



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

---

## Anemias

---

### ■ COORDINADORES

Dr. Chiappe, Gustavo

Quim. Crisp, Renée

### ■ AUTORES

Dra. Aixalá, Mónica

Dra. Basack, Nora

Dra. Deana, Alejandra

Dra. Depaula, Silvia

Dr. Donato, Hugo

Bioq. Eandi Eberle, Silvia

Dra. Erramuspe, Beatriz

Dra. Estrada, Gabriela

Dra. Feliú Torres, Aurora

Dra. Fink, Nilda

Dra. García, Eliana

Bioq. Lazarowski, Alberto

Dr. Musso, Arturo

Dra. Nucifora, Elsa

Dra. Pennesi, Sandra

Dra. Varela, Viviana

### ■ CONFLICTOS DE INTERÉS

Dr. Hugo Donato: *ha recibido honorarios por conferencias por parte del Laboratorio Andromaco.*

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

## ABREVIATURAS

<b>Ac</b>	anticuerpos	<b>FOE</b>	fragilidad osmótica eritrocitaria
<b>ADE</b>	amplitud de distribución del diámetro eritrocitario	<b>G6PD</b>	glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
<b>AHAI</b>	anemia hemolítica autoinmune	<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>AHAI(c)</b>	anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes	<b>HCM</b>	hemoglobina corpuscular media
<b>AHAI(f)</b>	anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos	<b>Hto</b>	hematocrito
<b>CHCM</b>	concentración hemoglobínica corpuscular media	<b>IgEV</b>	Inmunoglobulina endovenosa
<b>ESH</b>	esferocitosis hereditaria	<b>LDH</b>	láctico deshidrogenasa
<b>FCM</b>	fragilidad corpuscular media	<b>PCD</b>	prueba de Coombs directa
		<b>PK</b>	piruvato kinasa
		<b>ROE</b>	resistencia osmótica eritrocitaria
		<b>VCM</b>	volumen corpuscular medio

## 1. ANEMIAS. GENERALIDADES

### 1.a DEFINICIÓN – VALORES DE REFERENCIA

Anemia se define como Hb o Hto menor de dos desviaciones estándar por debajo de la media correspondiente para la edad, sexo y estado fisiológico (Ver tablas 1, 2 y 3).

TABLA 1. Valores de referencia promedio de hemoglobina (g/dl) en los primeros meses de vida de acuerdo a peso de nacimiento

Edad	< 1.000 g	1.001-1.500 g	1.501-2.000 g	> 2.000 g
2 semanas	16,0 (13,6)	16,3 (11,3)	14,8 (11,8)	16,6 (13,4)
1 mes	10,0 (6,8)	10,9 (8,7)	11,5 (8,2)	13,9 (10,0)
2 meses	8,0 (7,1)	8,8 (7,1)	9,4 (8,0)	11,2 (9,4)
3 meses	8,9 (7,9)	9,8 (8,9)	10,2 (9,3)	11,5 (9,5)

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior de referencia normal (media – 2DS)

TABLA 2. Valores de referencia de acuerdo a la edad a nivel del mar

Edad	Hb (g/dl)	Hto (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/l)
3 meses	11,5 (9,5)	35 (28)	95 (84)	30 (27)	318 (283)
6 meses	11,5 (9,5)	35 (29)	76 (68)	27 (24)	350 (327)
12 meses	11,7 (10,0)	36 (31)	78 (71)	27 (24)	343 (321)
2 años	12,0 (10,5)	36 (33)	81 (75)	27 (24)	340 (310)
6 años	12,5 (11,5)	37 (34)	86 (77)	29 (25)	340 (310)
12 años	13,5 (11,5)	40 (35)	89 (78)	30 (25)	340 (310)
≥ 18 años					
masculino adulto	14,5 (13,0)	43 (37)	90 (80)	30 (26)	340 (310)
≥ 18 años					
femenino adulto	14,0 (12,0)	41 (36)	90 (80)	30 (26)	340 (310)
- embarazo	12,5 (11,0)	38 (33)			

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior de referencia normal (media – 2DS)

TABLA 3. Ajuste de hemoglobina y hematocrito por altitud geográfica

(Metros sobre el nivel del mar)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)
< 915	0,0	0,0
915 - 1.219	+0,2	+0,5
1.220 - 1.524	+0,3	+1,0
1.525 - 1.829	+0,5	+1,5
1.830 - 2.134	+0,7	+2,0
2.135 - 2.439	+1,0	+3,0
2.440 - 2.744	+1,3	+4,0
2.745 - 3.049	+1,6	+5,0
> 3.049	+2,0	+6,0

## 1.b ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

El estudio de un paciente con anemia comienza con el interrogatorio, el examen físico y los exámenes de laboratorio básicos, a saber: hemograma completo, recuento de reticulocitos y de plaquetas, perfil de hierro (ferremia, transferrinemia, saturación de transferrina y ferritina sérica), eritrosedimentación, hepatograma, función renal, perfil tiroideo, LDH y haptoglobina sérica.

