

Capítulo IV. Segunda Parte.

MACROCITOSIS Y MEGALOBLASTOSIS, SIN ANEMIA. ANEMIAS MACROCÍTICAS Y MEGALOBLÁSTICAS.

RECOPIACIÓN DE DATOS DE REVISIONES
BIBLIOGRÁFICAS.

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS DE ESTAS ANEMIAS EN EL
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA Y HEMATOLOGÍA.

AUTOMATIZACIÓN DE REGLAS DIAGNÓSTICAS EN LA
BASE DE DATOS DEL ORDENADOR CENTRAL DEL SERVICIO DE
ANÁLISIS CLÍNICOS.

INFORMES HEMATOLÓGICOS.

Autores:

J. I. A. Soler Díaz, J. C. Latorre Martínez, R. Navarro Castelló, R. Pitarch
Flors, F. Bornay Llinares, G. Climent Vilanova, T. Vázquez Cortés, M. Vañó
Vázquez, Y. Martínez Luz, R. Garre Benito, J. Velázquez Tomás, P. Vilata
Esteban.

Generalitat Valenciana.

Hospital "Virgen de los Lirios".

Alcoy. Alicante. España..

<http://www.a14.san.gva.es>



DIRECCIONES ELECTRÓNICAS DE ATLAS DE
HEMATOLOGÍA.
SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA:

- <http://www.hematologyatlas.com/principalpage.htm>
- <http://www.hematologica.pl/MenuEnglish/menuFrame1.htm>
- <http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/atlas.html>
- <http://www.estafilococo.com.ar/atlashemato.htm>
- Hematología en Internet:
<http://www.elmedico.net/hemat.html>
- Revista Cubana de Medicina:
<http://www.infomed.sld.cu/revistas/>
- Hematología. Imágenes:
<http://www.perinat.org.ar/hematologia1.html>
- Hematología. Direcciones Electrónicas:
<http://www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIAS/hematologia.htm>
- Atlas de Hematología: <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEMEIDX.html>
- Manual Merck [en Castellano]:
<http://www.msd.es/publicaciones/inicio.html>
- Atlas de Citología Hematológica:
<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/pregrau/hemato/ppal.htm>

Índice Temático.

Capítulo IV.

Segunda Parte.

IV. Trastornos Clínicos.

a. Clasificación de las Anemias Megaloblásticas.

b. Déficit de Cobalamina.

i. Liberación Defectuosa de Cobalamina de los Alimentos.

ii. Anemia Perniciosa.

iii. Post-Gastrectomía.

- iv. Microorganismos Intestinales.
- v. Alteraciones del Íleon.
- vi. Óxido Nitroso.
- b. Déficit de Ácido Fólico.
 - i. Aporte Insuficiente.
 - ii. Aumento de las Demandas.
 - iii. Malabsorción.
- d. Fármacos.
- e. Anemia Megaloblástica Refractaria.
- f. Megaloblastosis Sin Anemia.
 - i. Anemia Megaloblástica Aguda.
 - ii. ¡¡¡Carencia de Cobalamina sin Anemia. Macroцитosis!!!

V. Diagnóstico.

- a. Consideraciones Diagnósticas.
- b. Prueba de Schilling.

VI. Tratamiento.

- a. Carencia de Cobalamina.
 - b. Carencia de Folatos.
 - c. Otras Causas de Anemia Megaloblásticas.
-

Capítulo IV.

Segunda Parte.

IV. Trastornos Clínicos.

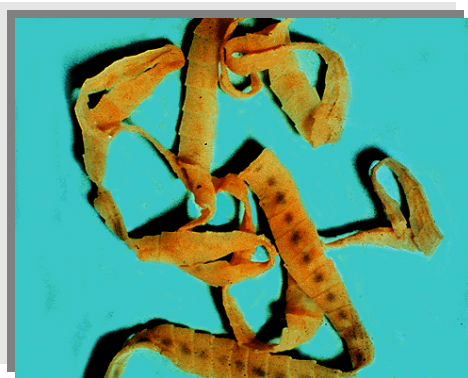
a. Clasificación de las Anemias Megaloblásticas.

La Causa de la Anemia Megaloblástica varía en las distintas partes del mundo.

En las zonas templadas, las formas de Anemia Megaloblástica más frecuentes son:

- la Carencia de Folatos en los Alcohólicos, y
- la Anemia Perniciosa.

En ciertas regiones, próximas al ecuador, abunda el Esprue Tropical Endémico, que es una causa importante de Anemia Megaloblástica, mientras que en los países escandinavos se observan casos debidos a la Infestación por un Cestodo del Pescado: *Diphyllobothrium latum*.



Tenia del Pescado.
[<http://www.revistaaquatic.com/index.asp?p=aquatic/art.asp?c=122>]

El Aporte de Cobalamina con los Alimentos es más que suficiente para las necesidades del organismo, salvo en los Vegetarianos Estrictos [Veganos] y en sus Lactantes Alimentados al Pecho.

Por tanto, **la Carencia de Cobalamina se debe casi siempre a la Malabsorción.**

En cambio, el **Aporte de Ácido Fólico con los Alimentos es mínimo en muchas partes del mundo.**

Además, como los **Depósitos Corporales de Folato son relativamente Escasos, su Carencia puede Aparecer Bruscamente** si hay periodos de menor consumo de alimentos o un aumento de las demandas metabólicas.

Finalmente, **la Carencia de Ácido Fólico puede Deberse a Malabsorción.**

Es frecuente que coexistan en el mismo Paciente dos o más de estos factores.

Las Carencias Mixtas de Cobalamina y Ácido Fólico tampoco son infrecuentes.

Los Pacientes con Esprue Tropical suelen padecer Carencia de Ambas Vitaminas.

La Lesión Bioquímica que da lugar a la Maduración Megaloblástica de la Médula Ósea produce también alteraciones estructurales y funcionales de las células epiteliales de la mucosa intestinal, que proliferan a gran velocidad.

De ahí que **la Carencia Importante de Una de esas Vitaminas pueda causar Malabsorción de la Otra. Además, como se mencionó antes, la Carencia de Cobalamina provoca una Disminución Secundaria de Ácido Fólico que contienen las células.**

Finalmente, las Anemias Megaloblásticas pueden inducirse por Factores No Relacionados con un Déficit Vitamínico [5%].

La mayoría de estos casos se deben a uno o más de los numerosos Fármacos que Interfieren en la Síntesis del ADN.

Con menos frecuencia se encuentra Maduración Megaloblástica en ciertos Defectos Adquiridos de las Células Madre Hematopoyéticas.

Los más raros de todos son los Déficit Enzimáticos Congénitos Específicos.

b. Déficit de Cobalamina.

Las Manifestaciones Clínicas de la Carencia de Cobalamina afectan a la Sangre, al Aparato Digestivo y al Sistema Nervioso.

Las Manifestaciones Hematológicas son casi siempre Anemias, aunque **en casos muy raros puede aparecer Púrpura debida a una Trombocitopenia.**

Los **Síntomas de la Anemia** pueden consistir en debilidad, mareo, vértigos y acufenos, así como palpitaciones, angina y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

En la Exploración Física, el Paciente con una Deficiencia florida de Cobalamina está pálido y tiene algún tinte icterico en los ojos y en la piel.

La **Hiperbilirrubinemia** está relacionada con el rápido recambio de las Células Eritroides en la Médula Ósea.

