

TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

T.M. MARIANELA CUNEO VERA
JEFE LAB. HEMATOLOGÍA ESPECIALIDAD
HCUCH



HEMOSTASIA

Proceso que se encarga de mantener el control de sangrado en un sitio que presenta un daño vascular endotelial.

El objetivo es la transformación del **fibrinógeno** (soluble) en **fibrina** (insoluble), lo que da estabilidad al trombo tras la lesión de un vaso.



Procoagulantes Plasmáticos

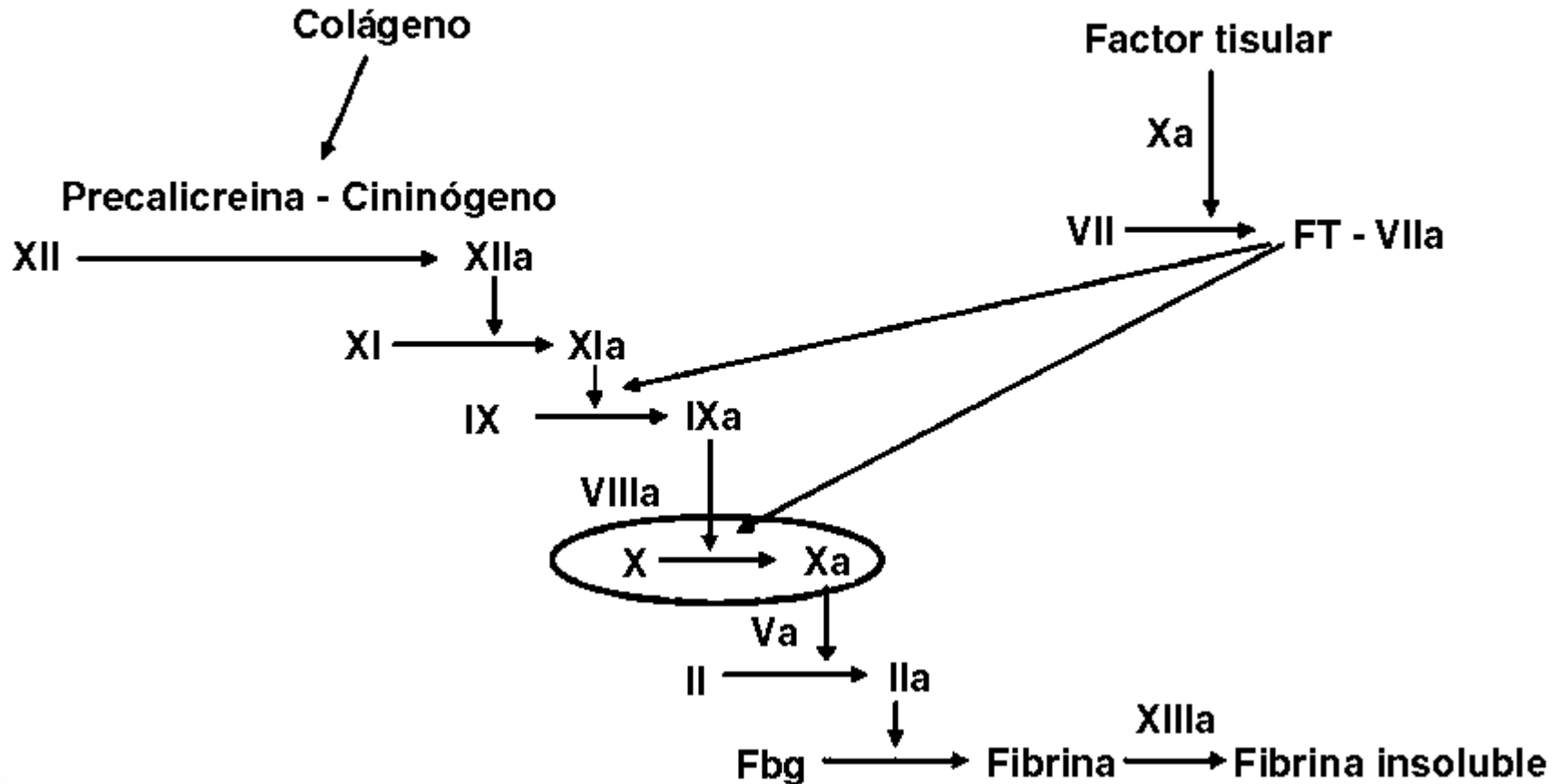
Factor	Nombre	Función
I	Fibrinógeno	Sustrato Tr, forma fibrina
II	Protrombina	Serino Proteasa
III	Factor tisular	Cofactor
IV	Calcio iónico	Mineral
V	Factor lábil	Cofactor
VII	Factor estable	Serino Proteasa
VIII	F. Antihemofílico	Cofactor
IX	F. Christmas	Serino Proteasa
X	F. Stuart-Prower	Serino Proteasa
XI	PTA	Serino Proteasa
XII	F. Hageman	Serino Proteasa
Precalicroina	F. Flecher	Serino Proteasa
Cinínogeno	F. Fitzgerald	Cofactor
XIII	FSF	Transglutaminasa

