

HEMATOLOGÍA

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA:
DIAGNÓSTICO Y MANEJO

Carolina Vargas Marín*

SUMMARY

Megaloblastic anemia can have many causes, but the deficit of cobalamin and folic acid are the main ones, presenting a series of clinical and laboratory manifestations, associated with defective synthesis of DNA, whereby it is important to determinate this causes as soon as possible in order to avoid long term damage.

INTRODUCCIÓN

Es una anemia arregenerativa, producto de la síntesis deficiente de ADN nuclear, lo cual lleva a asincronía, ya que se presenta una mayor maduración citoplasmática

con respecto a la nuclear, en parte dada por la hemoglobinización adecuada que detiene la división celular y también asociada a una prolongación de la fase S, lo cual se traduce en células grandes con cromatina reticulada, y al haber hemoglobina en cantidades normales esta anemia se presenta como macrocítica sin hipocromía (2, 4, 5, 7, 8, 10). Además se ve afectada la serie mieloide, megacariocítica y células de recambio celular rápido, como lo son la piel, mucosas y epitelio gastrointestinal, con lo cual existen diversos hallazgos clínicos y de laboratorio clave para el diagnóstico (4, 5, 8, 10). La principal causa de anemia megalobástica

está dada por la carencia de cobalamina (vitamina B12) y ácido fólico, aunque también existen otras causas congénitas y adquiridas menos frecuentes de alteración en la síntesis del ADN nuclear (4, 5, 8, 9, 10).

PRINCIPALES
CAUSAS**Anemia megaloblástica por deficiencia de cobalamina.**

La cobalamina o vitamina B12 es sintetizada de manera exclusiva por microorganismos, por lo cual es necesario adquirirla de alimentos de origen animal entre ellos leche, huevos, carne, pescado; ya

*(Licda. en Medicina y Cirugía. Universidad de Costa Rica).
Tel: 88 73 77 46

que hay producción de esta vitamina por bacterias intestinales^(4, 10). La absorción de la cobalamina es facilitada en el estómago por el pH ácido, con lo que se promueve la unión de la B12 a glicoproteínas (cobalofilinas), el complejo pasa a intestino donde las proteínas pancreáticas hidrolizan y liberan la B12, ésta se une al factor intrínseco y llega hasta íleon, en donde se encuentra el receptor del factor a nivel de mucosa, absorbe la cobalamina junto con el factor extrínseco, éste último es destruido y la cobalamina es llevada a la circulación por la transcobalamina, de allí pasa al sistema porta, médula ósea y otras células^(4, 10). El requerimiento mínimo de vitamina B12 es de 1-2 µg, y a nivel hepático se cuenta con depósitos de hasta 2-3 mg⁽¹⁰⁾. Esta vitamina juega un papel fundamental como cofactor esencial para dos enzimas: sintasa de metionina y sintasa de metilmalonil-coenzima A, implicadas en la síntesis de ADN, por un lado como aceptor de grupo metilo en la reacción de desmetilación de ácido N-5 metil-tetrahydrofolato (N-5 metilTHF) a tetrahydrofolato (THF), por otro lado como dador de grupos metilo a la reacción de metilación de la homocisteína que forma metionina, entonces cuando hay carencia de cobalamina no se obtiene THF, que es cofactor de la enzima timidilato

sintasa, la cual media la formación de dTMP a partir de dUMP, el dTMP es precursor directo en la síntesis de ADN^(4, 9, 10).

Causas de déficit de cobalamina^(4, 10):

1. Descenso en la ingesta.
2. Alteración de la absorción: déficit de factor intrínseco, déficit de enzimas pancreáticas, alteraciones en intestino delgado.
3. Alteraciones en el transporte: déficit funcional o congénito de transcobalamina.
4. Aumento de requerimientos: Embarazo, lactancia, hipertiroidismo, leucemias, anemias hemolíticas.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble, que se obtiene de alimentos de origen vegetal, como espinacas, lechuga, espárragos, brócoli, frutas, cítricos y de forma menos importante en alimentos de origen animal como hígado^(4, 10).

Los alimentos contienen folatos en forma de poliglutamatos, por lo cual para su absorción deben ser hidrolizados a monoglutamato, reacción catalizada por la enzima folato hidrolasa de la mucosa intestinal, se produce metil THF,

que es absorbido en duodeno y yeyuno por los enterocitos^(4, 9).

El THF se transporta de forma libre en su mayoría, a la circulación, puede estar unido a albúmina u otras proteínas y será captado por los tejidos con alto índice mitótico⁽⁴⁾.

El requerimiento mínimo de ácido fólico es de 100-150 µg y a nivel hepático se cuenta con reservas de hasta 10-12 mg⁽¹⁰⁾. El THF interviene en la síntesis de ADN, y en la metilación para formar metionina y está en íntima relación con la vitamina B12 debido a que ésta es cofactor de la metionina sintasa que cataliza la formación de THF a partir de N5- metil THF⁽⁴⁾.

Causas de déficit de ácido fólico^(4, 10):

1. Alteración en la ingesta, alcoholismo.
2. Alteración en la absorción: cuando se realiza resecciones intestinales amplias, malabsorción, fármacos.
3. Aumento de requerimientos: embarazo, lactancia, pubertad, leucemias, hemólisis e hipertiroidismo.

