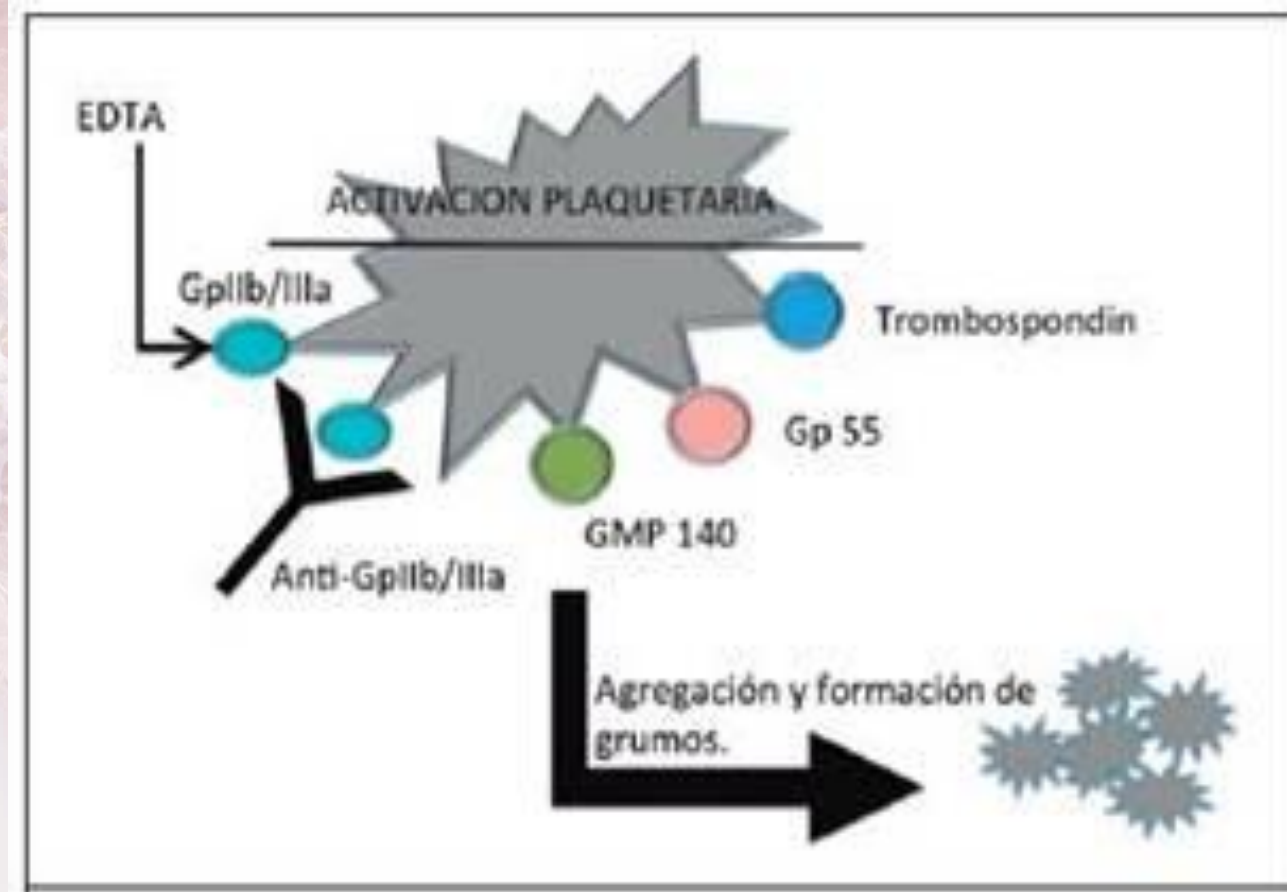
# Pseudotrombocitopenia

- Falsa disminución en el recuento de plaquetas.
- Antes de definir que un paciente tiene trombocitopenia, en todos los casos, se debe seguir un protocolo que la verifique o excluya, partiendo del extendido de sangre periférica.
- La pseudotrombocitopenia es una alteración in vitro, que se presenta en la población general, en una proporción de una por cada 1.000 individuos y hasta en el 1,9% de los pacientes graves.
- Hasta el 15,3% de los pacientes ambulatorios con recuentos plaquetarios bajos tienen una pseudotrombocitopenia, razón más para sospecharla y descartarla en todos los casos, antes de informar los resultados de laboratorio.

# Pseudotrombocitopenia por EDTA

- Es un padecimiento poco conocido, con una incidencia del 0.09 al 1.9%. Es secundaria a la agregación de plaquetas in vitro mediada por anticuerpos que pueden ser EDTA o citrato dependientes o ambos.
- Es un fenómeno causado por autoanticuerpos plaquetarios que se comportan como aglutininas frías dependientes del anticoagulante EDTA. Los anticuerpos suelen ser IgG (subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) aunque se han descrito anticuerpos IgA e IgM dirigidos contra el complejo glucoproteico IIb/IIIa de la membrana plaquetaria.
- También está reportada asociada con sepsis, fármacos, neoplasias y cirugía cardíaca.