Higado



CASCADA DE LA COAGULACIÓN

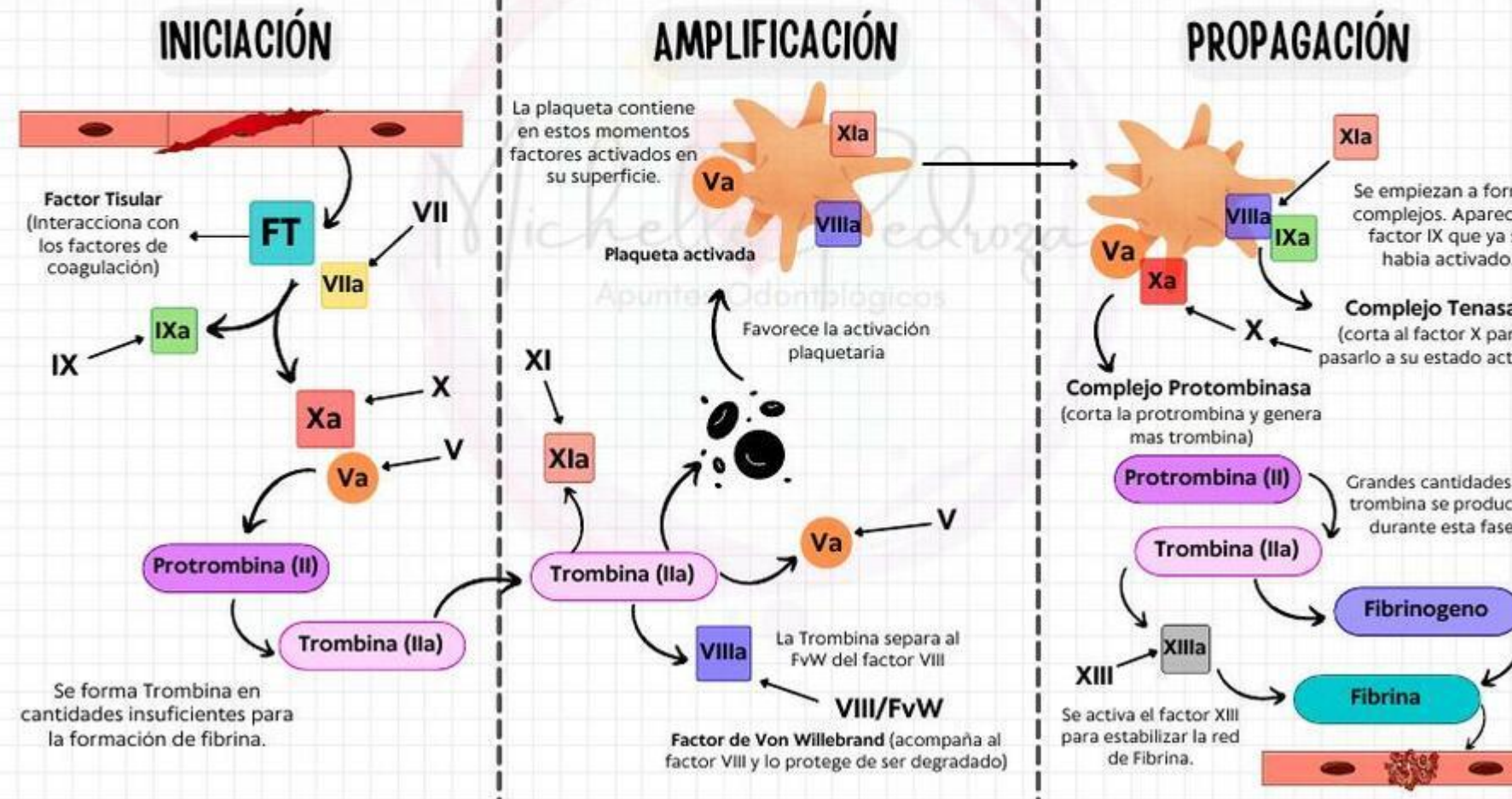
VÍA INTRÍNSECA



TEORIA CELULAR DE LA COAGULACIÓN

La hemostasia es un proceso fisiológico que impide la salida de sangre, participan componentes importantes como el factor tisular, factores de coagulación, plaquetas, fibrina, protombina, trombina, fibrinógeno, que culminan su acción una vez esté formado un coágulo estable.

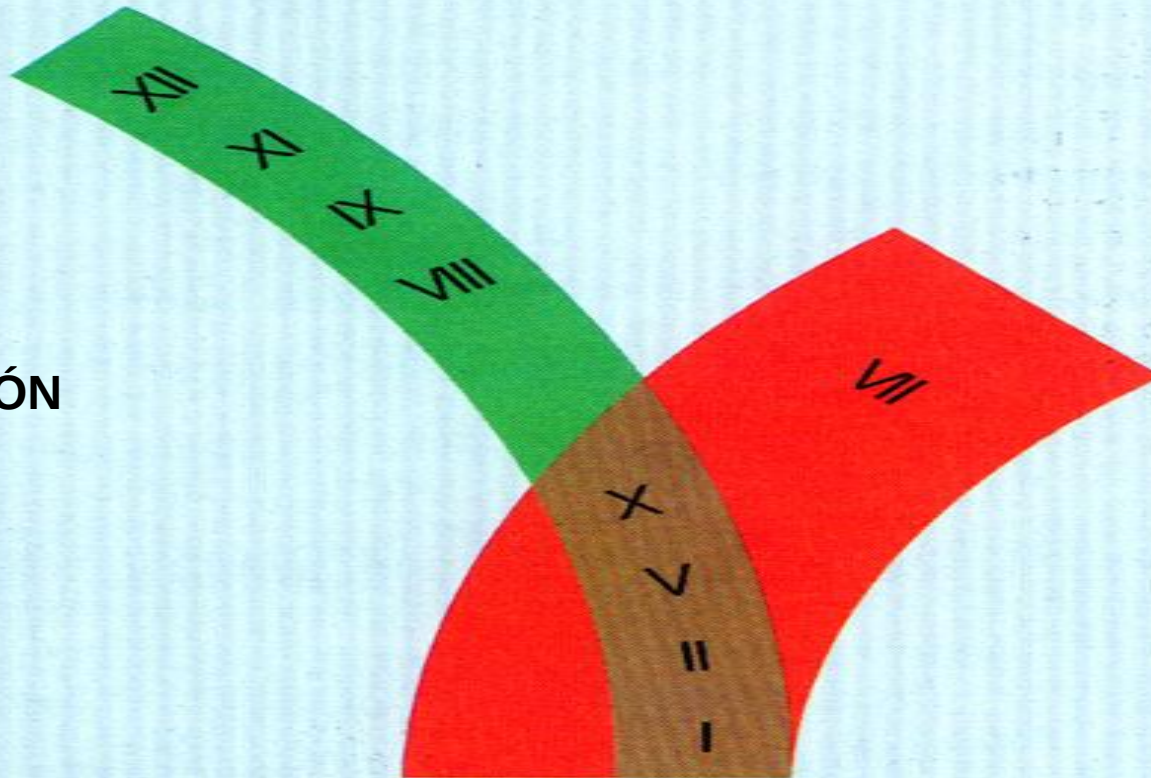
Esta teoría determina la importancia de las células de la membrana (fibroblastos, monocitos y neutrófilos) además de las plaquetas en el proceso de formación del coágulo. El proceso se da en tres fases, que ocurren simultáneamente en diferentes superficies celulares.



EXAMENES

aPTT

PT



PROLONGACIÓN



TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

Adquiridos

Hereditarios: Enfermedad de Von Willebrand
Hemofilia A, B, C

Fármacos

Deficiencias



Sangrado
Trombosis



Enfermedad de Von Willebrand

Enfermedad hereditaria caracterizada por defecto cuantitativo o cualitativo del factor de VW



Epidemiología

- Coagulopatía hereditaria mas frecuente
- Prevalencia estimada en chile de: 1%
- Afecta por igual ambos sexos, pero mujeres consultan mas
- Prevalencia 15-20% en mujeres con metrorragia



Fisiopatología: Factor de Von Willebrand

- Funciones:
 1. Mediar adhesión plaquetaria a colágeno a través de la Gplb
 2. Mediar la agregación plaquetaria
 3. Carrier de Factor VIII: protección de degradación por proteína C