### Algoritmo inicial

De acuerdo a los índices hematimétricos, el recuento absoluto de reticulocitos y a la presencia de otras citopenias se sugiere el algoritmo orientativo mostrado en la figura 1. Los índices hematimétricos y el recuento absoluto de reticulocitos nos permiten realizar una clasificación morfológica de las anemias.

Frente a un cuadro anémico es importante distinguir si están comprometidas otras líneas celulares, estableciendo un defecto global de la hematopoyesis. La tricitopenia puede presentarse en anemias megaloblásticas severas pero también

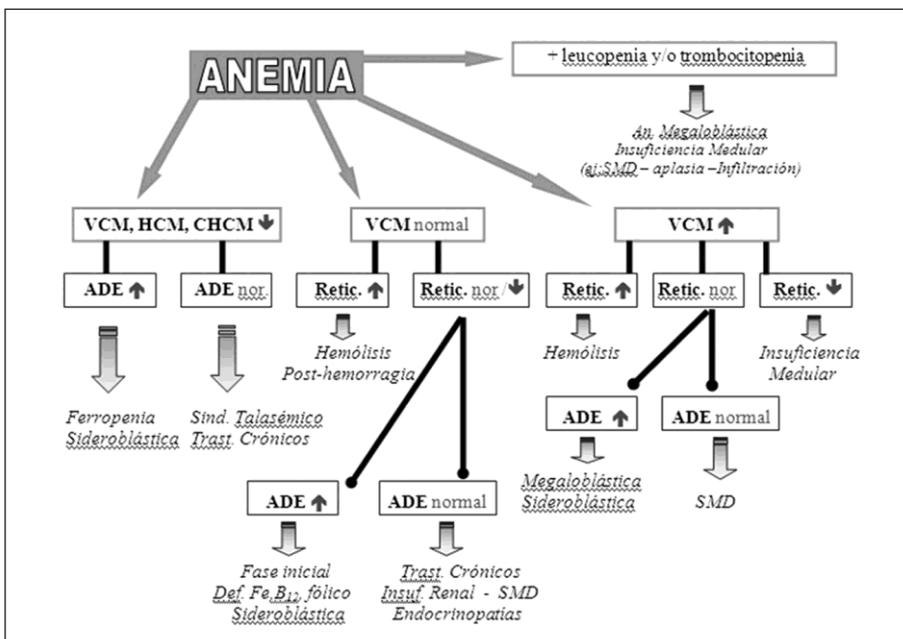


Figura 1. Algoritmo de estudio de anemias

en otros cuadros hematológicos como la aplasia medular, síndromes mielodisplásicos (SMD) o por infiltración de la médula ósea. Cuando los índices se encuentran todos disminuídos, tendremos anemias microcíticas e hipocrómicas, como es el caso de las ferropénicas, las talasemias, las anemias sideroblásticas y las de los procesos crónicos. Las ferropénicas suelen presentar mayor ADE que los síndromes talasémicos. Las fases iniciales de anemias carenciales cursan con VCM y reticulocitos normales y con hematocritos no tan bajos (32%- 33%). Las anemias normocíticas, normocrómicas con reticulocitos elevados se deben a hemólisis o a hemorragias agudas. Los cuadros hemolíticos también pueden presentar un VCM elevado ya que los reticulocitos son células jóvenes y grandes. Un VCM alto con reticulocitos y ADE normales es casi exclusivo de un Síndrome Mielodisplásico. Caracteriza a las insuficiencias medulares un VCM alto con reticulocitos muy disminuídos. En las anemias megaloblásticas, si hay deficiencia de hierro asociada, los reticulocitos suelen estar bajos, de lo contrario pueden estar dentro de lo normal pero nunca aumentados (excepto que se haya iniciado tratamiento).

Con estas bases orientativas se debe averiguar la etiopatogenia de la anemia, para lo cual se indagarán los antecedentes (personales, familiares, laborales, medicamentosos, etc.), así como otros síntomas y signos (por ej.: color de la orina, úlceras, melena, etc.) para solicitar determinaciones específicas que permitan la confirmación diagnóstica.

### **Estudios de laboratorio**

Consultar en la descripción de cada patología las indicaciones, los alcances y limitaciones de las pruebas a utilizar.

Ver anexo sobre especificaciones inherentes a las muestras (anticoagulante, temperatura de conservación, etc.)

