

TEMA 2.1 FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA ERITROCITARIO

En la médula ósea roja se produce la eritropoyesis, es decir la formación de hematíes a partir de unas células madre. La eritropoyetina estimula esta producción y hace que se transforme la célula madre en proeritroblasto que pierde el núcleo y se transforma en el reticulocito que pierden las mitocondrias y los ribosomas y se consiguen así los glóbulos rojos maduros.

Los hematíes salen de la médula ósea roja y circulan cuando son maduros (aproximadamente duran 120 días) y cuando pasan por el bazo los macrófagos los fagocitan y entonces reciclan la hemoglobina, que tiene 4 unidades de globina (2 alfa y 2 beta), el grupo hemo (que tiene un Fe y un anillo tetrapirrónico) que la transferrina transporta el hierro al hueso (a la médula para producir otra vez Hb). Este grupo hemo es el que se metaboliza a bilirrubina (transportada por la albúmina formando la bilirrubina no conjugada porque aún no ha pasado por el hígado) que va hasta el hígado y allí se desprende de la albúmina y los hepatocitos la transforman en bilirrubina conjugada, le añaden dos grupos glucurónidos para hacerla más soluble, y esta bilirrubina es la que pasa del hígado por la bilis al intestino y allí se transforma en los pigmentos que van a dar color marrón a las heces (estercobilina) y parte de ese pigmento pasa otra vez al hígado por la circulación enterohepática que recupera parte de esa urobilina que pasa al riñón y se transforma en urobilinógeno y da el color amarillo a la orina.

Parámetros normales de los hematíes:

- Número de hematíes por ml^3 o l, en las mujeres 4 millones/ m^3 y en los hombres 5 millones/ m^3
- La hemoglobina, en las mujeres entre 12 y 16 g/l y en los hombres entre 13 y 18 g/l
- Hematocrito, la proporción de las células con respecto al volumen de plasma, en mujeres alrededor de 45% y en hombres de 50%
- Reticulocitos, entre 0,5 y 1,5% de los hematíes (si tienes 1 millón de hematíes tendrás 1500 reticulocitos). Entre 25000 y 75000 reticulocitos pero hay momentos en los que puedes contar, por ejemplo, 200000, cuando la médula esta reponiendo hematíes rápidamente. Si hay reticulocitos, la médula está funcionando correctamente ya que esta regenerando los glóbulos rojos que se han perdido. No se verán reticulocitos si se tiene una neoplasia en la médula.
- Volumen corpuscular medio (VCM), por debajo de 100. Es el hematocrito*10/número de hematíes en millones, indica el tamaño medio de los hematíes (más grandes macrocitos, más pequeños microcitos). En las anemias nos puede ayudar a distinguir si es de un tipo o de otro.
- Hb corpuscular media (HCM) te avisa de la cantidad de hemoglobina media que hay por cada hematíe, hemoglobina*10/número de hematíes en millones.
- Concentración de Hb corpuscular media (CHCM), HCM/VCM, es la concentración de Hb en cada hematíe (si tienen más Hb de lo normal se les denomina hiperocrómicos y si tienen menos hipocrómicos)

Anemia

La anemia es una disminución de la hemoglobina, en mujeres por debajo de 12 g/dl y en hombres por debajo de 13 g/dl y en embarazadas por debajo de 11 g/dl se considera anemia. Además de la hemoglobina también se mide el número de hematíes, hematocrito (<40%) el volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media.

Muchos de los síntomas para identificar una anemia están relacionados con la hipoxia, si hay anemia habrá menos hemoglobina para transportar oxígeno y por lo tanto todos los órganos sufren por ello. Cuando hay una hipoxia tisular (disminución de oxígeno) el pH disminuye porque aumenta el CO₂ que es un ácido y así estimula la disociación del oxígeno y la Hb y desplaza la curva de disociación de la Hb a la derecha y hacia abajo. Estos síntomas se intentan compensar:

1. Aumentando el 2,3 bífosfoglicerato, los hematíes cuando detectan que hace falta soltar más oxígeno lo sintetizan (glucólisis)
2. Aumenta la frecuencia cardíaca y la respiratoria porque cuando se necesita más que la simple disociación de la curva de la Hb a la derecha esto ayuda a aumentar el nivel de oxígeno.
3. La redistribución vascular se refiere a que cuando hay anemias muy fuertes uno de los síntomas es la palidez ya que se intenta redistribuir la circulación para que no se vaya tanto a zonas periféricas no importantes y se vaya a zonas más importantes.

