



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:

**“ANEMIA MEGALOBLÁSTICA”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico

**Autor:** Freire Montesdeoca, Juan Gabriel

**Tutora:** Dra. Naranjo Perugachi, Jeaneth del Carmen

Ambato – Ecuador

Septiembre 2016

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En mi calidad de Tutor del Trabajo de Investigación sobre el tema:

**“ANEMIA MEGALOBLÁSTICA”** de Juan Gabriel Freire Montesdeoca estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Junio del 2016

LA TUTORA

.....  
Dra. Naranjo Perugachi, Jeaneth del Carmen

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO**

Los criterios emitidos en el Trabajo de Investigación “**ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de grado.

Ambato, Junio del 2016

EL AUTOR

.....  
Freire Montesdeoca, Juan Gabriel

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Análisis Caso Clínico o parte de él un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi Análisis Caso Clínico con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de este caso clínico, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando ésta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Junio del 2016

EL AUTOR

.....  
Freire Montesdeoca, Juan Gabriel

## **APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR**

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe de Investigación, sobre el tema **“ANEMIA MEGALOBLÁSTICA”** de Freire Montesdeoca Juan Gabriel, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Septiembre del 2016

Para constancia firman

-----

**PRESIDENTE**

-----

**A 1er VOCAL**

-----

**2do VOCAL**

## **DEDICATORIA**

La concepción de este proyecto está dedicada a mis padres, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento pilares fundamentales en mi vida. Sin ellos, jamás hubiese podido conseguir lo que hasta ahora.

A mi hermana mayor Dra. Jessica Freire, su tenacidad y lucha insaciable ha hecho de ella el gran ejemplo a seguir y destacar, no solo para mí, sino para mis hermanos y familia en general.

También dedico este proyecto a mi novia, Mi Ángel, compañera inseparable de cada jornada. Ella representó gran esfuerzo y tesón en momentos de decline y cansancio. A ellos este proyecto, que sin ellos, no hubiese podido ser.

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar a Dios por haberme guiado por el camino de la felicidad hasta ahora; en segundo lugar a cada uno de los que son parte de mi familia a mi PADRE, mi MADRE, a mis hermanos; por siempre haberme dado su fuerza y apoyo incondicional que me han ayudado y llevado hasta donde estoy ahora.

A mis profesores a quienes les debo gran parte de mis conocimientos, gracias a su paciencia, enseñanza y finalmente un eterno agradecimiento a esta prestigiosa Universidad la cual abrió sus puertas a jóvenes como nosotros, preparándonos para un futuro competitivo y formándonos como personas de bien.

Por último a mis compañeros porque en esta armonía grupal lo hemos logrado y a mi Tutora del proyecto quién me ayudó en todo momento, Dra. Naranjo Perugachi Jeaneth del Carmen.

Freire Montesdeoca, Juan Gabriel

## ÍNDICE

PORTADA .....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR .....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO .....	iii
DERECHOS DE AUTOR .....	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR .....	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTO .....	vii
ÍNDICE.....	viii
RESUMEN .....	ix
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. OBJETIVOS.....	3
1. GENERAL.....	3
2. ESPECÍFICOS.....	3
III. DESARROLLO .....	4
1. Presentación del caso.....	4
2. Descripción de las fuentes de información.....	5
3. Estructuración del caso.....	6
4. Identificación de puntos críticos.....	10
5. Caracterización de las oportunidades de mejora .....	11
IV. ANÁLISIS DEL CASO .....	13
IV. CONCLUSIONES .....	15
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16
VI. ANEXOS.....	20



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE MEDICINA

**“ANEMIA MEGALOBLÁSTICA”**

**Autor:** Freire Montesdeoca, Juan Gabriel

**Tutora:** Naranjo Perugachi, Jeaneth, del Carmen

**Fecha:** Junio 2016

**RESUMEN**

La presente investigación tiene como finalidad determinar la causa de anemia megaloblástica, de la cual depende el tratamiento impulsando estudios que permitan generar evidencias científicas implicadas en el manejo del déficit de vitamina B12 y ácido fólico y la consecuente anemia megaloblástica.