El pulso es rápido y el corazón puede estar agrandado [cardiomegalia]; con frecuencia se auscultará un soplo sistólico de eyección.

Las **Manifestaciones Digestivas** reflejan los efectos de la Carencia de Cobalamina sobre el Epitelio Digestivo, cuya renovación es rápida.

Algunas veces, el Paciente se queja de lengua dolorosa o ardiente que, en la inspección, es lisa y de color rojo intenso.

También puede haber anorexia, acompañada de una moderada pérdida de peso y, quizá de diarrea y otros síntomas digestivos.

Estas últimas manifestaciones pueden deberse en parte a la Megaloblastosis del Epitelio del Intestino Delgado que da lugar a Malabsorción.

Es frecuente que las **Manifestaciones Neurológicas no remitan completamente con el Tratamiento.**

Desde el punto de vista Anatomo-Patológico, los primeros cambios consisten en Desmielinización, seguida de Degeneración Axonal y, finalmente, de la Muerte de las Neuronas; en su estadio final estas lesiones son, por supuesto, irreversibles.

Los lugares afectados son los nervios periféricos; la médula espinal, donde los cordones posteriores y laterales sufren Desmielinización; y el propio cerebro.

Los signos y síntomas consisten en parestesias y pérdida de la sensibilidad en los miembros [las manifestaciones neurológicas más precoces], debilidad y ataxia.

Puede haber trastornos de los esfínteres. Los reflejos pueden estar atenuados o exaltados.

Los signos de Romberg y de Babinski pueden ser positivos, y con frecuencia hay una disminución de la sensibilidad vibratoria y de posición.

Los trastornos del pensamiento varían desde irritabilidad y pérdida de memoria hasta una demencia intensa y una franca psicosis.

Hay que insistir en que las Manifestaciones Neurológicas pueden aparecer en los Pacientes con un Hematocrito normal y con los Índices Eritrocitarios igualmente Normales.

Aunque posee muchos beneficios, los Suplementos de Folato de los Alimentos pueden Incrementar la probabilidad de las Presentaciones Neurológicas del Déficit de Cobalamina.

En los Pacientes típicos, en los que predomina el Problema Hematológico, la Sangre y la Médula Ósea muestran los Cambios Megaloblásticos característicos. La Anemia puede ser muy intensa [no es raro un Hematocrito del 15 al 20%] pero los Pacientes las toleran sorprendentemente bien debido a que se produce con lentitud.

i. Liberación Defectuosa de la Cobalamina de los Alimentos.

La Cobalamina de los Alimentos está estrechamente ligada a las Enzimas de la Carne y se separa de estas enzimas por el Ácido Clorhídrico y la Pepsina del estómago.

Es frecuente que las personas de más de 70 años de edad sean Incapaces de Liberar Cobalamina de sus Fuentes Alimentarias pero Conserven la Capacidad de Absorber Vitamina

B12 Cristalina [por ejemplo, Becozyme C Forte®], que es la forma más habitual en los preparados polivitamínicos.

No se ha determinado con precisión la incidencia exacta de este Defecto de la Liberación de Cobalamina de los Alimentos; las estimaciones oscilan entre el 10 y más del 50% en las personas de más de 70 años de edad.

Sólo una minoría de estas personas llega a desarrollar una Carencia franca de Cobalamina, pero muchas tienen Alteraciones Bioquímicas, como una Concentración Baja de Cobalamina ligada a TC II y **Concentraciones Altas de Homocisteína, que presagian una carencia de Cobalamina.**

El motivo de todo esto puede ser la atrofia gástrica y déficit de CIH en personas de más de 70 años de edad.

De forma análoga, en personas tratadas con fármacos que suprimen la producción de ácido gástrico [CIH, Pepsina], como el **OMEPRAZOL**, pueden ser incapaces de liberar Cobalamina de los Alimentos.

ii. Anemia Perniciosa.

La Anemia Perniciosa, considerada la causa más frecuente de la carencia de Cobalamina, se debe a la **Ausencia de FI**, ya sea por **Atrofia de la Mucosa Gástrica** o por la **Destrucción Autoinmunitaria de las Células Parietales.**

Se observa principalmente en las personas descendientes del norte de Europa y en los afroamericanos, y es mucho menos frecuente en el sur de Europa y en los asiáticos.

Afecta por igual a hombres y a mujeres.

Es una enfermedad propia de los Ancianos; el promedio de edad a la que aparece es de 60 años; es rara en menores de 30 años, aunque puede observarse una **Anemia Perniciosa Atípica en Niños menores de 10 años [ANEMIA PERNICIOSA JUVENIL]**.

Los Procesos Hereditarios en los que un **estómago histológicamente normal secreta un FI anormal o no secreta nada** producen una **Carencia de Cobalamina durante la Lactancia o la Primera Infancia.**

La incidencia de la Anemia Perniciosa es bastante mayor en los Pacientes con otros procesos de origen inmunológico conocido, como:

- la Enfermedad de Graves [provoca Hipertiroidismo],
- el Mixedema [Hipotiroidismo],
- la Tiroiditis,
- la Insuficiencia Suprarrenal Idiopática,
- el Vitíligo,
- y el Hipoparatiroidismo.

Los Pacientes con Anemia Perniciosa presentan también Anticuerpos Circulantes Anormales, relacionados con su enfermedad.

El 90% tiene **Anticuerpos contra las Células Parietales Gástricas** [**Anticuerpos Anti-Parietales**], dirigido contra la ATPasa H⁺, K⁺, y el 60% **Anticuerpos contra el FI** [**Anticuerpos Anti – Factor Intrínseco**].

También se encuentran Anticuerpos contra las Células Parietales en un 50% de los Pacientes con Atrofia Gástrica pero Sin Anemia Perniciosa, así como en un 10 a 15% de una población de Pacientes no seleccionada, mientras que los Anticuerpos contra el FI no suelen aparecer en esos enfermos.

Los familiares de los Pacientes con Anemia Perniciosa tienen mayor incidencia de padecer esta enfermedad, e incluso los familiares no afectados clínicamente pueden tener anticuerpos contra el FI en el suero.

Finalmente, el tratamiento con glucocorticoides puede contrarrestar la enfermedad.

Se supone que la destrucción de las Células Parietales en la Anemia Perniciosa está producida por los **Linfocitos T Citotóxicos**.

La Anemia Perniciosa es especialmente frecuente en los Pacientes con **Agammaglobulinemia** [solicitar IgA, IgM, IgG, Proteinograma], lo que sugiere que el Sistema de la Inmunidad Celular desempeña un papel en su patogenia.

Por el contrario, el *Helicobacter pylori* **no produce destrucción de las Células Parietales**.

El hallazgo más característico de la Anemia Perniciosa es la Atrofia Gástrica de la porción del Estómago secretora de Ácido y Pepsina; el Antro está respetado.

Las Otras Alteraciones son secundarias al Déficit de Cobalamina; entre ellas están los Cambios Megaloblásticos del Epitelio Gástrico e Intestinal, y las Lesiones Neurológicas descritas anteriormente.

Las Manifestaciones Clínicas son, principalmente, las de la Carencia de la Cobalamina ya descritas.

La enfermedad es de comienzo insidioso y empeora lentamente.

Los Análisis de Laboratorio descubrirán **Hipergastrinemia** y **Aclorhidria Refractaria** a la **Pentagastrina**, así como las demás Alteraciones Hematológicas y de Laboratorio descritas bajo el epígrafe "Diagnóstico".