Aguda	Crónica
Palidez	Hepatomegalia
Astenia. Adinamia	Esplenomegalia
Palpitaciones	Petequias
Taquicardia	Equimosis
Disnea de esfuerzo	Ictericia
Taquipnea	Depresión
Dolores de cabeza	Cambios de carácter
Vértigos. Acúfenos	
Amenorrea	

↓
pícidias en el ácido

Clasificación Anemias:

- Según su morfología

- Normocíticas: los hematíes son normales, pero hay menos. Podemos estar hablando de una anemia de enfermedades crónicas, en las inflamaciones el hierro se acumula en la ferritina en el hígado, se intenta retirar porque perjudica a las bacterias, y disminuye la transferrina, es decir, disminuye la proteína que transporta hierro y aumenta la proteína que acumula hierro. Si tienes inflamaciones durante mucho tiempo vas a tener una deficiencia de hierro. Además, en las inflamaciones se liberan la interleuquina 1, la 6 y el factor de necrosis tumoral. La IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa inhiben la EPO (eritropoyetina) por lo tanto disminuyen la producción de hematíes en la médula. O también anemias hemolíticas, si tu tienes una anemia porque hay hematíes que se están rompiendo, los que está produciendo la médula son o normales o un poco más grandes. En las anemias aplásicas la producción será menor pero el tamaño será normal. En las hemorragias agudas si tu pierdes sangre en abundancia los hematíes que recupera la médula suelen ser de tamaño normal.
- Microcíticas: los hematíes son más pequeños de lo normal. La ferropénica, cuando disminuye el hierro, la talasemia, cuando se sintetizan anómalamente las globinas de la Hb, la intoxicación por plomo o aluminio, las enfermedades crónicas que pueden acabar comportándose como la ferropénica y la sideroblástica.

- Macrocíticas: Los hematíes son más grandes de lo normal. La megaloblástica, alcoholismo, insuficiencia hepática, mielodisplásicas...
- Según su etiopatogenia, según su causa:
 - Anemias por pérdidas hemáticas, cuando se tiene una hemorragia. Pueden ser:
 - Agudas (traumatismo, hemorragias agudas...)
 - Crónicas (úlceras en el estómago, anomalías ginecológicas por ejemplo menstruaciones muy abundantes o algún pólipo, hemofilias...)
 - Anemias hemolíticas: los hematíes viven menos de los 120 días.
 - Extracorpóriculas: el causante está fuera del hematíe. Infecciones, fármacos, agentes físicos y químicos...
 - Intracorpóriculas: el causante es el propio hematíe.
 - Hereditarias, déficit enzimático, hemoglobinopatías, anomalías de membrana...
 - Adquiridas, hemoglobinuria, paroxística nocturna, intoxicación por plomo...
 - Anemia por producción deficiente de Glóbulos Rojos, como puede ser una aplasia o un problema en la médula que hace que no produzca suficientes hematíes, leucemia, linfoma, carcinoma, fibrosis, granuloma ya que las citoquinas que liberan inhiben la producción de la EPO. También puede ser por deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico (anemia megaloblástica), deficiencia de hierro, de EPO...
- Según cuándo/dónde se produzca el daño
 - Si el daño se produce en la célula madre y puede producir una panmielopatía (fallan todas las líneas celulares)
 - Si el daño se produce en el precursor eritrocitario se tiene una anemia aplásica.
 - Si el daño se produce en el proeritroblasto se tiene una anemia megaloblástica.
 - Si el daño es en el eritroblasto se tiene una anemia microcítica, hipocrómica.
 - Si el daño es en el eritrocito se tiene una anemia hemolítica

Según su patología:

- Anemia por pérdida de sangre:

Puede ser aguda, si es producida por un traumatismo, hemorragias... lo normal es que al principio sean normocíticas y normocromas (hematíes tienen un tamaño normal y la Hb normal). El problema de una anemia aguda es que dependiendo de cuánto volumen pierdas es más grave la pérdida de volumen que de hematíes.

