



Macrocitosis y anemias macrocíticas

A. Batlle, C. Montes Gaisán, S. González de Villambrosia y A. Insunza

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.
Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander. España.

Palabras Clave:

- Macrocitosis
- Anemia megaloblástica
- Vitamina B₁₂
- Ácido fólico
- Anemia perniciosa

Keywords:

- Macrocytosis
- Megaloblastic anemia
- Vitamin B₁₂
- Folic acid
- Pernicious anemia

Resumen

La macrocitosis y las anemias macrocíticas constituyen un problema asistencial frecuente. Las principales causas de macrocitosis pueden agruparse en dos grandes grupos: las anemias megaloblásticas, producidas por un defecto en la síntesis de ADN, siendo las causas más frecuentes los déficits adquiridos de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico y algunos fármacos, y las no megaloblásticas. Las causas más frecuentes de estas últimas son el consumo de alcohol, la hepatopatía, la reticulocitosis y el hipotiroidismo. Una historia clínica pormenorizada, junto con un estudio morfológico de la sangre periférica y un recuento de reticulocitos son esenciales para una orientación de los pacientes con macrocitosis. Basándose en la sospecha diagnóstica se requerirá la realización de otras pruebas confirmatorias. El tratamiento de las anemias macrocíticas incluye tres aspectos: el tratamiento etiológico, el tratamiento de soporte, que incluye fundamentalmente las transfusiones, y el tratamiento sustitutivo en caso de que exista un déficit.

Abstract

Macrocytosis and macrocytic anemias

Macrocytosis and macrocytic anemias, defined as anemias with a mean corpuscular volume greater than 100 fl, are common problems. There are two major groups of macrocytosis: the megaloblastic anemias, disorders of DNA synthesis of the erythrocyte precursors, being the most frequent causes a vitamin B₁₂ and/or folic acid deficiencies and certain drugs, and the non-megaloblastic ones. The most common etiologies of these are alcoholism, hypothyroidism, reticulocytosis, ethanol abuse, liver disease, as well as exposure to some medications. A detailed clinical history together with a peripheral smear and a reticulocyte count are essential tools for delineating the underlying cause of the macrocytosis. Based on the suspected etiology additional confirmatory tests will be required. Treatment of macrocytosis and or macrocytic anemia involves three aspects: the etiologic treatment, a supportive treatment that is essentially based on transfusions, and a substitute treatment when required.

Definición

La macrocitosis, definida por un volumen corpuscular medio (VCM) de los hematíes mayor de 100 femtolitros (fl) en adultos, se detecta en aproximadamente el 2-6% de la población, especialmente en ancianos.

Los valores del VCM varían a lo largo del desarrollo. Los recién nacidos prematuros de menos de 25 semanas tienen un VCM de 119 ± 7 fl. Los hematíes de cordón umbilical de los recién nacidos a término tienen un VCM de 106 ± 4 fl. Después, el VCM va disminuyendo, alcanzando 77 fl a los 6 meses, para posteriormente ir aumentando hasta alcanzar los

TABLA 1

Etiología de macrocitosis y anemias macrocíticas

Etiología de macrocitosis y anemias no megaloblásticas

- Error analítico
- Hepatopatía (alteración funcional de los depósitos hepáticos de B₁₂ y ácido fólico)
- Alcohol (varios mecanismos, incluido mecanismo directo)
- Hipotiroidismo y mixedema
- Enfermedades hematológicas: leucemia aguda, mieloma múltiple (mecanismo de competencia), SMD, aplasia medular (ocasional)
- Reticulocitosis (fundamentalmente secundarias a procesos hemolíticos o a sangrados)
- Determinados fármacos (imatinib y sutinib)

Etiología de macrocitosis y anemias megaloblásticas

- Trastornos congénitos de la síntesis de ADN
 - Oroticoaciduria
 - Síndrome de Lesch-Nyhan (trastorno recesivo ligada al cromosoma X; ausencia de la hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa, enzima requerida para el metabolismo de las purinas)
 - Anemia diseritropoyética sensible a vitamina B₆
- Trastornos adquiridos de la síntesis de ADN
 - Fármacos que inhiben la síntesis de pirimidinas (5-fluoracilo, zidovudina)
 - Fármacos que inhiben la síntesis de purinas (6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, aciclovir)
 - Fármacos que inhiben la ribonucleótido reductasa (hidroxiurea, citarabina)
- Deficiencia de vitamina B₁₂
 - Aporte insuficiente
 - Vegetarianos estrictos
 - Malabsorción
 - Gástrica
 - Anemia perniciosa infantil I (déficit congénito de FI)
 - Anemia perniciosa adquirida (autoinmune)
 - Gastrectomía parcial o total
 - Gastritis por *Helicobacter pylori*
 - Intestinal
 - Anemia perniciosa infantil II (enfermedad de Imerslund-Gräsbeck: trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en alguno de los genes que codifican para la cubilina o el amnionless, proteínas que forman parte del receptor intestinal del complejo factor vitamina B₁₂-FI)
 - Síndrome de asa ciega (diverticulosis yeyunal, fistula, cirugía)
 - Reacciones de íleon terminal o ileítis (enfermedad de Crohn)
 - Síndromes malabsortivos generales
 - Parasitosis (botriocéfalo)
 - Insuficiencia pancreática exocrina
 - Esprúe tropical crónico
 - Hemodiálisis
 - Fármacos (metformina, carbamazepina, ácido valproico)
 - Utilización defectuosa
 - Déficit congénito de transcobalamina II
 - Síndromes mieloproliferativos crónicos (aumento de transcobalamina I y III)
 - Homocisteinuria y metalimalonuria congénitas
 - Exposición a óxido nítrico (inactivación de la cobalamina)
- Déficit de ácido fólico
 - Aporte insuficiente
 - Malnutrición. Dietas especiales
 - Hábito enólico
 - Hábito tabáquico (disminución en relación con exposición a ácido cianhídrico)
 - Aumento fisiológico de las necesidades: periodo de crecimiento, prematuros, embarazo
 - Aumento patológico de las necesidades: estados hemolíticos crónicos; síndromes mieloproliferativos; neoplasias; dermatitis exfoliativas
 - Malabsorción
 - Síndrome de intestino delgado (esprúe tropical -adultos-; enfermedad celiaca -en niños-; enfermedad de Crohn; gastrectomía parcial; linfoma; avitaminosis C)
 - Hipotiroidismo
 - Hábito enólico
 - Exposición a fármacos (anticonvulsivantes, algunos anticonceptivos)
 - Utilización defectuosa
 - Tratamiento con fármacos (algunos citostáticos y antibióticos)
 - Carencia de vitamina B₁₂
 - Hepatopatías crónicas
 - Avitaminosis C
 - Intoxicación alcohólica