En los Pacientes con Anemia Perniciosa, con el tratamiento de reposición adecuado, deben corregirse por completo y para el resto de la vida todas las alteraciones debidas a la Carencia de Cobalamina, salvo que se hayan producido Lesiones Irreversibles del Sistema Nervioso antes del Tratamiento.

Sin embargo, estos **Pacientes** están **sumamente predispuestos** a la aparición de **Pólipos Gástricos** y tienen una **Incidencia** de **Cáncer** de **Estómago** de alrededor del **doble de lo normal**.

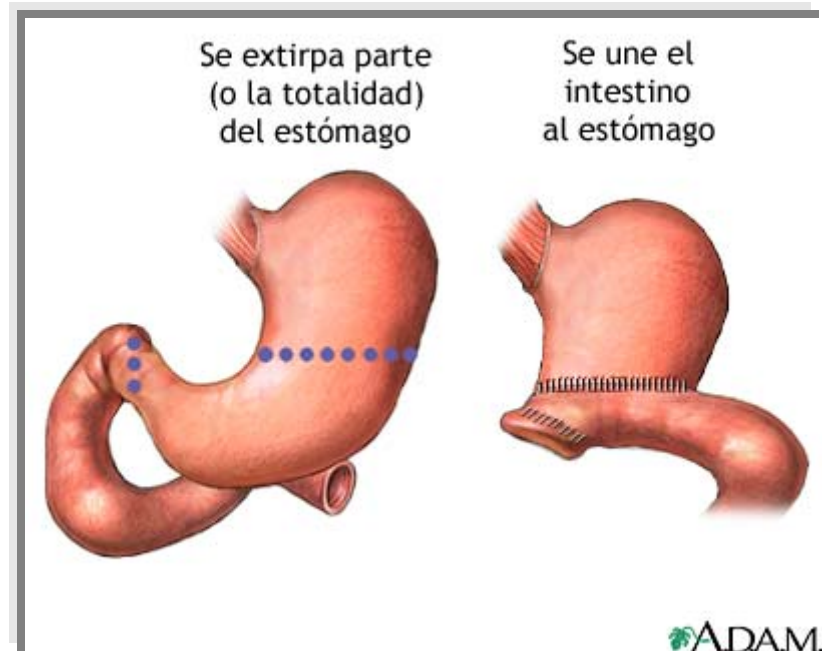
Por lo que son siempre candidatos a un seguimiento con pruebas frecuentes de analíticas [Sangre Oculta en Heces: **Anticuerpos Anti-Hemoglobina** **Anti-Transferrina Humanas**] y Endoscopia.

iii. Post-Gastrectomía.

Después de la Gastrectomía Total o de una Lesión Extensa de la Mucosa Gástrica, como por ejemplo, tras la Ingestión de Agentes Corrosivos, puede aparecer una Anemia Megaloblástica debida a la Falta de la fuente de Secreción de FI.

En estos la Cobalamina administrada por vía oral se absorbe menos.

También puede aparecer Anemia Megaloblástica tras la Gastrectomía Parcial, pero su incidencia es menor que en la Gastrectomía Total.



Gastrectomía - Serie Imágenes:

Anatomía normal.

Indicaciones.

Incisión.

Procedimiento.

Cuidados postoperatorios.

La causa de la Carencia de Cobalamina tras la Gastrectomía Parcial no está clara; se ha propuesto un Trastorno de la Liberación de Cobalamina de los Alimentos y la Proliferación Bacteriana Excesiva en el Intestino, pero no es frecuente la respuesta a los antibióticos.

iv. Microorganismos Intestinales.

Puede aparecer una Anemia Megaloblástica cuando hay Éstasis del Contenido Intestinal producida por Lesiones Anatómicas [Estrecheces, Diverticulosis, Anastomosis, "Asa

Ciega”] o Pseudoobstrucción [Diabetes Mellitus, Esclerodermia, Amiloidosis].

Esta Anemia se debe a la Colonización del Intestino Delgado por Grandes Masas de Bacterias que Consumen Cobalamina Intestinal Antes de su Absorción.

También puede verse Esteatorrea en esas circunstancias [Análisis de Principios Inmediatos en Heces: Grasas, Ácidos Grasos. Microscopía Óptica, Muestra Fecal con Tinción de Sudan III, Esteatocrito Fecal], porque el metabolismo de las sales biliares se altera cuando el intestino está muy colonizado por las bacterias.

Se han observado Mejorías Hematológicas después de administrar Antibióticos, como Tetraciclina y Ampicilina, por vía oral.

Se encuentra Anemia Megaloblástica en las personas Parasitadas por el cestodo *D. latum*. La Anemia se ha atribuido a que el Parásito Compite con el Huésped Consumiendo la Cobalamina de los Alimentos.

La destrucción del cestodo elimina el problema.

v. Alteraciones del Íleon.

Habitualmente se encuentra Déficit de Cobalamina en el Esprue Tropical, mientras que es una complicación excepcional en el Esprue No Tropical [Enteropatía sensible al Gluten].

Prácticamente, cualquier proceso que afecte a la Capacidad de Absorción del Íleon Distal puede producir una Carencia de Cobalamina.

En tal caso se encuentran ciertas entidades específicas como la Enteritis Regional, la Enfermedad de Whipple, y la Tuberculosis Intestinal.

La Afectación Segmentaria del Íleon Distal por un proceso morbooso puede producir Anemia Megaloblástica sin otra manifestación de Malabsorción Intestinal, como la Esteatorrea [Grasa en Muestra Fecal].

También se observa Malabsorción de Cobalamina en las Resecciones del Íleon.



El Intestino Delgado Absorbe la mayoría de los Líquidos y Nutrientes de los Alimentos. Está Constituido por el Duodeno, el Yeyuno y el Íleon.

Resección de intestino delgado - Serie Imágenes:

- Anatomía normal.
- [Indicaciones.](#)
- [Incisión.](#)
- [Procedimiento.](#)
- [Cuidados postoperatorios.](#)

El [Síndrome de Zollinger – Elison](#) [intensa Hiperacididad Gástrica debida a un Tumor Secretor de Gastrina], puede producir Malabsorción de Cobalamina debida a la Acidificación del Medio Intestinal. En este caso, la Transferencia de la Vitamina desde el Fijador R al FI se Efectúa más Lentamente y está Dificultada la Unión del Complejo Cobalamina – FI a los Receptores del íleon.

La [Pancreatitis Crónica](#), también puede producir Malabsorción de Cobalamina al Reducir el paso de la Vitamina desde el Fijador R al FI.

Finalmente, hay un raro proceso congénito, la [Enfermedad de Imerslund – Gräsbeek](#), donde el efecto selectivo de la Absorción de la Cobalamina se acompaña de Proteinuria.

Las personas afectadas tienen una Mutación en la Cubulina, un Receptor que interviene en la Absorción Intestinal del Complejo Cobalamina – FI.

vi. Óxido Nitroso.

La Inhalación de Óxido Nitroso como Anestésico Destruye la Cobalamina Endógena.

Hace años, se utilizaba como Droga de Abuso Inhalada y se llamaba “pope”, para producir escasos momentos de Euforia.