Las causas más frecuentes de megaloblastosis son las alteraciones metabólicas de la vitamina B12 y de los folatos (factores de maduración). Éstos participan en el transporte de metilos, indispensables para la proliferación y división celular.

Para esto en el actual análisis, se presenta un caso clínico de un paciente masculino de 63 años de edad con antecedentes de Diabetes mellitus tipo 2 más Hipertensión arterial que acude al servicio de Emergencia del Hospital Docente Ambato por presentar hace tres semanas astenia generalizada con mareos, mas parestesias en miembros inferiores. Al examen físico palidez generalizada. Donde es ingresado y valorado con exámenes de laboratorio encontrándose: HGB: 5.7 g/dL HCT: 17.1% MCV: 125.4 fl, MCH 41.9 pg, MCHC: 33.4 g/Dl, PLT 87000 u/L. En la química sanguínea Urea: 58.6 mg/dL, GLUCOSA 350.6 mg/dL, CREATININA 1.40 mg/dL. Donde es valorado por Nefrología que deciden transfundir 3 paquetes globulares más tratamiento y ordenes de Hematología quienes deciden realizar exámenes complementarios cuantificación de Vitamina B12 + Ácido fólico y perfil de hierro encontrándose la FERRITINA 1753 mg/dL. Una vez estable el paciente se da el alta esperando exámenes y se decidirá punción de medula ósea, mas consulta externa para seguimiento.

No se logra establecer cambios de conducta con respecto a los factores de riesgo y progresión, de tal manera que el descuido, tanto del paciente, sus familiares, y el escaso seguimiento y control por parte de atención primaria, permiten que la enfermedad progrese.

Por tal caso el patrón de investigación debe ser adaptado a cada paciente, dando importancia a la presentación clínica. En la configuración de laboratorios con instalaciones limitadas, un ensayo terapéutico de vitamina B12 o ácido fólico es útil para determinar la específica vitamina deficiente en la anemia megaloblástica.

Durante el análisis podemos deducir que tanto los folatos como la vitamina B12 son componentes esenciales para el organismo humano, por lo que la carencia de estos nutrientes pueden causar no solo anemia, sino también alteraciones a nivel celular, que se ponen de manifiesto ante la gama de manifestaciones clínicas que presentan. A su vez, el déficit de los mismos, constituye un factor de riesgo para patologías cardiovasculares, oncológicas y en la mujer gestante provocar patologías neonatales.

Al final del mismo se exponen las oportunidades de mejora que, a criterio del autor, pueden ser importantes y recomendables para mejorar el manejo, y la protocolización de los individuos con este tipo de enfermedades.

**PALABRAS CLAVES:** ANEMIA\_MEGALOBLÁSTICA, VITAMINA\_B12, ACIDO\_FÓLICO

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO  
FACULTY OF HEALTH SCIENCES  
MEDICAL CAREER

**"MEGALOBLASTIC ANEMIA"**

**Author:** Freire Montesdeoca, Juan Gabriel

**Tutor:** Naranjo Perugachi, Jeaneth del Carmen

**Date:** June 2016

**SUMMARY**

This research aims to determine the cause of megaloblastic anemia, which depends on the treatment promoting studies to generate scientific evidence involved in the management of deficiency of vitamin B12 and folic acid and the resulting megaloblastic anemia.

The most common causes of metabolic disorders megaloblastosis are vitamin B12 and folate (maturation factors). These involved in the transport of methyl, essential for cell proliferation and division.