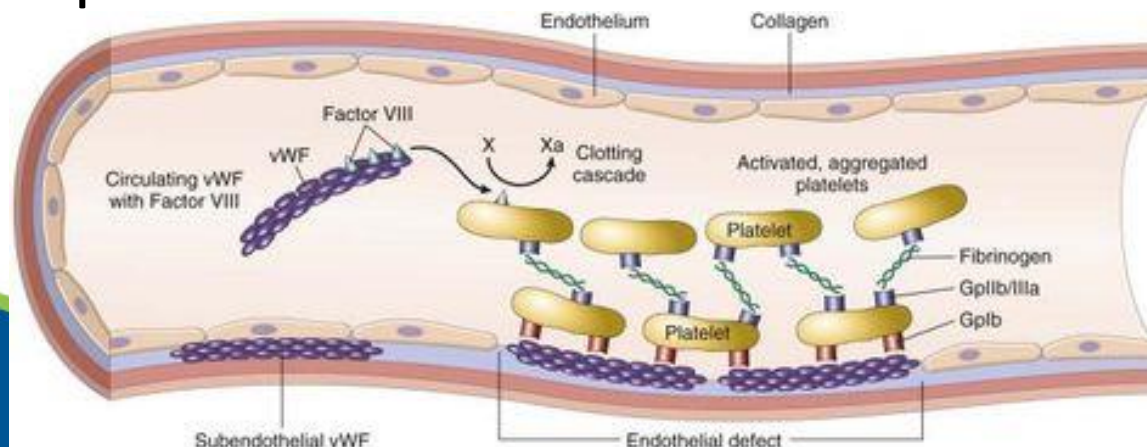


Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand

Tipo 1	Déficit cuantitativo parcial del FVW
Tipo 2	Déficit cualitativo del FVW
Tipo 2A	Disminución de la función de FVW plaqueta-dependiente, con ausencia de multímeros de alto peso molecular
Tipo 2B	Aumento de la función de FVW plaqueta dependiente, con ausencia de multímeros de alto peso molecular
Tipo 2M	Variante cualitativa con disminución de la función plaqueta dependiente, con presencia de multímeros de todos los tamaños
Tipo 2N	Variante cualitativa con marcada disminución de la afinidad del FVW por el FVIII
Tipo 3	Déficit cuantitativo completo de FVW

FVW: Factor von Willebrand

FVIII: Factor VIII

Cantidad, función, carrier



	Tipo 1	Tipo 3	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N
FVW: Ag	↓ o ↓↓	ausente (<0.05 U/ ml)	↓	↓	↓	normal o ↓
FVW: RCo	↓ o ↓↓	ausente (<0.05 U/ ml)	↓↓ o ↓↓↓	↓↓	↓↓	normal o ↓
FVII: C	normal o ↓	0.01-0.10 U/ml	normal o ↓	normal o ↓	normal o ↓	↓↓ or ↓↓↓
Relación FVW: RCo/ FVW: Ag	>0.6	no es útil	>0.6	>0.6	>0.6	>0.6
Multímeros	normal	ausente	pérdida de multi- meros de alto peso molecular (y posiblemente también de peso intermedio)	pérdida de multi- meros de alto peso molecular	normal	normal

↓ levemente reducido

↓↓ moderadamente reducido

↓↓↓ gravemente reducido

Tabla 1. Resultados de laboratorio comunes relacionados con los diversos tipos de EVW

HISTORIA FAMILIAR Y PERSONAL DE SANGRADO



TRATAMIENTO

Liofilizado factor VW

Crioprecipitado, plasma fresco congelado

Desmopresina

Acido tranexámico



GENETICOS

HEMOFILIAS

A(F VIII) + frec

B(F IX)

C(F XI)



Defecto congénito de la coagulación
que afecta a factores específicos.

Tipos

Hemofilia A: déficit del FVIII

Hemofilia B: déficit del FIX

Hemofilia C: déficit FXI

Adquiridos



Hemofilia A

Es la más frecuente, corresponde al 85% de los casos.

Incidencia: 7-8/100mil Hb. (Chile 5,3)

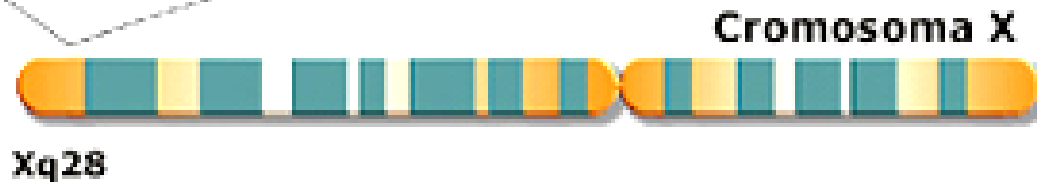
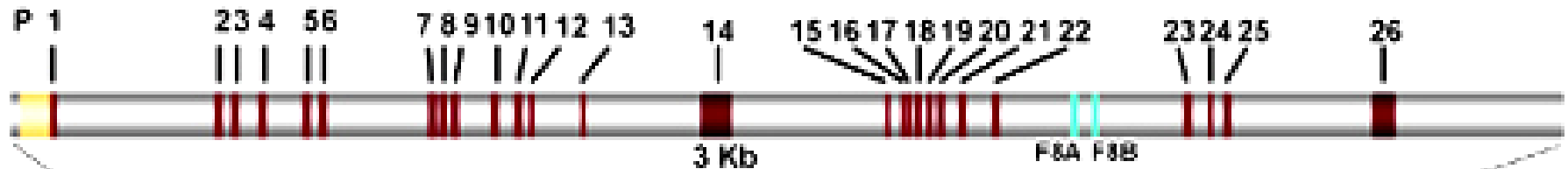
Trastorno hemorrágico recesivo ligado a X, por lo que afecta sólo a hombres. La mujer es Portadora.

