

Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas

F.L. Reinoso Pérez^a, I. Rivas Pollmar^a, R. de Paz Arias^a y F. Hernández Navarro^{a,b}

^aServicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^bUniversidad Autónoma de Madrid. Tres Cantos. Madrid.

Concepto

Las anemias megaloblásticas son un grupo de anemias arregenerativas, macrocíticas, causadas por la síntesis defectuosa del ADN nuclear, consistente en la disminución de la velocidad de replicación, con ARN preservado, provocando el retraso en la división celular y por tanto una hematopoyesis megaloblástica, caracterizada por:

1. Aumento de tamaño de los precursores de las tres series hematopoyéticas.
2. Asincronía madurativa núcleo-citoplasmática (mayor maduración citoplasmática que nuclear).
3. Eritropoyesis ineficaz con aborto intramedular, dando lugar a alteraciones bioquímicas.
4. Eritrocitos de gran tamaño con aumento del volumen corpuscular medio (VCM) y de la hemoglobina corpuscular media (HCM), pancitopenia, hipersegmentación de neutrófilos y reticulocitopenia.

Es la tercera causa de anemia detrás de la anemia ferropénica y de la anemia de trastornos crónicos, aunque en los últimos años se aprecia un aumento de casos debido a la creciente aparición de patología gastrointestinal entre la población general.

La alteración de la síntesis de ADN se debe en un 95% de los casos a la deficiencia de los factores vitamínicos necesarios para su síntesis: cobalamina (vitamina B₁₂) y ácido fólico. Otras causas menos frecuentes son los fármacos citotóxicos (antineoplásicos o inmunosupresores) y los síndromes mielodisplásicos^{1,2}. Por tanto, la identificación de la causa es fundamental para realizar un diagnóstico precoz y un correcto tratamiento, pues ambos factores determinan un pronóstico más favorable^{2,3}. En la tabla 1 se resumen las principales causas de anemia megaloblástica.

PUNTOS CLAVE

Concepto. Anemias arregenerativas, macrocíticas, normocrómicas causadas por síntesis defectuosa de ADN nuclear, en un 95% de los casos por trastornos del folato y/o vitamina B₁₂, provocando una hematopoyesis megaloblástica.

Epidemiología. La prevalencia mundial oscila entre el 2-5% del total de las anemias, por detrás de las anemias ferropénicas y de las de los trastornos crónicos, aumentando en los últimos años debido al incremento de patología gastrointestinal.

Diagnóstico de la anemia perniciosa. Debe ser precoz, ya que la clínica neurológica suele ser irreversible e intensa en casos tardíos de detección • Actualmente la prueba de Schilling ha sido sustituida por pruebas serológicas basadas en la detección de autoanticuerpos anticélulas parietales y anti-IF de mayor especificidad y sensibilidad.

Diagnóstico de la anemia por deficiencia de folatos. Niveles intraeritrocitarios de folato inferiores a 100 ng/ml son el parámetro más sensible para definir las reservas folicas de los 2-3 meses previos.

Diagnóstico diferencial. Con otras causas de anemia macrocítica no megaloblástica: esprue, alcoholismo, ingesta de antifolatos, carcinoma gástrico, hipotiroidismo, hipopituitarismo, hepatopatía, otras anemias macrocíticas con índice de reticulocitos aumentado (hemólisis, hemorragias), anemias macrocíticas con índice de reticulocitos bajo (aplasia, mielodisplasias).

Tratamiento de las anemias por deficiencia de cobalamina. Debe haberse establecido un diagnóstico claro de anemia perniciosa como causa de anemia megaloblástica, ya que la administración de folatos en monoterapia agrava las lesiones neurológicas • La pauta es: 1.000 µg al día por vía intramuscular de cianocobalamina durante 2 semanas, disminuyendo la dosis a 1.000 µg por semana durante 1-2 meses hasta su corrección • En la anemia perniciosa o en la gastrectomía el tratamiento es de por vida, con una dosis de cianocobalamina intramuscular al mes.

Tratamiento de las anemias por deficiencia de folatos. Debe instaurarse una vez identificada la causa, ya que es la que determina el tipo y la duración del mismo.

TABLA 1
Causas de anemia megaloblástica

Deficiencia de ácido fólico
Deficiencia nutricional
Malabsorción
Aumento de necesidades
Exceso de pérdidas
Fármacos
Deficiencia de vitamina B ₁₂
Deficiencia alimentaria
Malabsorción
Trastornos congénitos de la síntesis de ADN
Del ácido fólico
De la vitamina B ₁₂
Otros
Oroticoaciduria
Síndrome de Lesch-Nyhan
Anemia diseritropoyética sensible a vitamina B ₆
Trastornos adquiridos de la síntesis de ADN
Antagonistas de folatos (metotrexato)
Análogos de purinas (6-MP, 6-TG, azatioprina, aciclovir)
Análogo de pirimidina (zidovudina)
Inhibidores de la reductasa de ribonucleótido (hidroxiurea, citarabina)
Inactivación de la cobalamina (óxido nitroso)

6-MP: 6 mercaptopurina; 6-TG: 6 tioguanina.

lípidos neurales y contribuyen a las complicaciones neurológicas.