For this purpose in the current analysis, a clinical case of a male patient 63 years old with a history of Type 2 diabetes mellitus more hypertension patient attended the Emergency Teaching Hospital Ambato to present three weeks ago generalized fatigue with dizziness occurs , but paresthesia in lower limbs. On physical examination generalized paleness. Where it is entered and evaluated with laboratory tests meeting: HGB: 5.7 g / dL HCT: 17.1% MCV: 125.4 fl, MCH 41.9 pg, MCHC: 33.4 g / dl, PLT 87000 u / L. Urea in blood chemistry: 58.6 mg / dL, glucose 350.6 mg / dL, CREATININE 1.40 mg / dL. Where it is valued by deciding to transfuse Nephrology 3 packs Globular more treatment and Hematology orders who decide to perform additional tests quantification of Vitamin B12 + Folic acid and iron profile meeting ferritin 1753 mg / dL. A stable once the patient is discharged waiting for tests and bone marrow puncture, but for outpatient follow-up will be decided.

It is not possible to establish behavioral changes regarding risk factors and progression, so that the neglect of both the patient, family, and poor monitoring and control by primary care, allowing the disease to progress.

For this case the pattern of research should be tailored to each patient, giving importance to the clinical presentation. In laboratory settings with limited facilities, a therapeutic trial of vitamin B12 or folic acid is useful to determine the specific vitamin deficient megaloblastic anemia.

During the analysis we can infer that both folate and vitamin B12 are essential to the human body components, so the lack of these nutrients can cause not only anemia but also alterations at the cellular level, which will reveal to the range of clinical manifestations present. In turn, the deficit thereof, constitutes a risk factor for cardiovascular, oncological diseases and pregnant women cause neonatal pathologies.

At the end of the improvement opportunities, to the author, can be important and desirable to improve the management and the recording of individuals with these diseases are discussed.

**KEYWORDS:** MEGALOBLASTIC\_ANEMIA, VITAMIN\_B12, FOLIC\_ACID.

## I. INTRODUCCIÓN

La anemia megaloblástica constituye del 2% al 5%, según cifras mundiales, del total de las anemias. Siendo una entidad hematológica presenta manifestaciones sistémicas con patrón morfológico típico y que puede ser consecuencia de un amplio abanico de causas, sin embargo el 95% de las anemias megaloblástica se deben a una deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico o de ambas a la vez.

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.

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. (1)

La vitamina B12 es un cofactor para solo 2 enzimas: la metionina sintetasa y la L-metilmalonil-coenzima A mutasa. La anemia megaloblástica que se observa en ambas deficiencias se debe a la interacción entre el folato y la vitamina B12. La alteración de la sincronía entre la maduración del citoplasma y el núcleo conduce a la macrocitosis, núcleos inmaduros e hipersegmentación de los granulocitos en la sangre periférica. La hiper celularidad y la displasia de la médula ósea pueden inducir al diagnóstico equivocado de leucemia aguda. La eritropoyesis inefectiva provoca hemólisis intramedular y la liberación de deshidrogenasa láctica, cuadros que son similares a los de la anemia hemolítica microangiopática.

La vitamina B12 es necesaria para el desarrollo y la mielinización inicial del sistema nervioso central como así para el mantenimiento de su función normal. En la deficiencia de vitamina B12 se produce la desmielinización de los haces laterales cervical y tóraco

dorsal de la médula espinal, la desmielinización ocasional de los nervios craneanos y periféricos y la desmielinización de la sustancia blanca cerebral (por ej., “la enfermedad combinada de los sistemas” o, “la degeneración combinada subaguda”). (2)

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble necesaria para la síntesis del ADN, ARN y las proteínas. El déficit nutricional es la causa principal del déficit de ácido fólico. La baja ingesta de verduras verdes, el consumo de grandes cantidades de proteínas animales y/o el hecho de cocinar con mucha agua que destruye aproximadamente el 80 por ciento del ácido fólico. Los factores de riesgo para una mala alimentación son el bajo nivel socioeconómico, la alta ingesta de alcohol, las alteraciones alimentarias, las alteraciones intestinales y las adolescentes. (3)

El propósito del caso clínico es definir con exactitud las causas de la anemia megaloblástica, puesto que, la administración de vitamina B12 a pacientes con deficiencia de folatos puede corregir parcialmente las alteraciones megaloblástica, sin embargo, la administración de ácido fólico a pacientes con deficiencia de cobalamina induce mejoría hematológica, pero empeora el cuadro neurológico.