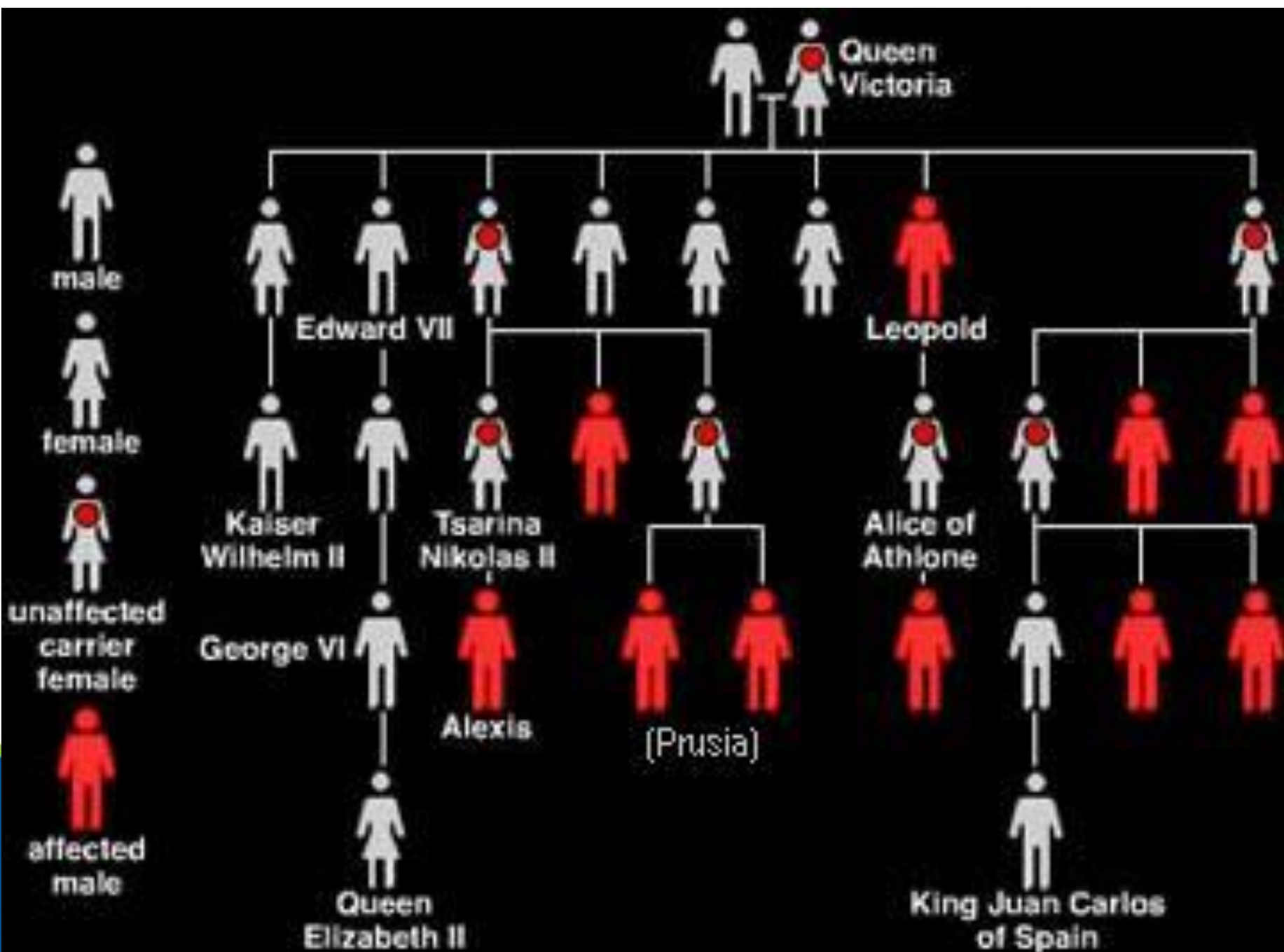
Cursa con niveles de Factor VIII reducido, según la magnitud de este Factor se clasifica la severidad del cuadro.



Gen del FVIII se encuentra en la posición q28 del cromosoma X

Gen FVIII (~186 kb)





H.- FISIOPATOLOGIA

- Carencia o **alteración** (inactivo o disfuncionante) del FVIII.
- Circula en el plasma unido a f vW.
- **Clinica**

Hemorragias desde infancia

Frecuentes: Hemartrosis

Hematuria

Hematomas

Gingivorragia/epistaxis

Hgias. Espacios cerrados

Menos Frecuente: Piel superficial

SNC

Retroperitoneo (músculo psoas)



Laboratorio

TTPK prolongado

Dosificación Factor VIII

TIPO (% factor)

Severa < 1

Moderada 1-5

Leve 5-25

Inaparente > 25

Tratamiento

Preventivo

Sustitutivo (Liofilizado F.VIII)

Secuelas



HEMOFILIA B

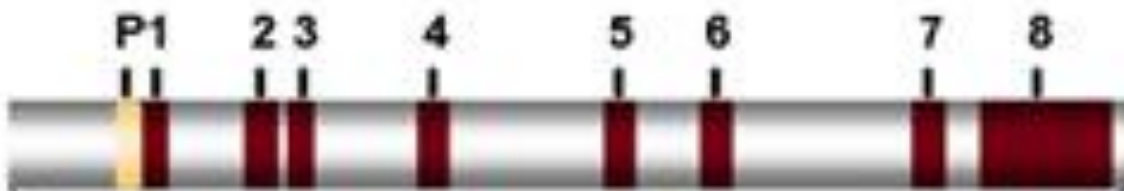
La hemofilia B, caracterizada por una deficiente actividad del FIX, es unas 5-6 veces menos frecuente que la hemofilia A y se estima que afecta a unas 15-20 personas por millón.

Un 80% de los niños afectados son graves, un 5% moderados y un 15% leves



Ligado al cromosoma X

Gen FIX (~34 kb)



Manifestaciones clínicas son similares a la hemofilia A.

En el laboratorio se cuantifica el FIX

También se clasifican en:

Leve: $>5\%$

Moderada: $1-5\%$

Severa: $<1\%$

Hemofilia C

Muy poco frecuente

Individuo de origen Judía

Déficit del FXI



Antagonista de vit K: Disminución de la concentración de las formas activas de los factores dependientes de vitamina K. (VII, IX, X, II)
Dificultan anclaje de estos a las superficies celulares

DOAC/NOAC



ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

T.M. MARIANELA CUNEO VERA
JEFE LAB. HEMATOLOGÍA ESPECIALIDAD
HCUCH



ANEMIA : definición

La OMS define la anemia como el descenso del nivel de hemoglobina dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad y el sexo.

Criterios de la OMS:

- Hemoglobina **<13 g/dl (H) y <12 g/dl (M)**
- Hemoglobina **<11 g/dl (Embarazo)**
- Hemoglobina **<14 g/dl (RN)**



ANEMIA : Prevalencia según edad

La OMS calcula que la anemia afecta a un 20% de los niños de 6 a 59 meses de edad, un 37% de las embarazadas y un 30% de las mujeres de 15 a 49 años.