Los síntomas son, una disminución de los glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina, shock hipovolémico (cuando hay demasiada necesidad de que llegue más irrigación a los tejidos importantes se entra en un "círculo vicioso" y en lugar de producir vasoconstricción que es lo correcto para no perder más sangre y que la sangre vaya a los órganos importantes se produce una vasodilatación para que llegue más sangre y todavía pierdes más sangre) y la hipoxia secundaria que estimula la eritropoyetina.

También puede ser crónica, si es producida por úlceras, problemas ginecológicos... Si vas perdiendo hematíes durante mucho tiempo se puede acabar con una anemia microcítica e hipocrómica (deficiencia de hierro hace que los hematíes se formen más pequeños porque el Fe es necesario para la Hb y esta para los hematíes y si tiene menos Hb y menos proteínas las células son más pequeñas). En cuanto a las manifestaciones,

el volumen sanguíneo no se ve alterado, disminuyen las reservas de hierro y los síntomas hasta que la hemoglobina no baja por debajo de 8g/dl no se notan especialmente.

- **Anemia Hemolítica:**

Cualquier “cosa” que es capaz de destruir más hematíes de los que la médula puede producir, se llama anemia hemolítica. Grupo de patologías que tienen en común la destrucción de los GR antes de que acabe su ciclo de vida de 120 días. Puede darse por causas inmunológicas (hay anticuerpos propios que pueden destruir tus hematíes)

Los síntomas están relacionados con la hipoxia (fatiga, disnea o dificultad para respirar, confusión, ictericia...). Pueden ser normocíticas-normocrónicas pero también pueden acabar siendo microcíticas-hipocrómicas.

En una anemia hemolítica se detecta un aumento de los reticulocitos en sangre por una hiperactividad de la médula ósea ya que está intentando suplir lo que se está perdiendo.

- **Esferocitosis congénita**

Es una enfermedad genética autosómica dominante en la que se altera la membrana del hematíe. Los glóbulos rojos que tienen forma bicóncava, y cuando esta completamente formado es muy deformable, sus proteínas de membrana tienen que dejar que el hematíe cambie de forma porque cuando la sangre va por la aorta no hay problema pero cuando va por un capilar muy estrecho tienen que ser capaces de moldear su membrana para poder acoplarse a determinadas zonas por las que pasan, entonces si se tiene problemas con las proteínas de las membranas del hematíe se pueden destruir antes de tiempo y producir una anemia hemolítica. En este caso hay problemas con las proteínas de membrana (espectrina y ankirina, banda 3 o Intercambiador Cl-bicarbonato) que provocan cambios en la morfología del glóbulo rojo formando una esfera tensa que permite el paso de agua a su interior. Es capaz de transportar oxígeno, pero como no se deforma bien pasa por los senos venosos del bazo y los macrófagos lo secuestran y lo fagocitan.

Los signos clínicos son anemia leve, ictericia, esplenomegalia y cálculos biliares por bilirrubina y el tratamiento es esplenectomía.

- **Anemia falciforme (Drepanocitosis)**

Es una enfermedad genética autosómica recesiva donde se forma una hemoglobina completa defectuosa porque en la cadena beta se sustituye un ácido glutámico por una valina formando la HbS. Esto hace que cuando la Hb está oxigenada tiene una forma normal pero cuando esta desoxigenada se aglomera, tira de la membrana y forma una célula rara llamada célula falciforme que al ser puntiaguda no se deforma fácilmente y al pasar por sitios estrechos puede romperse o romper endotelios de vasos pequeños.

Si eres heterocigótico no hay muchos problemas, si eres homocigótico recesivo si porque el 90% de la hemoglobina está alterada y cuando eres heterocigótico solo un 40% (el 60% es HbA normal)

La patología que produce una célula falciforme es que se rompen más fácilmente por lo tanto disminuye el número de hematíes y además estos hematíes anormales pueden obstruir vasos sanguíneos y provocar isquemia e hipoxia y también pueden llegar incluso a desgarrar endotelios de los vasos.