Es por eso que ante este inquietante panorama con importantes implicaciones médicas, sociales y económicas, se deba empezar a tomar en cuenta la importancia del diagnóstico, control de factores de riesgo y terapia educacional en varios ámbitos, con el afán de mejorar la perspectiva que se puede tener de dicha enfermedad.

La importancia es deducir que tanto los folatos como la vitamina B12 son componentes esenciales para el organismo humano, por lo que la carencia de estos nutrientes pueden causar no solo anemia, sino también alteraciones a nivel celular, que se ponen de manifiesto ante la gama de manifestaciones clínicas que presentan. A su vez, el déficit de los mismos, constituye un factor de riesgo para patologías cardiovasculares, oncológicas y en la mujer gestante provocar patologías neonatales.

## **II. OBJETIVOS**

### **1. GENERAL**

- Reconocer el diagnóstico y tratamiento aplicado a un paciente con diagnóstico de Anemia Megaloblástica y los estudios que permitan generar evidencias científicas implicadas en el manejo del déficit de vitamina B12 y ácido fólico.

### **2. ESPECÍFICOS**

- Cuantificar las variables epidemiológicas encontradas en el paciente con Anemia Megaloblástica.
- Identificar las causas predisponentes de Anemia Megaloblástica en el caso problema.
- Revisar actualizaciones divulgadas acerca del diagnóstico y tratamiento de la Anemia Megaloblástica.
- Concebir las posibles complicaciones en el paciente de estudio de caso clínico.

### III. DESARROLLO

#### 1. Presentación del caso

Paciente masculino de 63 años casado, ocupación agricultor. Afiliado al IESS, seguro campesino (beneficiario activo). Sin antecedentes familiares de importancia. Antecedentes personales de Diabetes mellitus tipo 2 más Hipertensión Arterial en controles periódicos.

Dentro de los hábitos tóxicos el paciente consumió licor semanalmente durante 20 años, y cigarrillos 2 unidades diarias durante 17 años. Además regular cuidado en la dieta basada en consumo de carbohidratos, lácteos y carnes (rojas y blancas) frutas y verduras.

Que ingresa al servicio de Emergencia por motivo de presentar hace tres semanas astenia generalizada sin causa aparente más disnea de pequeños esfuerzos y dolor lumbar con lo que ocasiona problemas en la deambulacion. Al examen físico se observa una palidez marcada en facies y mucosas, además dolor urente a la palpación en epigastrio. Se realiza exámenes de laboratorio que dan como resultado en la biometría una severa anemia con volumen corpuscular medio alto más plaquetopenia y linfocitos alterados. En la química sanguínea creatinina y sodio levemente altos, por lo que se interconsulta a Nefrología quienes deciden pasar 3 paquetes globulares y se comunica a Hematología para su respectiva valoración.

Es ingresado al servicio de Medicina Interna quienes diagnostican Anemia Megaloblástica y tratan con Ácido Fólico + complejo B, Omeprazol y medicación para sus enfermedades de base. Además solicitan exámenes de cuantificación de Ácido Fólico, Cianocobalamina y Ferritina para encontrar la causa de dicha enfermedad.

Posterior al tratamiento farmacológico se observó notoria mejoría clínica con disminución de la palidez y sin presencia de molestias epigastrálgicas por lo que es dado de alta a los tres días de hospitalización con tratamiento ambulatorio Ácido fólico + Vitamina B 12 por siete días con cita para consulta externa de Hematología. Paciente no acude a consulta externa del HPDA, pero acude al Hospital del IEES de Ambato en



dos meses con la misma sintomatología donde recibe el mismo tratamiento con notable mejora. Al momento paciente se encuentra en mejores condiciones.