FI: factor intrínseco; SMD: síndrome mielodisplásico.

valores del adulto a los 18 años. Por ello, entre 6 meses y 12 años el límite para la macrocitosis es de 90 fl^{1,2}.

Las causas de macrocitosis (tabla 1) se pueden dividir en dos grandes grupos: las megaloblásticas, debidas a un defecto en la síntesis de ADN, generalmente producidas por un déficit de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico o por exposición a fármacos, y las no megaloblásticas, relacionadas sobre todo con la hepatopatía, el consumo de alcohol, el hipotiroidismo y la reticulocitosis³⁻⁵.

Etiología y patogenia de las anemias macrocíticas

Anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂

Fuente y metabolismo

Los principales aspectos nutricionales y metabólicos aparecen reflejados en la tabla 2. La vitamina B₁₂ se libera de los alimentos en el estómago por medio de la pepsina y del ácido, tras lo cual se liga a las proteínas R. Las proteasas pancreáticas la separan de dichas proteínas en el duodeno, tras lo cual se une al factor intrínseco (FI), una glucoproteína sintetizada en las células parietales gástricas. El complejo vitamina B₁₂-FI se une a unos receptores localizados en la mucosa del íleon terminal y, por un proceso de endocitosis, se internaliza en la célula intestinal. Una vez en el torrente sanguíneo, la vitamina B₁₂ se une a la proteína transcobalamina II (TC II), que la transporta hasta los tejidos. También se une a la transcobalamina I y III, producidas por los neutrófilos y cuyos niveles se elevan en los síndromes mieloproliferativos que fijan la vitamina pero no la transportan.

Causas de déficit de vitamina B₁₂

Las principales se recogen en la tabla 1. Con excepción de los vegetarianos estrictos, el déficit nutricional es raro, y la mayoría de los casos se deben a un problema de absorción.

TABLA 2

Aspectos nutricionales, diagnósticos y terapéuticos de la vitamina B₁₂ y ácido fólico

Aspectos nutricionales		
	Vitamina B ₁₂	Ácido fólico
Requerimientos diarios mínimos	1-2 µg	50-100 µg
Aporte diario dieta normal	5-30 µg	500-1.000 µg
Principal fuente	Carnes. Poca influencia del calor	Vegetales verdes, frutas, hígado y riñón. Se destruye con el calor
Depósitos corporales	2-4 mg (reserva de 2-4 años)	5-15 mg (reserva de 3 meses)
Niveles séricos normalidad	200-1.000 pg/ml	5-20 ng/ml
Niveles intraeritrocitaria		60-700 ng/ml
Lugar de absorción	Íleon	Duodeno y yeyuno
Aspectos metabólicos		
	Cofactor de varias reacciones enzimáticas del metabolismo del ácido fólico	La forma reducida (tetrahidrofolato) actúa como coenzima activa de diversas reacciones metabólicas:
	Transformación de metilmalonil CoA en succinil CoA	Catabolismo de la histidina
		Síntesis de timidilato a partir de deoxiuridilato (como consecuencia del déficit, se produce un defecto en la síntesis de timidilato y, por tanto, de ADN en los precursores hematopoyéticos)
		Metilación de la homocisteína a metionina (dependiente de la vitamina B ₁₂)
Determinaciones diagnósticas		
Niveles séricos B ₁₂	Bajos	Normales (o ligeramente bajos)
Niveles séricos ácido fólico	Normales (o ligeramente altos)	Bajos o normales
Niveles intraeritrocitarios ácido fólico	Normales (o ligeramente bajos)	Bajos
Niveles en suero u orina de ácido metilmalónico	Altos	Normales
Niveles séricos de homocisteína	Altos	Altos
Niveles séricos de holotranscobalamina II	Bajos	
Tratamiento sustitutivo del déficit		
Formas terapéuticas	Cianocobalamina	Ácido fólico
Dosis en caso de déficit	1.000 µg/día intramusculares durante 7 días seguido de 1.000 µg/semana durante 3 semanas (6 semanas si existen complicaciones neurológicas); posteriormente mantenimiento 1.000 µg/1-2 meses	5 mg/día por vía oral durante al menos 3 meses. Si no hay respuesta óptima 1 mg/día parenteral En inhibidores de ácido fólico

Déficit de factor intrínseco. Es la causa más frecuente. Se produce en la anemia perniciosa, en la rara deficiencia hereditaria del FI⁶, por tratamiento con inhibidores de la bomba de protones⁷, en pacientes con infección por el *Helicobacter pylori*⁸, o en pacientes sometidos a gastrectomía extensa. Estos pacientes también carecen de la pepsina y el ácido necesarios para extraer la vitamina B₁₂ de los alimentos.