En el empleo habitual, la magnitud de estos efectos no basta para provocar una Carencia Clínica de Cobalamina, pero la Exposición Repetida y Prolongada [> 6 horas], en especial en los Pacientes Ancianos con Reservas de Cobalamina en situación límite, pueden producirse una Anemia Megaloblástica Severa, Déficit Neurológicos Agudos, o ambos.

c. Déficit de Ácido Fólico.

Desde enero de 1998 se ha añadido Ácido Fólico a todos los Productos Cereales Enriquecidos por orden de la Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA] de los Estados Unidos; en consonancia con ello ha Disminuido notablemente la incidencia de la Carencia de Ácido Fólico.

Los Pacientes con Carencia de Ácido Fólico tienen más tendencia a padecer un Estado de Malnutrición subyacente que los afectados por la Carencia de Cobalamina.

Las **Manifestaciones Digestivas** son parecidas, pero pueden ser más amplias y más graves que las de la Anemia Perniciosa.

Es frecuente que haya Diarrea y que aparezcan Queilosis y Glositis.

Sin embargo, a diferencia de la Carencia de Cobalamina, **No Existen Alteraciones Neurológicas.**

Las **Manifestaciones Hematológicas** de la Carencia de Ácido Fólico son las mismas que las de la Carencia de Cobalamina.

En general, la Carencia de Ácido Fólico se puede Atribuir a uno o más de los siguientes Factores: Aporte Alimentario Insuficiente, Aumento de las Demandas o Malabsorción.

Los suplementos de Ácido Fólico en los Alimentos, pueden Enmascarar las Manifestaciones Hematológicas[Anemia] por Carencia Significativa de Vitamina B12.

i. Aporte Insuficiente.

Los **Alcohólicos** con frecuencia presentan un Déficit de Folatos por que su principal Fuente de Calorías son las Bebidas Alcohólicas.

Los licores y las bebidas alcohólicas de alta graduación carecen prácticamente de Ácido Fólico, y en la **Cerveza** y el **Vino no hay una Cantidad Suficiente de este Nutriente** para satisfacer las necesidades diarias.

Además, el Alcohol puede interferir en el Metabolismo del Folato.

Los Adictos a los Narcóticos también están predispuestos a una Carencia de Folatos a causa de la Malnutrición [Hipoalbuminemia].

Presentan también una Carencia de Folatos muchos Ancianos y Personas Indigentes que se mantienen principalmente basándose en Alimentos Enlatados o de "Té y Tostadas", y algún que otro Adolescente cuya Alimentación principal es las llamadas "Comidas Basura".



Los Suplementos de Folato en los Alimentos han hecho muy Inusual la Carencia del Folato.

ii. Aumento de las Demandas.

Los tejidos formados por células con una tasa de multiplicación relativamente elevada, como la Médula Ósea o la Mucosa Intestinal, necesitan mucho Folato.

Por eso, los Pacientes con Anemias Hemolíticas Crónicas u otros procesos que cursan con Eritropoyesis muy Intensa pueden acabar sufriendo esta Carencia.

De igual modo, hace algún tiempo, las Embarazadas podían sufrir una Carencia de Ácido Fólico a causa de la Elevada Demanda que impone el Feto durante su Crecimiento.

El Déficit de Folato, durante las primeras semanas del Embarazo, puede producir Defectos del Tubo Neural en los Recién Nacidos.

Sin embargo, los Suplementos de Folato en los Alimentos han Disminuido los Defectos del Tubo Neural en más del 50%.



El Folato o Ácido Fólico es necesario para la Producción de Glóbulos Rojos y para la Síntesis del ADN [que controla la Herencia y es utilizado para guiar a la Célula en sus actividades diarias]. El Ácido Fólico también ayuda con el Crecimiento de Tejido y Funcionamiento Celular e igualmente ayuda a Incrementar el Apetito cuando es necesario y Estimula la Formación de Ácidos Digestivos.



Las Mujeres que estén pensando en quedar Embarazadas o que ya lo estén a menudo requieren Suplementos Adicionales de Ácido Fólico, ya que dicho ácido en cantidades apropiadas es importante porque se ha demostrado que Previene algunos tipos de Defectos Congénitos, incluyendo los del Tubo Neural, como la Espina Bífida. Actualmente, muchos Alimentos vienen Fortificados con Ácido Fólico para ayudar a Prevenir este tipo de Defectos Congénitos Graves.

También hay Carencias de Folatos durante los “Estirones del Crecimiento” de los Niños y Adolescentes.

Asimismo, los Pacientes en Hemodiálisis Crónica pueden necesitar Suplementos de Folato para Reponer las Pérdidas que se Producen con los Líquidos de Diálisis.

iii. Malabsorción.

La Carencia de Ácido Fólico es un factor que habitualmente acompaña al Esprue Tropical.

Las Molestias Digestivas y también la Malabsorción mejoran administrando tanto Ácido Fólico como Antibióticos por vía oral.

Los Pacientes con Esprue No Tropical [Enteropatía Sensible al Gluten] también pueden sufrir una Carencia

Significativa de Ácido Fólico que es paralela al resto de parámetros de la Malabsorción.

Del mismo modo, la Carencia de Folato de los Alcohólicos puede deberse en parte a la Malabsorción.

d. Fármacos.

Tras la Carencia del Folato o de la Cobalamina, la causa más frecuente de Anemia Megaloblástica son los Fármacos.

Los Mecanismos que producen Anemia Megaloblástica actúan Interfiriendo la Síntesis del ADN, bien Directamente o bien Oponiéndose a la Acción del Folato.

Pueden Distinguirse los siguientes Grupos de Fármacos:

- **Inhibidores Directos de la Síntesis de ADN.** Tales son los **Análogos de las Purinas** [6-Tioguanina, Azatioprina, 6-Mercaptopurina], los **Análogos de la Pirimidina** [5-Fluoracilo, Arabinósido de Citosina] y **Otros Fármacos** que **Interfieren en la Síntesis del ADN** por diversos Mecanismos: Hidroxicarbamida, Procarbazona. El Agente Antiviral Zidovudina [AZT], que se utiliza para combatir el Virus de la Inmunodeficiencia Humana [VIH], con frecuencia produce una Anemia Megaloblástica Intensa.
- **Antagonistas del Folato.** El más tóxico de ellos es el **Metotrexato**, un Inhibidor extraordinariamente potente de la Dihidrofolato Reductasa que se emplea para el Tratamiento de algunas Neoplasias Malignas. Hay **Otros Inhibidores de la Dihidrofolato Reductasa más débiles** y mucho menos tóxicos que se utilizan para Tratar diversos Procesos No Malignos, pero que siguen siendo capaces de Inducir una Anemia Megaloblástica. Se encuentran entre ellos la Pentamidina, la Trimetoprima, el Triamtereno y la Pirimetamina.
- **Otros.** Algunos Fármacos Antagonizan el Folato por Mecanismos Desconocidos pero en los que se supone que Interviene un Efecto sobre la Absorción de la Vitamina por el Intestino. En este grupo se encuentran los **Anticonvulsivos**: Fenitoína,

Primidona y Fenobarbital. La Anemia Megaloblástica que inducen es leve.

e. Anemia Megaloblástica Refractaria.

Es una forma de Mielodisplasia en la que a veces se observa una Eritropoyesis Megaloblástica.

Los Signos Megaloblásticos afectan únicamente a la Serie Roja [véase más adelante].

Al igual que en otras formas de Mielodisplasia, la Anemia Megaloblástica Refractaria se asocia a una mayor incidencia de Leucemia Aguda.