La anemia hemolítica que se produce por el paso del tiempo (crónica) es microcítica e hipocrómica porque los hematíes que se producen son más pequeños y con menos hemoglobina.

Los síntomas pueden ser hiperbilirrubinemia, porque si se van rompiendo hematíes hay más bilirrubina de lo normal, ictericia y cálculos pigmentarios

(porque hay más bilirrubina) y anemia, dolor e insuficiencia de órganos por oclusión de vasos.

Hay un diagnóstico que se realizó con biología molecular en el que se ve si un individuo tiene una mutación o no, no tiene una mutación cuando las endonucleasas rompan el ADN en fragmentos de 1,2 y de 0,2, mientras que si el individuo tiene una mutación salen fragmentos de 1,4.

Los individuos con esta anemia tienen menos probabilidad de contagiarse de malaria porque *Plasmodium* necesita los glóbulos rojos normales.

- Talasemia

Tipo de anemia hemolítica hereditaria en la que hay una alteración en la síntesis de las globinas (de las cadenas alfa o de las cadenas beta). Dependiendo de cuantos genes estén alterados se producen hemoglobinas prácticamente normales o hemoglobinas absolutamente anómalas. La causa de este tipo de anemia es un defecto en uno o en varios de los genes que controlan la síntesis de estas proteínas.

La talasemia alfa es la que sintetizan defectuosamente la alfa-globina y la talasemia beta la que sintetizan defectuosamente la beta-globina.

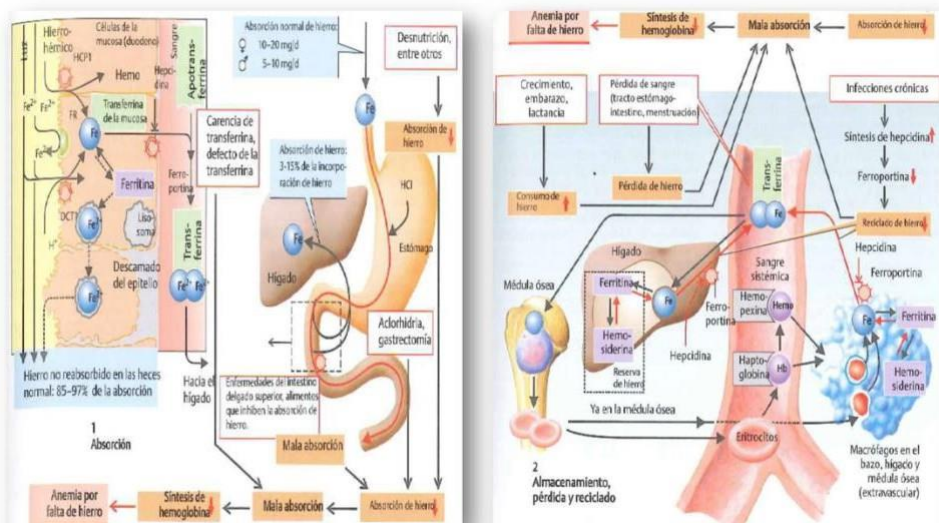
La hemoglobina que se produce puede ser normal, pero otras son anómalas y se produce un desequilibrio entre las cadenas producidas. Es una anemia microcítica-hipocrómica.

- Beta-talasemia: es un tipo de talasemia bastante común, cuando hay una alteración de las cadenas beta y por tanto hay un exceso de cadenas alfa. La cadena beta de la Hb está sintetizada por dos genes y se llama beta-talasemia menor cuando hay heterocigosis (cuando solo se hereda un gen o hay una selección de uno de los dos tener y la anemia es hemolítica leve-moderada y no hay síntomas ya que puede producir Hb normal para combatir la anemia), cuando hay homocigosis (beta-talasemia mayor) la cadena beta se produce en muy poca cantidad y por lo tanto hay muchas cadenas alfa que son inestables, precipitan y producen hemólisis de los hematíes, estos individuos presentan anemias graves y la solución son transfusiones... los síntomas son fatiga, debilidad y disnea, provocados por la falta de oxígeno, ictericia, cálculos, úlceras, aumento de la médula ósea porque va a intentar reponer los hematíes, hepatoesplenomegalia porque el bazo fagocita muchos hematíes, acúmulo de hierro en miocardio, hígado, órganos endocrinos porque si metabolizas mucha Hb tienes que metabolizar hierro y el hierro puede depositarse en las células de estos órganos.
- Alfa-talasemia: se produce por mutaciones del gen que produce la globina alfa, lo que se produce en exceso son las cadenas beta. Como la cadena alfa está codificada por 4 genes, hay 4 tipos de talasemia alfa:
 - Portador silencioso: solo 1 gen alterado. Es leve y asintomático.
 - Talasemia alfa menor: 2 genes alterados. Es leve y transmite la enfermedad.
 - Hemoglobina H: 3 genes alterados.
 - Talasemia alfa mayor: los 4 genes están alterados.