### **1.c CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Dado que las determinaciones de laboratorio carecen de sensibilidad y especificidad del 100%, cuando la sospecha diagnóstica es alta se deberán realizar varias pruebas a fin de cumplimentar los criterios mínimos para establecer la etiología de la anemia.

#### **Anemias carenciales**

##### *Anemia ferropénica*

Ferremia baja, capacidad de transporte aumentada, saturación de transferrina disminuída, ferritina sérica baja. Eventualmente puede realizarse medulograma con coloración de Perls (hemosiderina y sideroblastos negativos), receptor soluble de transferrina (aumentado) y protoporfirina eritrocitaria libre (aumentada).

### *Anemia megaloblástica*

Vitamina B<sub>12</sub> sérica disminuida, folato sérico normal o aumentado y folato intraeritrocitario disminuido, se observan en la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

Folato sérico e intraeritrocitario disminuidos y vitamina B<sub>12</sub> sérica normal, se encuentran en la deficiencia de folato.

### **Anemia de los procesos crónicos o de la inflamación**

Ferremia baja, capacidad de transporte baja, saturación de transferrina normal o ligeramente disminuido, ferritina sérica normal o aumentada. Eventualmente, aumento del hierro medular y receptor soluble de transferrina sérico normal.

## **2. ANEMIA FERROPENICA**

### **ANEMIA FERROPÉNICA EN EL ADULTO**

*Componente ferropénico:* en esta deficiencia se reconocen tres etapas de severidad progresiva, a saber: 1) ferropenia latente o subclínica, 2) eritropoyesis ferropénica y 3) anemia ferropénica

La deficiencia de hierro en algunos grupos de riesgo particulares como los ancianos, las embarazadas y los pacientes en diálisis, obliga a reconsiderar los niveles de corte de los parámetros de laboratorio para definir la deficiencia de hierro.

### **Diagnóstico**

#### *Sospecha clínica*

- A partir del interrogatorio: marcada sintomatología asténica, balance negativo de hierro
- A partir del hemograma: anemia microcítica hipocrómica
- Confirmación bioquímica: Ferremia baja, capacidad de transporte aumentada, % de saturación francamente disminuido, ferritina sérica baja. Eventualmente medulograma con coloración de Perls (hemosiderina y sideroblastos negativos) y receptor soluble de transferrina aumentado (*ver tabla 8: “Diagnósticos diferenciales”*).
- Prueba terapéutica positiva (patrón oro): corrección de valores e índices eritrocíticos al corregir el balance negativo de hierro.

### **Estadificación:**

*Ferropenia latente:* sólo evidencia de depósitos de hierro disminuidos: ferritina baja, hemosiderina disminuida o ausente en médula ósea.

*Eritropoyesis ferropénica:* evidencia de aporte de hierro insuficiente para la síntesis de hemoglobina (saturación de la transferrina disminuido, protoporfirina eritrocitaria libre aumentada, sideroblastos negativos) pero con valores eritrocíticos normales.

*Anemia ferropénica:* disminución de los valores eritrocíticos

*Ferropenia relativa*: este concepto se refiere a una disponibilidad escasa de hierro para una eritropoyesis francamente aumentada por efecto de agentes estimulantes de la eritropoyesis pese a una cantidad de hierro normal en depósitos.

### **Situaciones diagnósticas especiales**

- *Ferremia normal*: es un dato de poco peso ya que puede tener mucha variabilidad analítica, tanto por la toma de muestra como por su procesamiento. Por el contrario la capacidad total de saturación, indicativo de la avidéz del organismo por el hierro, es un dato muy significativo, tanto si está aumentado (componente ferropénico) como si está en valores normales-bajos (típicamente en componente inflamatorio).
- *Ferritina normal o aumentada*: la inflamación es la causa más frecuente del aumento de ferritina en la práctica clínica, por lo que una ferritina normal o alta no descarta el componente ferropénico. En caso de patología inflamatoria evidente se proponen valores de corte más altos.
- Frente a un *perfil de hierro dudoso* la presencia de sintomatología asténica o de microcitosis son altamente sugestivas de ferropenia.
- El *paciente que recae* después de la interrupción de un tratamiento exitoso con hierro va a bajar sus valores eritrocíticos más o menos rápidamente, pero va a tardar meses en disminuir sus índices eritrocíticos (microcitosis)

### **Diagnóstico diferencial**

#### *Anemia de los procesos crónicos*

- Anemia leve-moderada, normocítica o ligeramente microcítica. Reticulocitos bajos.
- Ferremia baja. Capacidad total de Saturación baja (importante). % de saturación de transferrina normal o ligeramente disminuído. Ferritina alta.
- En caso de duda prueba terapéutica con hierro oral o mejor parenteral.

