

## ANEMIA MEGALOBLASTICA.

Univ. Mary Isabel Chipana Huchani<sup>3</sup>.

### Definición.

La anemia megaloblástica es un tipo de anemia en donde existe una disminución de la síntesis del ADN con detención de la maduración que compromete las tres líneas celulares de la médula ósea (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).

Las causas que la producen son numerosas, pero aproximadamente el 95% de los casos es consecuencia de una deficiencia de vitamina B 12 y/o de ácido fólico. Las manifestaciones clínicas y hematológicas son similares en ambos casos, pero las manifestaciones neurológicas se presentan sólo en los casos de deficiencia de vitamina B12.

### Etiología y Fisiopatología.

Este trastorno se produce por una síntesis de DNA defectuosa con una síntesis de RNA y proteínas normales, lo cual se refleja morfológicamente como disociación o asincronía núcleo-citoplasmática.

El ciclo celular normal consta de una serie de eventos coordinados de síntesis de DNA, RNA y proteínas, donde una fase de reposo (R) es seguida por una rápida duplicación del DNA celular en la fase de síntesis (S), posteriormente por la mitosis y la división en 2 células.

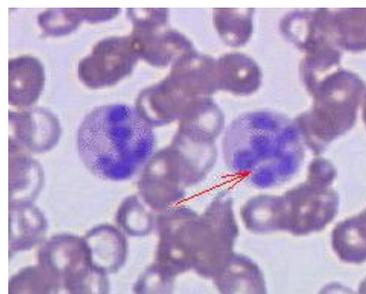
En un momento dado, la mayoría de las células tienen valores de DNA de 2N y sólo unas pocas tienen valores de 4N (donde N es la cantidad de DNA en los

genomas haploides). En contraste, la mayoría de las células megaloblásticas no están en reposo y se involucran en vano en la duplicación del DNA al producirse una retención en fase S.

Esto hace que haya un elevado porcentaje de células con valores de DNA de 2 a 4N debido al retraso en la división celular. El aumento en el contenido de DNA en las células megaloblásticas se expresa morfológicamente como núcleos grandes e inmaduros con cromatina laxa, mientras que la síntesis de RNA y proteínas aparentemente no afectada origina células con un citoplasma abundante y maduro, que da como resultado un volumen celular aumentado.

Esta descoordinación del ciclo celular afecta a todas las líneas hematopoyéticas; así la leucopenia y la trombocitopenia pueden estar presentes acompañando a la anemia.

Las causas de la megaloblastosis son numerosas, pero aproximadamente en el 95 % de los casos son el resultado de una deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 o ambos.



*Tinción de sangre periférica donde se ven neutrófilos hipersegmentados característicos de la anemia megaloblástica*

Fuente:

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/Hypersegmented\\_neutrophil.pn](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/Hypersegmented_neutrophil.pn)

<sup>3</sup> Estudiante Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

La disminución de la absorción de vitamina B<sub>12</sub> es el principal mecanismo fisiopatológico y puede deberse a varios factores y suele denominarse anemia perniciosa.

Clásicamente, el término *anemia perniciosa* expresa la deficiencia de B<sub>12</sub> producida por pérdida de la secreción de factor intrínseco. La competencia por la vitamina B<sub>12</sub> disponible y la escisión del factor intrínseco pueden ocurrir en el síndrome del asa ciega o en las infestaciones por cestodos. Las áreas de absorción pueden faltar de forma congénita o destruirse por enteritis regional inflamatoria o resección quirúrgica.

Causas menos frecuentes de disminución de la absorción de B<sub>12</sub> incluyen la pancreatitis crónica, los síndromes de mala absorción, la administración de ciertos fármacos (quelantes orales del calcio, ácido amino salicílico, biguanidas) la ingestión inadecuada de B<sub>12</sub> (generalmente en vegetarianos) y en muy raras ocasiones, el aumento del metabolismo de la B<sub>12</sub> en el hipertiroidismo de larga duración.

Una causa muy habitual de deficiencia de B<sub>12</sub> en la población anciana es la absorción inadecuada de B<sub>12</sub> unida a alimentos en ausencia de cualquiera de los mecanismos anteriores; la vitamina B<sub>12</sub> pura se absorbe, pero la liberación y la absorción de la B<sub>12</sub> unida a alimentos son defectuosas.

La enfermedad sistémica combinada hace referencia a los cambios degenerativos que se producen en el sistema nervioso. Los cambios degenerativos en la sustancia blanca cerebral y en los nervios periféricos afectan tanto a los axones como a las

vainas de mielina y suelen preceder a las alteraciones de las columnas posteriores y los tractos cortico espinales. Las neuronas corticales también pueden degenerar, aunque las alteraciones neuronales son menores en comparación con las que se observan en los tractos mielinizados. En ocasiones se afectan los nervios ópticos.