# Pseudotrombocitopenia por EDTA



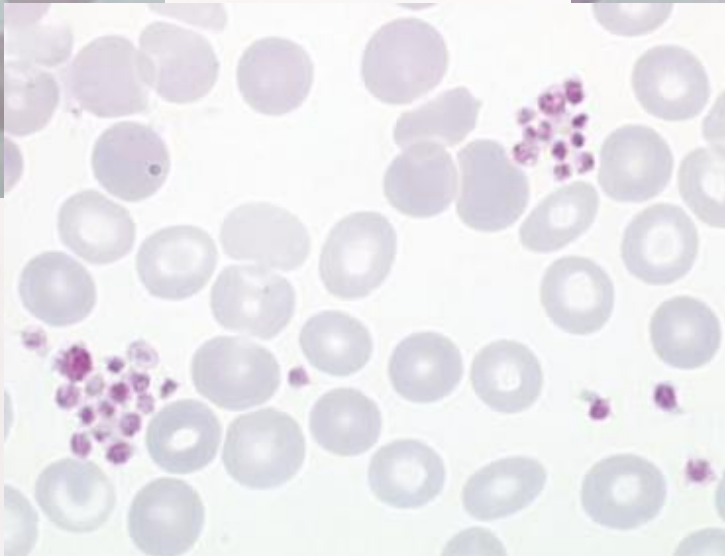
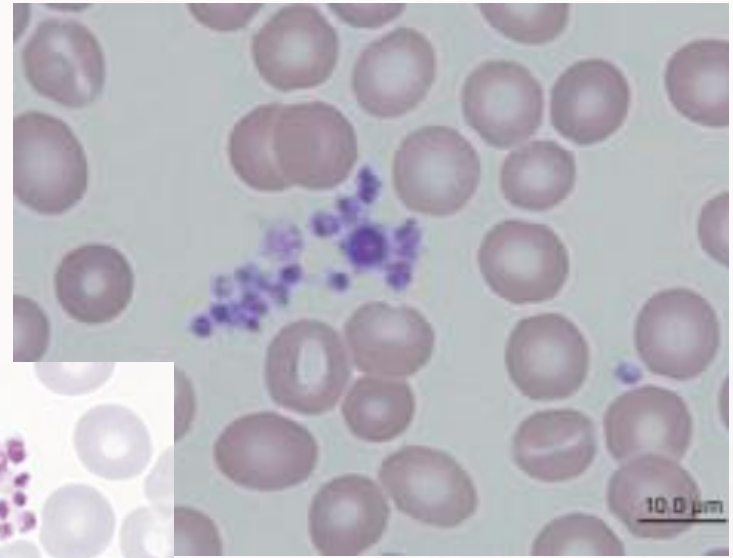
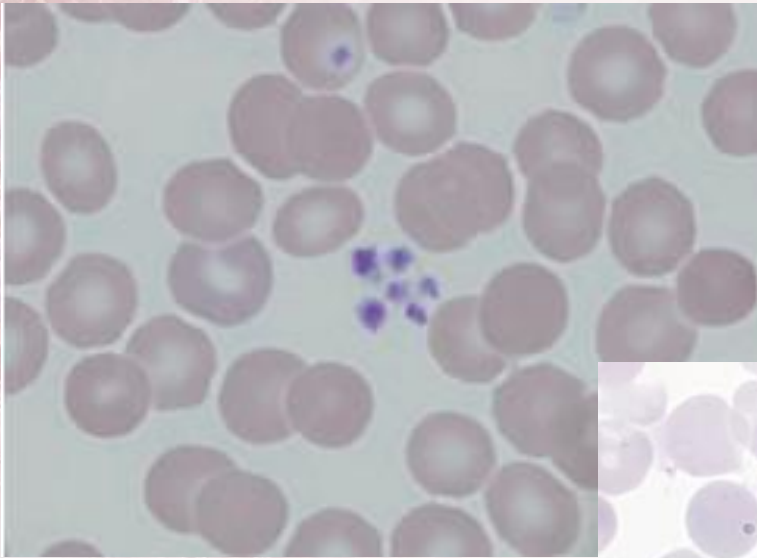
# Pseudotrombocitopenia por EDTA

- La agregación se produce por el cambio de estructura de la glicoproteína inducido por el EDTA.
- Puede aparecer una pseudoleucocitosis por el error de AH al contar los agregados plaquetarios como leucocitos.

## **ABORDAJE DIAGNÓSTICO**

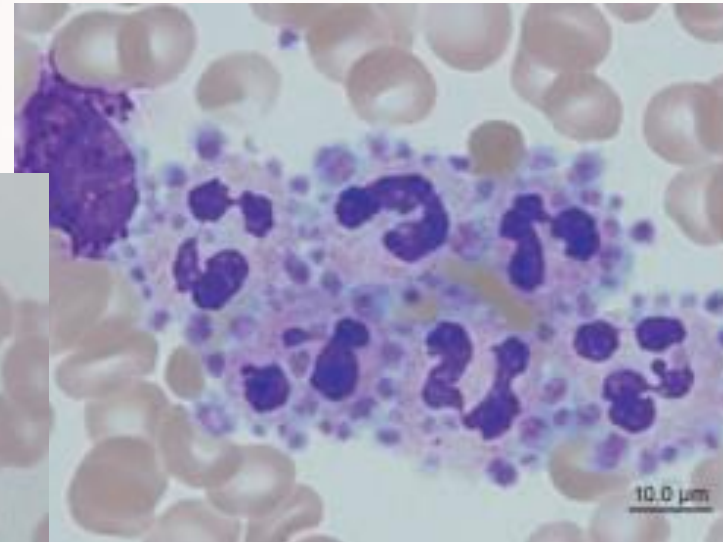
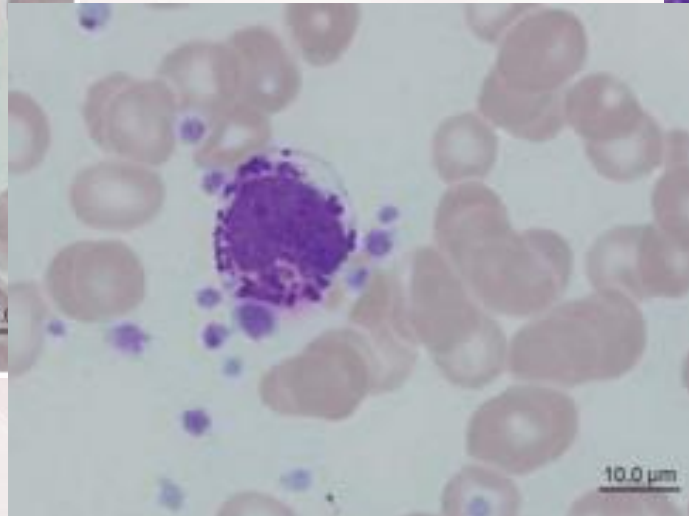
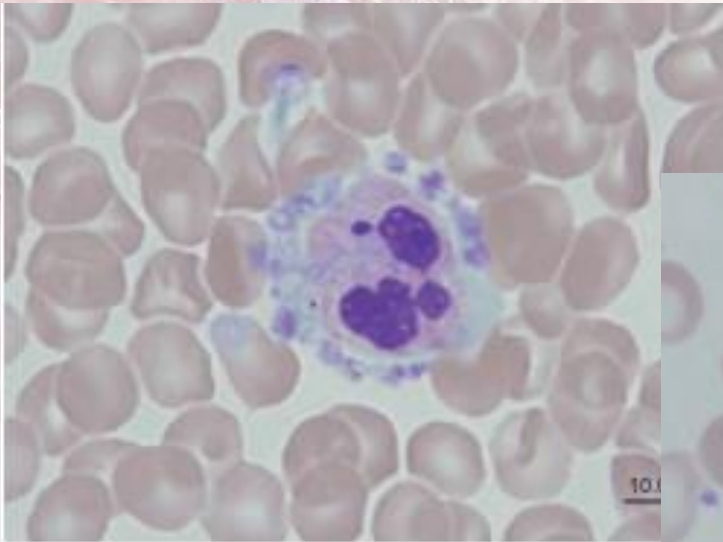
- Observación del frotis realizado con primera gota (no del tubo).
- Conteo plaquetario y leucocitario seriados.
- Conteo plaquetario inmediato a 37°C
- Conteo plaquetario cambiando el anticoagulante.