3. Trastorno en la metilación de homocisteína a metionina, lo que provoca la deficiencia de 5-adenosil-metionina (metabolito responsable de la conservación de mielina), dando lugar a desmielinización, parcialmente responsable de la clínica neurológica.

Las características más relevantes de la cobalamina se pueden resumir en la tabla 2.

TABLA 2
Características de la cobalamina

Fuentes de obtención	Alimentos de origen animal: hígado, riñón, corazón Suplementos dietéticos
Depósitos corporales	2-4 mg
Tiempo para la aparición del déficit	2-4 años
Requerimientos diarios	1-2 µg
Lugar de absorción	Íleon
Lugar de depósito	Hígado
Formas fisiológicas	Metil-cobalamina Adenosil-cobalamina
Formas terapéuticas	Cianocobalamina (Optovite B ₁₂ ®)
Mecanismo de absorción	Unión al factor intrínseco
Aporte diario en dieta	7-30 µg
Máxima absorción	2-3 µg/día
Vía de eliminación	Biliar (2-9 µg/día)

Fisiopatología

La vitamina B₁₂ interviene como cofactor en diferentes reacciones enzimáticas, mediante dos formas metabólicamente activas^{2,4}:

1. Metil-cobalamina, cofactor esencial en la síntesis de metionina, a partir de la metilación de homocisteína, acoplada a la transformación de metiltetrahydrofolato a tetrahydrofolato (THF).

2. Adenosil-cobalamina, que interviene en la isomerización de la metilmalonil-coA para obtener succinil-coA (que posteriormente se incorpora al ciclo de Krebs) en la oxidación de los ácidos grasos.

Así, en caso de deficiencia de cobalamina se producen tres trastornos básicos:

1. Disminución del THF intracelular, que explica la alteración de la síntesis de ADN y la megaloblastosis (“trampa del metilo”).

2. Acumulación de metilmalonil-coA y de su precursor el propionil-coA, por lo que se elimina ácido metilmalónico por la orina y se sintetizan ácidos grasos no fisiológicos, que se incorporan a los

TABLA 3
Características de los folatos

Fuentes de obtención	Alimentos de origen animal: hígado, riñón Vegetales Suplementos dietéticos
Depósitos corporales	10-15 mg
Tiempo para la aparición del déficit	3-4 meses
Requerimientos diarios	50-200 µg
Lugar de absorción	Duodeno y yeyuno
Formas fisiológicas	Formas reducidas de poliglutamato
Formas terapéuticas	Ácido fólico (pteroyilglutamato) (Acfol®)
Mecanismo de absorción	Conversión a metiltetrahydrofolato
Aporte diario en dieta	1.000-1.600 µg
Máxima absorción	50-80% del contenido de la dieta

El THF, forma reducida del ácido fólico, interviene como coenzima en diferentes reacciones del metabolismo de los aminoácidos y ácidos nucleicos³: a) catabolismo de la histidina; b) metilación de la homocisteína a metionina, y c) síntesis de timidilato a partir de deoxiuridilato.

La deficiencia de folato provoca alteraciones en las reacciones anteriores al disminuir los niveles de THF, disminución que da lugar a: a) alteración en el catabolismo de la histidina, dando lugar a la deficiencia de glutamato, y b) alteración en la síntesis de timidilato, lo que provoca la deficiencia de timidina y acumulación de uridilato resultando un ADN defectuoso.

Los aspectos más relevantes de los folatos se describen en la tabla 3.

Anemia por deficiencia de vitamina B₁₂

La deficiencia de cobalamina, ocasionada por diferentes causas (tabla 4), produce anemia megaloblástica. La causa más frecuente es la malabsorción asociada a gastritis crónica atrófica (anemia perniciosa), mientras que sólo se desarrolla deficiencia de cobalamina secundaria a ingesta inadecuada en casos de vegetarianismo estricto^{3,5}.

Anemia perniciosa o de Addison-Biermer

Es el paradigma de las anemias megaloblásticas, descrita por Addison y Biermer en 1855, debida a la malabsorción por la ausencia de síntesis de factor intrínseco secundaria a la atrofia de la mucosa gástrica⁶. Afecta más a mujeres que a hombres, especialmente mayores de 40 años, detectándose un 2% de casos entre la población mayor de 60 años.

Fisiopatología

La fisiopatogenia de la anemia perniciosa no está plenamente aceptada, siendo la teoría autoinmune mediada por mecanismos celulares dirigidos contra las células parietales del fundus y cardias gástrico productoras de factor intrínseco la más aceptada por su frecuente asociación a otras enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus, vitíligo, tiroiditis, enfermedad de Addison, lupus eritematoso e hipoparatiroidismo, entre otras⁷. La implicación de la infección por *Helicobacter*

TABLA 4

Etiología de la anemia por deficiencia de vitamina B₁₂

Deficiencia nutricional
Dieta vegetariana estricta
Ancianos
Malabsorción
Gástrica
Anemia perniciosa
Gastrectomía parcial o total
Ausencia congénita de factor intrínseco
Intestinal
Síndrome de asa ciega y contaminación bacteriana
Esprue tropical y celíaco
Resección intestinal
EICH
Síndrome de Zollinger-Ellison
Enfermedad de Immerslund
Enfermedad intestinal inflamatoria
Linfoma intestinal
Pancreatitis crónica
Infección por el VIH
Otras
EPOC
Tabaquismo
Interacción con fármacos: óxido nítrico, zidovudina, colchicina, neomicina
Déficit congénito de transcobalamina II, oroticoaciduria, homocistinuria, aciduria metilmalónica

EICH: enfermedad de injerto contra huésped; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

cobacter pylori es dudosa. Existe, además, predisposición genética a presentar anemia perniciosa, ya que se ha establecido una asociación con los antígenos del sistema HLA A2, A3, B7, B12; se ha observado mayor prevalencia en poblaciones del norte de Europa, africanos americanos y familiares de los pacientes afectados y del grupo sanguíneo A.