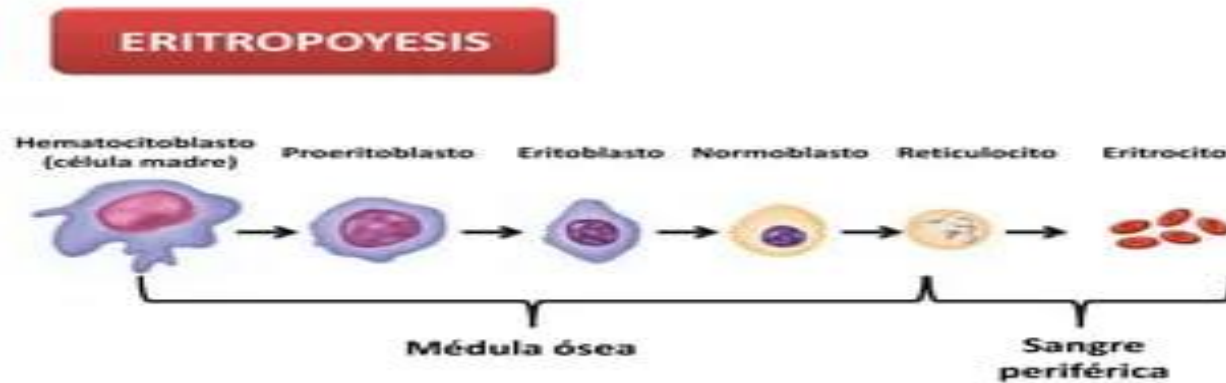
- **> 85 años 20 – 25 %**
- **75 – 84 años 10 – 15%**

- 65 – 74 años 5 – 10%
- 50 – 64 años 5 – 10%
- 17 – 49 años 5 – 10%
- 1 – 16 años 5 – 10%

- Índice de desarrollo país



ERITROCITO



Composición: Agua: 55 – 60%, Hemoglobina: 30 – 35%
Matriz orgánica / inorgánica: 5%

Morfología: Biconcavo, anucleado

Función: transporte de Hb (O₂)



MECANISMOS de ANEMIA

Fisiopatología

**MEDULA
OSEA**

SANGRE

BAZO

**ERITROPOYESIS
INEFICAZ**

**PERDIDAS
(HEMORRAGIAS)**

**SECUESTRO
HIPERESPLENISMO**

HIPO / APLASIA

**DESTRUCCION
(HEMOLISIS Intra-Vasc.)**

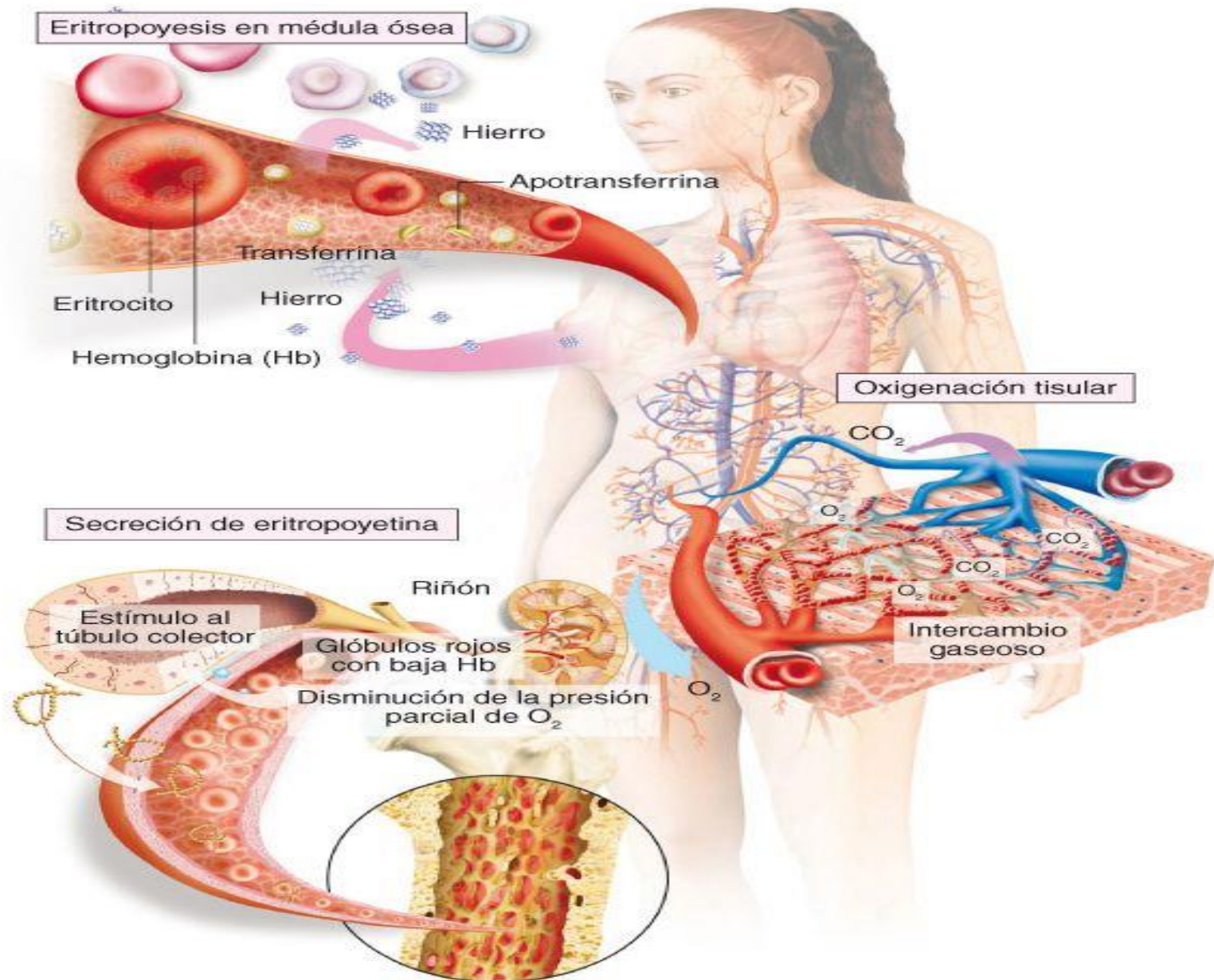
**DESTRUCCION
(HEMOLISIS Extra-Vasc.)**

TOXICIDAD

**INVASION POR
OTRAS CELULAS.**



Regulación de la eritropoyesis ■



SINTOMAS Y SIGNOS DE LA ANEMIA

- Depende de:
 - Intensidad (nivel de Hb)
 - Rapidez de instalación:
 - aguda
 - crónica: adaptación a hipoxia.
 - Condición basal de la persona:
Edad, sexo, nutrición, embarazo, enf. CV o resp. etc.