Se observan Cambios Megaloblásticos en la Mielosis Eritrémica y en la Eritroleucemia Aguda [Síndrome de di Guglielmo], que afecta predominantemente a los precursores de los eritrocitos.

Aquí, la Médula Ósea se caracteriza por una extraña Maduración Eritroide, con Multinuclearidad y Figuras Mitóticas Multipolares de los Precursores Eritroides.

f. Megaloblastosis Sin Anemia.

Es fácil que la Enfermedad Megaloblástica pase Desapercibida en los Pacientes que no tienen Anemia.

Pueden verse dos formas:

i. Anemia Megaloblástica Aguda.

En ocasiones puede aparecer un Estado Megaloblástico Completo en el transcurso de pocos días.

Tal hecho suele ocurrir después de una Anestesia con Óxido Nitroso, pero puede verse también en cualquier Paciente con una Enfermedad Grave que exija Cuidados Intensivos, especialmente en los Pacientes tratados con muchas Transfusiones, Diálisis o Nutrición Parenteral Total.

También puede desencadenarse un Estado Megaloblástico Agudo al administrar un Antifolato Débil [por ejemplo, Trimetoprina] a un Paciente con Depósitos Tisulares de Folato Muy Precarios.

El proceso se parece a una **Citopenia Inmunitaria**, apareciendo **Trombocitopenia, Leucopenia, o ambas**, de un **modo rápido** y sin que exista **Anemia**.

El Frotis Sanguíneo puede ser completamente normal, pero la Médula Ósea muestra siempre una Megaloblastosis florida.

La Anemia Megaloblástica Aguda responde rápidamente al tratamiento con Folato más Cobalamina, en las dosis terapéuticas habituales.

ii. iii Carenia de Cobalamina Sin Anemia. **Macrocitosis !!!.**

La Frecuencia de la Carenia de Cobalamina Sin Alteraciones Hematológicas es sorprendentemente elevada, especialmente en los Ancianos.

El Riesgo de una Presentación No Hematológica de la Carenia de Cobalamina Aumenta por los **Suplementos de Folato** de los **Alimentos**, porque el **Folato puede Enmascarar los Efectos Hematológicos** [Anemia] de la **Carenia de Cobalamina**.

Entre el 10 y el 30% de las personas de más de 70 años de edad pueden tener **Datos Metabólicos de la Carenia de Cobalamina**, sea en forma de **Concentraciones Elevadas de Homocisteína, Concentraciones Bajas de Cobalamina – TC II**, o ambos.

Sólo el 10% de estos Pacientes presenta un Déficit de Producción de FI, y el resto, a menudo, tiene Gastritis Atrófica y No puede Liberar Cobalamina del Alimento [por Déficit de Ácidos Gástricos].

ESTO OCURRE TAMBIÉN EN PERSONAS MÁS JÓVENES CON LA INGESTA PROLONGADA DE OMEPRAZOL [QUE BLOQUEA LA LIBERACIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO].

Estos Pacientes pueden empezar a tener Alteraciones Neuropsiquiátricas, como Neuropatías Periféricas, Trastornos de la Marcha, Pérdida de Memoria y Síntomas Psiquiátricos acompañados a veces de Potenciales Provocados Anormales.

Las Concentraciones séricas de Cobalamina pueden ser Normales o Bajas, pero las Concentraciones de Ácido Metilmalónico en el suero están Siempre Elevadas, debido a la Carencia de Cobalamina en los Tejidos.

Tras administrar Cobalamina [Vitamina B12 Cristalizada: Becozyme C Forte®], las Manifestaciones Neuropsiquiátricas tienen tendencia a Mejorar y las Concentraciones séricas de Ácido Metilmalónico, en general, se Normalizan.

Los Trastornos Neurológicos no siempre revierten con los Suplementos de Cobalamina.

V. Diagnóstico.

a. Consideraciones Diagnósticas.

Un Volumen Corpuscular Medio ≥ 96 fL implica una Macroцитosis.

El hallazgo de una Macroцитosis Importante [Volumen Corpuscular Medio (VCM) > 100 fL] sugiere la existencia de una Megaloblastosis Medular.

Regla Informática de Laboratorio: Sí VCM > 97 fL, y Edad > 12 años.

- **Comentario Informático: MACROCITOSIS.**

- Recordemos que la Macroцитosis se puede dar sin Anemia [Disminución del Nivel de Hemoglobina Total].

Otras causas de Macroцитosis son:

- la Hemólisis [aumento de Reticulocitos, disminución o ausencia de Haptoglobina, aumento de Bilirrubina Total e Indirecta],
- las Hepatopatías [GOT y GPT aumentadas],

- el Alcoholismo [Niveles séricos de GOT, GPT, Ferritina Aumentados],
- el Hipotiroidismo [Nivel sérico de TSH Aumentado y de T4 Disminuido] y,
- la Anemia Aplásica [Disminución de las Tres Series Celulares Sanguíneas (Pancitopenia): Roja, Blanca y Plaquetaria].

Si la Macrocitosis es acusada [VCM \geq 110 fL], lo más probable es que el Paciente tenga una Megaloblastosis Medular con Anemia.

Regla Informática de Laboratorio: Sí VCM \geq 110 fL, y HB Disminuida [Anemia], y Edad > 12 años.

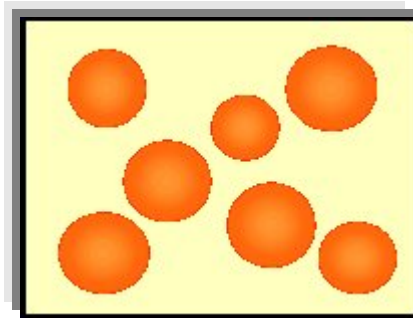
- **Comentario Informático: “SOSPECHA DE MEGALOBLASTOSIS”;** [las palabras “Anemia” y “Macrocitosis” se habrán imprimido antes de este mensaje, de forma automática, en el Informe].

La **Macrocitosis es menos intensa si coincide** con una **Carencia de Hierro Sérico** o una **Talasemia** [ya que en estos casos los Hematíes tienden a ser Microcíticos]. Esto es lo que sería una Deficiencia o Carencia Mixta.

Se puede dar una Anemia Ferropénica con una Macrocitosis.

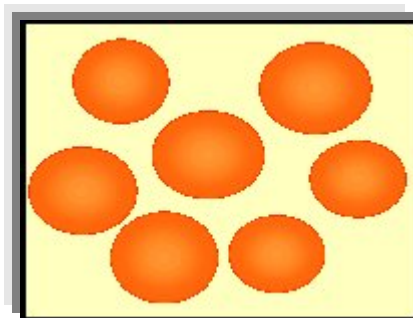
El **Recuento de Reticulocitos es bajo**, y también pueden haber **Cifras Bajas de Leucocitos y Plaquetas**, especialmente **sí la Anemia es Intensa**.

En la **Sangre Periférica** [Frotis de Sangre Periférica] se encuentra una Marcada **Anisocitosis** [Diferentes VCM entre las Diferentes Poblaciones Hemáticas: en el autoanizador, CVRDW \geq 16%) y **Poiquilocitosis** [Diferentes Hormas entre los Hematíes].