# Pseudotrombocitopenia por EDTA



# Pseudotrombocitopenia por Satelitismo plaquetario

- En el satelitismo plaquetario, las plaquetas se adhieren a otras células circulantes

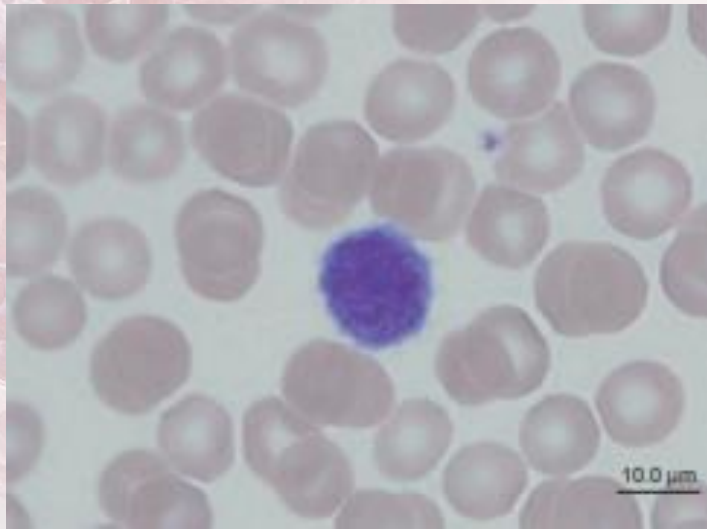


# Pseudotrombocitopenia

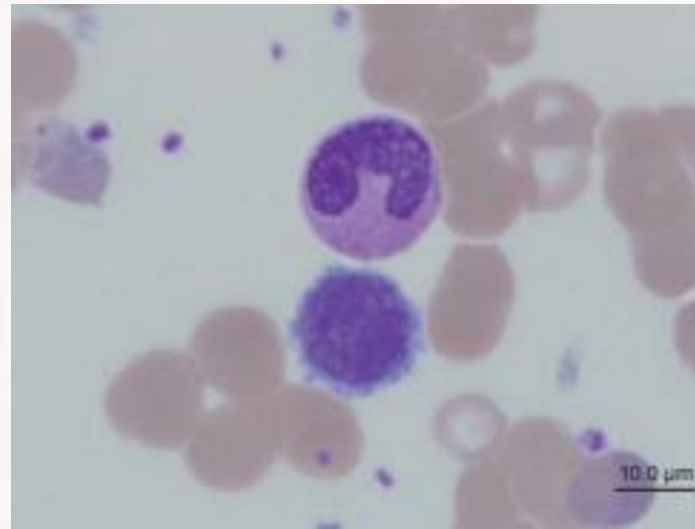
Patologías donde se puede observar pseudotrombocitopenia por satelitismo plaquetario o formación de agregados plaquetarios

- Cirrosis hepática
- Crioaglutininas
- Crioibrinogenemia
- Enfermedades mieloproliferativas
- Gestación
- Infecciones severas
- Linfomas no Hodgkin
- Lupus eritematoso diseminado
- Mieloma múltiple
- Mononucleosis infecciosa
- Nefritis por IgA
- Reacciones medicamentosas
- Síndrome antifosfolípido
- Timoma y plasmocitoma
- Vasculitis

# Pseudotrombocitopenia por presencia de macroplaquetas



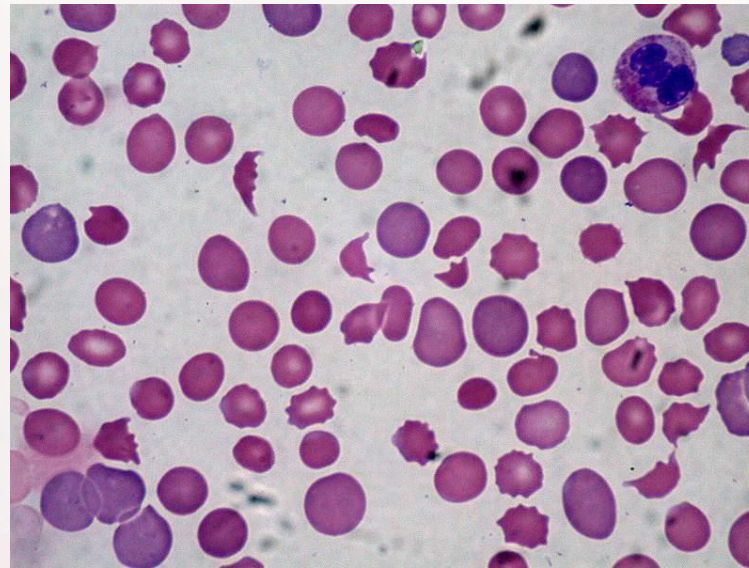
Macroplaqueta PTI



Macroplaqueta SMD

# Pseudotrombocitosis (o falso recuento por exceso)

- Usualmente se presenta asociada con una enfermedad: se ha informado en pacientes con crioglobulinemia, en pacientes con neoplasias asociadas con fragmentación de células (algunas leucemias a partir del momento en que se inicia la quimioterapia, en pacientes con quemaduras severas, en pacientes con fragmentación de eritrocitos (CID, SUH, PTT)