La anemia perniciosa o anemia de Addison-Biermer es un trastorno autoinmune que da lugar a una inflamación crónica de la mucosa gástrica que conduce a su atrofia, y a una disminución de la secreción de ácido y FI. Es la anemia megaloblástica más frecuente en la población mayor de 65 años. Aunque es más frecuente en el norte de Europa, puede presentarse en cualquier localización. Es más frecuente en mujeres, se han comunicado casos en familiares de primera generación², y se asocia a otros trastornos autoinmunes como tiroiditis autoinmune, enfermedad de Addison, diabetes o vitiligo⁹.

Otros problemas en la absorción. Una causa frecuente son los síndromes de intestino delgado, especialmente los síndromes de asa ciega. En estos casos, el sobrecrecimiento bacteriano provoca un incremento del consumo de la vitamina B₁₂ antes de su absorción. Algo similar ocurre en la parasitosis por *Diphyllobothrium*.

Otras causas son la insuficiencia pancreática exocrina, la afectación del íleon terminal por la enfermedad de Crohn,

los síndromes malabsortivos generales y el síndrome de Imerslund-Gräsbeck⁶.

Problemas del metabolismo. El bloqueo en el metabolismo de la vitamina B₁₂, por ejemplo, por exposición a óxido nítrico, es también una causa de déficit. Estos pacientes pueden tener niveles normales de vitamina B₁₂ y desarrollar las manifestaciones típicas del déficit, siendo frecuente que sólo cursen con manifestaciones neurológicas, lo que dificulta el diagnóstico.

Otros trastornos menos frecuentes son el síndrome de Lesch-Nyhan, la metilmalonuria congénita, la homocistinuria o el déficit de TC II, que también cursa con niveles normales.

Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico

Fuente y metabolismo

En la tabla 2 se recogen los principales aspectos nutricionales y metabólicos del ácido fólico. Se encuentra en los alimentos en forma de poliglutamatos. En el intestino delgado, mediante hidrólisis, favorecida por la vitamina C y enlentecida por el alcohol, se convierten en monoglutamatos para poder ser absorbidos. En la célula intestinal, los monoglutamatos,

por medio de la enzima dihidrofolato reductasa, son transformados a metiltetrahidrofolato, la forma circulante en el plasma^{2,4}.

Causas del déficit de ácido fólico

Se observa sobre todo en pacientes alcohólicos, en ancianos con problemas de malnutrición y en situaciones en las que aumentan los requerimientos como el embarazo, enfermedades cutáneas exfoliativas y anemias hemolíticas.

En pacientes fumadores se reducen los niveles de folato y vitamina B₁₂, en relación con el ácido cianhídrico.

Una causa importante es el tratamiento con fármacos que interfieren con el metabolismo del ácido fólico o actúan como competidores, como metotrexate, cotrimoxazol, pentamidina, pirimetamina, triamtereno o proguanil, que inhiben la dihidrofolato reductasa. Este efecto puede ser revertido con ácido folínico (formil-tetrahidrofolato), sin disminuir la eficacia del fármaco. También hay fármacos que interfieren con la absorción, como anticonvulsivantes como difenilhidantoína o fenobarbital, anticonceptivos orales o sulfasalazina.

Otras causas son los cuadros de malabsorción con afectación del intestino delgado, como el esprúe tropical, y la hemodilúsis.

Otras anemias megaloblásticas

La más frecuente es la debida a fármacos que interfieren en la síntesis de los ácidos nucleicos como hidroxiurea¹⁰, azatioprina¹¹, capecitabina¹² y cladribina. También muchos de los antirretrovirales utilizados para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como zidovudina, estavudina y lamivudina son una causa frecuente de macrocitosis, generalmente sin anemia¹³.

Macrocitosis y anemias macrocíticas no megaloblásticas

Error analítico

La macrocitosis espuria se debe a errores en los analizadores automáticos, por un exceso de anticoagulante¹⁴, por alteraciones osmóticas en muestras muy hiperglucémicas¹⁵, por aglutininas frías o calientes que provocan que los hematíes pasen por el analizador en grupos en lugar de individualmente^{16,17}, o por hiperleucocitosis que puede generar una interferencia por un incremento en la turbidez¹⁸.

Reticulocitosis

Los reticulocitos tienen un VCM de 103 a 126 fl. Un incremento de la su cifra, generalmente en el contexto de sangrado o hemolisis, dará lugar a una macrocitosis.

Síndromes mielodisplásicos

En ellos es muy frecuente la anemia macrocítica, generalmente acompañada de otras anomalías, aunque, en estadios incipientes, la macrocitosis puede ser la única manifestación.

Hipotiroidismo

No es infrecuente que se asocie a macrocitosis. Un 10% de los pacientes con tiroiditis autoinmune desarrollan anemia perniciososa. En otros casos se observa macrocitosis sin megaloblastosis, cuyo mecanismo no se conoce¹⁹.

Enfermedad hepática

La hepatopatía, tanto de origen alcohólico como de cualquier otro, se asocia con macrocitosis, sobre todo si hay cirrosis, si bien el mecanismo no es bien conocido. Se sabe que se produce un aumento de los lípidos de la membrana de los hematíes²⁰.

Consumo de alcohol

El 90% de los pacientes con un consumo diario igual o superior a 80 g presentan un VCM de 100 a 110 fl. Esto puede ser debido a megaloblastosis (por una nutrición deficiente, con folicopenia, o por interferencia del alcohol en la absorción de la vitamina B₁₂) o ser consecuencia de la hepatopatía. Sin embargo, en otros casos la causa no es del todo conocida. Diversos estudios postulan que se debe al acetaldehído, un metabolito del alcohol, que induce alteraciones en la membrana de los precursores eritroides y en la división celular, aumentando el volumen de las células en cultivo²¹.

