

RESUMEN ANEMIAS MEGALOBLASTICAS POR FOLATOS

Las anemias megaloblásticas constituyen un grupo de trastornos caracterizados por aspectos morfológicos propios de los eritrocitos que se encuentran en fase de desarrollo en la médula ósea. Esta última suele ser hipercelular y la anemia se basa en una eritropoyesis ineficaz. La causa es a menudo una deficiencia de cobalamina (vitamina B12) o folato, pero en ocasiones es resultado de anomalías genéticas o adquiridas que alteran el metabolismo de estas vitaminas o de defectos en la síntesis de DNA que son independientes de la cobalamina o el folato

COBALAMINA: Existen diversas formas químicas de cobalamina (vitamina B12), pero todas poseen un átomo de cobalto en el centro de un anillo de corrina. En la naturaleza, la vitamina se encuentra sobre todo en la forma de 2-desoxiadenosil (ado), situado en las mitocondrias. Es el cofactor para la enzima L-metilmalonil-coA mutasa. La otra cobalamina natural importante es la metilcobalamina, que es la forma localizada en el plasma humano y el citoplasma celular. La cobalamina se sintetiza sólo por microorganismos. Los rumiantes obtienen la cobalamina del intestino anterior, pero la única fuente para el ser humano son los alimentos de origen animal, como carne, pescado y productos lácteos. Las verduras, frutas y otros alimentos de origen no animal carecen de cobalamina, a menos que estén contaminados con bacterias. La alimentación occidental regular proporciona 5-30 µg diarios de cobalamina. La eliminación diaria de esta vitamina en los adultos (sobre todo en la orina y las heces) es de 1-3 µg (cerca del 0.1 % de las reservas del organismo) y, dado que el organismo no tiene la capacidad para degradar cobalamina, las necesidades diarias también se aproximan a 1-3 µg. Las reservas corporales son de 2-3 mg, suficientes para 3-4 años si se interrumpe por completo el aporte. Hay dos mecanismos para la absorción de cobalamina. Uno es pasivo, y ocurre por igual a través de las mucosas bucal, duodenal e ileal; es rápido pero en extremo ineficaz y permite absorber todos los días entre 0.5-5.0 µg de cobalamina. Su molécula se une al IF y normalmente una parte considerable de la cobalamina biliar se reabsorbe al mismo tiempo que la porción derivada de las células intestinales esfaceladas. Gracias a la gran cantidad de cobalamina que se desplaza en la circulación enterohepática, su deficiencia aparece con más rapidez en las personas con una absorción deficiente de cobalamina que en los vegetarianos, en quienes la reabsorción biliar del compuesto se encuentra intacta.

FOLATO: El ácido fólico (pteroilglutámico) es una sustancia amarilla, cristalina e hidrosoluble. Es el compuesto original de una gran familia de compuestos naturales de folato que difieren de éste en tres aspectos:

- 1) se reducen parcial o completamente a derivados de dihidrofolato (DHF) o tetrahidrofolato (THF)
- 2) por lo general contienen una sola unidad de carbono
- 3) 70-90% de los folatos naturales corresponde a poliglutamatos de folato.

La mayor parte de los alimentos contiene algo de folato. Sin embargo, los que poseen mayores concentraciones son el hígado, la levadura, la espinaca, otros vegetales verdes y los granos (> 100 µg/100 g). El contenido total de folato de la alimentación occidental promedio es de unos 250 µg/ día, pero la cantidad varía con el tipo de alimento que se consume y el método de cocción. El folato se destruye con facilidad por el calentamiento, en especial con agua abundante. El folato total del organismo en el adulto se aproxima a 10 mg y el hígado es el órgano que contiene la reserva más abundante. Las necesidades diarias de folato en el adulto son cercanas a 100 µg, de manera que las reservas bastan sólo para 3-4 meses en los adultos sanos antes de que sobrevenga una deficiencia rápida y grave. Los folatos se absorben con rapidez en la porción superior del intestino delgado. La absorción de poliglutamatos de folato es menos eficaz que la de monoglutamatos; en promedio se absorbe cerca del 50% del folato de los alimentos. Todos los días entran a la bilis alrededor de 60-90 µg de folato, que se excretan hacia el intestino delgado. La eliminación de este folato, junto con el de las células intestinales esfaceladas, acelera la rapidez con la cual sobreviene deficiencia de folato en los trastornos que se acompañan de una absorción deficiente.