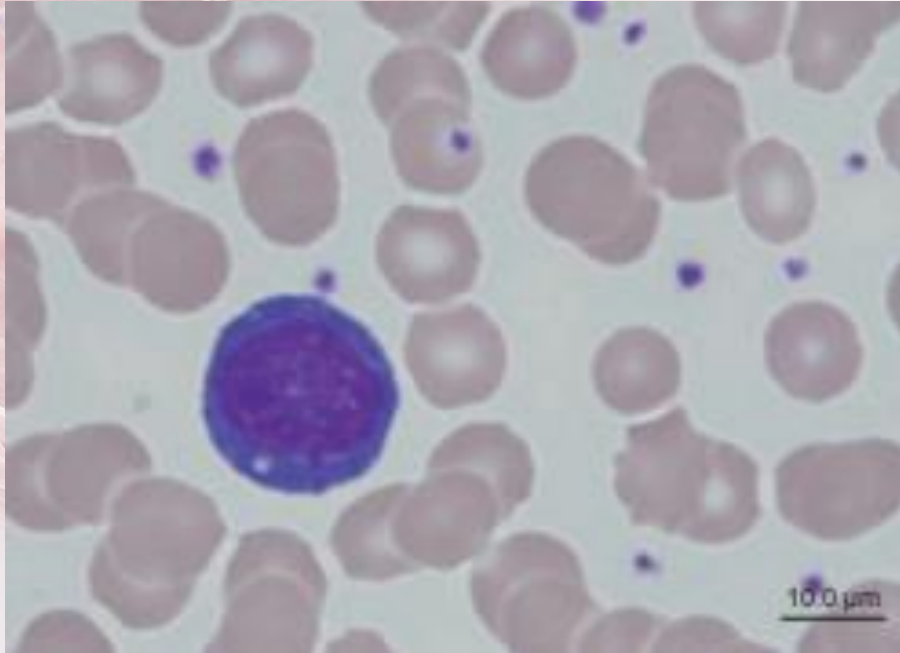


# Trombocitosis

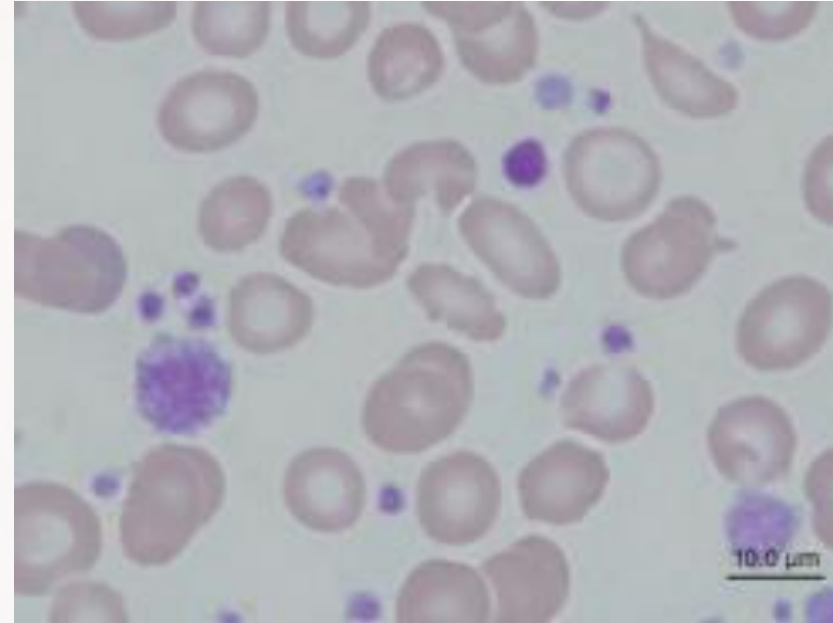
| PRIMARIAS                                                                                                    | REACTIVAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TE<br>PV MF manifiesta Fase<br>prefibrótica de MF<br>LMC<br>SMD (5q-)<br>ARSA-T<br>Trombocitosis hereditaria | Infecciones agudas y crónicas (TBC-Neumonía)<br>Injuria tisular (IAM, pancreatitis, post estado quirúrgico<br>particularmente cirugía ortopédica, quemaduras)<br>Procesos inflamatorios crónicos<br>Enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía<br>Colagenopatía-Vasculitis<br>Anemia hemolítica<br>Trombocitosis de rebote (post QT o PTI) Hemorragia –<br>Ferropenia y su corrección Post- esplenectomía<br>Neoplasias (tumores sólidos, linfomas) Drogas: vincristina,<br>epinefrina, ATRA Citoquinas - Factores de crecimiento<br>Insuficiencia renal - Síndrome nefrótico Ejercicio extremo –<br>Deficiencia de B12<br>Supresión de la adicción alcohólica |