#### *Talasemia menor*

- Anemia leve o moderada pero francamente microcítica (en anemia ferropénica el descenso de los valores eritrocíticos es generalmente paralelo al de los índices)
- Hemogramas anteriores con Hb y VCM reiteradamente semejantes. Hemogramas previos con VCM normal descartan talasemia.
- Morfología eritrocitaria semejante pero con presencia de punteado basófilo.
- Presencia de talasemia en otros familiares.

### **Diagnóstico etiológico**

Se debe identificar la causa del balance negativo de hierro:

- Aporte de hierro insuficiente para cubrir requerimientos basales: mala alimentación, dieta vegetariana, etc.
- Malabsorción: descartar enfermedad celíaca especialmente si prueba terapéutica con hierro oral negativa y con hierro parenteral positiva.

- Pérdidas (evidentes u ocultas): digestivas, proctológicas, ginecológicas, urinarias, nasales, pulmonares, etc.
- Requerimientos aumentados: embarazos (especialmente seguidos). Inicio de tratamiento con cobalamina o folatos (ej.: anemia perniciosa) o eritropoyetina (IRC)

### Tratamiento

Revertir el balance negativo de hierro y convertirlo en positivo. Toda ferropenia, cualquiera sea su estado, debe ser corregida.

- Solucionar la causa etiológica
- Mejorar el aporte de hierro hemínico de los alimentos (carnes, etc.)
- Mediar con hierro:
  - *Oral* (de elección): comprimidos de sales ferrosas (sulfato, succinato, fumarato, etc., en general con 60 mg de hierro elemental por comprimido), jarabe o gotas: 60 - 120 mg de hierro elemental por día tomado lejos de las comidas junto con ácido ascórbico (jugo cítrico) para favorecer su absorción
  - *Intramuscular*: hierro dextran de bajo peso molecular al 5%, ampollas con 100 mg de hierro elemental, intramuscular profundo hasta 3 veces por semana.
  - *Endovenoso*:
    - hierro dextran de bajo peso molecular, ampollas de 2 ml con 100 mg de hierro elemental. Requiere prueba de sensibilidad con 0,5 ml endovenoso en 30 minutos o más, esperar 60 minutos y aplicar la ampolla disuelta por goteo en 2 horas o más.
    - hierro sacarato, ampollas de 5 ml con 100 mg de hierro elemental. Administrar 1-2 ampollas endovenoso directo a velocidad no mayor de 1 ml/minuto o en goteo a 40 gotas/minuto de una dilución de 1ml/20 ml de solución fisiológica. Dosis hasta 100-200 mg de hierro elemental 1-2 veces por semana.
    - hierro carboximaltosa, ampollas de 10 ml con 500 mg de hierro elemental. Administrar 1-2 ampollas (hasta 15 mg de hierro/Kg de peso) en goteo de no menos de 15 minutos por ampolla de una dilución no menor de 2mg de hierro/ml (diluir en no más de 250 ml de solución de ClNa 0,9%). Si es necesario repetir la aplicación dejar pasar por lo menos una semana. En anemias moderadas-severas en general se requiere un total de 500 mg de hierro por cada 20 Kg de peso del paciente.

## 3. ANEMIA DE LA INFLAMACION

### CONCEPTO

La anemia de los procesos crónicos es una anemia generalmente leve, a veces moderada, normocítica, que se instala en el contexto de patologías autoinmunes (artritis reumatoidea), infecciosas (SIDA) o neoplásicas. El común denominador es el componente inflamatorio, por lo que varios autores la denominan anemia de las inflamaciones.

### FISIOPATOLOGÍA

Dos son sus mecanismos patogénicos principales, ya que la hiperhemólisis juega un rol mínimo y generalmente no detectable:

- *Freno de la eritropoyesis*: tanto por una menor producción de eritropoyetina inducida por interleukina-1 y por factor de necrosis tumoral-alfa, como por una menor respuesta de los precursores eritroides al interferón gamma y a
- *Secuestro del hierro*: por el aumento de expresión de la hepcidina regulada por la interleukina-6, la ferroportina es internalizada y degradada en las células que la expresan, principalmente enterocitos y macrófagos, impidiendo la exportación del hierro desde estas células hacia el plasma. Además la lactoferrina liberada por los neutrófilos va a captar con gran avidez el hierro sérico y entregarlo a los macrófagos, donde la síntesis de ferritina (reactante de fase aguda) va a estar aumentada para almacenar este hierro en depósito.