ANEMIA NO ES NORMAL, BUSCAR LA CAUSA



SINTOMAS

GENERAL ▶ fatiga, cansancio, falta de concentración, mareos, dolor de cabeza, somnolencia



MUSCULAR ▶ debilidad, falta de fuerza y resistencia, calambres nocturnos



RESPIRATORIO ▶ respiración corta y dificultosa, sensación de falta de aire



INTESTINAL ▶ heces muy oscuras



OJOS ▶ palidez en el interior y color amarillo en la esclerótida



CORAZÓN ▶ dolor en el pecho, taquicardias, arritmias, palpitaciones



PIEL ▶ palidez en la piel, mucosas y encías, manos y pies fríos, uñas quebradizas



BAZO ▶ aumento de tamaño



Clasificación

a) Según etiología

Hemorragias grave

Falta de Producción

- FERROPRIVA o falta de fierro
- MEGALOBLASTICAS déficit de folatos o Vitamina B12
- ENFERMEDADES CRONICAS
- ANEMIA APLASTICA

Exceso de destrucción o hemolíticas



b) Según el grado de regeneración

Arregenerativas Índice Reticulocitario corregido < 2

Hipoproliferativas

Déficit de hierro, B12, Ac, Fólico

Anemia por enfermedad crónica

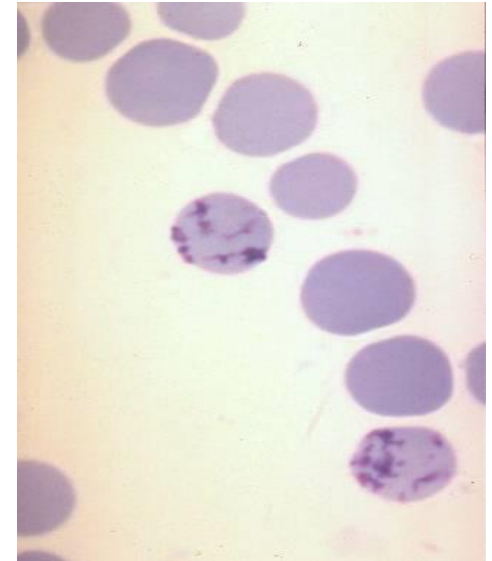
Déficit de eritropoyetina

Insuficiencia renal

Hipoplástica

Anemia aplástica y aplasia de serie roja

Infiltrativa



Regenerativas Índice Reticulocitario Corregido > 3

Aumento en la producción

Anemias hemolíticas hereditarias y adquiridas

Anemias nutricionales en tratamiento



c) Morfología e índices

microcitosis <80 fL

normocitica

macrocitosis > 100 fL

El tamaño del glóbulo rojo orienta a la etiología de la anemia.

Análisis morfológico del frotis: presencia de poblaciones heterogéneas, cromía o color del glóbulo rojo. Formas características de glóbulos rojos (esferocitos, eliptocitos, esquistocitos, células en espuela, etc.)



d) Sitio de producción

Pre medulares: médula ósea sana, falta el aporte para una normal Hematopoyesis. Anemias carenciales

Medulares: Médula ósea dañada. Anemia aplástica

Post medulares: médula ósea sana, hay mayor pérdida Hemorragias mayor destrucción. Anemias hemolíticas.



ANEMIAS MICROCITICAS: VCM <80 fL

ETIOLOGIAS

Trastornos del metabolismo del hierro

Anemia Ferropriva

Anemia por enfermedad crónica

Atransferrinemia

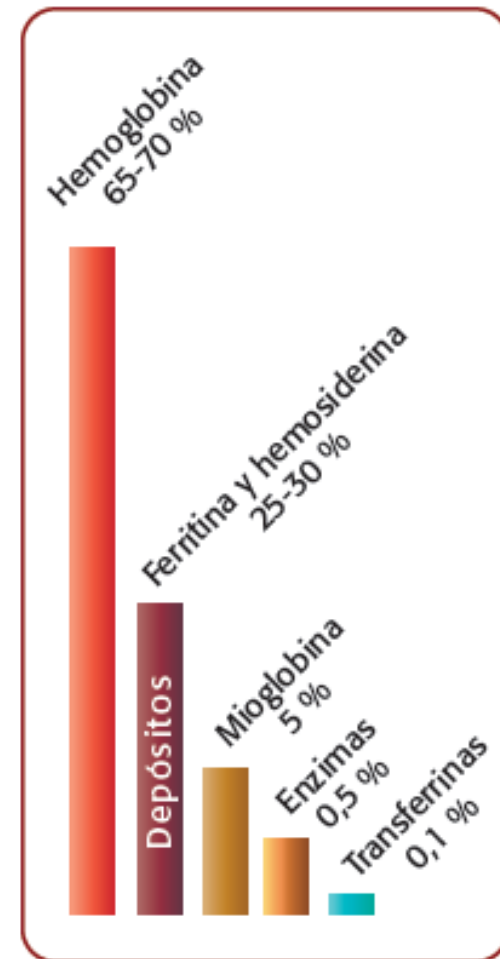
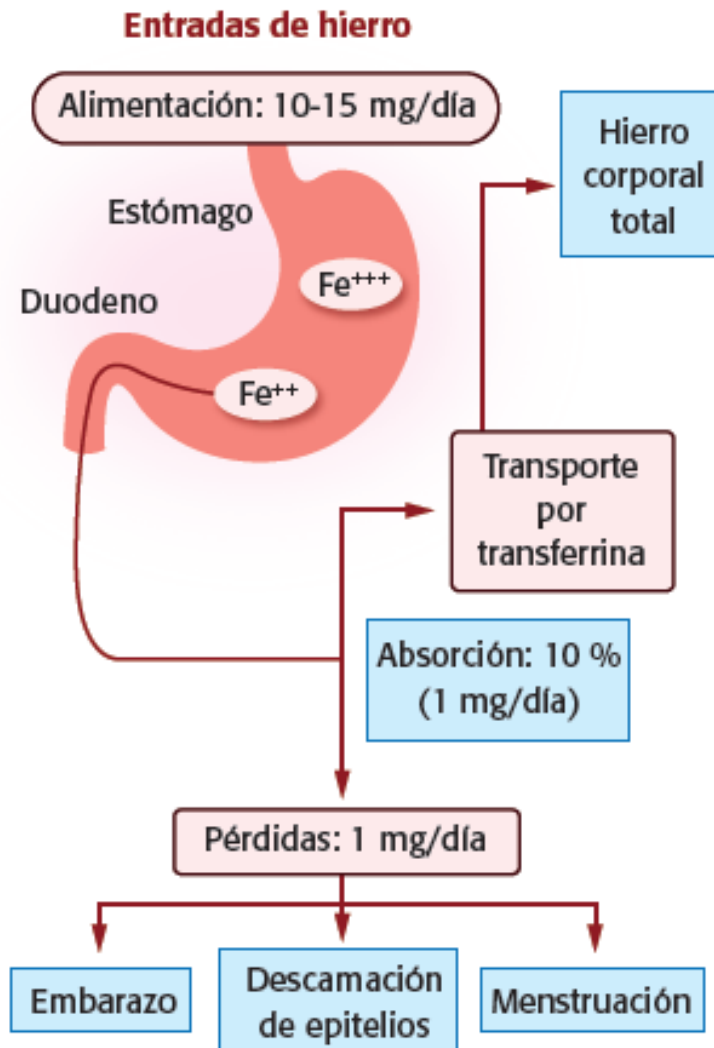
Intoxicación por Plomo

Trastornos en síntesis de globina

Anemias sideroblásticas

Es la causa as frecuente de anemia





► **Figura 1.** Metabolismo del hierro.