Acti

# Trombocitosis



Trombocitosis reactiva en cuadro viral



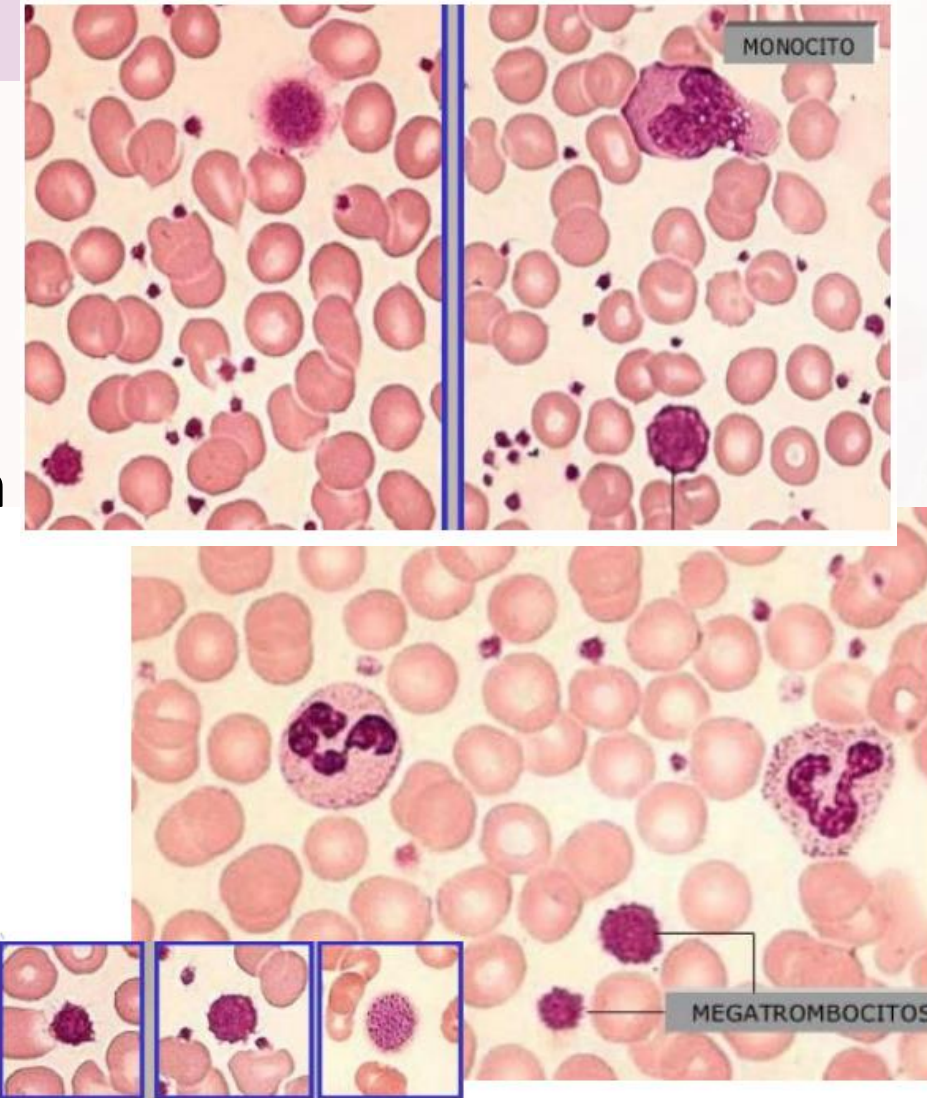
Trombocitosis en neoplasia hematológica

# Trombocitemia Esencial

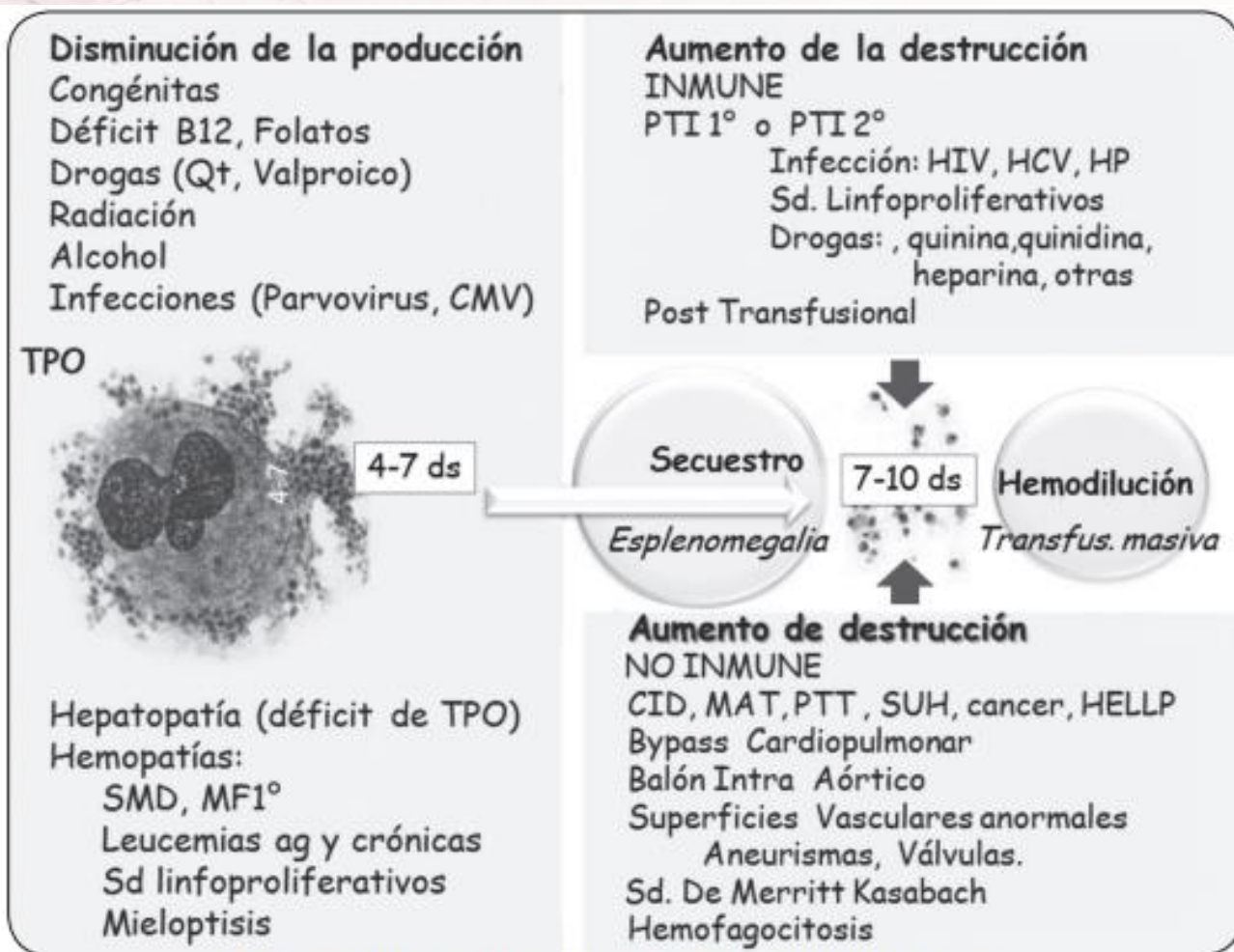
## Neoplasia clonal

### Hemograma

- Trombocitosis ( $>450 \times 10^9/L$ ).
- Agregados plaquetarios con morfología alterada, anisoplaquetosis, plaquetas gigantes, vacuolización hipogranularidad y pseudópodos.
- Fragmentos de núcleos o citoplasmas de megacariocitos.
- Hemoglobina y hematocrito normales.
- Leucocitosis moderada ( $<20 \times 10^9$ ) con ocasionales formas mieloides inmaduras.
- Basofilia moderada ( $>3\%$ )



# Trombocitopenias



**Figura 1. Mecanismos de producción de trombocitopenia**

# Trombocitopenias

**Tabla 2.** Causas de trombocitopenia en diferentes escenarios

| Paciente ambulatorio                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Paciente internado                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               | Mujer embarazada                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Cuidados generales, UTI                                                                                                                                                                                                 | Cirugía cardiovascular                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- PTI</li> <li>- HIV, HCV</li> <li>- Drogas</li> <li>- Helicobacter pylori</li> <li>- CMV, otros virus</li> <li>- Vacunas</li> <li>- Colagenopatías</li> <li>- LES, AR, SAF</li> <li>- Congénitas-inmunodeficiencia</li> <li>- Mielodisplasias</li> <li>- Hemopatías</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones</li> <li>- PTT/SUH</li> <li>- Drogas</li> <li>- CID</li> <li>- Hepatopatías</li> <li>- HIT</li> <li>- MAS</li> <li>- Quimioterapia</li> <li>- Hemopatía</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIT</li> <li>- <i>Bypass</i> Cardiopulmonar</li> <li>- Inhibidor GPIIb/IIIa</li> <li>- Otras drogas</li> <li>- Dilucional</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitopenia gestacional.</li> <li>- PTI</li> <li>- HELLP</li> <li>- Preeclampsia.</li> <li>- PTT/SUH</li> <li>- <i>Abruptio placentae</i></li> </ul> |

*Adaptado de Stasi Hematology 2012<sup>(15)</sup>*

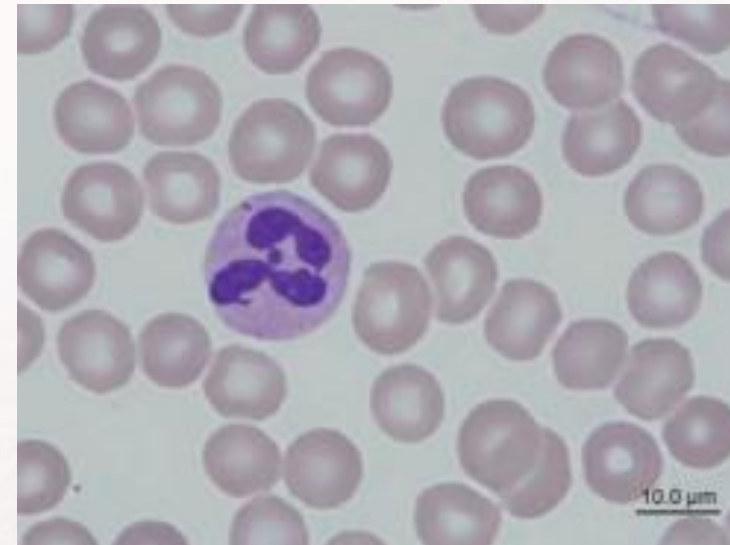
# Trombocitopenia inmune (Púrpura trombocitopénica inmune- PTI)

## Fisiopatología

- Es el resultado de un desorden inmunológico adquirido donde la trombocitopenia es el resultado de la destrucción plaquetaria por anticuerpos, aunque en ocasiones puede estar mediada por linfocitos T.
- También se ha demostrado que la megacariopoyesis está comprometida por acción de los anticuerpos y niveles relativamente bajos de TPO.
- Por lo tanto, en la PTI no sólo hay aumento de la destrucción periférica, sino también está comprometida la producción de plaquetas.
- Los anticuerpos están presentes en 60% -70% de los pacientes y están dirigidos contra las glicoproteínas de superficie GPIIb/IIIa y GP1b/IX/V.