De igual manera el consumo de medicamentos como el metotrexato pueden condicionar a presencia de anemia megaloblástica.

Así como el deterioro en el desoxiuridina monofosfato (dUMP) - deoxythymidine monofosfato (dTMP) vía puede ser responsable de megaloblastosis nutricional.

La comprensión de la fuente de cobalamina y folato es importante para entender la patogénesis del desarrollo de megaloblastosis.

La anemia megaloblastica también puede ser causada por trastornos en los que la captación de cobalamina y folato y el metabolismo no se ven afectadas.



Fuente: [http://www.portalesmedicos.com/imagenes/publicaciones/0803\\_farmacos\\_antianemicos/farmacocinetica\\_anemia\\_megaloblastica.jpg](http://www.portalesmedicos.com/imagenes/publicaciones/0803_farmacos_antianemicos/farmacocinetica_anemia_megaloblastica.jpg)

## Manifestaciones Clínicas

La anemia generalmente se desarrolla de manera insidiosa y progresiva a medida que se agotan los depósitos hepáticos de B<sub>12</sub>. A menudo, es más intensa de lo que cabría esperar por los síntomas, porque su lenta evolución permite una adaptación fisiológica.

En ocasiones se palpa esplenomegalia y hepatomegalia. Pueden estar presentes diversas manifestaciones GI, como anorexia, estreñimiento y diarrea intermitentes y dolor abdominal mal localizado. La glositis, descrita generalmente como una quemazón sobre la lengua, puede ser un síntoma temprano. Es frecuente una pérdida de peso considerable.

Puede haber afectación neurológica incluso en ausencia de anemia. Este hecho se comprueba sobre todo en pacientes mayores de 60 años. Los nervios periféricos son los que se afectan con mayor frecuencia, seguidos de la médula espinal. Los síntomas neurológicos preceden algunas veces a las alteraciones hematológicas (e incluso ocurren en su ausencia, en especial si se ha administrado ácido fólico).

En las fases iniciales se detecta una pérdida periférica de la sensibilidad posicional y vibratoria en las extremidades, junto con debilidad leve o moderada y pérdida de reflejos. En fases posteriores aparecen espasticidad, signo de Babinsky, mayor pérdida de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria en las extremidades inferiores y ataxia. La sensibilidad táctil, algésica y térmica se alteran con menos frecuencia. Las extremidades superiores se afectan más tarde y con menos regularidad que las inferiores. Algunos pacientes también muestran irritabilidad y depresión

moderada. Puede desarrollarse ceguera para los colores azul y amarillo.

En los casos avanzados puede surgir paranoia (demencia megaloblástica), delirio, confusión, ataxia espástica y, en ocasiones, hipotensión postural. La afección más frecuente es la de los nervios periféricos. La siguiente es la afección de la médula espinal; que produce una característica lesión de deficiencia de B<sub>12</sub>, denominada enfermedad sistémica combinada.

### **Manifestaciones Clínicas más frecuentes**

- Diarrea.
- Disnea.
- Baja de Peso.
- Epigastralgia.
- Edema y/o Ascitis.
- Hiporexia.
- Queilosos.
- Ictericia.
- Parestesias.
- Náuseas y Vómitos.
- Vértigo.
- Púrpura.
- Cefalea.
- Dolores osteoarticulares.
- Alteraciones de la esfera mental.
- Palpitaciones.

### **Procesos Clínicos Asociados.**

- Procesos gástricos asociados.
- Alcoholismo.
- Diabetes Mellitus.
- TBC Pulmonar.
- Vitíligo.
- Parasitosis.
- Convulsiones.
- Sin Antecedentes.

**Diagnóstico.**

El diagnóstico es clínico, apoyado en pruebas laboratoriales para confirmar la sospecha diagnóstica.

La principal prueba de laboratorio para diferenciar esta deficiencia de otras formas clínicas de anemia megaloblástica consiste en medir la depleción de folato. Concentraciones séricas de ácido fólico <4 ng/ml (<9 nmol/l) sugieren deficiencia; el hallazgo de valores bajos de folato eritrocitario (valores normales, 225-600 ng/ml [510-1.360 nmol/l]) confirma el déficit tisular. Ambas determinaciones presentan resultados falsos positivos y falsos negativos. Como consecuencia, la medición de homocisteína sérica proporciona el mejor dato sugestivo de deficiencia tisular. No obstante, dado que la B<sub>12</sub> utiliza la misma vía, deben determinarse el ácido metilmalónico y la homocisteína.

Un valor normal de ácido metilmalónico con una cifra elevada de homocisteína confirma el diagnóstico de déficit de folato.

**Diagnóstico diferencial.**

Ante todo, hay que diferenciar las anemias megaloblásticas de las macrocíticas hiper Cromas, caracterizadas por grandes eritrocitos redondos.