Tabla I. Metabolismo del hierro

Aporte	Absorción	Transporte	Distribución	Eliminación
10-15 mg/día Forma orgánica (hemo): carne cruda, hígado Forma inorgánica (no hemo): carne, pescado, legumbres, terapia con hierro	1 mg día como Fe^{++} en duodeno Favorecida por: • Ácidos: ácido clorhídrico, vitamina C • Azúcares Disminuida por: • Alcalis • Fosfatos • Fitatos • Polifenoles	Transferrina: • β-globulina • $t_{1/2}$ 8-10 días • Índice de saturación: 35% en condiciones normales • Aumento en ferropenias	Hemoglobina: 65 % Ferritina y hemosiderina: 30 % Mioglobina: 4 % Enzimas: 0,5 % Transferrina: 0,1 %	1 mg/día Heces, orina, piel, uñas, cabellos, menstruación



LABORATORIO DE ANEMIA FERROPRIVA

Hemograma con recuento de reticulocitos

Cinética del hierro

***Evaluación de depósitos: Ferritina y
tinción de hemosiderina sólo si es necesario***

Estudio etiológico



Tabla II. Estados de deficiencia de hierro

	Normal	Reducción de depósito de Fe	Eritropoyesis deficiente en Fe	Anemia ferropénica
Hemoglobina	Normal	Normal	Normal-baja	Baja
VCM	Normal	Normal	Normal-bajo	Disminuido
Fe sérico (µg/dl)	40-150	60-115	< 60	< 40
CTFH (µg/dl)	250-370	360	390	410
IST (%)	25-40	15-35	< 15	< 10
Ferritina (ng/ml)	20-400	< 20	12	< 12
Protoporfirina libre eritrocitaria (µl/dl)	< 75	30	100	200
Depósito medular de Fe	+++	+++	0	0
% sideroblastos	30-50	30	< 10	< 10
ADE	11-15	Aumentado	Aumentado	Aumentado

ADE: amplitud de la distribución eritrocitaria; CTFH: capacidad total de fijación del hierro; Fe: hierro; IST: Índice de saturación de la transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

ESTUDIO ETIOLOGICO DE LAS ANEMIAS FERROPRIVAS

INGESTA INADECUADA: Lactantes y niños preescolares
Dietas

ABSORCIÓN DEFECTUOSA: Gastrectomías
Resección duodenal
Ingesta de quelantes (té)

REQUERIMIENTOS ↑: embarazo (600 mg)

PERDIDAS EXCESIVAS: muy frecuente la hipermenorrea, uso de dispositivo intrauterino y miomas.

Es fundamental descartar pérdidas de origen gastroenterológico, especialmente neoplasia (estómago, colon).



TRATAMIENTO

Resolver la etiología

Aporte de hierro oral o endovenoso

Corregir la anemia y luego llenar los depósitos.



ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRONICAS

La más frecuente en pacientes hospitalizados y la segunda en la población general.

Asociada a enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas, neoplásicas o grandes traumatismos.

Su severidad es proporcional a la gravedad de la enfermedad de base.

LABORATORIO

Hemograma: Anemia normocítica normocrómica o microcítica.

Ferremia: disminuida

Transferrina: disminuida

Ferritina: Normal o aumentada

Hemosiderina en médula ósea: normal o aumentada, hay hemosiderina libre pero poca en los GR.



TRATAMIENTO

No tiene tratamiento específico, sólo el de la enfermedad de base.

En algunos casos uso de Eritropoyetina.

Transfusión si la anemia es severa.



ANEMIA MEGALOBLASTICA

Anemias macrocíticas, es decir con VCM > 100 fL

Megaloblástica

No megaloblásticas:

Mielodisplasia

Hipotiroidismo

Alcohol

Daño hepático

Reticulocitosis

Anemia aplástica

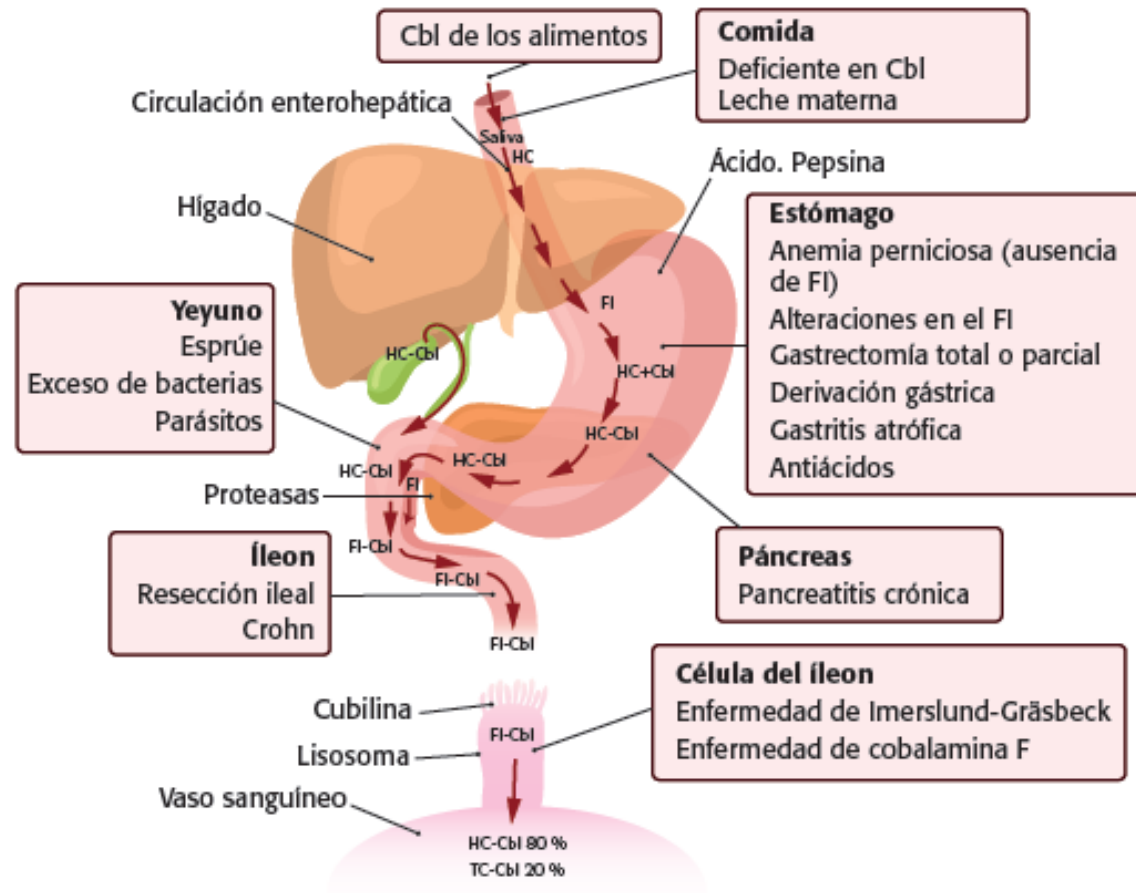
Anemia Megaloblástica: Hematopoyesis anormal por alteración de la maduración de núcleo y citoplasma secundaria a déficit de folatos y Vitamina B12