Durante la entrevista y la investigación del caso se logró determinar varios motivos que intervinieron en las causales y determinantes del aumento de la enfermedad, que no asistía a controles periódicos en el centro de salud, ni controlaba sus enfermedades de base tanto es así que ingreso al servicio de Emergencia en pésimas condiciones, así como actualmente dentro de lo que corresponde a seguimiento del paciente y la oportunidad de valoración por especialidad en busca de ofertarle un tratamiento efectivo que le permita una mejor calidad de vida.

Asimismo se logró conseguir información relevante sobre las evaluaciones realizadas al paciente antes de exacerbarse la enfermedad.

## **2. Descripción de las fuentes de información**

La principal fuente de información de los datos obtenidos en este caso fue mediante la entrevista realizada con el paciente de nuestro caso clínico en la cual se recabo sobre toda la información posible acerca de su diagnóstico inicial, sus antecedentes, su conducta y adherencia al tratamiento y recomendaciones establecidas por el médico que lo controló, teniendo en cuenta cuales de estas fueron prioritarias y a cuales fue que el paciente tomo como importantes.

Así también, se tuvo accesos a su historia clínica lo que permitió identificar, en un limitado espacio de tiempo, la valoración multidisciplinario a la cual fue sometido con el fin de conseguir mejorar el tratamiento. En este punto se pudo evaluar los controles y consultas a las que asistió, asimismo se pudo observar y evaluar adecuadamente los exámenes de laboratorio, para tener una aproximación del estado en el cual nuestro individuo de estudio fue derivado a tratamiento especializado en el que actualmente se encuentra.

Además se recabo información sobre anemia megaloblástica por lo que se realizó una Revisión bibliográfica consultada de diferentes libros y revistas online y páginas web (Anexo 1).

### **3. Estructuración del caso**

Paciente masculino de 63 años de edad casado, nacido en Penipe y residente en Pícahuia – Tungurahua, de ocupación agricultor. Afiliado al IESS desde hace 22 años actualmente consta en el mismo como beneficiario activo. Vive en casa propia, la cual cuenta con todos los servicios básicos, en compañía de su esposa (57 años), su hija mayor (29 años) y su hijo menor (22 años), además de su nieto (3 años); el sostén económico del hogar es principalmente por parte del paciente y su esposa, además sus dos hijos colaboran con los mismos.

El paciente mantuvo una dieta general con escasas restricciones durante la mayoría de su vida. Consumió licor semanalmente desde los 20 años de edad hasta los 43 años, cuando decidió dejarlo por recomendación de su médico. Fumo alrededor de 1 a 2 unidades de tabaco diarias desde los 17 años de edad hasta alrededor de los 50, cuando decide abandonar dicho hábito.

Paciente sin antecedentes relevantes durante su niñez y adolescencia. Desde hace más o menos 9 años atrás es diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo 2 recibiendo Metformina 500mg VO QD más dieta para diabético obteniendo valores de glicemia dentro de parámetros normales. Hace dos meses presenta HTA recibiendo Amlodipino 10mg VO QD.

Paciente refiere y reconoce descuido en cuestión a los controles que se debió realizar, por cuestiones laborales y de horario, además de que no siempre se mantuvo bajo seguimiento médico.

Desde hace tres semanas antes de su ingreso presenta astenia generalizada con mareos, mas parestesias en miembros inferiores. Al examen físico se encuentra a paciente en regular estado nutricional, sin presencia de alteraciones a la evaluación neurológica y

como punto contribuyente se observó marcada palidez en piel y mucosas. A la palpación abdominal profunda se encontró dolor a nivel de epigastrio.

Realizan exámenes de laboratorio encontrándose: HGB: 5.7 g/dL HCT: 17.1% MCV: 125.4 fl, MCH 41.9 pg, MCHC: 33.4 g/Dl, PLT 87000 u/L. En la química sanguínea Urea: 58.6 mg/dL, GLUCOSA 350.6 mg/dL, CREATININA 1.40 mg/dL. (Anexo 2). Por lo que se decide administrar Lactato Ringer 300 ml a chorro, transfundir 3 paquetes globulares, Ácido Fólico 5 mg VO QD, Complejo B 1 ampolla IM QD, control de glicemias y comunicar al servicio de Hematología.