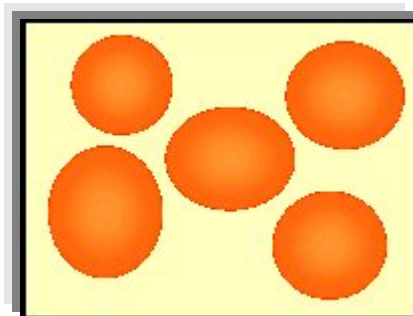


Anisocytosis [RDWCV > 16%]: Desigualdad en el Tamaño de los Hematíes.
<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>

Además de **Macroovalocitos**, que implican Eritrocitos grandes, ovalados y completamente llenos de Hemoglobina [Hemoglobina Corpuscular Media ≥ 33 picogramos/célula] , típicos de las Anemias Megaloblásticas, hay cierto Punteado Basófilo [de Color Azul Oscuro] y puede haber algún que otro Eritrocito Nucleado.



Macrocytosis [VCM ≥ 97 fL].
<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>



Megalocytosis [VCM ≥ 110 fL].
<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>

En la Serie Blanca, los Neutrófilos Segmentados muestran su **Núcleo Hipersegmentado**: ≥ 5 núcleos \Leftrightarrow Pleocariocitos.

Se trata de un **Hallazgo tan característico** que **Un Sólo Neutrófilo con un Núcleo de 5 lóbulos o Más debe Sugerir Inmediatamente el Diagnóstico de una Anemia Megaloblástica por Déficit de Vitamina B12**, aunque el Nivel sérico de estos elementos sea Normal, ya que puede estar en Tratamiento con Cianocobalamina Parenteral.



También puede verse, excepcionalmente, algún **Mielocito**, así como **Plaquetas Deformes y Extrañas**.

El Índice Reticulocitario es bajo.

La **Médula** es **Hiper celular** con un Cociente Mieloide / Eritroide Bajo y con Abundante Hierro tingible.

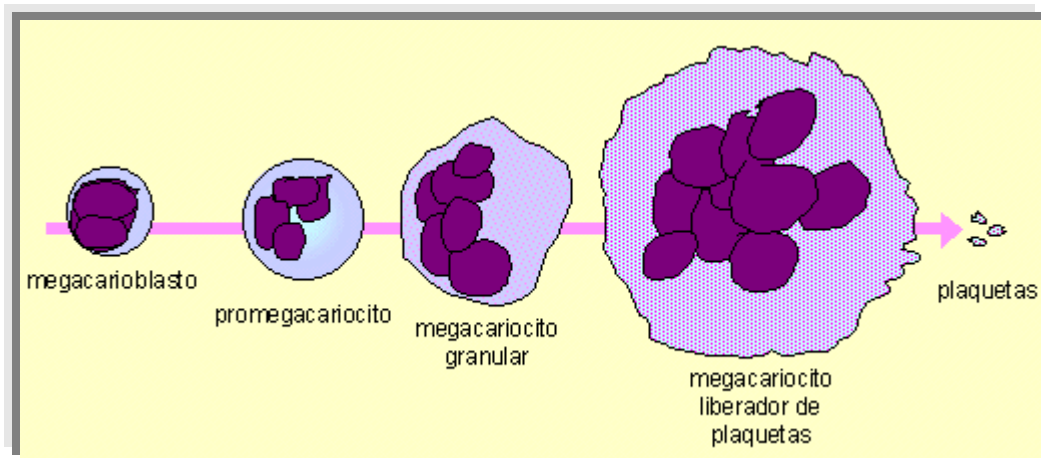
Los Precursores Eritroides son anormalmente grandes y sus núcleos parecen mucho más inmaduros de lo que podría esperarse por el desarrollo del citoplasma [Asincronía Núcleo / Citoplásmica].

La Cromatina Nuclear está mucho más Disgregada de lo normal y está Condensada siguiendo un Patrón Fenestrado peculiar que es muy característico de la Eritropoyesis Megaloblástica.

Pueden verse Mitosis Anormales.

Los Precursores de los Granulocitos también se Alteran: muchos de ellos son Mayores de lo normal y existen Metamielocitos y Neutrófilos Cayados [en Banda] Gigantes.

Los Megacariocitos escasean y presentan una Morfología Normal.



Las Anemias Megaloblásticas se caracterizan por una Eritropoyesis Ineficaz.

En un **Paciente** con **Megaloblastosis Intensa**, hasta un 90% de los Precursores de los Eritrocitos pueden destruirse antes de pasar a la circulación, frente al 10 a 15% que se destruye en personas normales.

La mayor Destrucción Intramedular de los Eritroblastos da lugar a un **Aumento de la Bilirrubina No Conjugada [Indirecta]** y de **Lactato Deshidrogenasa [LDH, Isoenzima 1, LD1]** en el suero.

Las alteraciones de la Ferrocínica [Metabolismo del Hierro] también atestiguan la existencia de una Eritropoyesis Ineficaz: el recambio de Hierro es intenso, pero la Incorporación de Hierro Marcado a los Eritrocitos es Ineficaz. Por esto hay tanto Hierro tingible en un Frotis Medular.

Al evaluar a los Pacientes con Anemia Megaloblástica es importante saber si existe una Carencia Vitamínica específica midiendo las Concentraciones Séricas de Cobalamina y Folato.

Los Valores Normales de Cobalamina sérica son de 200 a 900 pg/mL; las cifras inferiores a 200 pg/mL indican una **Carencia Clínicamente Significativa**.

Regla informática de Laboratorio: **Sí** $VCM \geq 97$ fL, **y** Cobalamina < 200 ng/mL, **y** edad > 12 años.

- **Comentario Informático: “Carencia de Cobalamina [Vitamina B12] Clínicamente Significativa”.**

Las determinaciones de la Cobalamina ligada a TCII [Transcobalamina II] serían una medición más fisiológica de la situación de la Cobalamina, pero éstas no están todavía disponibles de forma sistemática en el Mercado.

La Concentración sérica Normal de Ácido Fólico [Pteroilglutámico] es de 6 a 20 ng/mL, y las cifras iguales o menores a 4.5 ng/mL, se considera que tienen Valor Diagnóstico de una Carencia Clínicamente Significativa de Folato.

Regla Informática de Laboratorio: Sí VCM \geq 97 fL, y Ácido Fólico $<$ 4.5 ng/mL, y Edad $>$ 12 años.

- **Comentario Informático: “Carencia Significativa de Ácido Fólico”.**

Con respecto a la Carencia de Ácido Fólico y Vitamina B12, hay que tener en cuenta:

- Que una Cifra de Ácido Fólico Aumentada en suero, puede enmascarar las Alteraciones Hematológicas [Anemia] de un Déficit de Vitamina B12.
- Que los Depósitos Tisulares de Ácido Fólico Disminuyen mucho antes [semanas - meses] que los de Vitamina B12 [de 3 a 6 años].
- Que hay muchos Alimentos que van Suplementados con Ácido Fólico.
- Que ante un Déficit de Vitamina B12 y Ácido Fólico, hay que administrar primero Vitamina B12 y luego Ácido Fólico, o los dos a la vez, como por ejemplo: Foli - doce®.
- Que no se puede jugar [Casas Comerciales] con las Cifras de Normalidad de estos dos Parámetros en un Laboratorio. Pongamos un ejemplo:
 - Supongamos que un Laboratorio hay unas Cifras de Normalidad [Aportadas por las Multinacionales junto con el Reactivo] de 9.5 pg/mL para el Ácido Fólico, y de 145 ng/mL para la Vitamina B12.
 - Supongamos que un Paciente presenta una Cifra de Ácido Fólico de 8.5 pg/mL, y una Cifra de 170 ng/mL de Vitamina B12.