El folato se moviliza en el plasma; alrededor de un tercio se une con debilidad a la albúmina y dos tercios se encuentran libres. En los líquidos corporales (plasma, líquido cefalorraquídeo, leche, bilis), casi todo el folato consta de 5-MTHF en forma de monoglutamato. Intervienen tres tipos de proteínas fijadoras de folato. El elemento principal de transporte del folato plasmático (5-MTHF) a las células es el transportador de folato reducido (RFC, SLC19A1). Dos receptores de folato, FR2 y FR3, dentro de la membrana celular, fijados por el elemento de anclaje glucosil fosfatidilinositol, desplazan el folato al interior de la célula por medio de endocitosis mediada por los receptores. La tercera proteína, PCFT, transporta el folato en un entorno con pH bajo desde la vesícula al citoplasma celular. El transportador de folato reducido también media la captación de metotrexato por las células

BASES BIOQUIMICAS DE LA ANEMIA MEGALOBLASTICA

El rasgo común de todas las anemias megaloblásticas es un defecto en la síntesis de DNA que altera con rapidez a las células que se dividen en la médula ósea. Todos los trastornos que provocan cambios megaloblásticos tienen en común una disparidad en la velocidad con que se sintetiza o dispone de los cuatro precursores inmediatos del DNA la replicación de DNA a partir de múltiples orígenes en el cromosoma es más lenta de lo normal durante la mitosis, no se produce la unión normal con los replicones incompletos y como resultado hay roturas del DNA monocatenario. Otra teoría que explica la anemia megaloblástica en la deficiencia de cobalamina o folato es la incorporación errónea de uracilo en el DNA por la acumulación de trifosfato de desoxiuridina

CUADRO CLINICO

Muchos pacientes asintomáticos se detectan al encontrar un volumen corpuscular medio (MCV, mean corpuscular volume) elevado en la biometría hemática sistemática. Las principales manifestaciones clínicas en los casos más graves son las de la anemia. La anorexia suele ser notable y puede haber pérdida de peso, diarrea o estreñimiento. La deficiencia de folato o cobalamina se acompaña de glositis, queilosis comisural, febrícula en los pacientes con anemia más pronunciada, ictericia (a expensas de la bilirrubina no conjugada) e hiperpigmentación reversible de la piel con melanina. La trombocitopenia puede causar equimosis que se agrava por deficiencia de vitamina C o el consumo de alcohol en los pacientes desnutridos. La anemia y el recuento leucocítico bajo predisponen a las infecciones, en particular de los aparatos respiratorio y urinario. En unos cuantos estudios se ha vinculado la deficiencia de cobalamina con una disminución de la función bactericida de fagocitos y osteoporosis, Pueden ser evidentes trastornos como atrofia del nervio óptico y síntomas cerebrales como demencia, depresión, manifestaciones psicóticas y deficiencias cognitivas. También puede haber anosmia y ageusia. En la MRI se puede identificar la degeneración " esponjosa" de la médula espinal. El paciente, por lo general del género masculino, manifiesta parestesias, debilidad muscular o dificultad para caminar y algunas veces demencia, trastornos psicóticos o visión defectuosa. Por lo regular se pierde la propiocepción y la sensación de vibración y hay positividad a los signos de Romberg y Lhermitte. La marcha puede ser atáxica con espasticidad (hiperreflexia). La disfunción nerviosa autonómica puede ocasionar hipotensión postural, impotencia e incontinencia. La deficiencia prolongada de cobalamina en la alimentación durante la infancia entorpece el desarrollo del encéfalo y provoca deficiencia intelectual. En los lactantes puede haber dificultades para la alimentación, letargo y coma. Se han descrito convulsiones y mioclono. Un problema clínico importante es el paciente no anémico con anomalías neurológicas o psiquiátricas y una concentración sérica de cobalamina reducida o en límites normales. En ellos se debe establecer si la deficiencia de cobalamina es significativa, por ejemplo con un frotis de sangre, pruebas para anemia perniciosa (PA, pernicious anemia) mediante concentraciones de la gastrina sérica y para anticuerpos contra IF o células parietales, además de medir el ácido metilmalónico (MMA, methylmalonic acid) sérico cuando es posible.

EFFECTOS GENERALES DE LAS DEFICIENCIAS DE COBALAMINA Y FOLATO EN LOS TEJIDOS

Superficies epiteliales : Después de la médula roja, los tejidos afectados con mayor frecuencia son las superficies epiteliales de la boca (con glositis), el estómago y el intestino delgado, así como las vías respiratorias y urinarias y el aparato genital femenino. Las células muestran macrocitosis, con un incremento del número de células multinucleadas y moribundas. Las deficiencias ocasionan anomalías en el frotis del cuello uterino.

Complicaciones durante el embarazo :También se dañan las gónadas y es común la infertilidad en varones y mujeres con deficiencia de folato o cobalamina. La deficiencia de folato en la madre es una causa de premadurez y la deficiencia de folato y cobalamina produce abortos recurrentes y defectos del tubo neural.

