

1. TEMA 10

1.1 Anemias megaloblásticas

Anemias megaloblásticas

Miguel A. Canales
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Paz
Madrid, España
miguel.canales@salud.madrid.org.

Hospital Universitario La Paz
Hospital Carlos III
Hospital Getafe

TEMA 10

1.2 Anemia macrocítica vs. megaloblástica

Anemia macrocítica vs. megaloblástica

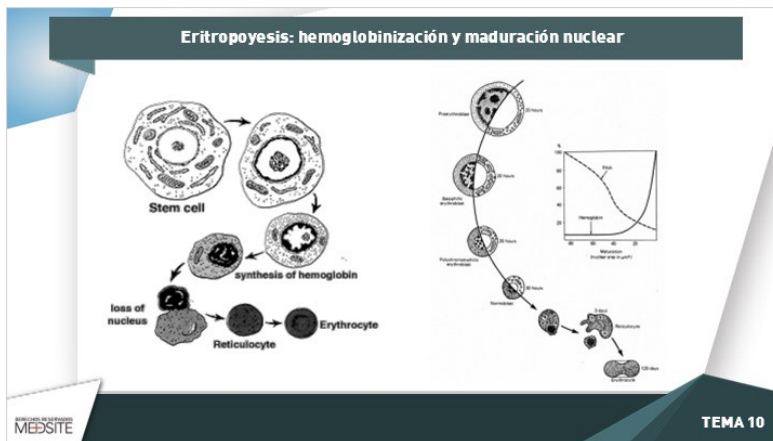
Macrocitosis
VCM >95-100 fl

Megaloblastosis:
Defecto en maduración del núcleo

- Síntesis defectuosa ADN
- Hematopoyesis megaloblástica

TEMA 10

1.3 Eritropoyesis: hemoglobinización y maduración nuclear



1.4 ¿Qué consecuencias tiene la alteración en la síntesis de ADN?

¿Qué consecuencias tiene la alteración en la síntesis de ADN?

- Fisiopatológica:
 - Eritropoyesis ineficaz por aborto intramedular de los precursores hematopoyéticos
- Morfológica:
 - Asincronismo madurativo núcleo-citoplasmático (citoplasma maduro con hemoglobinización adecuada, pero un núcleo inmaduro)
 - Megaloblastos

MEBSITE

TEMA 10

1.5 Causas de macrocitosis

Causas de macrocitosis

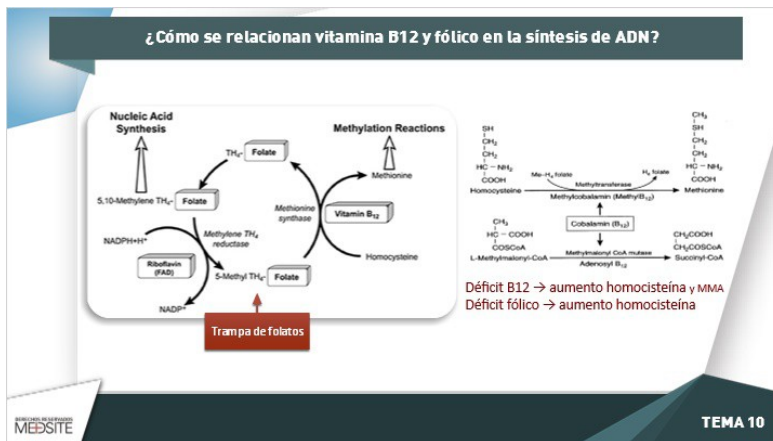
- Hepatopatía (alteración funcional de depósitos hepáticos)
- Alcoholismo (consumo diario ≥ 80 g)
- Hipotiroidismo y mixedema
- Reticulocitosis (hemólisis o sangrado)
- Aplasia de médula ósea
- Fármacos: imatinib
- Mielodisplasias
- Fármacos que bloquean síntesis ADN (HU, azatioprina)
- Deficiencia de B12 (cobalamina) y ácido fólico

Anemia megaloblástica

MEBSITE

TEMA 10

1.6 ¿Cómo se relacionan vitamina B12 y fólico en la síntesis de ADN?