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos^{8,9} detectados en la anemia perniciosa reconocen a la ATPasa H⁺/K⁺ de la membrana secretora de las células parietales y se clasifican en:

1. Anticuerpos antiparietales. Se observan en el 80% de los casos y son inespecíficos; también se detectan en otros procesos autoinmunes (vitiligo, agammaglobulinemia adquirida, tiroiditis autoinmune y enfermedad de Addison), hasta en el 50% de las gastritis, en un 30% de los ancianos sanos y en familiares de pacientes afectados.

2. Anticuerpos anti-FI. Se detectan en el 50% de los casos, son más específicos; se describen de forma excepcional en otros procesos excepto en el mieloma múltiple. Se clasifican en dos tipos según su mecanismo de acción. Los tipo I o bloqueadores (los más frecuentes y específicos) impiden la formación del complejo B₁₂-FI. Los tipo II o precipitantes inactivan el complejo vitamina B₁₂-FI, por lo que no se da la absorción en íleon; se detectan en la mitad de los pacientes con anticuerpos tipo I, siendo rara su presencia en ausencia de ellos.

Clínica

La sintomatología se caracteriza por su carácter insidioso y progresivo con mecanismos de adaptación fisiológica, debi-

TABLA 5

Signos y síntomas más frecuentes

Sistémicos	Anorexia, pérdida de peso importante, FOD (signo raro que responde rápido al tratamiento con B ₁₂), astenia, frecuencia cardíaca rápida
Síndrome anémico	Palidez mucocutánea, astenia, ictericia, piel amarillo-limón
Digestivos	Estreñimiento y diarrea intermitentes, esplenomegalia, dispepsia gástrica, flatulencia, dolor abdominal, glositis de Hunten (lengua urente, lisa, roja, brillante), gingivorragia
Neurológicos (pueden aparecer sin que exista anemia ni macrocitosis)	Los nervios periféricos son los que se afectan con mayor frecuencia, seguidos de la médula espinal (degeneración combinada de los cordones medulares). Degeneración combinada subaguda medular (mielosis cunicular): alteración de los cordones posteriores, parestesias, ataxia, tendencia a caídas en la oscuridad. El signo más precoz en la exploración es la disminución de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores. Alteración de la vía piramidal: paresia, espasticidad, hiperreflexia, alteración de los esfínteres, Romberg y Babinski positivos.
Psiquiátricos	Irritabilidad, depresión, falta de concentración, demencia. En casos avanzados puede surgir paranoia (locura megaloblástica), delirio, confusión
Otros	Vitiligo, tiroiditis, púrpura trombocitopénica, distrofias cutáneas, esterilidad

FOD: fiebre de origen desconocido.

TABLA 6

Causas de macrocitosis no megaloblástica

Artefactos de los autoanalizadores
Hiperglucemia
Crioaglutininas
Sangre conservada
Hiponatremia
Aumento de la eritropoyesis normal
Anemia hemolítica
Anemia posthemorrágica
Aumento de la superficie eritrocitaria (por aumento de lípidos de membrana)
Hepatopatía crónica/cirrosis
Ictericia obstructiva
Postesplenectomía
Mielodisplasias
Hábitos tóxicos
Alcoholismo
Tabaquismo
Hipotiroidismo
Metástasis medular
Obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA)
Idiopática

do al lento agotamiento de los depósitos hepáticos de vitamina B₁₂, permitiendo una buena tolerancia del cuadro. Suele presentarse con síntomas neurológicos que preceden el diagnóstico de anemia^{7,10,11}. Los signos y síntomas más frecuentes se resumen en la tabla 5.