- El Laboratorio Informaría: "Carencia Significativa de Ácido Fólico" y "Nivel sérico de Vitamina B12 dentro del Rango de Normalidad".
- Teniendo en cuenta que a partir de una Cifra Inferior a 200 ng/mL de Vitamina B12 hay "Carencia Significativa de este elemento", y que una Cifra de Ácido Fólico Superior a 4.5 pg/mL es normal...
- Y que el Médico Clínico, a la vista del Informe de Laboratorio, administrará Ácido Fólico de forma Terapéutica.
- Conseguiremos que el Paciente siga teniendo Cifras Bajas de Vitamina B12, con Alteraciones Hematológicas Enmascaradas por el aumento de Ácido Fólico [que ya era normal].
- Obteniendo un Resultado Clínico de Alteraciones Neurológicas en el Paciente por el Déficit de Vitamina B12.

A diferencia de la Cobalamina sérica, las **Concentraciones Séricas de Folato pueden ser un Reflejo** de las **Alteraciones Recientes** en el **Aporte Alimentario** de esta **Vitamina**.

La **Concentración de Folato** en los **Eritrocitos** es un **Dato Valioso porque No Está Sometida** a las **Fluctuaciones causadas**, a **corto plazo**, por los **Folatos ingeridos** con el **Alimento** y, por tanto, la **Concentración de Folato en los Eritrocitos es un Índice Más Fidedigno** de los **Depósitos de Folato**, que la **Determinación del Folato Sérico**.

La determinación del **Ácido Metilmalónico** y de la **Homocisteína** en el suero es valiosa en el Diagnóstico de las Anemias Megaloblásticas.

- **Ambos están elevados en la Carencia de Cobalamina,**
- mientras que en la Carencia de Folato **está Elevada la Homocisteína sérica**, pero no el Ácido Metilmalónico.

Con estas pruebas se miden los Depósitos Tisulares de Vitaminas y se puede Demostrar si hay una Carencia, incluso cuando las Concentraciones séricas de Folato y Cobalamina son normales, datos que son más tradicionales pero menos fidedignos.

Los Pacientes [especialmente los Ancianos o los Pacientes que toman OMEPRAZOL de forma continuada] con Concentraciones séricas Normales de Cobalamina, pero con Concentraciones Elevadas de Ácido Metilmalónico y Homocisteína, pueden desarrollar Manifestaciones Neuropsiquiátricas.

Tratando a los Pacientes que tienen Carencias "Sutiles" de Cobalamina [$< 300 \text{ ng/mL}$] se suele poder evitar que el deterioro avance, y conseguir que mejoren.

De todo esto se deduce, que si un Laboratorio no dispone de los Parámetros Analíticos de Rutina: Ácido Metil Malónico y Homocisteína para medir la Carencia de Vitamina B12, y sí dispone del Parámetro Vitamina B12, debe subir el Límite Inferior del Rango de Normalidad a 300 ng/mL .

Regla Informática de Laboratorio: Sí $VCM \geq 97 \text{ fL}$, y Vitamina B12 $< 300 \text{ ng/mL}$, y edad > 12 años, se Informará:

- **"Carencia Sutil de Vitamina B12".**

Tabla Diagnóstica en la Macrocitosis y Megaloblastosis, por Déficit Vitamínico [95% de ellas], Con o Sin Anemia.

Pruebas de Laboratorio.	Macrocitosis o Normocitosis en la Carencia Sutil [$< 300 \text{ ng/mL}$] o Significativa [$< 200 \text{ ng/mL}$], de Cobalamina	Macrocitosis o Normocitosis en la Carencia significativa [$< 4.5 \text{ pg/mL}$] de Folato	Anemia Megaloblástica por Déficit de Cobalamina [$< 200 \text{ ng/mL}$]	Anemia Macroscítica [VCM $\geq 97 \text{ fL}$] por Déficit de Ácido Fólico [$< 4.5 \text{ pg/mL}$]
Hemoglobina Total	Normal [No Anemia]	Normal [No Anemia]	Disminuida [Anemia]	Disminuida [Anemia]
VCM	VCM Normal o VCM elevado [entre 97 y 109 fL]	Normal o Macroscítico	$\geq 110 \text{ fL}$ Macrocitosis y Sospecha de Megaloblastosis Medular	$\geq 110 \text{ fL}$ Macrocitosis y Sospecha de Megaloblastosis Medular
Cobalamina	Normal o Ligeramente Disminuida	Normal	Disminuida	Normal, Aumentada, o Disminuida
Ácido fólico	Normal o Aumentado	Normal o Ligeramente Disminuido	Normal o Aumentado	Disminuida
Ácido Metil-Malónico	Elevado	No elevado	Elevado	No elevado

Homocisteína	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado

Puede existir una Anemia Megaloblástica o una Anemia Macrofítica, o una Macrofítosis Sin Anemia, por una Carencia Mixta de Cobalamina y Ácido Fólico [95% de las Macrofítosis o Megaloblastosis].

b. Prueba de Schilling.

Una vez confirmada la Carencia de Cobalamina, su Patogenia puede aclararse con la Prueba de Schilling.

La Prueba de Schilling mide la Absorción de Vitamina B12 Radioactiva con Factor Intrínseco y sin él.

Es muy útil para establecer el diagnóstico en Pacientes que han sido tratados y están en remisión clínica, pero en los que existen Dudas respecto a la Validez del Diagnóstico.

La prueba se realiza mediante la administración vía oral de Vitamina B12 marcada radiactivamente, seguida al cabo de 1-6 h de una dosis "de refuerzo" parenteral [1.000 mg] de B12 para evitar el depósito hepático de la B12 radiactiva.

A continuación se determina el porcentaje de material radiactivo en la orina de 24 h [valor normal >9% de la dosis administrada].

Una Excreción Urinaria Reducida [<5% si la función renal es normal] indica una Disminución de la Absorción de Vitamina B12.

Esta prueba [Schilling I] puede repetirse [Schilling II] empleando Cobalto Radiactivo unido a Factor Intrínseco de origen porcino.

La Corrección de una Excreción Previamente Reducida sugiere que la Ausencia de Factor Intrínseco es el mecanismo fisiopatológico responsable de los valores bajos de Vitamina B12.

Finalmente, la Incapacidad para Corregir la Excreción indica un Mecanismo de Malabsorción GI [p. ej., Esprue].

Puede practicarse una prueba de Schilling III tras la administración de un Antibiótico Oral durante 2 semanas.

Como la prueba Produce Repleción de Vitamina B12, debe practicarse tras finalizar todos los estudios y ensayos terapéuticos.

La prueba de Schilling no mide la absorción de Vitamina B12 unida a los Alimentos, por lo que No Detecta los Defectos de

Liberación de esta Fracción de la Vitamina en los Pacientes Ancianos o en Pacientes que tomen Omeprazol.

Debido al aumento de la incidencia de Cáncer Gástrico en los Pacientes con Anemia Perniciosa, es aconsejable practicar radiografías GI en el momento del Diagnóstico.

Éstas también pueden Descartar otras Causas de Anemia Megaloblástica [p. ej., Divertículos o Asas Ciegas Intestinales o los patrones característicos del intestino delgado que aparecen en el Esprue].