# Trombocitopenia inmune (Púrpura trombocitopénica inmune- PTI)

- La PTI también puede ser secundaria, o sea asociada a otros desórdenes, y esta situación, que representa 18-20% de los casos.
- Causas de PTI secundarias incluyen el síndrome antifosfolípídico, el síndrome de Evans, la inmunodeficiencia común variable, efectos secundarios por drogas, infección por citomegalovirus, Helicobacter pylori, hepatitis C, HIV, varicela zoster, desórdenes linfoproliferativos, efectos colaterales del trasplante de médula ósea, vacunas y lupus sistémico eritematoso.



# Trombocitopenias asociadas a infecciones

**Tabla 5.** Trombocitopenia asociada a infecciones

| Agente                      | Mecanismo de trombocitopenia                                                                                                                                 |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Virus HIV                   | PTI<br>MAT<br>Supresión medular por infección de progenitores<br>Infecciones oportunistas (CMV, micoplasma, EBV, etc)<br>Fármacos<br>Síndrome hemofagocítico |
| Hepatitis C <sup>(30)</sup> | PTI<br>Hipertensión portal con hiperesplenismo<br>Disminución de TPO (hepatopatía crónica)<br>Medicamentos como interferón                                   |
| CMV                         | Supresión medular por infección de progenitores<br>Medicamentos como el ganciclovir                                                                          |

| Agente                 | Mecanismo de trombocitopenia                                                                                                                                   |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dengue <sup>(36)</sup> | Supresión medular por infección de progenitores<br>Destrucción de plaquetas por apoptosis<br>Destrucción inmune por anticuerpos con reactividad cruzada<br>CID |
| Parvovirus             | Supresión medular por infección de progenitores                                                                                                                |
| H. pylori              | PTI. (ac de reacción cruzada contra la citotoxina asociada a gen A (CagA))                                                                                     |
| E. coli                | HUS (productora de toxina Shiga)                                                                                                                               |
| Ehrlichia              | CID<br>Síndrome hemofagocítico<br>Granulomas                                                                                                                   |
| Malaria                | CID<br>Hiperesplenismo                                                                                                                                         |

(Adaptado de Wann<sup>(3)</sup> Hematol Oncol Clin N Am 2012)

# Trombocitopenia en el Embarazo

## Preeclampsia

- Es la causa más común de trombocitopenia asociada a microangiopatía en embarazo. Afecta el 6% de los embarazos.
- Raramente el recuento de plaquetas es  $< 100.000/\text{mm}^3$ .
- Se presenta en el segundo o tercer trimestre, e infrecuentemente en la primera semana post parto.
- El 50% desarrolla trombocitopenia.
- El diagnóstico se realiza con HTA de reciente comienzo luego de la semana 20 de gestación asociado a proteinuria
- Se denomina preeclampsia severa cuando cumple con una de las siguientes características: • trombocitopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$  . • injuria hepática (elevación de transaminasas 2 veces el valor normal). • insuficiencia renal aguda de reciente comienzo (creatinina  $> 1.1 \text{ mg/dl}$ , o duplicación de creatinina basal en ausencia de enfermedad renal conocida). • edema pulmonar. • disturbios cerebrales o visuales de reciente comienzo • presión sistólica  $\geq 160$  o diastólica  $\geq 110$  persistentes.

# Trombocitopenia en el Embarazo

## HELLP

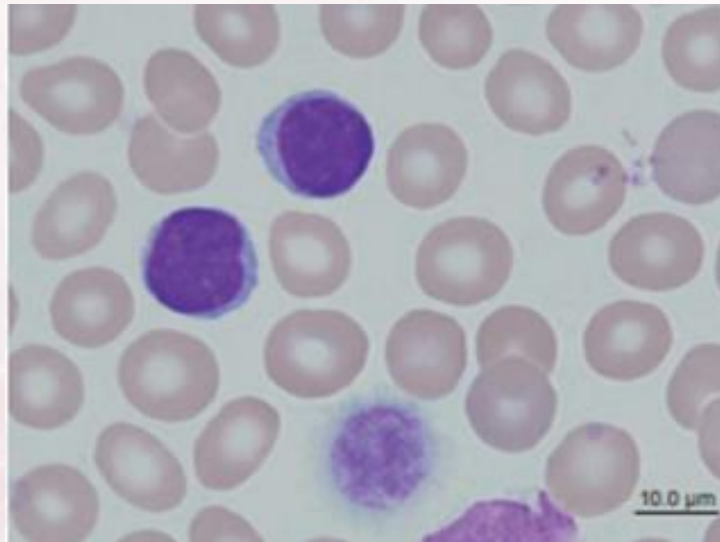
- Es una variante caracterizada por trombocitopenia más severa, anemia hemolítica microangiopática severa con elevación de LDH y elevación más profunda de los tests hepáticos.
- Afecta al 10-20% de mujeres con características de preeclampsia severa.
- Se presenta después de la semana 20 de gestación o en el puerperio inmediato. Un 10% se complica con CID.

# Variaciones morfológicas de las plaquetas

- Pueden ser variaciones en el **tamaño, variaciones en la forma y variaciones en el contenido citoplasmático.**
- Algunas de las variaciones morfológicas de las plaquetas se correlacionan con los nuevos parámetros derivados de los autoanalizadores de hematología de última generación.

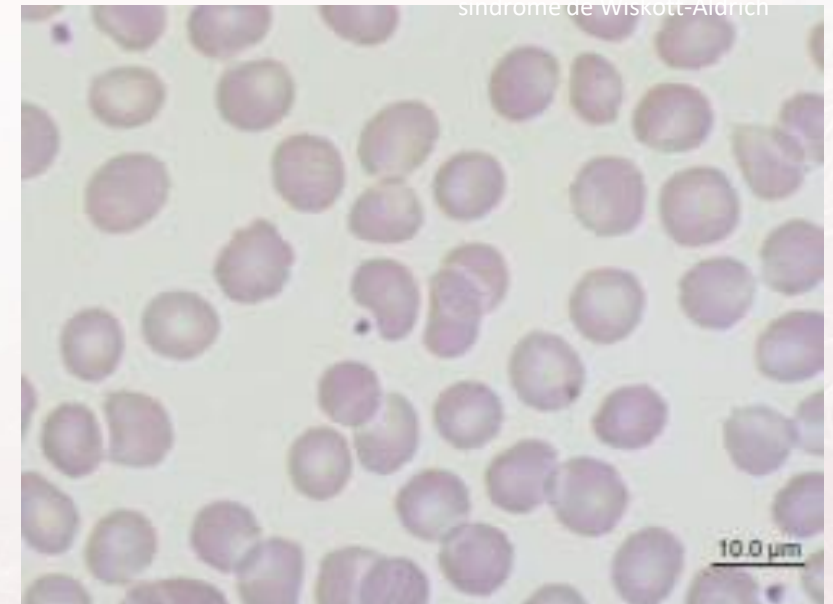
# Variaciones en el tamaño de las plaquetas

- Tradicionalmente se evaluaba comparando con el tamaño de un eritrocito, actualmente se dispone de los contadores hematológicos (VPM) y se verifica con el extendido de sp.