Diagnóstico de las macrocitosis (con o sin anemia)

Ante un cuadro de macrocitosis confirmada en dos analíticas extraídas en distinto momento, se debe investigar la causa de la misma (fig. 1).

Anamnesis y exploración física

La evaluación debe iniciarse con una historia clínica pormenorizada, prestando atención a los hábitos tóxicos, la exposición a fármacos, el estado nutricional y los antecedentes personales.

En el déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico se produce un bloqueo en la síntesis de ADN que afecta a los tejidos con una regeneración rápida, como la médula ósea y las mucosas, que pueden sufrir cambios morfológicos difíciles de diferenciar de cambios debidos a neoplasias. Una manifestación característica es la glositis de Hunter, que consiste en ardor lingual, con una lengua enrojecida, lisa y brillante.

La anemia del déficit de vitamina B₁₂ es de comienzo insidioso y lento, lo que permite una adaptación orgánica y que las manifestaciones de la anemia, como palpitaciones, debilidad, cansancio o disnea puedan no aparecer hasta que la anemia es muy intensa. Es frecuente una discreta ictericia, consecuencia de la eritropoyesis ineficaz.

La neuropatía periférica y la degeneración subaguda combinada son las dos formas de afectación neurológica típicas del déficit de vitamina B₁₂. Es frecuente que la sensibilidad posicional y vibratoria sea la más precozmente afectada. Pueden aparecer parestesias como consecuencia de la neuro-

patía periférica, trastornos de la marcha y enfermedad de Romberg por la desmielinización de los cordones posteriores, y espasticidad e hiperreflexia por la desmielinización de los cordones laterales. Con menos frecuencia se observa demencia. Hasta un 45% de los pacientes pueden presentar anomalías neurológicas muy sutiles, con una exploración neurológica normal. La sintomatología neurológica es muy infrecuente sin anemia^{2,4}.

Aunque el déficit de ácido fólico no produce alteraciones neurológicas, en mujeres embarazadas puede ocasionar defectos del tubo neural del feto.

Los pacientes con anemia macrocítica por reticulocitosis, debida a sangrado o hemolisis aguda, suelen presentar sintomatología anémica florida, por falta de tiempo para los mecanismos compensatorios.

En el hipotiroidismo y las hepatopatías son frecuentes las manifestaciones del proceso de base.

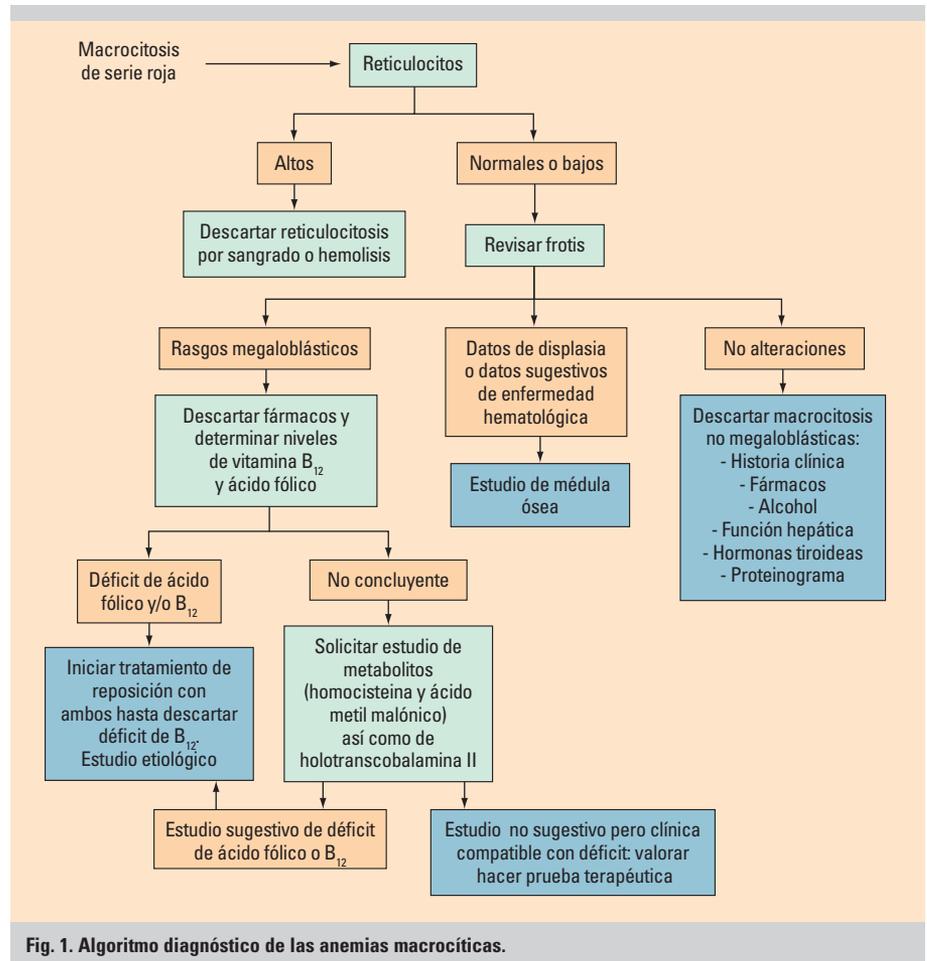


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de las anemias macrocíticas.

Pruebas complementarias esenciales

Hemograma

Los pacientes con anemia megaloblástica pueden presentar una anemia muy intensa, de hasta 3 g/dl de hemoglobina. El VCM está incrementado en los déficits puros, con valores generalmente superiores a los 120 fl, pero puede ser normal si el déficit coexiste con ferropenia, rasgo talasémico o enfermedades crónicas. Por otro lado, la presencia de leucopenia y/o trombopenia leve-moderada es frecuente por la hematopoyesis ineficaz.