Defectos del tubo neural: La administración de complementos de ácido fólico al momento de la concepción y en las primeras 12 semanas del embarazo reduce casi 70% la frecuencia de defectos en el tubo neural (NTD, neural tube defects) (anencefalia, mielomeningocele, encefalocele y espina bífida) en el feto. La mayor parte de este efecto protector se obtiene con 0.4 mg/día de ácido fólico desde el momento de la fecundación. La frecuencia de labio y paladar hendidos también decrece con la administración profiláctica de ácido fólico. No hay una relación simple y clara entre la cantidad de folato en la madre y estas anomalías fetales, pero en general cuanto más bajo sea el folato materno mayor es el riesgo para el feto. Los NTD también se deben a los fármacos antifolato y los anticonvulsivos.

Enfermedades cardiovasculares: Los niños con homocistinuria profunda (concentración sang uínea > 100 $\mu\text{mol/L}$) por deficiencia de una de tres enzimas, metionina sintasa, MTHFR o cistationina sintasa sufren vasculopatías, es decir, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral o embolias pulmonares durante la adolescencia o al inicio de la vida adulta. Se ha observado que la concentración sérica menos elevada de homocisteína y fo lato, así como las mutaciones hereditarias homocigotas de MTHFR se acompañan de apoplejía, vasculopatía periférica y cardiopatía coronaria con trombosis venosa profunda.

Neoplasias malignas En algunos estudios se ha observado que el ácido fólico profiláctico durante el embarazo reduce la frecuencia ulterior de leucemia linfoblástica ag uda (ALL, acute lymphoblastic leukemia) durante la infancia. También se ha identificado una relación negativa significativa con el polimorfismo MTHFR C677T y las leucemias con translocaciones de leucemia de líneas celulares mixtas (MLL, mixed lineage leukemia), pero una relación positiva con hiperdiploidía en lactantes con ALL o leucemia mielode ag uda o ALL infantil. Se cree que el polimorfismo C677T induce el incremento de las reservas de timidina y una síntesis de DNA de "mejor calidad" al desviar los grupos con carbono uno hacia la síntesis de timidina y purina. Este fenómeno explica la relación observada con un menor riesgo de padecer cáncer colorrectal. La mayor parte de los estudios indica que el ácido fólico profiláctico también protege contra los adenomas de colon. Otros tumores, como linfomas foliculares, cáncer de mama y cáncer gástrico, se han vinculado con polimorfismos de folato o las concentraciones de éste. En un metaanálisis de 50 000 personas que recibieron 0.5-40 mg de ácido fólico al día o placebo, para evitar adenoma cardiovascular o colónico, se advirtió que el ácido fólico como complemento no aumentaba o reducía en grado significativo la incidencia global de cáncer o de cualquier neoplasia topoespecífica durante el tratamiento promedio, ponderado y programado de 5. 7 años. Ante el hecho de que el ácido fólico podría servir de "elemento nutricio" de tumores, tal vez es mejor no administrarlo en personas con tumores establecidos, salvo que exista anemia megaloblástica grave por deficiencia de folato.

DATOS HEMATOLOGICOS

SANGRE PERIFERICA: La característica principal es la presencia de macrocitos ovalados, en general con anisocitosis considerable y poiquilocitosis (fig . 95-2A). Por lo general, el MCV es > 100 fl, a menos que exista alg una causa de microcitosis (p. ej., deficiencia de hierro o rasgo talasémico). Alg unos neutrófilos son hipersegmentados (más de cinco

l6bulos nucleares). En ocasiones hay leucopenia por reducci6n de los granulocitos y linfocitos, si bien suele ser $> 1.5 \times 10^9 /L$; el recuento de plaquetas es moderadamente reducido, raras veces.

MEDULA OSEA: En el paciente con anemia grave, la m6dula es hiper celular con acumulaci6n de c6lulas primitivas a causa de la muerte selectiva por apoptosis de las formas m6s maduras. El n6cleo del eritroblasto conserva su aspecto primitivo pese a la maduraci6n y hemoglobinizaci6n del citoplasma. Las c6lulas son m6s grandes que los normoblastos y en ocasiones aparece un mayor n6mero de c6lulas con n6cleos lobulados exc6ntricos o fragmentos nucleares, Se han utilizado los t6rminos intermedio, leve e incipiente. El t6rmino megaloblastoide no significa levemente megalobl6stico; se utiliza para describir a las c6lulas con n6cleos de aspecto inmaduro y hemoglobinizaci6n defectuosa que por lo general se observan en la mielodisplasia.

HEMATOPOYESIS INEFICAZ: Se acompa1a de acumulaci6n de bilirrubina no conjugada en el plasma por la muerte de los eritrocitos nucleados en la m6dula (eritropoyesis ineficaz). Otros datos son incremento del urobilin6geno urinario, haptoglobinas reducidas y hemosiderina urinaria positiva, as6 como aumento de la concentraci6n de lactato deshidrogenasa.