- Adquiridas

Las anemias adquiridas pueden ser por factores exógenos como toxinas o venenos que pueden romper los hematíes, por factores mecánicos, por obstrucciones de la circulación y causas inmunitarias (Rh)

- Anemia por producción deficiente de GR: normalmente es por una pérdida grandes cantidades de sangre, como pierdes sangre al final pierdes hematíes.
 - Anemia ferropénica: disminución o ausencia de depósitos de hierro. Puede ser causada por falta de aporte de hierro, por ejemplo, los vegetarianos al no comer carne no aportan hierro, anorexia, ingesta inadecuada... por problemas de hierro, si no hay hierro habrá problemas para sintetizar la hemoglobina y habrá por lo tanto problemas para transportar el oxígeno, si se tiene un exceso de demanda aunque se tome la misma cantidad se desequilibra y hay un problema en la demanda de hierro, por ejemplo, en el crecimiento, la lactancia o embarazo y también se puede tener si se tiene problemas en la absorción y si se tiene problemas en el transporte de hierro (problemas en la transferrina). Las características de los hematíes que se ven en las anemias ferropénicas son hematíes con formas y tamaños irregulares y son anemias microcíticas e hipocrómicas, los hematíes tienen pequeño tamaño y menos hemoglobina de lo normal.



Transporte de hierro: transferrina
 Transporte de oxígeno: hemoglobina
 Transporte de globinas: aptoglobinas
 Transporte de grupo hemo: hemopexina

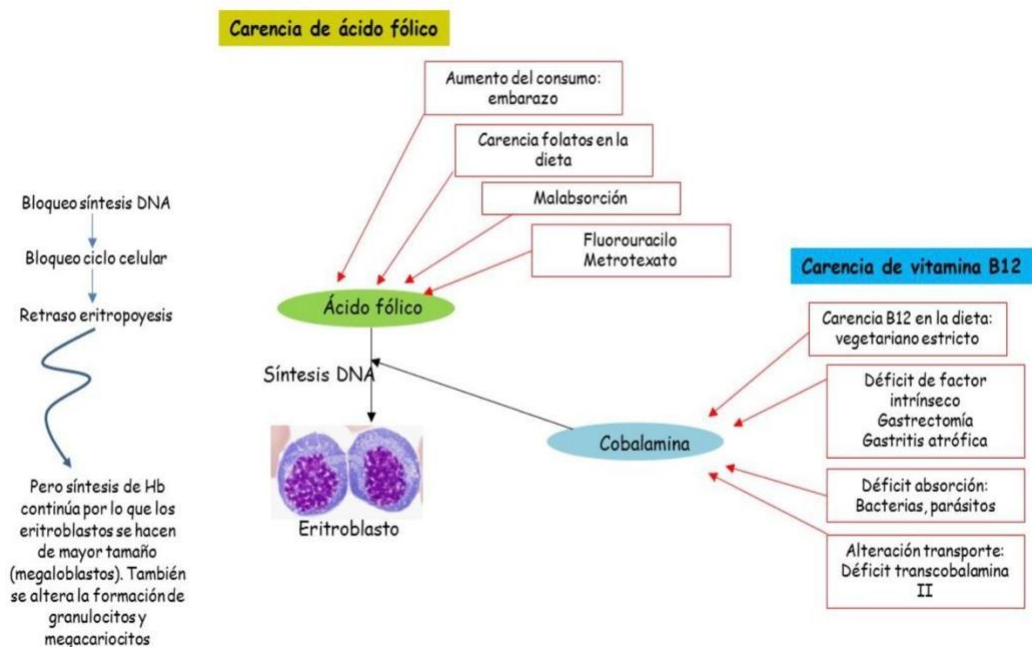
Los síntomas son fatiga, debilidad, dolores de cabeza, disnea, palpitaciones, taquicardia, síndrome de piernas inquietas, atrofia epitelial, síndrome pica, palidez, uñas quebradizas, disfagia y menor secreción ácida...