# Alteraciones plaquetarias con microplaquetas

- Grupo de enfermedades muy raras que están caracterizadas por la presencia en sangre periférica de plaquetas pequeñas (VPM por debajo de 6,9 fL) también denominadas microtrombocitos, con o sin alteraciones en el recuento de las plaquetas. De éstas la más representativa es el síndrome de **Wiskott-Aldrich**.



# Síndrome de Wiskott-Aldrich

- Es un raro desorden hereditario ligado al cromosoma X producido por una mutación en el gen **WASP** localizado en el brazo corto del cromosoma X, que codifica para una proteína intracelular llamada WAS que sólo se expresa en células hematopoyéticas y es un miembro de una familia de proteínas que participan en la transducción de señales desde receptores celulares en la membrana celular hacia el citoesqueleto de actina.
- El síndrome de Wiskott-Aldrich se caracteriza por la tríada: trombocitopenia, inmunodeficiencia y eczema, que se manifiesta por hemorragias y aumento en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y virales.
- Con frecuencia es fatal antes de los 10 años, debido a infecciones, sangrado o neoplasia linforreticular pero pueden ser trasplantados de MO.
- El recuento de plaquetas en estos pacientes oscila entre 20.000 y 100.000 por  $\mu\text{L}$ , pero la característica más llamativa es el tamaño entre 3 fL y 5 fL.

# Alteraciones plaquetarias con macroplaquetas

- Grupo de enfermedades muy raras están caracterizadas por la presencia en sangre periférica de plaquetas grandes (VPM  $>11,6$  fL).
- De estas la más representativa es el síndrome de **Bernard-Soulier**.

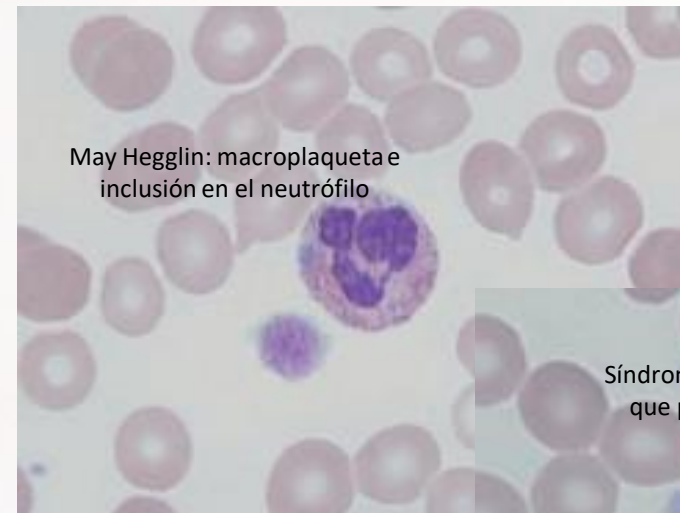


# Síndrome de Bernard Soulier

- Caracterizado por trombocitopenia, plaquetas gigantes y tiempo de sangría prolongado que se presenta como resultado de una anomalía molecular que afecta las plaquetas e induce una disfunción plaquetaria por falta de interacción de las plaquetas con el factor von Willebrand.
- Es extremadamente raro, con una prevalencia de 1 por millón, herencia AR.
- Los estudios de supervivencia plaquetaria sugieren que la vida media de las plaquetas está acortada.
- En el extendido de sangre periférica, del 30% al 80% de las plaquetas de un paciente característicamente tiene más de  $3,5\text{ }\mu\text{m}$  de diámetro y ocasionalmente pueden llegar a tener  $20\text{ }\mu\text{m}$  a  $30\text{ }\mu\text{m}$  de diámetro, más grandes que los eritrocitos y los leucocitos. El tiempo de sangría está por encima de 20 minutos

# Otras formas de trombocitopenia con macroplaquetas

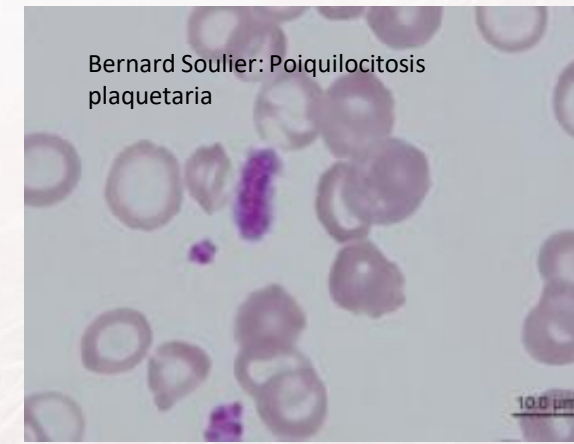
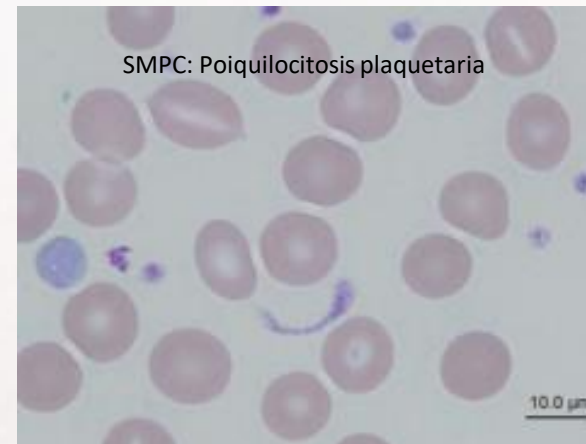
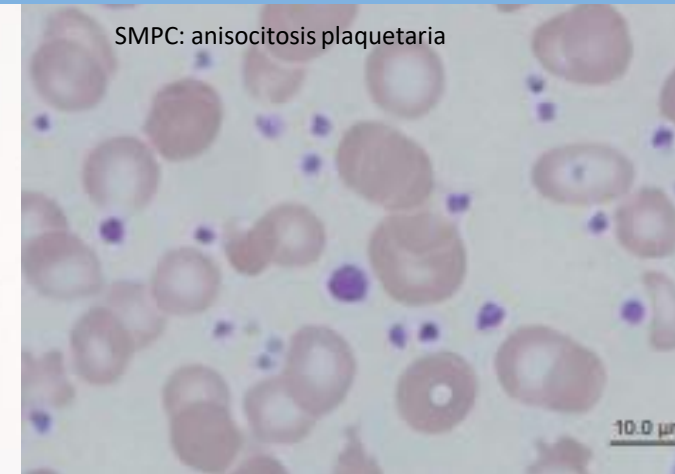
- Trombocitopenia macrotrombocítica del Mediterráneo
- Anomalia de May-Hegglin
- Síndrome de Fechtner
- Síndrome de Sebastian
- Síndrome de Epstein
- Síndrome de plaqueta gris
- Trombocitopenia París-Trousseau
- Síndrome plaquetario Montreal
- Síndrome de plaquetas en “queso suizo”