El freno de la eritropoyesis es el mecanismo patogénico fundamental de la anemia, pero el secuestro del hierro es el que aporta los datos bioquímicos básicos necesarios para su diagnóstico. No siempre ambos mecanismos están presentes en un paciente, por lo que no es infrecuente encontrar un paciente con freno eritropoyético inflamatorio con perfil de hierro normal, o un paciente con perfil de hierro propio de componente inflamatorio pero con valores eritrocíticos y recuento de reticulocitos normales.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anemia de los procesos crónicos habitualmente es de descarte, a veces avalado por un perfil de hierro típico (secuestro del hierro, ver tabla 8) que combina:

- Una cantidad de hierro de depósito no disminuída: transferrina normal o baja (dato éste último muy importante), ferritina normal o aumentada, hemosiderina en médula ósea normal o aumentada con
- Una falta de hierro disponible en los eritroblastos para la síntesis de hemoglobina: ferremia baja pero con porcentaje de saturación de la transferrina normal o ligeramente disminuído, protoporfirina eritrocitaria libre aumentada, sideroblastos negativos en médula ósea

## TRATAMIENTO

No requiere tratamiento específico, sí el de la enfermedad de base. En determinadas circunstancias puede administrarse eritropoyetina conjuntamente con hierro. Evaluar causas y necesidades multifactoriales en las diferentes patologías de base.

## 4. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

### INTRODUCCIÓN

La anemia megaloblástica es una manifestación de un defecto en la síntesis de ADN, que compromete a todas las células del organismo con capacidad proliferativa (enfermedad megaloblástica). La expresión clínica de este defecto se hace evidente en forma precoz en aquellos territorios celulares cuya renovación es más rápida: médula ósea, epitelios mucosos y gónadas, principalmente. La síntesis defectuosa de ADN conduce a la activación de la apoptosis y a la hemólisis (intra y extramedular) causantes de la hemopoyesis inefectiva y del acortamiento en la supervivencia eritrocitaria propios de esta afección.

### CAUSAS

Las causas más frecuentes de megaloblastosis son las alteraciones metabólicas de la vitamina B<sub>12</sub> y de los folatos (factores de maduración). Éstos participan en el transporte de metilos, indispensables para la proliferación y división celular. La vitamina B<sub>12</sub> también es necesaria para la síntesis de mielina.

La anemia megaloblástica puede ser adquirida o congénita, siendo más frecuente la primera (tabla 9). Los defectos primarios son mutaciones y polimorfismos genéticos (tabla 10), la mayoría de los pacientes presenta manifestaciones hematológicas y/o neurológicas en la infancia, aunque algunos se diagnostican en la adolescencia o en la edad adulta.

### DIAGNÓSTICO

Comprende tres aspectos:

1. Diagnóstico de anemia megaloblástica;
2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia
3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s

#### 1. Diagnóstico de anemia megaloblástica

##### *Manifestaciones clínicas*

Los síntomas de la anemia megaloblástica son de instalación lenta e insidiosa. Habitualmente la resistencia física de los pacientes es superior a lo esperado, en relación con la concentración de Hb. Los síntomas y signos propios de la anemia megaloblástica se deben distinguir de los que acompañan a las afecciones que la causan (ver tabla 11).

El compromiso de la sensibilidad profunda a las vibraciones y posiciones segmentarias, que comienza manifestándose en los miembros inferiores, es característico del *síndrome de degeneración combinada subaguda de los cordones*

TABLA 9. Causas frecuentes de megaloblastosis

Niños	Aporte insuficiente (comúnmente folatos) Mala absorción (enfermedad celíaca) Parasitosis: <i>Diphyllobothrium latum</i> (deficiencia de vit B12).
(*)	Genéticas Embarazadas Aumento de demanda Aporte insuficiente Mala absorción - Parasitosis Utilización de medicamentos (trimetoprima/sulfametoxazol, etc.) Vegetarianismo estricto (deficiencia de B12)
Adultos	Aporte insuficiente (folato comúnmente) Interferencia metabólica (medicamentos, quimioterapia) Anemia perniciosa (FI/vit. B12) Consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones (vit. B12)
Adultos añosos	Enfermedades crónicas y cirugías del ap. digestivo - Parasitosis Aporte insuficiente (deficiencia de folato más frecuente) Gastritis crónica atrófica (deficiencia de B12 por falta de factor intrínseco)

(\*) La deficiencia de folato en el primer mes del embarazo puede ser causa de defectos en el cierre del tubo neural del feto.

TABLA 10. Causas genéticas de megaloblastosis

Factor Intrínseco gástrico (GIF)  
Síndrome de Imerslund-Gräsbeck (CUBN y AMN)  
Transcobalamina (TC II)  
Haptocorrina I (HC I) Cob(II)alamina  
(cblA) Adenosilcobalamin transferasa  
(cblB) Cob(III)alamina (cblC, cblD)  
Metionina sintetasa (cblG)  
Metionina sintetasa reductasa (cblE)  
Metilentróhidrofolato reductasa (MTHFR)  
Glutamato carboxipeptidasa II (mala absorción de folato)  
Transportador de folato reducido (PCFT) Formiminoglutámico transferasa

*pósterolaterales de la médula espinal.* Esta alteración es propia de la enfermedad megaloblástica por *deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>*, y puede verse en pacientes sin anemia.