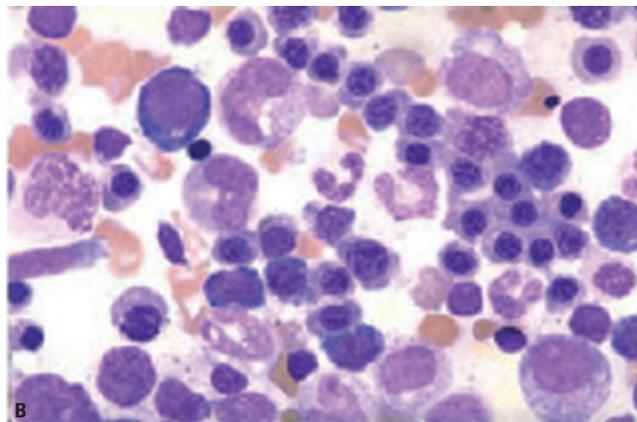
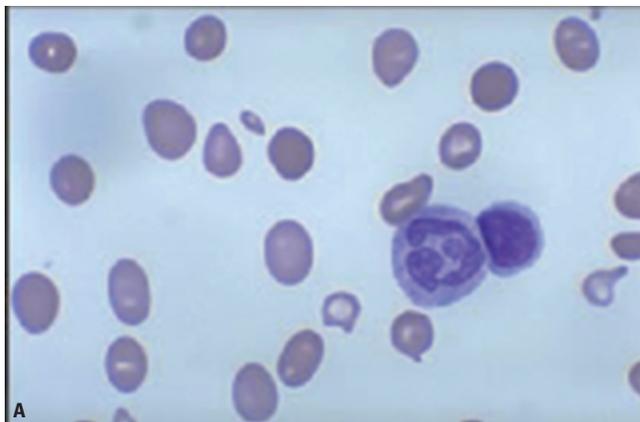
Es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de anemia macrocítica no megaloblástica⁹ (tabla 6): esprue, alcoholismo, ingesta de antifólicos, carcinoma gástrico, hipotiroidismo, hipopituitarismo, hepatopatía, otras anemias macrocíticas con índice de reticulocitos aumentado, como hemólisis o hemorragias, y anemias macrocíticas con índice de reticulocitos bajo, como aplasia o mielodisplasias.

Diagnóstico

El diagnóstico debe ser precoz, ya que la clínica neurológica suele ser irreversible e intensa en casos tardíos de detección^{5,12,13}. En

TABLA 7
Diagnóstico de laboratorio

Hemograma	Anemia macrocítica normocrómica Hemoglobina 8-9 g/dl VCM >100 fl (normal si se asocia a disminución de hierro por enfermedad crónica o a rasgo talasémico) HCM aumentado CHCM normal Reticulocitos disminuidos Leucopenia y trombopenia variable	Médula ósea (permite confirmar el diagnóstico y excluir otros cuadros hematológicos similares) (fig. B)	Hiperplasia eritroide Eritropoyesis ineficaz con aborto intramedular, dando lugar a: Asincronía madurativa núcleo-citoplasmática Cromatina muy reticulada Megaloblastos polinucleados Anillos de Cabot Cuerpos de H-Jolly Aumento de sideroblastos y de hierro Gránulos proteicos
Frotis sangre periférica (fig. A)	Eritrocitos: macrocíticos, anisocitosis, anillos de Cabot (punteado basófilo), poiquilocitosis Neutrófilos polisegmentados (pleocariocitosis) Algunos autores defienden que la presencia de más de un pleocariocito es prácticamente diagnóstico de anemia megaloblástica En presencia de pleocariocitos junto con anemia microcítica se puede diagnosticar un cuadro de ferropenia con déficit de cobalamina Anisocitosis plaquetaria En hipoesplenosis funcional y esplenectomía: eritrocitos con cuerpos de Howell-Jolly (restos de ADN) y punteado basófilo (cúmulos de proteínas y hierro)	Hormonas intestinales	Metamielocitos gigantes Megacariocitos grandes con cromatina laxa Aclorhidia resistente a la pentagastrina, por lo que aumenta la gastrina plasmática y disminuye el pepsinógeno I Algunos autores establecen el diagnóstico de anemia perniciosa si detectan baja concentración de cobalamina junto con un pepsinógeno I bajo
Índice de reticulocitos	Normal o disminuidos (< 50 x 10 ⁹ /l)	Autoanticuerpos	Son muy específicos de la anemia perniciosa sobre todo los anti-FI, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico
Bioquímica	LDH aumentada: se correlaciona con el grado de intensidad de la anemia Lisozima aumentada debido a la granulopoyesis ineficaz Ferritina sérica aumentada Por eritropoyesis ineficaz Bilirrubina total aumentada Hierro aumentado Haptoglobina disminuida	Aciduria metilmalónica Niveles de cobalamina sérica (mediante técnicas RIA o ELISA) Niveles de folato	> 3,4 mg/día < 180-200 pg/ml Diagnóstico ineludible si niveles < 100 pg/ml Folato sérico normal: 4-12 ng/ml Folato intraeritrocitario: bajo en el 50% de los casos



CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; HCM: hemoglobina corpuscular media; LDH: lacticodeshidrogenasa; VCM: volumen corpuscular medio.

la tabla 7 se enumeran las pruebas necesarias para su diagnóstico^{8,10,14}. De forma general, se puede afirmar que la prueba de Schilling ha sido sustituida por la determinación de autoanticuerpos anti-células parietales y anti-FI, debido a su mayor especificidad y sensibilidad¹⁰ y diferentes estudios han demostrado la mayor sensibilidad de los niveles séricos de ácido metilmalónico y de homocisteína⁸. En la deficiencia de cobalamina los niveles séricos de ácido metilmalónico y de homocisteína están elevados, mientras que en la carencia de folatos sólo la homocisteína sérica está elevada¹⁵ (tabla 8).

Junto al diagnóstico de la deficiencia de cobalamina, será necesario realizar una gastroscopia con biopsia que demuestre la atrofia de la mucosa gástrica con pérdida de glándulas y células parietales en fundus y cuerpo gástrico. La prueba de

la aquilia histaminorresistente no se emplea de rutina, pero establece el diagnóstico, ya que sólo se observa en esta enfermedad¹⁶.