Posteriormente ingresa a Medicina Interna – Hematología con tratamiento de Solución Salina 1000cc c/8 horas, completar paquetes globulares, Omeprazol 40 mg IV QD Amlodipino 10 mg VO QD, Ácido Fólico 5 mg VO QD, Complejo B 1 ampolla IM QD, en espera de interconsulta a Endocrinología (pendiente medicación para su Diabetes tipo 2), control de glicemias, pendiente interconsulta a Nefrología. Además deciden realizar exámenes complementarios cuantificación: de Vitamina B12, Ácido fólico y perfil de Hierro. Al momento presenta una Biometría: HGB: 8.9 g/dL HCT: 26.2 % MCV: 105.3 fl, MCH 35.7 pg, MCHC: 33.9 g/Dl, PLT 73000 u/L (Anexo 3).

En el mismo día posterior a su admisión paciente permanece tranquilo sin síntomas de su ingreso. Al examen físico consiente, orientado, lucido, se observa notable palidez. Quien continúa con el mismo tratamiento y en espera de cuantificación: de Vitamina B12, Ácido fólico, perfil de hierro y las interconsultas de Endocrinología y Nefrología.

En su segundo día de hospitalización paciente en mejores condiciones no refiere molestias, se observa menos palidez. Presenta una Biometría HGB: 8.7 g/dL HCT: 26.1% MCV: 105.5 fl, MCH 35.2 pg, MCHC: 33.4 g/Dl, PLT 70000 u/L. Perfil de Hierro: Trásferrina 24.5 umol/L, Hierro 31.3 umol/L, Ferritina 1735 ng/ml. (Anexo 4).

En su tercer día de hospitalización paciente posterior a la administración del tratamiento farmacológico se observó notoria mejoría clínica con disminución de la palidez en piel, mucosas y sin presencia de molestias epigástricas, el Servicio de Endocrinología suma Metformina + Glibenclamida 500/2.5mg VO QD y se decide brindar alta médica continuando tratamiento ambulatorio con vitamina B12 +Ácido Fólico con cita en

consulta externa de hematología y se decidirá punción de medula ósea. Paciente no acude a revisión en la fecha programada.

Hace aproximadamente dos meses presenta misma sintomatología por lo que acude al IESS Hospital de Ambato quienes realizan exámenes de laboratorio que reportan HGB: 9.3 g/dL HCT: 27.4% MCV: 97 fl, MCH 32.8 pg, MCHC: 33.9 g/Dl, PLT 26000 u/L. (Anexo 5). Igualmente pasan tres paquetes globulares más dieta para diabético e hipertenso sumado con Omeprazol y Metformina. Tras tres días de hospitalización paciente presenta mejor sintomatología y deciden alta donde es tratado con ácido fólico y Vitamina B12 más seguimiento por consulta externa. Al momento paciente en mejores condiciones, sin exacerbaciones de la enfermedad.

#### *Descripción de factores de riesgo*

##### **Factores de riesgo personales**

Hábitos Tóxicos (alcohol + cigarrillos). Con los antecedentes de fumar 2 cigarrillos a diario y consumir licor semanalmente por 17 años que es una causa importante para que progrese la enfermedad.

Enfermedades de base tanto como la Hipertensión Arterial + Diabetes Mellitus tipo 2 las cuales no fueron controladas adecuadamente por el paciente, ya que no seguía el esquema de tratamiento adecuado y ayuda a la progresión de la anemia megaloblástica.

Mala alimentación, bajo nivel socioeconómico y mala adherencia al seguimiento y control, así como a las medidas de disminución de progresión de dicha enfermedad.

Deseo del paciente por crecer económicamente dejando de lado la oportunidad de ejercicio recomendado y cuidados nutricionales.