DIAGNÓSTICO

a. Hallazgos Clínicos:

Parte del síndrome anémico: mareos, acúfenos, cefalea, irritabi-

lidad, palpitations, soplos funcionales, disnea, astenia, palidez, fatiga muscular, entre otros ^(2, 10). Asociados directamente a la carencia de cobalamina y ácido fólico: alteraciones epiteliales como glositis con lengua depapilada, lisa y eritema; en ocasiones sub ictericia debido al aborto intramedular de precursores eritropoyéticos ^(2, 4, 7, 9, 10). Como hallazgo característico del déficit de cobalamina: alteraciones neurológicas asociadas a desmielinización debido a la formación de ácidos grasos anormales, por deficiencia de succinil-coA, entre ellas: parestesias, alteración de sensibilidad vibratoria, ataxia, trastorno de movilidad en miembros inferiores; alteraciones psiquiátricas como depresión, trastornos neuróticos conocidos como “locura megalobástica” o psicoanemia de Weil ^(1, 4, 6, 7).

b. Hallazgos en laboratorios:

El diagnóstico se basa también en hallazgos en los laboratorios, dentro de los cuales, se encuentra el hemograma como primera herramienta, usualmente se trata de una anemia importante con volumen corpuscular medio (VCM) mayor a 100 fL, que en ocasiones puede variar si se asocia con una anemia ferropriva como sucede en un 30 a 40% de los casos, por lo cual la microcitosis dada por

la ferropenia, mostraría valores menores de VCM, sin embargo lo característico es que son valores mayores al límite superior establecido, además hay elevación de la hemoglobina corpuscular media y de la concentración de hemoglobina corpuscular media ⁽¹⁰⁾. Además hay trombocitopenia y leucopenia variables, debido a que también hay compromiso aunque menor, de la línea mieloides y megacariocítica ⁽¹⁰⁾. Se trata de una anemia arregenerativa, ya que son los precursores eritropoyéticos los que se afectan, por lo cual la cantidad de reticulocitos es menor de lo que se esperaría como respuesta medular a una anemia intensa ⁽¹⁰⁾. En el frotis de sangre periférico puede haber anisocitosis (macroцитos, esferocitos, megalocitos), poiquilocitosis (dacriocitos, esquistocitos, eliptocitos), otros hallazgos son punteado basófilo, anillos de Cabot ⁽¹⁰⁾. Niveles de cobalamina en suero menores a 100 pg/mL, niveles de ácido fólico menores a 3 ng/mL según sea el déficit, por uno o ambos, el criterio definitivo para el diagnóstico diferencial entre un déficit y otro es mediante la determinación de niveles séricos ^(4, 8, 10). Si se realizara un estudio de la médula, se observaría megaloblastos, hiperplasia eritroide con predominio de formas inmaduras ⁽¹⁰⁾.

MANEJO

Como dato primordial nunca se debe dar ácido fólico a un paciente, si no se conoce cuál es el déficit específico, ya que si hay déficit de cobalamina y no de ácido fólico, se intensificarían los síntomas neurológicos ^(1, 3, 4, 7). En caso de déficit de cobalamina: se utiliza hidroxicobalamina intramuscular 1000 µg/día por una semana, se debe dar tratamiento de por vida en los casos en los cuales no se pueda corregir la causa con una dosis de mantenimiento cada dos o tres meses ^(1, 3, 4, 7). En caso de déficit de ácido fólico: Con folato oral 5 mg/día durante al menos 4 meses ⁽⁷⁾. Para evaluar la respuesta se esperaría un aumento de 2g/dL en la hemoglobina cada 15 días, la neuropatía debe tener mejoría, sin embargo lesiones en cordones medulares son irreversibles ^(1, 3).

RESUMEN

La anemia megalobástica puede tener varias causas, sin embargo el déficit de cobalamina y ácido fólico, constituyen la gran mayoría, dando así una serie de manifestaciones clínicas y de laboratorio, asociadas a una síntesis defectuosa de ADN, por lo cual se vuelve importante una determinación pronta, para evitar daño a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Behrens M, Diaz V, Vasquez C, Donoso A. Demencia por déficit de vitamina B12: Caso clínico. Rev. méd. Chile. 2003, 131: 909-914.
2. Dang C. Anemia. JAMA. 2001, 286: 714-716.
3. De Paz R, Hernández F. Manejo, prevención y control de la anemia megaloblástica secundaria a déficit de ácido fólico. Nutr Hosp. 2006, 21:113-119.
4. Harrison. Principios de Medicina Interna. In: Babior B, Bunn F. 16a edición: McGraw Hill Company, 2005: 674-681.
5. Martínez P. Protocolo diagnóstico de la anemia Macroscítica. Medicine. 2001, 8: 2657-2658.
6. Playas G, Orozco J, López M, Ramos R, Jaloma J, Amavisca R. Degeneración combinada subaguda de la médula espinal por deficiencia de vitamina B12. Rev Med Hosp Gen Mex. 2002, 65: 88-92.
7. Reinoso F, Rivas I, De Paz R, Hernández F. Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas. Medicine. 2008, 10: 1326-1333.
8. Romero J, Sandoval C, Sánchez C, Acosta L. Anemia megaloblástica: Revisión bibliográfica. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2008, 177: 17-21.
9. Silva C, Payeras F, Gómez F. Desnutrición. Hipovitaminosis. Medicine. 2004, 9: 1186-1195.
10. Valverde B, Rodríguez M. Hematología analítica Tomo 1. EDNASSS. 2008: 95-102.