CUADRO 95-3 Causas de deficiencias de cobalamina de suficiente gravedad para producir anemia megalobl6stica

NUTRICIONALES	VEGANOS
Absorci6n deficiente	Anemia perniciosa
Causas g6stricas	Agenesia cong6nita de factor intr6nseco o alteraci6n funcional Gastrectom6a total o parcial
Causas intestinales	S6ndrome de asa intestinal con estancamiento: diverticulosis yeyunal, f6stula ileoc6lica, asa ciega anatómica, estenosis intestinal, etc. Ablaci6n ileal y enfermedad de Crohn Absorci6n deficiente selectiva con proteinuria Espr6e tropical Deficiencia de transcobalamina II Infecci6n por tenia del pescado

CUADRO 95-4 Los trastornos siguientes se acompañan de absorción deficiente de cobalamina pero no de suficiente gravedad o duración para causar anemia megaloblástica

Causas gástricas

Gastritis atrófica simple (absorción deficiente de cobalamina de los alimentos)

Síndrome de Zollinger-Ellison

Derivación gástrica o procedimiento bariátrico

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Causas intestinales

Enteropatía por gluten

Pancreatitis grave

Infección por VIH

Radioterapia

Enfermedad de injerto contra hospedador

Deficiencias de cobalamina, folato, proteína γ riboflavina? γ ácido nicotínico?

Tratamiento con colquicina, paraaminosalicilato, neomicina, cloruro de potasio de liberación lenta, anticonvulsivos, γ metformina?,* fármacos citotóxicos

Alcohol

CUADRO 95-5 Causas de deficiencia de folato

Alimenticias^a

Sobre todo en ancianos, lactantes, indigentes, alcohólicos, inválidos crónicos y personas con trastornos psiquiátricos; en ocasiones acompaña al escorbuto o *kwashiorkor*

Absorción deficiente

Causas principales de deficiencia

Esprúe tropical, enteropatía por gluten en niños y adultos y acompañada de dermatitis herpetiforme, absorción deficiente específica de folato, megaloblastosis intestinal por deficiencia grave de cobalamina o folato

Causas menores de deficiencia

Ablación yeyunal considerable, enfermedad de Crohn, gastrectomía parcial, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de Whipple, esclerodermia, amiloide, enteropatía diabética, infección bacteriana generalizada, linfoma y sulfasalazina

Aprovechamiento o pérdida excesivos

Fisiológica

Embarazo y lactancia, premadurez

Patológica

Enfermedades hematológicas: anemias hemolíticas crónicas, drepanocitosis, talasemia mayor, mielofibrosis

Neoplasias malignas: carcinoma, linfoma, leucemia, mieloma

Enfermedades inflamatorias: tuberculosis, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis exfoliativa, paludismo

Enfermedades metabólicas: homocistinuria

Eliminación urinaria excesiva: insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía activa

Hemodiálisis, diálisis peritoneal

Fármacos antifolato^b

Anticonvulsivos (difenilhidantoinato, primidona, barbitúricos), sulfasalazina

Nitrofurantoina, tetraciclinas, antifúngicos (menos documentados)

Causas mixtas

Hepatopatías, alcoholismo, unidades de cuidados intensivos

TRATAMIENTO

Por lo general es posible identificar cuál deficiencia vitamínica es la que causa la anemia, folato o cobalamina, y administrar sólo la vitamina apropiada. Pese a ello, en los pacientes que ingresan en estado grave, puede ser necesario administrar dosis altas de ambas vitaminas una vez que se obtienen muestras de sangre para medir la cantidad de cobalamina y folato y luego de realizar una biopsia de médula ósea (si se consideró necesaria). Por lo general, la transfusión es innecesaria e inconveniente. Cuando es indispensable se administran uno o dos paquetes eritrocíticos, con lentitud, con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardiaca en caso necesario. Se recomienda la administración de complementos de potasio para evitar el riesgo de hipopotasemia, pero en realidad no es necesario. Una a dos semanas después de iniciar el tratamiento es posible un aumento de las plaquetas. Cuando éstas se elevan $>800 \times 10^9$ /L se administra tratamiento antiplaquetario, como ácido acetilsalicílico.

DEFICIENCIA DE FOLATO

Una dosis diaria de 5-15 mg de ácido fólico VO es satisfactoria, puesto que se absorbe suficiente folato incluso en los pacientes con muy mala absorción. La duración del tratamiento depende de la enfermedad subyacente, pero es casi siempre de cuatro meses, cuando ya se han eliminado los eritrocitos con deficiencia de folato y se han sustituido por poblaciones nuevas con abundante folato.