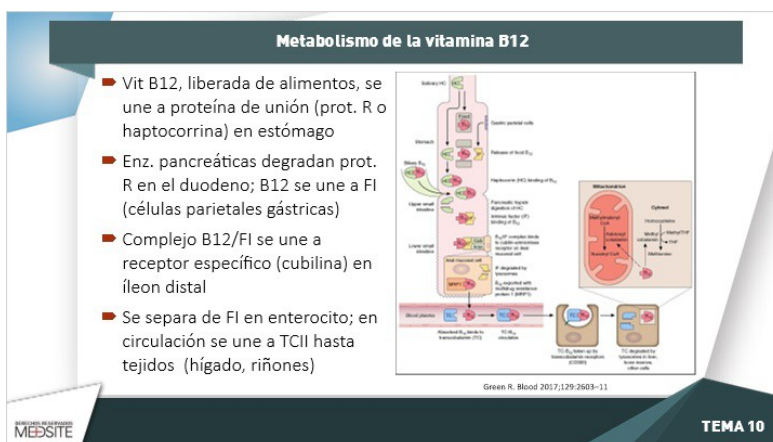
1.7 Aspectos nutricionales de vitamina B12 y fólico

Aspectos nutricionales de vitamina B12 y fólico

	Vitamina B12	Ácido fólico
Aporte diario en dieta	7-30 µg	2000-6000 µg
Principales alimentos	Origen animal (leche, huevos, carne, pescado)	Verduras, frutas, legumbres, levadura
Efecto del cocinado	Mínimo	Fácil destrucción
Requerimientos mínimos	2-5 µg / día	50-100 µg / día
Depósitos	2-5 mg Suficiente para 2-4 años	5-15 mg Suficiente para 3 meses
Lugar de absorción	Íleon	Duodeno y yeyuno
Niveles séricos	200-600 pg/mL	5-20 ng/mL
Mecanismo de absorción	Unión a FI	Conversión a metil-THF
Formas terapéuticas	Cianocobalamina	Ácido fólico

TEMA 10

1.8 Metabolismo de la vitamina B12



1.9 Causas de deficiencia de vitamina B12

Causas de deficiencia de vitamina B12

- Dieta inadecuada (vegetarianos estrictos / veganos)
- Defectos de absorción
 - Gástrico (falta de factor intrínseco)
 - Anemia perniciosa o de Addison-Biermer (autoinmune)
 - Gastrectomía, gastritis por *H. pylori*, inhibidores de bomba de protones
 - Déficit congénito de FI (raro)
 - Intestinal
 - Avidéz por cobalamina de bacterias (síndrome de asa ciega) o parásitos (botriocéfalo)
 - Falta de absorción en íleon terminal (esprue, celiaquía, enf. Crohn, resección, infiltración tumoral)
 - Síndrome de Imerslund-Gräsbeck (déficit congénito de cubilina)
 - Alteración de absorción por fármacos (fenitoína, metformina, colchicina, anticonceptivos orales)
 - Insuficiencia pancreática exocrina (raro)
- Utilización defectuosa (déficit de B12 con niveles séricos normales)
 - Síndromes mieloproliferativos crónicos (aumento transcobalamina I y III)
 - Déficit congénito de transcobalamina II (raro)
 - Inactivación de cobalamina por óxido nítrico

TEMA 10

1.10 Patogénesis de la anemia perniciosa

Patogénesis de la anemia perniciosa

CLÁSICOS EN NUTRICIÓN

Comentario al artículo

Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia X. Activity of vitamin B₁₂ as food (extrinsic) factor

Berk L, Castle WB, Welch AD, Heinle RW, Anker R and Epstein M
N Engl J Med 1948; 239: 911-3

R. de Paz Arias*, M. A. Canales* y F. Hernández-Navarro**

*Médico Adjunto. **Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario "La Paz", Madrid.



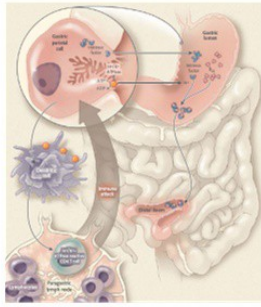
Nutr Hosp 2004;6:383-90

TEMA 10

1.11 Anemia perniciosa (déficit autoinmune de B12)

Anemia perniciosa (déficit autoinmune de B12)

- Ausencia de FI, gastritis atrófica (fundus), aclorhidria
- Anticuerpos anti-células parietales (sensible, poco específico)
- Anticuerpos anti-factor intrínseco (test específico)
- Pérdida permanente de absorción de vitamina B12
- Gastroscofia con biopsia
 - Confirma gastritis atrófica
 - Infiltrado linfocitario de mucosa gástrica (asociación a cáncer gástrico)