Estudio morfológico de extensión de sangre periférica

Resulta de gran utilidad. En la anemia megaloblástica se observa anisocitosis con presencia de macrocitos ovales normocrómicos, esquistocitos, dacriocitos y poiquilocitos. También es típica la *hipersegmentación de los granulocitos* (cinco lóbulos nucleares en el 5% o más de los neutrófilos, o seis o más lóbulos en el 1% o más). Su ausencia cuestiona el diagnóstico, y su presencia hace sospecharlo (fig. 2). La trombopenia con anisocitosis plaquetaria también es frecuente.

Por el contrario, en macrocitosis no megaloblásticas los macrocitos son redondos y no hay hipersegmentación de los neutrófilos³.

En los síndromes mielodisplásicos se observan rasgos morfológicos característicos de displasia.

Índice reticulocitario

Un recuento absoluto menor de 100.000/ μ l excluye la reticulocitosis como causa de la macrocitosis. En la megaloblastosis la cifra puede estar normal o disminuida, y en los síndromes mielodisplásicos y anemias aplásicas está disminuida.

Perfil bioquímico

Permite valorar datos de hepatopatía y de hemolisis (aumento de LDH y bilirrubina indirecta y consumo de haptoglobinas). Pero en la anemia megaloblástica también hay datos de hemolisis (intramedular), generalmente leves.

Niveles de vitamina B₁₂

Existen distintos métodos, con distintos rangos de normalidad y variabilidad intertest. En muchos centros los métodos microbiológicos y radioisotópicos han sido sustituidos por un ensayo de luminiscencia basado en la unión competitiva CBLA, que tiene limitaciones en pacientes con anemia perniciosa, posiblemente por una interferencia de los anticuerpos anti-FI^{9,22}.

Un nivel en suero menor de 200 pg/ml (148 pmol/l) establece el diagnóstico de déficit de vitamina B₁₂ con una especificidad del 95-100%²³, siendo el nivel en la mayoría de los casos inferior a 100 pg/ml. Los pacientes con valores mayores de 300 pg/ml (221 pmol/l) sólo tienen una probabilidad del 1-5% de presentar déficit.

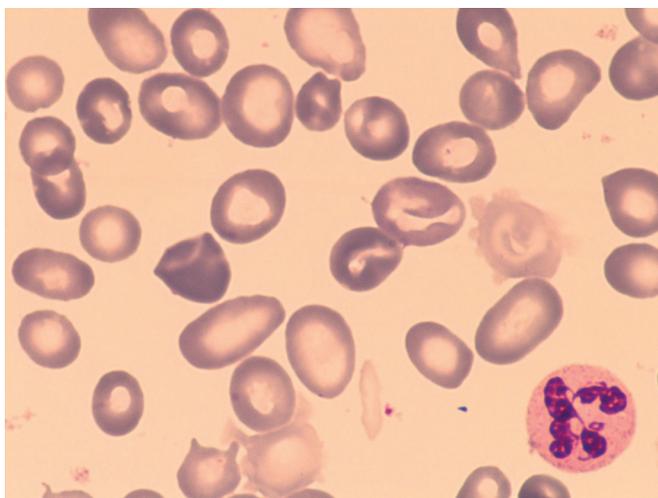


Fig. 2. Frotis de sangre periférica de paciente con anemia megaloblástica (May-Grünwald-Giemsa). Presencia de un neutrófilo hipersegmentado y de numerosos macrocitos ovalados. Imagen cedida por el Dr. Martín Sánchez.

Los valores en el límite de la normalidad, 200 a 300 pg/ml (148 a 221 pmol/l), pueden reflejar déficits reales de vitamina B₁₂, como ocurre en el déficit de TC II, la intoxicación por óxido nítrico o los síndromes mieloproliferativos, en los que los niveles no son eficientes al no ir unidos a la TC II.

También hay situaciones con niveles bajos pero sin déficit, como ocurre en el embarazo.

Niveles de ácido fólico sérico e intraeritrocitario

Los niveles séricos superiores a 4 ng/ml excluyen el déficit de ácido fólico y los inferiores a 2 ng/ml con el nivel de vitamina B₁₂ normal indican déficit. Pero los niveles séricos reflejan las variaciones a corto plazo y una sola comida rica en folatos puede normalizarlos. Por otro lado, situaciones como el embarazo, el alcoholismo, algunos fármacos anticonvulsivantes o unos días con un aporte insuficiente pueden dar lugar a unos niveles séricos bajos, a pesar de existir unos depósitos adecuados. En caso de sospecharse un déficit con niveles en el límite (3-5 ng/ml) o en caso de dudas, debe determinarse el ácido fólico intraeritrocitario³ que es más fiable, al reflejar los depósitos celulares y no estar sometido a la variabilidad a corto plazo por cambios en el aporte. Es discutible su utilización de forma rutinaria, ya que es más caro y no está exento de errores de interpretación²⁴.

Hormonas tiroideas

Sirven para descartar un hipotiroidismo.

Pruebas complementarias adicionales

Niveles séricos de homocisteína y niveles séricos o urinarios de ácido metilmalónico

Estos metabolitos son útiles cuando los niveles séricos de vitamina B₁₂ y ácido fólico no son concluyentes y en el embarazo, en el que puede haber niveles séricos bajos de vitamina B₁₂ sin déficit en los depósitos²⁵. Los niveles de estos metabolitos son más sensibles que los de vitamina B₁₂ y ácido fólico. En el déficit de vitamina B₁₂ se incrementan ambos²³,

y en el de ácido fólico sólo los de homocisteína, aunque si coexiste con insuficiencia renal también puede aumentar el metilmalónico²⁶. Los niveles vuelven a la normalidad con el tratamiento.