TABLA 11. Manifestaciones clínicas en la anemia megaloblástica

Síntomas	Signos físicos
- Debilidad	- Palidez de piel y mucosas
- Cansancio	- Melanodermia
- Somnolencia	- Subictericia
- Disnea de esfuerzo	- Lengua lisa y brillante
- Palpitaciones	- Pirexia
- Edemas	- Síndrome purpúrico
- Glositis	- Taquicardia y taquisfigmia
- Anorexia	- Hipotensión
- Vómitos	- Hepatomegalia
- Diarrea	- Esplenomegalia (infrecuente)
- Adelgazamiento	- Alteraciones de la sensibilidad
- Parestesias	- Ataxia (ocasionalmente)
- Cambios de carácter	
- Amenorrea	
- Impotencia	
- Infertilidad	

### *Estudios hematológicos*

La anemia megaloblástica es una anemia macrocítica saturada (VCM > 100 fl), que presenta cambios morfológicos característicos en las células de la sangre periférica y de la médula ósea. El aumento de bilirrubina indirecta y de LDH francamente elevada en suero, es consecuencia de la eritropoyesis inefectiva y la hemólisis. El diagnóstico de la anemia megaloblástica se basa en el estudio de:

– **Sangre periférica:** La Hb puede estar muy disminuida. Los reticulocitos pueden estar aumentados porcentualmente pero no en valores absolutos. Los parámetros de maduración reticulocitaria (fracción de reticulocitos inmaduros, volumen reticulocitario medio e índice de fluorescencia media), medidos con un contador automático de reticulocitos, están elevados. En el frotis se observan macroovalocitos con punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly y anillos de Cabot ocasionalmente (megalocitos) y neutrófilos hipersegmentados. En algunos casos puede haber leucopenia y/o trombocitopenia. Si hay deficiencia de hierro asociada (no infrecuente) la anemia puede ser normocítica hipocrómica con aniso y poiquilocitosis. En la talasemia menor con deficiencia de factores de maduración (folato más frecuente), el frotis de sangre periférica muestra marcada aniso y poiquilocitosis con microcitosis, hipocromía, punteado basófilo y células en diana, con polilobocitos. La presencia de neutrófilos hipersegmentados, aún en ausencia de otras manifestaciones, obliga a investigar la existencia de una megaloblastosis.

- **Médula ósea:** es hipercelular con hiperplasia eritroide, megaloblástica. En algunos casos se puede encontrar una médula hipocelular con cambios megaloblásticos.
  - *Eritropoyesis:* los megaloblastos se caracterizan por el aumento de su tamaño global, con un núcleo de cromatina laxa y asincronismo madurativo núcleo-citoplasmático (núcleos juveniles y citoplasmas más maduros).
  - *Granulopoyesis:* hay aumento de tamaño de los precursores mieloides proliferativos y freno de maduración (metamielocitos gigantes). Aumento del número de granulocitos neutrófilos con cinco y más lóbulos en el núcleo (neutrófilos hipersegmentados o polilobocitos), tanto en médula ósea y como en sangre periférica.
  - *Megacariocitos:* tienen núcleos hiperlobulados (“arracimados”), pseudohiperdiploidía, y citoplasma con escasa parcelación.
- El hierro de depósito está aumentado. Cuando se asocia deficiencia de hierro se observa “megaloblastosis intermedia” y el hierro medular es escaso o está ausente.

## 2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia

Requiere la determinación de vitamina B<sub>12</sub> sérica; folato en suero y en eritrocitos; HoloTC II en plasma; homocisteína sérica; ácido metilmalónico (AMM) sérico y/o urinario y ácido formiminoglutámico (FIGLU) en orina. Ninguno de los parámetros anteriores, considerado en forma aislada, ha demostrado ser un indicador absoluto

y confiable de deficiencia, por ese motivo es aconsejable realizar dos o más pruebas diferentes (tabla 12). La disminución de HoloTC II en el suero es un marcador precoz de la deficiencia de vitamina B12. Esta determinación no es afectada por la insuficiencia renal, ni por el aumento de la concentración sérica de vitamina B12 como se observa en neoplasias mieloproliferativas crónicas y hepatopatías. La compleja tecnología necesaria para realizar las determinaciones de AMM, HoloTC

II y FIGLU hace que las mismas no estén al alcance de los laboratorios generales.