Debe realizarse una vigilancia posterior cuando los hallazgos clínicos [p. ej., Síntomas, Prueba de Sangre Oculta en Heces (Anticuerpos Anti Hemoglobina Humana o Anti Transferrina Humana) Positiva] sugieren un cambio en el estado del estómago; el papel de la endoscopia o las radiografías periódicas no está completamente definido.

VI. Tratamiento.

Según: Principios de Medicina Interna. *Harrison*. Edición 2001 en Castellano. Editorial Interamericana.

a. Carencia de Cobalamina.

Además del Tratamiento específico dirigido al proceso subyacente [por ejemplo, antibióticos en la proliferación bacteriana excesiva], el pilar terapéutico básico de toda Carencia de Cobalamina es el tratamiento sustitutivo.

Como suele tratarse de un Defecto de la Absorción, la Cobalamina debe administrarse por Vía Parenteral, concretamente en forma de Cianocobalamina por vía Intra-Muscular.

El Tratamiento debe de iniciarse con 1000 µg de Cianocobalamina semanales durante 8 semanas, seguido de 1000 µg de Cianocobalamina cada mes durante el resto de la Vida del Paciente.

Sin embargo, la Carencia de Cobalamina se puede tratar de forma muy eficaz con un Tratamiento de Sustitución con 2 mg de Vitamina B12 Cristalina al día por Vía Oral [Por ejemplo: Becozyme C Forte®].

La Respuesta al Tratamiento es Gratificante.

Poco después de iniciarlo y varios días antes de que haya una respuesta hematológica evidente en sangre periférica, **el Paciente experimenta una sensación de mayor fortaleza y bienestar.**

La Morfología Celular comienza a Normalizarse a las pocas horas, y la Reticulocitosis aparece de 4 a 5 días después de iniciado el Tratamiento, alcanzando su máximo hacia el 7^o día.

Cambios que se producen:

- Normalización de los Índices Eritrocitarios.
- Aumento de Reticulocitos, a los 4 ó 5 días de iniciado el tratamiento.

Sí no aparece Reticulocitosis o sí es menos "viva" de lo esperado, dada la Cifra del Hematocrito, deben buscarse otros factores que contribuyen a la Anemia:

- Infección.
- Carencia simultánea de Hierro o de Folato.
- Hipotiroidismo.

En esta primera fase puede producirse:

- Hiperpotasemia, y
- Retención de sal.

También puede verse:

- Trombocitosis.

En la mayoría de los casos, el Tratamiento Sustitutivo es todo lo que se necesita para tratar la Carencia de Cobalamina.

Sin embargo, alguna que otra vez existe un Paciente con una Anemia Grave o Severa [$Hb \leq 8$ g/dL] y un Estado Cardiovascular tan Precario, que es Necesario practicar una Transfusión urgente.

Esto debe hacerse con mucho cuidado, porque es fácil desencadenar una Insuficiencia Cardíaca Congestiva manifiesta debido a la Sobrecarga de Volumen.

La Sangre debe Administrarse Lentamente, en forma de Concentrado de Hematíes y bajo estricta observación.

Con un pequeño volumen de concentrado de Eritrocitos, es frecuente que mejoren los Problemas Cardiovasculares.

Sí es necesario, la sangre se puede administrar cambiando la sangre del Paciente [plasma en su mayor parte] por Concentrado de Eritrocitos.

Durante el Tratamiento de por vida, los Pacientes ya no deben presentar ninguna nueva manifestación de Carencia de Cobalamina, aunque puede que los Síntomas Neurológicos no se corrijan del todo [Degeneración Irreversible], ni siquiera con un Tratamiento óptimo.

La posibilidad de la aparición tardía de un Carcinoma Gástrico en la Anemia Perniciosa, obliga a un cuidadoso seguimiento del Paciente.

El Folato, en especial a Dosis Elevadas, puede corregir la "Anemia" Megaloblástica de la Carencia de Cobalamina, Enmascarando el Déficit de ésta.

Las Manifestaciones Neurológicas se pueden incluso Agravar con la administración de Folato.

Por tanto, la Carencia de Cobalamina puede quedar Enmascarada en los Pacientes que toman Grandes Dosis de Folato.

Por esta razón, nunca se debe emplear una Respuesta Hematológica al Folato para Excluir la Carencia de Cobalamina en un Paciente determinado.

Solamente unos Análisis Adecuados pueden Excluir la Carencia de Cobalamina.

A la vista de la elevada frecuencia de la Absorción Defectuosa de Cobalamina en las Personas de Edad Avanzada [y en Pacientes que toman Omeprazol de forma continuada] y el posible riesgo de que la Carencia de Cobalamina se presente con Síntomas Neurológicos y No Hematológicos [por los Suplementos de Folato en los Alimentos], **algunos expertos**

han recomendado emplear 0.1 mg de Cobalamina Cristalina profiláctica Diarios en las Personas de más de 65 años de Edad [o en las personas que toman Omeprazol continuamente].

b. Carencia de Folatos.

Al igual que en la Carencia de Cobalamina, la Carencia de Folato se trata reponiendo esta Vitamina.

La dosis habitual de Folato es de 1 mg/día por vía oral, pero pueden necesitarse dosis mayores [de hasta 5 mg/día] cuando la Carencia de Folatos se debe a malabsorción.

Rara vez se necesita Folato Parenteral.

La Respuesta Hematológica se parece a la observada en el Tratamiento Sustitutivo de la Carencia de Cobalamina, es decir, una **enérgica Reticulocitosis al cabo de 4 días** aproximadamente, **seguida** en el transcurso de **uno o dos meses**, de la **Desaparición de la Anemia**.

La Duración del Tratamiento depende del proceso básico causante de la Carencia.

Los Pacientes que tienen un aumento constante de las necesidades [como en la Anemia Hemolítica] o aquellos que padecen malabsorción o malnutrición crónica deben seguir tomando indefinidamente Ácido Fólico por Vía Oral.

Además, hay que animar al Paciente a que siga una Alimentación idónea con Cantidades Suficientes de Folato.

c. Otras causas de Anemias Megaloblásticas.

La Anemia Megaloblástica por Fármacos se puede tratar si es necesario, disminuyendo las dosis del fármaco en cuestión o suprimiéndolo del todo.

Los efectos de los Antagonistas del Folato que Inhiben la Dehidrofolato Reductasa pueden neutralizarse proporcionando Ácido Fólico [5 Formil Tetrahydrofolato (THF)] en dosis de 100 a 200 mg/día.

Así, se Elude el Bloqueo del Metabolismo del Folato con una forma de Folato que se puede convertir en 5,10-Metilén-THF.

En las Formas Megaloblásticas de la Anemia Sideroblástica debe probarse la Piridoxina en dosis farmacológicas [hasta 300 mg/día].

Sí esto no da resultado, el Piridoxal Fosfato puede ayudar, se supone que, favoreciendo el paso de THF a 5,10-Metilén-THF.

La aplicación de medidas de soporte sencillas es todo lo que aparentemente cabe hacer para tratar la Anemia Megaloblástica Refractaria.

La Eritroleucemia Aguda [Enfermedad de di Guglielmo] suele Tratarse como otras formas de Leucemia Mieloide Aguda.



Consultas y Sugerencias: jisolardi@telefonica.net

[Volver al Inicio del Capítulo.](#)

Fin.