Sin embargo, la disponibilidad de los niveles de ácido metilmalónico es limitada, y la fluctuación natural en los niveles de estos metabolitos hace que sean poco fiables para monitorizar la respuesta al tratamiento. Además, la hiperhomocisteinemia congénita y la aciduria metilmalónica en ocasiones provocan falsos positivos, y los pacientes con hipovolemia pueden presentar niveles altos de ambos metabolitos.

Niveles séricos de holotranscobalamina II

Al reflejar la cantidad de cobalamina ligada a la TC II, es la prueba más específica y precoz para el déficit de la forma activa de la vitamina B₁₂. En síndromes mieloproliferativos, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, deficiencia congénita de TC II o hepatopatía, en que los niveles de vitamina B₁₂ pueden estar incrementados con la fracción biológicamente activa baja, constituye el mejor marcador sérico. Por ello, aunque todavía no está disponible en la mayoría de los centros, previsiblemente será incorporado a la rutina en poco tiempo²⁷.

Prueba de supresión de la deoxiuridina

Mide la captación de timidina añadida en cultivos de médula ósea. En el déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico, se produce un defecto de incorporación de deoxiuridina al ADN, y en su lugar se incorpora timidina. Esta prueba, no obstante, no suele estar disponible.

Estudio morfológico de médula ósea

En los pacientes con sospecha de anemia megaloblástica no se requiere el estudio medular para el diagnóstico, pero en ocasiones se hace ante dudas diagnósticas. Se observa un incremento de precursores eritroides con una imagen de "médula azul". Dichos precursores muestran gran tamaño y asincronía madurativa núcleo-citoplasma. Los núcleos presentan un retraso madurativo (cromatina poco condensada, finamente reticulada, en cúmulos) (fig. 3A). Otras manifestaciones típicas son las irregularidades nucleares, cariorrexis, anillos de Cabot, cuerpos de Jolly y punteado basófilo. De forma constante, se observan metamielocitos gigantes y megacariocitos grandes con cromatina laxa (fig. 3B).

Prueba de Schilling

Consiste en la administración de una pequeña cantidad de vitamina B₁₂ marcada con un radioisótopo por vía oral, precedida de la administración intramuscular de una dosis alta de vitamina B₁₂ sin marcar para saturar la TC) con lo que la vitamina B₁₂ absorbida se elimina directamente por vía urinaria. En un segundo paso se puede añadir FI. A pesar de su utilidad, los problemas de seguridad para el manejo del radioisótopo han hecho que esta prueba se haya retirado, sin que de momento se disponga de alternativa.

Estudio de autoanticuerpos

En la anemia perniciosa los anticuerpos anticélulas parietales están presentes en el 90% de los pacientes, pero son

poco específicos. Los anticuerpos anti-FI están en el suero y en el jugo gástrico en el 50-70% y en el 75% de los pacientes, respectivamente, y tienen una especificidad del 100%²⁸. Pueden ser de tipo I (bloqueadores) o, con menos frecuencia, de tipo II (precipitantes), e inactivan el complejo vitamina B₁₂-FI impidiendo su absorción. El 90-92% de los pacientes presentan además niveles elevados de gastrina sérica, niveles bajos de pepsinógeno I y una ratio de pepsinógeno I-II bajo. Estos tests son poco específicos, pero pueden ser de ayuda en casos sin anticuerpos frente al FI⁹.

En pacientes con anemia megaloblástica de naturaleza no aclarada debe realizarse un despistaje de enfermedad celíaca.

Pruebas de imagen del tubo digestivo

En pacientes con sospecha de anemia perniciosa debe realizarse una gastroscopia, que mostrará una gastritis atrófica. La biopsia revelará pérdida de las células parietales, infiltración de la lámina propia por linfocitos y metaplasia intestinal del epitelio, patrón conocido en la actualidad como gastritis autoinmune tipo A. Además, conviene realizar estudios periódicos del tracto digestivo, ya que el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico o colorrectal es 3 veces mayor y el de tumores carcinoides 13 veces mayor⁹.

En pacientes con déficit de ácido fólico también puede ser necesario un estudio gastroduodenal, e incluso una biopsia de yeyuno para descartar linfoma o amiloidosis.

Prueba de aliento

Es útil para la detección de la infección de *Helicobacter pilory*.

Proteinograma

Puede ser útil para descartar una banda monoclonal que pueda provocar aglutinación de los hematíes.

Prueba de Coombs

En pacientes con datos de hemólisis permite descartar una anemia hemolítica autoinmune.

Tratamiento de las anemias macrocíticas

Incluye tres aspectos: el tratamiento etiológico, el de soporte, que incluye las transfusiones, y el sustitutivo en caso de déficit.

Respecto al tratamiento de soporte de los pacientes con anemia megaloblástica, conviene recordar que la tolerancia suele ser buena, incluso en pacientes ancianos o con niveles de hemoglobina de hasta 5 g/dl. Pero si la anemia es más intensa o sintomática, o existe cardiopatía o isquemia asociada, puede ser necesario transfundir. Dicha transfusión debe hacerse con lentitud y asociando diuréticos.