TABLA 12. Datos de laboratorio en la anemia megaloblástica

	Deficiencia B12	Deficiencia Folato
Vitamina B12 sérica	D	N
HoloTC sérica	D	N
Folato sérico	N ó A	D
Folato eritrocitario	N ó D	D
AMM en suero/orina	A	N
Homocisteína sérica	A	A
FIGLU en orina	N	A

A: aumentado    N: normal    D: disminuido

La deficiencia de los factores de maduración puede estar enmascarada por deficiencia de hierro asociada. Es conveniente también medir la ferremia, la saturación de transferrina y la ferritina sérica.

### **3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s.**

El diagnóstico de la/s causa/s de la deficiencia (tabla13) implica la realización de:

- Interrogatorio: alimentación, hábitos dietéticos, alcohol, carencias, contacto con agentes químicos, drogas, medicamentos, enfermedades médicas y quirúrgicas, oficio/profesión, etc.;
- Antecedentes familiares;
- Examen físico
- Exámenes complementarios ( laboratorio, imágenes, instrumentales).

*Estudios específicos:*

- absorción intestinal de vitamina B12 (Schilling) y de ácido fólico;
- endoscopia digestiva alta;
- factor intrínseco en secreción gástrica;
- anticuerpos anti-factor intrínseco y anti-células parietales gástricas;
- biopsia de mucosa gástrica, de yeyuno, de íleon terminal (cubilina, amnionless).

#### *Diagnóstico diferencial*

Es posible observar macrocitosis, neutrófilos hipersegmentados y cambios megaloblastoides en médula ósea, que no corrigen con la administración de factores de maduración (tabla 14):

#### *Tratamiento*

##### *Objetivos*

- Prevenir las complicaciones graves como la insuficiencia cardíaca, la hipopotasemia, las alteraciones neurológicas y psiquiátricas, y corregir la anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Minimizar y lograr la curación, si fuera posible, de las alteraciones o afecciones que son la causa de la anemia megaloblástica y sus complicaciones.

*El tratamiento de la megaloblastosis* se basa en la administración de la/s vitamina/s apropiada/s, cuya deficiencia o alteración metabólica es la causa.

Las preparaciones farmacéuticas efectivas contienen:

- Hidroxicobalamina
- Cianocobalamina (no es fisiológica)
- Acido fólico (ácido pteroilglutámico)
- Acido folínico (ácido formiltetrahidrofólico o leucovorina)

La administración se hace por vía oral, o por vía parenteral cuando la absorción intestinal está comprometida. No se debe administrar ácido fólico o ácido folínico sin vitamina B<sub>12</sub> a pacientes en los que no se ha descartado previamente la

**TABLA 13. Afecciones que pueden ser causa de anemia megaloblástica**

- Alteraciones genéticas
- Aporte alimentario
- Tóxicos, drogas, medicamentos
- Gastropatías médicas y quirúrgicas
- Enteropatías médicas y quirúrgicas
- Hepatopatías
- Anemia perniciosa esencial y otras afecciones autoinmunes
- Hemólisis
- Neoplasias
- Enfermedades crónicas consuntivas

**TABLA 14. Situaciones diferenciales**

Macrocitosis	Neutrófilos hiperlobulados	Cambios megaloblastoides (sin neutrófilos hipersegmentados)	Anemia megaloblástica congénita sin deficiencia de folato/B12
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcoholismo</li> <li>- Aplasia medular</li> <li>- Drogas y medicamentos</li> <li>- Enf. pulmonar obstructiva crónica</li> <li>- Esplenectomía</li> <li>- Hepatopatía aguda o crónica</li> <li>- Hipotiroidismo</li> <li>- Ictericia obstructiva</li> <li>- Macrocitosis benigna familiar</li> <li>- Mieloma</li> <li>- Leucemia aguda</li> <li>- Reticulocitosis elevada</li> <li>- Síndromes mielodisplásicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertermia &gt; 40° C</li> <li>- Quemaduras extensas</li> <li>- Polilobocitosis familiar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndromes mielodisplásicos</li> <li>- Leucemias mieloides agudas y crónicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia megaloblástica que responde a Tiamina (B1)</li> <li>- Oróticoaciduria hereditaria</li> <li>- Síndrome de Lesch-Nyhan</li> <li>- Anemia diseritropoyética congénita</li> </ul>

deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, por el riesgo de desencadenar o agravar un síndrome de degeneración combinada subaguda de la médula espinal (mielosis funicular). Si fuese necesario comenzar el tratamiento con urgencia:

- 1) tomar las muestras de sangre, médula ósea y orina para estudio,
- 2) administrar Hidroxicobalamina y Leucovorina por vía parenteral,
- 3) suplementar con potasio (oral o parenteral), si no hay contraindicación, especialmente en pacientes de edad avanzada.