El tratamiento son suplementos de hierro, sulfato ferroso IO, dextrán férrico IV o IM... Y alimentos ricos en hierro, nueces garbanzos, hígado, pollo, ostras...

- Anemia por defectos en la estructura de la Hb:

La hemoglobina se sintetiza a partir de las 4 globinas (2 alfa y 2 beta) y el grupo hemo (el hierro que lo trae la transferrina y el anillo tetrapirrólico que es la protoporfirina 9 (a partir de la glicina y del succinil-CoA) que cuando se une el Fe forman el grupo hemo). Para que haya una anemia lo que tiene que pasar es que alguno de estos compuestos no se sintetice correctamente, por ejemplo, anemia por falta de hierro, talasemia alfa o beta si falla la síntesis de globinas (hemoglobina anómala).

- Anemia por defectos en la síntesis de ADN: este tipo de anemia tendrán síntomas por falta de hematíes, pero también tendrán alteraciones de otro tipo ya que si se sintetiza mal el ADN no solo sufren los hematíes también sufren las células epiteliales ya que se dividen habitualmente. Pueden ser anemia por falta de vitamina B12 o anemia por falta de vitamina B9 o ácido fólico. La deficiencia de ácido fólico puede aparecer por algunos fármacos que alteran la absorción de ácido fólico o la mala absorción y en cuanto a la vitamina B12 es por deficiencia (como los vegetarianos) y el factor intrínseco (proteína que se sintetiza en el estómago) que se necesita para que se absorba la vitamina B12 en el duodeno, se absorbe siempre que vaya unida al factor intrínseco, si no, no se absorbe. También puede ser por déficit de absorción ya que hay bacterias que compiten con la vitamina B12 y por lo tanto no se absorbe. Y por último puede ser por alteración en el transporte ya que la vitamina B12 cuando se absorbe necesita una proteína para transportarla llamada transcobalamina II, si no hay, se queda toda la vitamina B12 en la célula epitelial intestinal.



- Anemia megaloblástica: Tipo de anemia causada por carencia de vitamina B12, ácido fólico o por una combinación de ambos que produce una síntesis defectuosa del ADN, la del ARN continúa por lo que se produce un aumento de la masa y maduración del citoplasma mayor que la del núcleo. En la anemia megaloblástica es común un volumen corpuscular alto porque el que está bloqueado es la síntesis de ADN, pero las proteínas del citoplasma no, es decir, si las células pueden aumentar el tamaño del citoplasma aunque la división del ADN este disminuida entonces la tendencia es que los GR sean más grandes de lo normal. Puede aparecer leucopenia y trombocitopenia, es decir, que los leucocitos y las plaquetas están disminuidos porque la síntesis de ADN es anómala y no solo afecta a la línea eritroide. Los neutrófilos aparte de que están disminuidos como el desarrollo es más lento, cuando salen los leucocitos se ven con más segmentación. Los síntomas suelen ser úlceras en boca y lengua, lengua depapilada, macroglosia... todo esto es por la incorrecta síntesis de ADN. Hormigueo de manos, alteraciones neurológicas (solo falta vitamina B12 porque es necesaria para la formación de la mielina y el ácido fólico no) y dispepsia.

- **Anemia megaloblástica perniciosa (Anemia por déficit de vitamina B12)**
Una causa típica es la falta de factor intrínseco, gastritis auto inmune, inflamación, cáncer, dieta baja en vitamina B12, consumo de alcohol o incremento en la demanda como en el embarazo y en la lactancia. Como consecuencia se producen fallos en la maduración nuclear de GR y en la división celular y fallo en la producción de mielina. Los síntomas típicos de este tipo de anemia son falta de oxígeno, disnea, debilidad muscular, etc. Los neurológicos como se ha dicho antes están relacionados con la producción de mielina y la falta de vitamina B12 y los trastornos gastrointestinales, problemas de epitelios... son por la síntesis de ADN ya que afecta más en las células que se dividen más rápido.