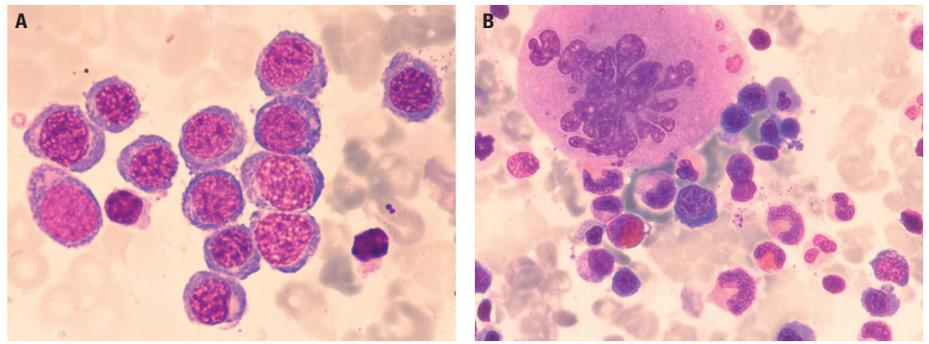


Fig. 3. A. Frotis de médula ósea de paciente con anemia megaloblástica (May-Grünwald-Giemsa). **Hiperplasia de serie eritroblástica, sobre todo en estadio basófilo, disociación madurativa núcleo-citoplasma y macrocitos.** **B.** Los elementos de las series gránulo y trombopoyética también presentan rasgos megaloblásticos: cayados y metamielocitos gigantes y megacariocito gigante hiperlobulado. Imágenes cedidas por el Dr. Martín Sánchez.

El tratamiento sustitutivo inicial de los pacientes con anemia megaloblástica, en tanto llegan los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico, debe incluir siempre ambos factores. *No debe administrarse sólo ácido fólico sin tener certeza de una ausencia de déficit de vitamina B₁₂, ya que esto puede precipitar las manifestaciones neurológicas, sin que esté clara la razón*²⁹.

Tratamiento sustitutivo del déficit de vitamina B₁₂

La dosis de vitamina B₁₂ debe ser de 1.000 µg en inyección intramuscular diaria durante 7-14 días, seguido de 1.000 µg semanales hasta que se corrija la anemia, finalizando con una dosis de 1.000 µg mensuales o bimensuales de mantenimiento, con monitorización de niveles. En casos menos graves puede ser suficiente el tratamiento diario durante siete días, seguido del semanal durante tres semanas y continuando con un mantenimiento basado en los niveles séricos.

Teniendo en cuenta que es un fármaco poco caro, sin efectos secundarios, y que el excedente se elimina por vía urinaria sin toxicidad, la reducción de dosis no se recomienda. Una excepción es la dosis de mantenimiento en niños con deficiencia hereditaria de FI o con enfermedad de Imerslund-Gräsbeck, en los que se pueden usar dosis de 1.000 µg semestrales, con monitorización de niveles, lo que supone una mejora en la calidad de vida⁶.

En las primeras 24-48 horas del inicio del tratamiento se produce una normalización de la bilirrubina, la LDH y la megaloblastosis medular. Generalmente a los 3-5 días se observa un aumento en la cifra de reticulocitos, sirviendo de control de la eficacia. A los 10 días, aproximadamente, comienzan a aumentar los niveles de hemoglobina, consiguiéndose una normalización en torno a las 8 semanas. La hipersegmentación de los neutrófilos desaparece a los 10-14 días. Las anomalías neurológicas no comienzan a mejorar hasta los 3 meses de tratamiento y, en general, la mayor recuperación se obtiene a los 6-12 meses^{9,28}.

En ocasiones, al inicio del tratamiento puede haber fiebre por hipermetabolismo, e hipopotasemia por consumo medu-

lar de potasio. Por ello, en pacientes muy anémicos conviene monitorizar los niveles de potasio y aportar suplementos.

Una alternativa a la vía intramuscular son las dosis elevadas (2.000 µg) por vía oral, lo que se basa en la existencia de un sistema de transporte menos eficiente pero independiente del FI. Aunque existen estudios que demuestran idénticas tasas de respuesta³⁰, dada la gran variabilidad en la absorción y que la forma oral requiere mayor adhesión, no es aconsejable utilizarla en las fases iniciales, pudiendo emplearse en el mantenimiento. Tampoco se recomiendan las formulaciones de liberación retardada³¹. No obstante, en pacientes con tratamiento anticoagulante, en los que la vía intramuscular está contraindicada, se podría utilizar la vía oral, monitorizando estrechamente los niveles séricos de vitamina B₁₂. En nuestro medio no se dispone de formulaciones orales con dosis altas.

En determinadas situaciones de riesgo se puede plantear la realización de un tratamiento profiláctico, como en los vegetarianos estrictos, las madres que sólo dan lactancia materna o los pacientes gastrectomizados. Con el óxido nítrico se recomienda determinar los niveles de cianocobalamina previos a la exposición y, en caso de déficit, corregirlo antes de la misma³². Los pacientes en tratamiento crónico con carbamazepina, ácido valproico o metformina parecen beneficiarse del mantenimiento con vitamina B₁₂^{33,34}.

Tratamiento sustitutivo del déficit de ácido fólico

Se emplean 1-5 mg/día de ácido fólico por vía oral hasta la recuperación hematológica, durante un mínimo de un mes, siendo lo habitual 4 meses. La dosis de 1 mg sería suficiente, pero no se dispone de preparados en nuestro país. En caso de malabsorción se ensaya la vía oral y, si no se obtiene respuesta óptima, se da tratamiento parenteral en dosis de 1 mg/día. En caso de exposición a antagonistas del ácido fólico, como el metotrexato, se administrará ácido fólico por vía oral o parenteral en dosis de 3-15 mg/día (con dosis altas de metotrexato pueden ser necesarias dosis mayores).

Si persiste la anemia tras dos meses deben descartarse otras enfermedades asociadas como hipotiroidismo, trastorno inflamatorio crónico o ferropenia.

En pacientes en los que no se pueda erradicar la causa de la deficiencia conviene monitorizar los niveles, e incluso puede ser necesaria una pauta de mantenimiento de por vida. También son necesarios los suplementos en estados de hiperconsumo como el embarazo en anemias hemolíticas.