Por tanto, para establecer el diagnóstico de anemia perniciosa deben demostrarse:

1. Megaloblastosis.
2. Nivel sérico de B₁₂ disminuido (inferior a 200 pg/ml, generalmente inferior a 100 pg/ml).
3. Presencia de anticuerpos frente al FI.

Pronóstico

El pronóstico es excelente con tratamiento, debiéndose realizar una gastroscopia cada 3-4 años debido a la alta incidencia de adenocarcinoma gástrico en estos pacientes, aunque este riesgo es también discutido en la actualidad. Es

TABLA 8
Niveles de vitamina B₁₂, folatos, ácido metilmalónico y homocisteína

	Vit B ₁₂	Folato sérico	Folato eritrocitario	MMA (Ácido metilmalónico)	HCYS (Homocisteína)
Valores normales	200-750 (pg/ml)	6-20 (ng/ml)	140-960 (ng/ml)	0,1-0,4 (μmol/l)	5-15 (μmol/l)
Déficit de cobalamina	< 100	N o ↑ (> 30)	N o ↓ (< 150)	↑ (50-100)	↑
Balance negativo de folatos	N	↓	N	N	N
Deficiencia de folato	N o ↓ (< 200)	< 3	< 100	N	↑
Deficiencia de B ₁₂ y folato	< 100	< 3	< 150	↑	↑

N: normal; ↑: aumentado; ↓: disminuido.

TABLA 9
Etiología de la deficiencia de folatos

Deficiencia nutricional
Alcoholismo
Malnutrición
Ancianos
Malabsorción intestinal
Resección intestinal
Linfomas intestinales
Enfermedad intestinal inflamatoria
Enfermedad de Crohn
Infección por el VIH
Esprue tropical y celíaco
Aumento de necesidades
Embarazo y lactancia
Períodos de crecimiento
Procesos hemolíticos crónicos
Aumento de eritropoyesis
Enfermedad inflamatoria crónica
Neoplasias
Hipertiroidismo
Exceso de pérdidas
Diálisis
Insuficiencia cardíaca
Fármacos
Anticonvulsivos
Antifólicos
Metotrexate
Pirimetamina
Pentamidina
Trimetoprina
Anticonceptivos orales
Mixtas
Alcoholismo
Nutrición parenteral
Hepatopatía crónica

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

importante destacar que la degeneración neurológica combinada no remite tras el tratamiento, pero sí evita su progresión.

Tratamiento

Al inicio del tratamiento es importante confirmar el diagnóstico de anemia perniciosa y evitar la administración de folatos en monoterapia, puesto que puede corregir la anemia, pero agrava las lesiones neurológicas. El tratamiento tiene tres objetivos: a) corregir la anemia; b) prevenir y estabilizar la clínica neurológica, y c) normalizar los niveles de Vitamina B₁₂. Existen diferentes pautas terapéuticas^{2,9,10}:

1. 1.000 μg al día por vía intramuscular de cianocobalamina (Optovite B₁₂[®], Cromatonbic B₁₂[®]) durante 2 semanas. A los 5-7 días se empieza a observar reticulocitosis y a las 2-3 semanas se aprecia la corrección de las alteraciones hematológicas y bioquímicas, por lo que se disminuye la dosis a 1.000 μg por semana durante 1-2 meses, hasta que se corrija la clínica y los parámetros analíticos.

2. En el caso de la anemia perniciosa o en la gastrectomía el tratamiento es de por vida, con una dosis de cianocobalamina intramuscular al mes.

La hiperhematopoyesis inmediata puede provocar hipopotasemia en los primeros días, así como un consumo lento de hierro, por

lo que conviene monitorizar el potasio y dar suplementos de hierro. En algunos casos se puede producir fiebre por hipermetabolismo.

En los casos en los que esté contraindicado el tratamiento intramuscular, como en los hemofílicos, se podrá administrar por vía oral, siempre y cuando no tenga ausencia de FI, ni presente síntomas de malabsorción, gastrectomía o pa-

tología que afecte gravemente la absorción, así como en los casos de déficit de vitamina B₁₂ por la dieta o en tratamiento profiláctico en vegetarianos estrictos.

En la administración de cianocobalamina por vía oral hay que tener en cuenta la absorción pasiva y la eliminación por vía biliar de la misma, por lo que conviene administrar 2 comprimidos de 1.000 μg al día, lo que supone un mayor coste

económico y una peor calidad de vida del paciente frente a la administración intramuscular, hay que recordar que esta forma de presentación de la cianocobalamina no está comercializada en España¹⁷.

La terapia por vía oral de vitamina B₁₂ requiere un control estricto de los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico, ya que su efecto sobre ellos es menor que con la terapia intramuscular¹⁸.

Si tras 2 meses de tratamiento no se han normalizado los niveles de hemoglobina, habría que descartar una de las siguientes patologías²: hipotiroidismo, ferropenia, enfermedad de Crohn, insuficiencia renal, neoplasias y folicopenia.