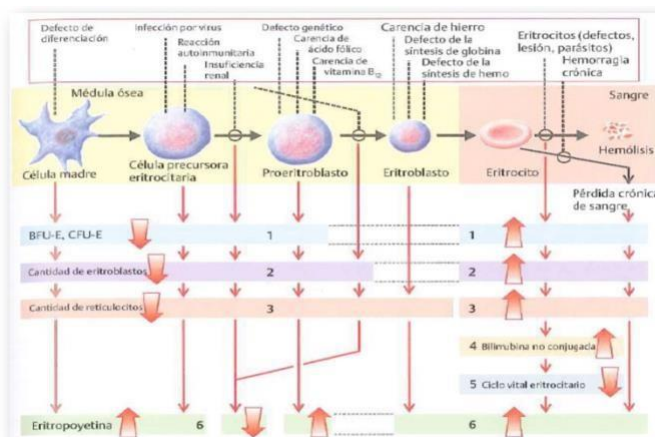
La anemia es macrocítica e hipercrómica.

El diagnóstico se realiza por test de Schilling (se utiliza para saber si el déficit de vitamina B12 es un problema del estómago o del intestino), leucopenia y trombocitopenia, cuerpos de Howell-Jolly (cuerpos extraños que se depositan en los hematíes) y la concentración de vitamina B12.

- **Anemia por déficit de ácido fólico o vitamina B9**
Igual que la vitamina B12, pero no hay efectos a nivel neuronal. Es una anemia macrocítica e hipercrómica, puede dar los mismos síntomas menos los neurológicos porque la vitamina B9 no está presente en la formación de mielina. Es una anemia, por lo que va a provocar debilidad muscular, hipoxia... La falta de vitamina B9 o ácido fólico es la causa de la espina bífida, por eso a las embarazadas se les da ácido fólico ya que es necesario para el cierre del tubo neural (antes o durante el embarazo)

- **Anemia aplásica**
La médula no puede producir células, por lo que, los reticulocitos no estarán altos. Puede ser congénita (desde el nacimiento) o adquirida (por fármacos, infecciones o idiopática (puede ser auto inmune porque hay anticuerpos que pueden luchar contra tus propias células de la médula ósea) y produce pancitopenia, es decir, la médula al no poder producir células, tienes déficit de GR, plaquetas, GB... de todas las estirpes celulares y por ello tendrás infecciones recurrentes ya que si tienes pocos leucocitos no serán capaces de "luchar" contra el agente patógeno. También puede producir debilidad, fatiga, palidez, disnea... petequias y equimosis en la piel, sangrado de nariz, encías, vagina, tracto GI (ya que si las plaquetas están bajas hay problemas de coagulación) ...

Diagnóstico de las Anemias



Policitemia

Son las patologías de los hematíes por aumento de glóbulos rojos. Puede ser:

- Relativa: se eleva el hematocrito sin una disminución de los hematíes. Esto es provocado por una disminución del volumen plasmático debido a una deshidratación, diuresis, falta de ingesta de agua...
- Absoluta: elevación del hematocrito debido a un aumento de la masa del hematíe.
 - Primaria o policitemia vera: es un trastorno de las células madre que se considera una situación precancerosa. Hay células madre que están aumentando y, por lo tanto, aumentan los GR, GB y plaquetas y aumenta también el hematocrito, Hb, volumen sanguíneo y densidad (un aumento de hematíes produce una sangre más viscosa).
Los síntomas pueden ser HTA, cefaleas, incapacidad de concentración, problemas en la visión, audición, prurito o dolor en los dedos, sudoración nocturna (aumento del metabolismo por el aumento de las células y por el metabolismo aumenta la temperatura), pérdida de peso y tromboembolismo.
 - Secundaria: FUMADORES, gente que vive en alturas, neoplasias en el riñón, enfermedad CV... Cualquier acción que cause hipoxia, estimula la EPO y esta estimula a su vez la formación de hematíes y el tratamiento es flujo bajo y continuo de oxígeno.