Se ha propuesto realizar un tratamiento empírico con ácido fólico en poblaciones de riesgo ante la presencia de una macrocitosis. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que en pacientes con determinados polimorfismos de enzimas que intervienen en el metabolismo del ácido fólico el tratamiento puede incrementar el riesgo de desarrollar ciertos tumores^{35,36}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

- Christensen RD, Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE. The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital health care system. *J Perinatol.* 2008;28(1):24-8.
- Sanz M, Carreras E. **Manual práctico de hematología clínica. Capítulo 1.4.** 3ª ed; Barcelona: Escofet Zamora; 2008.
- Moraleda Jiménez JM, Corral M. **Hematología.** 2ª ed. Capítulos 1 y 3; Madrid: Medicina 2000; 1996.
- Sans Sabrafen J, editor. **Hematología clínica.** 5th ed. Barcelona: Elsevier; 2006.
- Hoffman R, Benz J, Shattil SJ, Fourrier D, Cohen HJ, Silberstein LE, et al, editors. **Hematology: basic principles and practice.** New York: Churchill Livingstone; 2008.
- Boina Abdallah A, Ogier de Baulny H, Kozyraki R, Passemard S, Fenetteau O, Lebon S, et al. How can cobalamin injections be spaced in long-term therapy for inborn errors of vitamin B(12) absorption? *Mol Genet Metab.* 2012;107(1-2):66-71
- ✓ Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(1):29-33.
- Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, Essawi TA. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B12 deficiency. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2(5):346-9.
- Annibale B, Lahner E, Fave GD. **Diagnosis and management of pernicious anemia.** *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;13(6):518-24.
- Engstrom KG, Lofvenberg E. Treatment of myeloproliferative disorders with hydroxyurea: effects on red blood cell geometry and deformability. *Blood.* 1998;91(10):3986-91.
- Woodson LC, Dunnette JH, Weinsilboum RM. Pharmacogenetics of human thiopurine methyltransferase: kidney-erythrocyte correlation and immunotitration studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982;222(1):174-81.
- Karvellas CJ, Sawyer M, Hamilton M, Mackey JR. Effect of capecitabine on mean corpuscular volume in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2004;27(4):364-8.
- ✓ Geene D, Sudre P, Anwar D, Goehring C, Saaidia A, Hirschel B. Causes of macrocytosis in HIV-infected patients not treated with zidovudine. *Swiss HIV Cohort Study.* *J Infect.* 2000;40(2):160-3.
- Hinchliffe RF, Bellamy GJ, Lilleyman JS. Use of the Technicon H1 hypochromia flag in detecting spurious macrocytosis induced by excessive K2-EDTA concentration. *Clin Lab Haematol.* 1992;14(3):268-9.
- Holt JT, DeWandler MJ, Arvan DA. Spurious elevation of the electronically determined mean corpuscular volume and hematocrit caused by hyperglycemia. *Am J Clin Pathol.* 1982;77(5):561-7.
- Bessman JD, Banks D. Spurious macrocytosis, a common clue to erythrocyte cold agglutinins. *Am J Clin Pathol.* 1980;74(6):797-800.
- Weiss GB, Bessman JD. Spurious automated red cell values in warm autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 1984;17(4):433-5.
- Francis DA, Francis JL, Roath OS. Improved assessment of haemoglobin and red cell indices in blood samples with high white cell counts. *Med Lab Sci.* 1985;42(3):285-6.
- Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. **A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia.** *Med Clin North Am.* 1992;76(3):581-97.
- ✓ Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, Koda M, Udagawa A, Kadowaki Y, et al. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med.* 2001;138(5):332-7.
- Latvala J, Parkkila S, Melkko J, Niemela O. Acetaldehyde adducts in blood and bone marrow of patients with ethanol-induced erythrocyte abnormalities. *Mol Med.* 2001;7(6):401-5.
- Carmel R, Agrawal YP. **Failures of cobalamin assays in pernicious anemia.** *N Engl J Med.* 2012 266:367(4):385-6.
- ✓ Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol.* 1990; 34(2):99-107.
- ✓ Galloway M, Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review. *J Clin Pathol.* 2003;56(12):924-6.
- Morkbak AL, Hvas AM, Milman N, Nexø E. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica.* 2007;92(12):1711-2.
- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994; 96(3):239-46.

27. ●● Heil SG, de Jonge R, de Rotte MC, van Wijnen M, Heiner-Fokkema RM, Kobold AC, et al. Screening for metabolic vitamin B12 deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multicentre study. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 2):184-9.
28. ● Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood.* 2008;112(6):2214-21.
29. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med.* 1997;337(20):1441-8.
30. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract.* 2006;23(3):279-85.
31. Solomon LR. Oral vitamin B12 therapy: a cautionary note. *Blood.* 2004;103(7):2863.
32. Doran M, Rassam SS, Jones LM, Underhill S. Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia. *BMJ.* 2004;328(7452):1364-5.
33. Bochynska A, Lipczynska-Lojkowska W, Gugala-Iwaniuk M, Lechowicz W, Restel M, Graban A, et al. The effect of vitamin B supplementation on homocysteine metabolism and clinical state of patients with chronic epilepsy treated with carbamazepine and valproic acid. *Seizure.* 2012;21(4):276-81.
34. Vidal-Alaball J, Butler CC. Reduced serum vitamin B-12 in patients taking metformin. *BMJ.* 2010;340:c2198.
35. Zhang L, Liu W, Hao Q, Bao L, Wang K. Folate intake and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms as predictive and prognostic biomarkers for ovarian cancer risk. *Int J Mol Sci.* 2012;13(4):4009-20.
36. Lee JE, Wei EK, Fuchs CS, Hunter DJ, Lee IM, Selhub J, et al. Plasma folate, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), and colorectal cancer risk in three large nested case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2012;23(4):537-45.