Anemia por deficiencia de ácido fólico

Es el tipo de anemia megaloblástica más frecuente como consecuencia tanto de la deficiencia de ácido fólico como por trastornos del mismo¹⁵. La causa más frecuente es por ingesta deficiente, especialmente en alcohólicos y ancianos (tabla 9)¹⁹. Los diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia durante el embarazo ha descendido debido a la profilaxis con ácido fólico durante la gestación.

Las manifestaciones clínicas de la folicopenia son principalmente las de la enfermedad subyacente, así como las descritas en la anemia perniciosa, excepto los síntomas neurológicos, ya que el ácido fólico no interviene en la síntesis de mielina, aunque durante el embarazo la folicopenia provoca alteraciones del cierre del tubo neural del feto²⁰. También se ha observado que los niveles elevados de homocisteína aumentan el riesgo de aterosclerosis y trombosis venosa profunda debido a su efecto sobre el endotelio vascular, por lo que los suplementos de folato, piridoxina y cobalamina al disminuir estos niveles disminuyen el riesgo vascular^{1,21}.

Los análisis realizados en estos pacientes nos muestran¹²:

1. La hematimetría, la extensión de sangre periférica, el medulograma y la bioquímica sanguínea no son diferentes a las observadas en la deficiencia de cobalamina, aunque la anemia parece ser de menor intensidad.

2. Las hormonas intestinales, gastrina y pepsinógeno no se alteran.

3. Los niveles de folato sérico son inferiores a 3 ng/ml, pero representan los niveles de los últimos días, por lo que se deben determinar siempre los niveles intraeritrocitarios de folato, ya que es el parámetro más sensible para definir las reservas de los 2-3 meses previos; en la deficiencia de folatos su valor suele ser inferior a 100 ng/ml.

El tratamiento debe instaurarse una vez se haya identificado la causa responsable, ya que es la que va a determinar el tipo y la duración del mismo. Los preparados de folatos existentes en el mercado actualmente son:

1. Ácido fólico (ácido pteroilmonoglutámico). Primer preparado farmacológico que se comercializó. Se activa mediante la acción de la dihidrofolato reductasa, por lo que no corrige la deficiencia por disfunción de esta enzima (bien congénita o secundaria a fármacos) ni asegura la estabilización de los depósitos hepáticos.

El ácido folínico es un derivado reducido del ácido fólico, independiente del metabolismo de la dihidrofolato reductasa, por tanto activo en presencia de fármacos y efectivo en la recuperación de los depósitos hepáticos. Su absorción es prácticamente completa¹⁵. El ácido folínico es el preparado farmacológico de elección en el tratamiento de las causas donde la existencia de la deficiencia conlleva alteración de la dihidrofolato reductasa: toxicidad causada por los antagonistas del ácido fólico (trimetoprim, pirimetamina, etc.), rescate de quimioterapia con metotrexate²², protocolos de quimioterapia, junto al 5-fluorouracilo y anemia megaloblástica aguda.

2. Ácido levofolínico. Forma levógira del ácido folínico, con sus mismas aplicaciones.

La dosis habitual de ácido fólico por vía oral es de 5 a 10 mg al día y la del folínico de 15 mg al día.

Tras la instauración de la terapia con folatos se empieza a observar una clara mejoría clínica del paciente a las 24-48 horas, así como una recuperación analítica y celular²³:

1. Aumento de la reticulocitosis a las 48-72 horas, alcanzando su pico máximo a los 5-8 días (signo más útil de efectividad del tratamiento).

2. Médula ósea normoblástica a las 12-48 horas.

3. Aumento de la hemoglobina tras la primera semana y normalización tras la octava semana de tratamiento.

4. Normalización de los neutrófilos y de las plaquetas a los 7 días.

5. Desaparición de la hipersegmentación de neutrófilos a las 2 semanas.

6. Lactodeshidrogenasa (LDH) normal a las 2 semanas.

7. Disminución de la bilirrubina a los 7 días y normalización a las 3-4 semanas.

Al inicio de la terapia con folatos puede aparecer hiperuricemia, por lo que se recomienda la administración coadyuvante de alopurinol, así como hipocalemia, requiriendo en algunos casos suplementos de potasio. Tras la corrección fólica puede producirse un consumo excesivo y rápido de hierro llegando a precisar suplementos ferrosos²³.

Si al cabo de 3 semanas de tratamiento no se ha normalizado la cifra de eritrocitos, habría que descartar: ferropenia, hemoglobinopatía, hipotiroidismo y anemia por trastornos crónicos.

Es importante recordar el tratamiento profiláctico en estados de consumo como el embarazo, hemólisis crónicas, aumento de eritropoyesis.

En el embarazo los requerimientos de ácido fólico aumentan entre 5 y 10 veces, por lo que actualmente todas las gestantes reciben tratamiento profiláctico con suplementos de ácido fólico o folínico, evitando de esta forma la patología que

se deriva de la deficiencia de folatos: prematuridad, aborto espontáneo, eclampsia y alteraciones del tubo neural^{20,24}.

Los ancianos suelen presentar deficiencia de folatos en el 40% de los casos, por lo que se recomienda pautar suplementos de ácido fólico si se detectan niveles bajos de fólico eritrocitario, a pesar de no presentar clínica general ni hematológica²⁵.