# Variaciones en la forma de las plaquetas

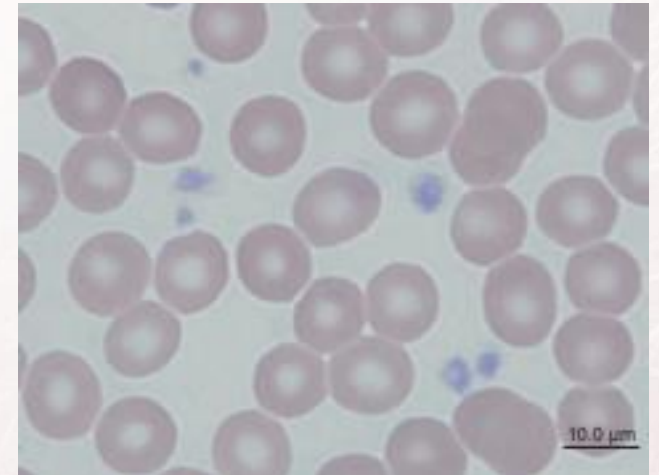
**Anisocitosis plaquetaria:** causas reactivas, médula en recuperación, esplenectomía, neoplasias hematológicas (SMD, SMP).

**Poquilocitosis plaquetaria:** se observa en el frotis, por lo general se asocia a enfermedad mieloproliferativa.



# Variaciones en el contenido citoplasmático de las plaquetas

- Los trastornos de almacenamiento son un grupo heterogéneo de enfermedades en las cuales existe una anomalía en la capacidad para almacenar los productos adecuados dentro de los gránulos plaquetarios.
- Cuando las plaquetas pierden o no tienen los gránulos  $\alpha$  se observan pálidas o “grises” dando el cuadro clínico conocido como síndrome de plaqueta gris, en este síndrome, los neutrófilos se observan marcadamente hipogranulares. En el frotis de sangre periférica, las plaquetas aparecen agrandadas y grises.
- Otras patologías con variaciones en el contenido citoplasmáticos o defectos en la liberación: Síndrome plaquetario de Quebec, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de Chediak-Higashi, etc.



**Tabla 4.** Principales trombocitopenias congénitas y síndromes asociados

| <b>Plaquetas pequeñas<br/>VP menor de 7 fl</b>                                 | <b>Plaquetas normales<br/>VP 7-11 fl</b>                                                     | <b>Plaquetas grandes/gigantes<br/>VP mayor de 11 fl</b>                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wiskott Aldrich (WAS)</b><br><i>(inmunodeficiencia, eccema<br/>linfoma)</i> | <b>Desorden familiar plaquetario / LMA<br/>(RUNXI)</b><br><i>(SMD/LMA)</i>                   | <b>Desórdenes asociados a MYH9<br/>(May Hegglin y Sd relaciona-<br/>dos)</b><br><i>(inclusiones PMN, en algunos<br/>sordera, nefritis, cataratas)</i> |
| <b>Trombocitopenia ligada al X<br/>(WAS) (ninguno)</b>                         | <b>Cromosoma 10/THC2 (ANKRD26)</b><br><i>(ninguno)</i>                                       | <b>Trombocitopenia mediterránea<br/>(ninguno)</b>                                                                                                     |
|                                                                                | <b>Trombocitopenia amegacariocítica<br/>congénita<br/>(MPL) (Falla medular en 2º década)</b> | <b>Bernard Soulier<br/>(ninguno)</b>                                                                                                                  |
|                                                                                | <b>Trombocitopenia con ausencia de radio<br/>(Corta estatura, ausencia de radio)</b>         | <b>Sd. velofacial / Sd. Di George</b><br><i>(cardiopatía, alteraciones tiroi-<br/>deas, tímica, cognitivas)</i>                                       |
|                                                                                |                                                                                              | <b>Mutación GATA-1</b><br><i>(anemia, diseritropoyesis,<br/>talasemia)</i>                                                                            |
|                                                                                |                                                                                              | <b>Síndrome de la plaqueta gris<br/>(ninguno)</b>                                                                                                     |
|                                                                                |                                                                                              | <b>Trombocitopenia Paris/Trous-<br/>seau - Sd. Jacobsen</b><br><i>(alt. facial y cognitivas)</i>                                                      |

| Prueba                             | Utilidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Recuento sanguíneo</b>          | <p>Evaluar otras citopenias (<i>indispensable para el diagnóstico de PTI</i>)</p> <p>Presencia de leucocitosis neutrofílica (<i>que podría sugerir causa infecciosa</i>)</p> <p>Linfocitosis (<i>atribuible a virosis o síndrome linfoproliferativo</i>)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Frotis de sangre periférica</b> | <p>Descartar pseudotrombocitopenia (<i>agregados plaquetarios con EDTA</i>)</p> <p><u>Morfología y tamaño de las plaquetas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Macroplaquetas → <b>PTI</b> (<i>cuando hay aumento de destrucción, coexisten plaquetas de tamaño aumentado con otras normales</i>)</li> <li>• Plaquetas gigantes → sugieren <b>trombocitopenias congénitas</b></li> </ul> <p><i><b>Síndrome de la plaqueta gris:</b> plaquetas de coloración grisácea con disminución de gránulos α, y tendencia al sangrado</i></p> <p><i><b>Bernard Soulier</b> (mutaciones que afectan GPIb-GPIX-V).</i></p> <p><i><b>May Hegglin</b> y otros síndromes asociados a mutación de MYH9 (con inclusiones citoplasmáticas en neutrófilos simil cuerpos de Dölhe)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaquetas pequeñas → <b>Wiscott Aldrich, plaquetopenia ligada al X</b> (mutación del gen WAS)</li> </ul> <p><u>Morfología eritrocitaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esquistocitos → sugieren <b>microangiopatía (PTT, SUH o CID)</b></li> <li>• Esferocitos → pueden observarse en <b>síndrome de Evans</b></li> <li>• Macrocitosis → <b>anemia megaloblástica, SMD</b></li> <li>• Dacriocitos y eritroblastos circulantes → <b>mieloptisis</b></li> <li>• Ocasionalmente inclusiones intracelulares por parásitos</li> </ul> <p><u>Morfología leucocitaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulaciones tóxicas, vacuolas citoplasmáticas → <b>sepsis</b></li> <li>• Pseudopelguer, hipogranularidad, blastos → <b>SMD, LMA</b> (<i>acá las citopenias suelen ser múltiples</i>)</li> <li>• Cuadro leucoeritroblástico → <b>mieloptisis</b></li> <li>• Inclusiones citoplasmáticas simil cuerpos de Dölhe → <b>trombocitopenia congénita</b></li> <li>• Linfocitos anormales → <b>virosis, linfoproliferativos.</b></li> </ul> |

Utilidad del frotis de sangre periférica en la evaluación de la trombocitopenia



Activar  
Ve a Conf

¡Gracias! 

Hasta la próxima clase