Las anemias macrocíticas se comprueban ante todo en las cirrosis hepáticas y, con frecuencia algo menor, en las hepatitis crónicas; aun así, en cerca del 50% de los casos, las hepatitis agudas cursan con macrocitos. Es común que el tratamiento citostático de las leucosis, los mielomas y los carcinomas opere inicialmente los típicos estigmas de una carencia de ácido fólico

(anemias megaloblásticas o macrocíticas hiper Cromas).

La eritroleucemia incipiente se hace notar con relativa frecuencia a través del cuadro de una megaloblástica, refractaria al tratamiento.

**Tratamiento**

Un aspecto esencial en el tratamiento del déficit nutricional es la corrección de los malos hábitos dietéticos que han provocado esta deficiencia.

La anemia por deficiencia de folato responde a dosis muy pequeñas de ácido fólico, del orden de los 100 a los 500 mg/d, por lo que el tratamiento convencional de 1 a 5 mg diarios por vía oral es más que adecuado para corregir la deficiencia de esta vitamina, siempre que se haya excluido el déficit de cobalaminas, ya que dosis terapéuticas de folato pueden corregir parcialmente las alteraciones hematológicas de la deficiencia de cobalaminas, pero por otra parte, pueden acelerar las manifestaciones neurológicas.

Para que el tratamiento sea óptimo se recomienda suplementar con hierro, pues éste se consume rápidamente al corregir la deficiencia primaria.

La respuesta clínica y hematológica al tratamiento es rápida, en los primeros 2 días mejora el apetito y reaparece la sensación de bienestar con aumento de la vitalidad y el interés, entre el segundo y el cuarto días aparece una reticulocitosis que alcanza su nivel máximo alrededor de los 7 días, mientras que la hemoglobina alcanza sus niveles normales entre las 2 y las 6 semanas de iniciado el tratamiento. No obstante, el tratamiento debe prolongarse por espacio de 4 meses como mínimo, para lograr la recuperación de las reservas tisulares de folato.

Se recomienda el uso profiláctico de esta vitamina durante el embarazo, la lactancia, la infancia, en pacientes alcohólicos crónicos, en las enfermedades hepáticas graves y en los cuadros hemolíticos crónicos, situaciones éstas donde los requerimientos están aumentados.

En el tratamiento de la deficiencia de Vitamina B12 se utilizan convencionalmente 2 preparados farmacológicos: la cianocobalamina y la hidroxicobalamina, que generalmente son administrados por vía intramuscular.

En cuanto a la aplicación del tratamiento, existen diferentes esquemas terapéuticos. Uno de los más utilizados consiste en la administración de 1 000 µg diarios durante 2 semanas, luego semanalmente hasta la normalización del hematócrito y continuar mensualmente por tiempo indefinido. En los casos con manifestaciones neurológicas, el tratamiento intensivo inicial se prolongará durante unos 6 meses.

Otros autores plantean dar una primera dosis, que restituiría los depósitos, de 1000 µg diarios durante una semana y una dosis de mantenimiento de 1 000 µg cada 2 meses, que se mantendría mientras fuera necesario, según la naturaleza de la causa de deficiencia de vitamina B 12.

Otros sugieren la administración de 1 µg diario por vía intramuscular o una dosis única de 100 µg o más para lograr una remisión completa del cuadro clínico en pacientes sin complicaciones con enfermedades sistémicas no relacionadas u otros factores. Para mantener esta remisión,

se utilizan inyecciones mensuales de 100 µg durante toda la vida del paciente.

Un último esquema plantea administrar 100 µg intramusculares en días alternos durante 3 semanas, en ausencia de lesiones neurológicas, continuar con igual dosis 2 veces por semana hasta obtener una remisión completa y mantener igual dosis por mes como mantenimiento durante el resto de la vida del paciente.

Ante la presencia de manifestaciones neurológicas aconsejan utilizar dosis mayores en un intento por lograr la recuperación del sistema nervioso central, .En estos casos, la dosis de ataque sería de 200 µg en días alternos durante 3 semanas, continuar con la administración 2 veces por semana durante 6 meses y luego semanal hasta completar el año de tratamiento. Como mantenimiento se emplearía igual dosis por mes.

Los pacientes con niveles de Cobalamina sérica en el límite inferior normal o normal con manifestaciones clínicas de deficiencia necesitan de tratamiento.

### Bibliografía.

1. Principios de Medicina Interna Harrison 17ma. Edición.
2. Robert Berkoow, M. D.El manual Merck Autor: 9na. Edición 1994.
3. Georg F. Riedier Raoul Zingg.Tabulae Hematologicae
4. <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1012/4/Farmacologia-Clinica.-Farmacos-antianemicos>
5. Dr. Marco J. Albert Cabrera | Publicado: 27/03/2008 | Hematología y Hemoterapia.