Tabla III. Aspectos metabólicos de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico

	Vitamina B ₁₂	Ácido fólico
Aporte diario en la dieta	5-30 µg	500-800 µg
Principales alimentos	Productos de origen animal	Verduras, fruta, levadura
Efecto del cocinado	Mínimo	Fácil destrucción
Requerimientos mínimos diarios	1-2 µg	50-200 µg
Depósitos corporales	2-5 mg (suficiente para 2-4 años)	10-15 mg (suficiente para 3 meses)
Lugar de absorción	Íleon	Duodeno y yeyuno
Niveles séricos normales	200-925 pg/ml	5-20 ng/ml
Mecanismo de absorción	Unión al factor intrínseco	Conversión a metil-tetrahidrofolato
Máxima absorción	2-3 µg/día	50-80% del contenido de la dieta
Formas fisiológicas intracelulares	Metil-adenosil-cobalamina	Formas reducidas de poliglutamatos
Formas terapéuticas	Cianocobalamina	Ácido fólico (pteroilglutamato)





► **Figura 3.** Absorción de la vitamina B₁₂ (cobalamina) y factores etiológicos del déficit de vitamina B₁₂.

La cobalamina liberada de las proteínas de los alimentos por el ácido se une a la haptocorrina en el estómago y va al duodeno, donde las proteasas pancreáticas digieren la haptocorrina y liberan la cobalamina, que entonces se une al factor intrínseco. El complejo FI-Cbl se une a un receptor específico en el íleon distal (el receptor Cubam) y se internaliza, siendo liberado por los lisosomas y posteriormente transportado a la sangre, donde se une a la transcobalamina y a la haptocorrina. Ambas proteínas se unen a la cobalamina pero solo la transcobalamina libera la cobalamina en las células.

Cbl: cobalamina; HC: haptocorrina; FI: factor intrínseco; TC: transcobalamina.



DEFICIT DE COBALAMINA:

CAUSAS

Déficit de Ingesta

Mala absorción: Anemia Perniciosa

Gastrectomía total o parcial

Trastornos de intestino delgado

Parasitosis de intestino delgado

Utilización celular alterada



DÉFICIT DE FOLATOS:

CAUSAS.

Aumento de requerimiento de folatos

Esclerodermia

Embarazo

Anemia hemolítica

Neoplasias

Dermatitis exfoliativas

Malabsorción

Enfermedad celíaca

Pancreatitis crónica

Síndrome intestino corto

Antagonistas: sulfas, metotrexato

Anticonvulsivantes

Hipotitroidismo

Malnutrición

Alcoholismo

Anorexia nerviosa

Prematurez

Gastrectomía

Anticonvulsivantes



Laboratorio

Megaloblastosis , hipersegmentación de neutrófilos

Hemograma:

**En general se observa pancitopenia,
VCM elevado, macrocitos, ovalocitos.**

Glòbulos blancos disminuidos y neutrófilos hipersegmentados.

Plaquetas disminuidas.

Reticulocitos disminuidos para el grado de anemia.



LABORATORIO

Niveles de B12 séricos

Niveles de folato sérico no son muy precisos.

Niveles de folato eritrocitario bajan cuando los depósitos de folato están depletados.

Homocisteína

TRATAMIENTO

Iniciar suplementación de B12 y folato en espera de confirmación del laboratorio



LEUCEMIA AGUDA

Proliferación clonal, originada en la médula ósea, de células hematopoyéticas inmaduras (llamadas “**blastos**”), de estirpe mieloide o linfoide, con detención de la maduración, de aparición y evolución rápidas (aprox 3 sem).

EPIDEMIOLOGIA

Neoplasias: **10% en adulto.**
35% en niño.

1ra. causa muerte por Cáncer en < 35 años

Niños : 3/2 LLA > LMA

Adultos: 3/2 LMA > LLA



ETIOLOGIA

IDIOPATICA +++++, lo más frecuente.

Radiación ionizante.

Benzeno.

Quimioterapias de otras neoplasias

(alkilantes, ...) después de 5 años.

Enf. Predisponentes: LMC - SMD – HPN.

Algunas Enf. Congénitas (Trisomia 21),
(aumenta 20 veces).



Aparición y evolución rápida (**aprox. 3 sem**).

Insuficiencia medular:

sd anémico: astenia, palidez, taquicardia, etc.

sd purpúrico: hemorragias superficiales, mucocutánea.

sd febril: con o sin Infecciones.

Sd. Tumoral: Adenopatías, hepato-esplenomegalia, infiltración gingival, cutánea. (>> LLA).

Compromiso Neurológico: alt. conciencia, sd meníngeo, déficit de pares craneanos, etc. (>> LLA).

Aumento tamaño testicular, etc. (>> LLA).



LEUCEMIA AGUDA, estudio y diagnóstico

- 1) CLINICA
- 2) MORFOLOGIA (sangre y médula ósea :
Hemograma: ANEMIA, TROMBOCITOPENIA
LEUCOCITOSIS/LEUCOPENIA
con la presencia de « BLASTOS »
Mielograma y tinciones citoquímica)
- 3) INMUNOLOGIA
Inmunofenotipo y citometría de flujo.
- 4) CITOGENETICO (cariograma, FISH y PCR)



LEUCEMIA AGUDA, clasificación

LLA

- Citología: L1 L2 L3
- Inmunofenotipo:
T o B
- Subtipos:
Pre-B o B
Pre-T o T

LMA

- Citología e
Inmunofenotipo:

LMA de M0 a M7:

M3 Promielocítica: 10%

M0, M1, M2: 50%



LEUCEMIAS AGUDAS, tratamiento

- Aislamiento Protector
- Uso de Hemoderivados (Gl. Rojos, Plaquetas, PFC, etc.)
- Factor estimulante de colonia (G-CSF).
- Antibióticos-Antifúngicos-Antivirales
- **TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES**
(Antibióticos-Antifúngicos-Antivirales)
- **PREVENCION DE LISIS TUMORAL**
- **Quimioterapia sólo.**
- **Quimioterapia y**
Trasplante Alogénico o Autólogo



LEUCEMIA CRONICA, definición

- Grupo heterogéneo de neoplasias con alteración de la célula precursora hematopoyética.
- No hay detención en la maduración.
- **Tipos**
- LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA: Sd. Mieloproliferativo crónico con predominio de línea granulocítica y se caracteriza por anomalía citogenética adquirida clonal (Cromosoma Philadelphia o t(9;22)).
- LEUCEMIA LINFATICA CRONICA: Proliferación monoclonal de linfocitos maduros (tipo B 95%), que infiltra la médula ósea, sangre y compromiso ganglionar.