Burns HE. *N Engl J Med* 2014;370:773-6

TEMA 10

1.12 Clínica de la deficiencia de vitamina B12

Clínica de la deficiencia de vitamina B12

- Síndrome anémico, comienzo lento, insidioso
- Glositis con lengua depapilada, lisa y roja (glositis de Hunter)
- Alteraciones neurológicas
 - Degeneración combinada subaguda o mielosis funicular (desmielinización de cordones posteriores y laterales de médula espinal)
- Alteraciones psiquiátricas: cuadros depresivos o neuróticos (locura megaloblástica o psicoanemia de Weil)
- Clínica derivada de la causa: malabsorción (esprue), dispepsia, epigastralgia (gastritis atrófica), etc

Las alteraciones neurológicas o psiquiátricas pueden preceder a la instauración del síndrome anémico



MEBSITE

TEMA 10

1.13 Datos de laboratorio en deficiencia de vitamina B12

Datos de laboratorio en deficiencia de vitamina B12

- Anemia megaloblástica
 - Anemia intensa, VCM muy elevado $>110\text{fl}$, HCM y CHCM elevadas
 - Macrovalocitos
 - Anisocitosis (ADE elevada), poikilocitosis
 - Reticulocitos bajos (eritropoyesis ineficaz)
- Neutrófilos hipersegmentados ($\geq 5\%$ con >5 lóbulos)
- Leucopenia y trombopenia moderadas (pancitopenia)
- Médula ósea con hiperplasia de serie roja, ratio mieloeritroide 1:1, cambios megaloblásticos en serie roja y granulocitaria
- Niveles bajos B12 ($<100\text{ pg/mL}$), aumento metilmalónico y homocisteína (inespecífico)
- Aumento de bilirrubina indirecta y LDH (hemólisis intramedular)

MEBSITE

TEMA 10

1.14 Causas de la deficiencia de ácido fólico

Causas de la deficiencia de ácido fólico

- Aporte insuficiente
 - Malnutrición, dietas especiales, con ausencia de vegetales o cocción excesiva
 - Enolismo
 - Aumento de necesidades fisiológico (crecimiento, embarazo) o patológico (hemólisis crónica, síndromes mieloproliferativos, dermatitis exfoliativas)
- Pérdidas excesivas
 - Hemodiálisis, insuficiencia cardíaca (eliminación por orina)
- Alteración en la absorción
 - Síndromes de intestino delgado: malabsorción (esprue y enf. celíaca), enf. Crohn, resecciones quirúrgicas
 - Hipotiroidismo
 - Fármacos: anticonvulsivantes (fenitoína), anticonceptivos
- Utilización defectuosa
 - Fármacos: metotrexato, cotrimoxazol
 - Intoxicación alcohólica, hepatopatías crónicas
 - Avitaminosis C

MEBSITE

TEMA 10

1.15 Clínica de la deficiencia de ácido fólico

Clínica de la deficiencia de ácido fólico

- Anemia megaloblástica con eritropoyesis ineficaz (menos grave que en la deficiencia de B12)
- Leucopenia y/o trombopenia
- No clínica neurológica
 - Defectos de tubo neural
- Niveles de folato sérico bajos (<3 ng/mL), con B12 normal
 - Niveles de folato eritrocitario no proporcionan información adicional
- Aumento de homocisteína, metilmalonico normal

1.16 Algoritmo diagnóstico de la macrocitosis

Algoritmo diagnóstico de la macrocitosis



1.17 Tratamiento de las anemias macrocíticas

Tratamiento de las anemias macrocíticas

- Etiológico
- Soporte (transfusional)
- Sustitutivo
 - Vitamina B12 1000 µg IM
 - Diario durante 1 semana, semanal durante 3 sem, mensual (bimensual) de por vida
 - Vitamina B12 oral en vegetarianos
 - Ácido fólico 5 mg/día
 - Al menos 4 meses
 - Profilaxis durante embarazo, hemólisis crónica (semanal), hemodiálisis
 - En hiperhomocistemia en pacientes con riesgo trombótico, si niveles bajos (eficacia no demostrada)
 - Ácido fólico (metotrexato o inhibidores de dihidrofolato-reductasa)

1.18 Take-home messages

Take-home messages

- La macrocitosis, puede cursar con o sin anemia, y acompañarse o no de cambios megaloblásticos
 - La causa mas frecuente de macrocitosis sin anemia es el alcohol
 - La causa mas frecuente de anemia megaloblástica es el déficit de ácido fólico
 - La causa mas frecuente de anemia megaloblástica por deficiencia de B12 es la anemia perniciosa
- La clínica de la deficiencia de B12 y fólico es similar, excepto por la ausencia de clínica neurológica
 - Anemia megaloblástica
 - Se diagnostica mediante la determinación de niveles séricos de B12 y fólico
 - Alteraciones analíticas por eritropoyesis ineficaz
- Tratamiento sustitutivo de ambas vitaminas