La profilaxis con folatos se debe indicar siempre en todos los pacientes sometidos a gastrectomía total o resección ileal, prematuros de bajo peso, pacientes en hemodiálisis o con nutrición parenteral total que pueden desarrollar anemia megaloblástica aguda, cuando la administración de difenilhidantoína sea necesaria de forma continuada, o en pacientes con artritis reumatoide o psoriasis en tratamiento con metotrexato.

Anemias megaloblásticas agudas

Se trata de un grupo, relativamente frecuente, de anemias que se desarrollan en pocos días por deficiencia de ácido fólico y/o cobalamina, siendo potencialmente mortales. Se presentan con trombocitopenia y/o leucopenia de inicio brusco con serie roja preservada. Su diagnóstico se confirma con un aspirado de médula ósea, donde se observa megaloblastosis. Los niveles de folato intraeritrocitario y de cobalamina sérica permanecen normales, así como el frotis de sangre periférica. El óxido nitroso es la causa más frecuente, pero sus efectos desaparecen a los pocos días, aunque se puede acelerar administrando cobalamina y/o ácido fólico. Diferentes estudios han confirmado que la administración de 30 mg de ácido folínico durante la cirugía y 12 horas después previene esta complicación¹⁹. Otras causas menos frecuentes son las enfermedades graves y crónicas, pacientes en diálisis, con nutrición parenteral total, con transfusiones múltiples durante las cirugías o en tratamiento con bloqueadores del ácido fólico como el trimetoprim.

Es importante recordar que la mejor opción terapéutica es la profilaxis; sin embargo, ante un cuadro de anemia megaloblástica aguda instaurada se debe identificar la causa y pautar cianocobalamina parenteral, ácido fólico y las medidas de soporte necesarias (hemoconcentrados, plaquetas y antibioterapia).

Anemia megaloblástica en la infancia

Malabsorción selectiva de cobalamina (enfermedad de Imlerslund-Gräsbeck)

Es la causa más común de deficiencia de cobalamina en la infancia, apareciendo antes de los 2 años de edad. Se produce por un fallo en el transporte del complejo FI-cobalamina en el íleon. Se observaría la alteración en las dos fases de la prueba de Schilling, mientras que la biopsia gastrointestinal, los niveles de FI, TC-I y II y ácido clorhídrico (HCL) son normales y no se observan anticuerpos anti-FI. Es muy característica la presencia de proteinuria, que permanece a pesar del tratamiento que consiste en la administración intramuscular de cianocobalamina²⁶.

Deficiencia congénita de factor intrínseco

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva con ausencia de secreción de FI por las células parietales, que se diagnostica entre los 6-24 meses de edad. Se observa alteración de la prueba de Schilling que se corrige con FI oral, ausencia de anticuerpos anti-FI, HCL y biopsia gástrica normal. El tratamiento consiste en administrar cianocobalamina en dosis estándar por vía oral.

Deficiencia de transcobalamina II

Es una enfermedad autosómica recesiva que se observa durante el primer año de vida, y que requiere un diagnóstico precoz debido al daño grave e irreversible que produce en el sistema nervioso central (SNC). Se presenta con pancitopenia brusca, vómitos, diarrea, úlceras bucales e infecciones bacterianas de repetición. Se observan niveles de folato y cobalamina normales, megaloblastosis medular y prueba de Schilling alterada que no se corrige con FI. Se puede realizar un diagnóstico prenatal midiendo los niveles de TC-II. Se trata administrando vitamina B₁₂ por vía intramuscular.

Errores congénitos del metabolismo de la cobalamina

Conjunto de enfermedades provocadas por la alteración de alguna de las reacciones implicadas en el metabolismo de la cobalamina. Tanto el diagnóstico como el tratamiento son prenatales, evitando así los daños neurológicos. Los principales cuadros clínicos son la aciduria metilmalónica aislada, la homocistinuria aislada o la aciduria metilmalónica con homocistinuria.

Malabsorción congénita del folato

Se produce por la no absorción de folato en el intestino y la ausencia de transporte del mismo al líquido cefalorraquídeo, lo que provoca anemia megaloblástica grave junto con alteraciones importantes en el SNC. Los niveles de folato sérico son bajos y nulos en líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de folato corrige la anemia, pero no los síntomas neurológicos.

Anemia megaloblástica secundaria a fármacos

Se han descrito diferentes grupos de fármacos que provocan anemia megaloblástica, entre ellos destacan los siguientes¹⁵:

Antifolatos

Metotrexate y aminopterina inhiben potentemente la dihidrofolato reductasa, ya que sus estructuras son muy similares

a la del ácido fólico; el cuadro se revierte con ácido fólico intramuscular. Primetamina, trimetoprim, sulfasalazina provocan megaloblastosis aguda en pacientes con bajos depósitos de folato.

Análogos de purinas

La 6-mercaptopurina puede provocar megaloblastosis leve y 6-tioguanina, azatioprina y aziclovir megaloblastosis si se administra en dosis altas.

Análogos de pirimidinas

El efecto secundario de 5-fluorouracilo es la megaloblastosis leve, de 6-azauridina la megaloblastosis con ácido orótico y orotidina en orina y de la zudovudina el principal efecto secundario es la anemia megaloblástica grave.