La transfusión de glóbulos rojos desplasmatisados está indicada en pacientes con anemia severa sintomática, y debe realizarse lentamente para prevenir la descompensación cardíaca.

En los pacientes que no están seriamente comprometidos es posible realizar una “prueba terapéutica”, que permite avalar el diagnóstico de la deficiencia. Se comienza con Hidroxicobalamina (o con Cianocobalamina) intramuscular en dosis de 2 mcg/día y se estudia la respuesta reticulocitaria durante 10-12 días. Si no hubo respuesta, se hace lo mismo con ácido fólico 200 mcg/día y, si fuese necesario, con ácido folínico después. Las dosis farmacológicas de estas vitaminas provocan respuesta inespecífica en forma cruzada.

El requerimiento fisiológico diario de vitamina B<sub>12</sub> es 5 mcg. Las preparaciones farmacéuticas contienen cantidades mucho más altas, por lo general en combinación con otras vitaminas. La administración es oral o parenteral, en forma diaria, semanal o mensual, según la patología y la respuesta al tratamiento. Hay una preparación con cianocobalamina 1 mg por comprimido y otra con 10 mg por ampolla para administración parenteral. En los pacientes con anemia perniciosa esencial se aconseja administrar 1 mg por vía intramuscular por semana durante un mes y luego una vez por mes. Concentraciones muy altas de esta vitamina administradas por vía oral pueden absorberse por difusión pasiva en el intestino delgado.

El requerimiento fisiológico diario de folato es 400 mcg. Existen preparaciones farmacéuticas con 1, 5 y 10 mg por comprimido. Hay una preparación de ácido fólico 15 mg en una ampolla, separada de otra que contiene otras vitaminas del grupo B.

El ácido folínico, para el tratamiento de la anemia megaloblástica por interferencia medicamentosa (ej. metotrexato, pirimetamina, etc.) o por defecto de la dihidrofolato reductasa, se administra por vía parenteral en dosis de 5 mg dos veces por semana. Las preparaciones farmacéuticas contienen 15 mg por comprimido, cuya absorción intestinal es irregular, y 50 mg para administración parenteral. La duración del tratamiento depende de la afección que provocó la deficiencia. En la anemia perniciosa esencial el tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> por vía parenteral es de por vida. En la megaloblastosis por deficiente aporte alimentario, el tratamiento farmacológico se hará hasta conseguir la normalización de la dieta.

La falta de respuesta al tratamiento específico hace aconsejable considerar:

- deficiencia combinada de folato y vitamina B<sub>12</sub>;
- presencia de antagonistas de los factores de maduración;
- deficiencia de hierro asociada;
- deficiencia de tiamina;
- otras patologías (talasemia, síndrome mielodisplásico, hipotiroidismo, infección, neoplasia, etc.).

### Recomendaciones

Asegurar un aporte alimentario suficiente de folato (vegetales de hoja crudos, hígado) y vitamina B<sub>12</sub> (carne, pescado, leche, huevos, hígado) en la población general, especialmente niños y mujeres en edad fértil.

Suplementar con estas vitaminas a los ancianos y enfermos con afecciones del aparato digestivo, o en tratamiento con anticoagulantes orales, que no ingieren suficiente cantidad de vegetales de hoja crudos. Suplementar a los pacientes en hemodiálisis crónica con ácido fólico (15 mg/ día), vitamina B6 (100 mg/día) y vitamina B12 (1 mg/día).

Con el objeto de prevenir complicaciones neurológicas severas, no hay que administrar ácido fólico o ácido folínico *sin vitamina B<sub>12</sub>* a pacientes en quienes no se ha descartado previamente la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

Aconsejara los pacientes con anemia perniciosae esencial, ya aquellos con gastritis crónica atrófica, que se controlen por endoscopia digestiva alta en forma periódica. El riesgo de desarrollar cáncer gástrico es más alto en estos pacientes que en la población general.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Research 2006; 4: 236-241.
2. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. Clin Therap 2003; 25: 3124-3134.
3. Carmel R, Green R, Rosenblatt S, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology 2003. Am Soc Hematol Educ Program, p. 62-81.
4. Chanarin I – “The Megaloblastic Anaemias”. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, England. Blackwell Scientific Publications. 1979
5. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B<sub>12</sub> status in older adults?. J Am Med Dir Assoc 2008; 9: 162-167.
6. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B<sub>12</sub> malabsorption with proteinuria). Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 17.
7. Herbert V. Experimental nutritional folate deficiency in man. Trans Assoc Am Physicians 1962; 75: 307-320.
8. Herbert V, Fong W, Gulle V, Stopler T. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) absorption in patients with AIDS. Am J Hematol 1990; 34: 132-139.