Inhibidores de la ribonucleotidorreductasa

En los primeros días de tratamiento hidroxiurea provoca megaloblastosis que revierte tras suspender el tratamiento. Citarabina produce megaloblastosis precoz.

Anticomociales

Fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamacepina provocan megaloblastosis ocasional por bajos niveles de folato, respondiendo rápidamente a dosis de 1-5 mg al día de folato.

Inhibidores de la H⁺/K⁺ ATPasa

Tratamientos prolongados con omeprazol y lansoprazol provocan una disminución de cobalamina sérica debido a su capacidad para inhibir la función de las células parietales²⁷.

Otros fármacos

Los anticonceptivos orales pueden provocar megaloblastosis ocasional y el óxido nítrico anemia megaloblástica aguda.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol.* 1999;36 (1):35-46.
2. ● De Paz R, Canales MA, Hernández-Navarro F. Anemia megaloblástica. *Med Clin.* 2006;125(5):185-8.

3. Tschöp M, Folwaczny C, Schindlbeck N, Loeschke K. Megaloblastic anemia due to inadequate nutrition. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997; 122(25-26):820-4.
4. Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996;33(4):247-356.
5. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(10):1274-80.
6. De Paz R, Canales MA, Hernández-Navarro F. Comentario al artículo: Berk L, Castle WB, Welch AD, et al. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia X. Activity of vitamin B12 as food (extrinsic) factor. *Nutr Hosp.* 2004;19:383-90.
7. Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, et al. Update of pernicious anemia. A retrospective study of 49 cases. *Rev Med Interne.* 2004;25(8):556-61.
8. ● **Ingram CF, Fleming AF, Patel M, Galpin JS. The value of the intrinsic factor antibody test in diagnosing pernicious anaemia. *Cent Afr J Med.* 1998;44(7):178-81.**
9. De Paz R, Hernández-Navarro F. Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa. *Nutr Hosp.* 2005;20:433-5.
10. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2003; 67(5):979-86.
11. Andrés E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin AE, Vinzio S, Goichot B, et al. Vitamin B12 deficiency with normal Schilling test or non-dissociation of vitamin B12 and its carrier proteins in elderly patients. A study of 60 patients. *Rev Med Interne.* 2003;24(4):218-23.
12. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med.* 1999;159(12): 1289-98.
13. Bächli E, Fehr J. Diagnosis of vitamin B12 deficiency: only apparently child's play. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129(23):861-72.
14. ● **Wiersinga WJ, de Rooij SE, Huijmans JG, Fischer C, Hoekstra JB. Diagnosis of vitamin B12 deficiency revised. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149(50):2789-94.**
15. Babior BM, Bunn HF. Anemias megaloblásticas. En: Harrison, editor. *Principios de Medicina Interna.* Volumen 1. 15ª ed. 2002. p. 798-805.
16. Lindgren A, Swolin B, Nilsson O, Johansson KW, Kilander AF. Serum methylmalonic acid and total homocysteine in patients with suspected cobalamin deficiency: a clinical study based on gastrointestinal histopathological findings. *Am J Hematol.* 1997;56(4):230-8.
17. Canales MA, de Paz R, Hernández-Navarro F. Tratamiento oral con cobalamina: una nota de precaución. *Med Clin (Barc).* 2007;129(19):757.
18. Solomon LR. Oral pharmacologic doses of cobalamin may not be as effective as parenteral cobalamin therapy in reversing hyperhomocysteinemia and methylmalonic acidemia in apparently normal subjects. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(4):275-8.
19. Marié RM, Le Biez E, Busson P, Schaeffer S, Boiteau L, Dupuy B, et al. Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy. *Arch Neurol.* 2000; 57(3):380-2.
20. House JD, March SB, Ratnam MS, Crowley M, Friel JK. Improvements in the status of folate and cobalamin in pregnant Newfoundland women are consistent with observed reductions in the incidence of neural tube defects. *Can J Public Health.* 2006;97(2):132-5.
21. Fernández-Miranda C, Yebra Yebra M, Ribera Casado C, Toledo Urgarte T, Martín Mola M, Gómez González P. Venous thromboembolism and hyperhomocysteinemia as first manifestation of pernicious anemia. *Rev Clin Esp.* 2005;205(10):489-92.
22. Sallah S, Hanrahan LR, Phillips DL. Intrathecal methotrexate-induced megaloblastic anemia in patients with acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(9):774-7.
23. Outeiriño Hernanz J, Outeiriño Pérez JJ, Sánchez-Fayos MP. Aproximación clínica al diagnóstico y tratamiento de las anemias carenciales. *Rev Clin Esp.* 1994;194:38-45.
24. Gupta P, Ray M, Dua T, Radhakrishnan G, Kumar R, Sachdev HP. Multimicronutrient supplementation for undernourished pregnant women and the birth size of their offspring: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(1):58-64.
25. Matthews JH. Cobalamin and folate deficiency in the elderly. *Baillière's Clin Haematol.* 1995;8:679-97.
26. Flechelles O, Schneider P, Lesesve JF, Baruchel A, Vannier JP, Tron P, et al. Imerslund's disease. Clinical and biological aspects. Apropos of 6 cases. *Arch Pediatr.* 1997;4(9):862-6.
27. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(1):29-33.

Páginas web

www.aehh.org
 www.hematology.org
 www.ehaweb.org