##### **Factores de riesgo ambientales**

Factores laborales ya que el paciente es agricultor tiene mucho contacto con pesticidas y fungicidas que afecta a diferentes aparatos y sistemas de nuestro cuerpo, además ayuda a la progresión de la enfermedad a nivel hematológico, ya que altera la regeneración celular y factores económicos que obligan al paciente a mantenerse

económicamente activo, disminuyendo la oportunidad de realizar ejercicio y condiciones domiciliarias que le beneficien.

### *Factores en los sistemas de salud*

#### **Oportunidad en la solicitud de consulta**

Es difícil contar con una consulta oportuna en la entidad de salud a la que pertenece el paciente, de esta manera indirectamente se facilita la progresión de dicha enfermedad. Más que todo la falta de interés por sus enfermedades de base y acudir a atención ya cuando se encontraba en malas condiciones.

El seguimiento al paciente debe ser más estricto de tal manera que si el paciente no puede acudir al servicio de salud, sea el servicio de salud el que llegue al paciente, satisfaciendo y cumpliendo con las características de un buen seguimiento.

#### **Acceso a la atención médica**

No podemos decir que el paciente no contó con un adecuado acceso pues el servicio de salud está presente en su cantón y parroquia de domicilio pero los trámites pertinentes retrasan en gran medida el acceso oportuno.

El paciente pudo contar con oportunidades en la atención pero en conjunto el hecho de no acudir oportunamente, por descuido, retraso en las cuestiones administrativas, y mal seguimiento de las posibles complicaciones hicieron que el paciente acudiera en el momento en que se sentía más enfermo.

#### **Características de la atención**

La atención en el sistema de salud al cual pertenece el individuo de nuestro estudio, hace que la atención se vuelva superficial, rápida e inconsistente sin brindarle condiciones educacionales, advertencia y conocimiento de la calidad de vida y las limitaciones que tendrá a futuro producto de enfermedad a la cual se enfrenta como resultado de su condición familiar.

### **Oportunidades en la remisión**

La remisión de este tipo de pacientes debe ser oportuna y prioritaria, de tal manera que fuere necesaria cuente con atención por especialidad en las distintas ramas, tanto nutricionales, de especialidad por hematología, endocrinología, medicina interna, psicología y trabajo social, garantizando un manejo integral y completo de dicha condición.

### **Trámites administrativos**

Los trámites administrativos en realidad no se volvieron muy eficientes en el momento que el paciente llegó a necesitar exámenes especiales hematológicos, más cuando necesitaba terapia educacional y recomendaciones y control sobre la etapa de su vida en la cual se pudo frenar en gran medida la progresión su acceso fue deficiente. Esto nos hace darnos cuenta y nos permite cuestionar que en nuestro sistema de salud lamentablemente la atención de un paciente está direccionada principalmente hacia el ámbito curativo, sin tomar en cuenta que los costos en salud y la calidad de vida de los pacientes fácilmente puede ser modificada de forma favorable si se actúa en atención primaria en los componentes de prevención y promoción.

## **4. Identificación de puntos críticos**

Inadecuada educación para la salud del paciente respecto a los beneficios de una lenta progresión y controles adecuados y oportunos.

Falta de adherencia a la atención del Sistema Nacional de Salud.

Enfermedades de base tanto como la Hipertensión Arterial y Diabetes mellitus tipo 2.

Falta de protocolos de manejo y evaluación de los pacientes con enfermedades hematológicas, progresión y costos de salud para el estado.

Dificultad con la evaluación de las garantías de salud correspondidas dentro de los beneficiarios del sistema de salud del seguro social.

## 5. Caracterización de las oportunidades de mejora

Oportunidad de mejora	Acciones de mejora	Fecha cumplimiento	Responsable	Forma de acompañamiento
Enfermedades de base	Controles periódicos  Evaluación de la progresión	Desde la fecha de la recepción del paciente hasta derivación al especialista	Médico de atención primaria para el manejo inicial  Médico tratante hematólogo e internista en evaluación de la progresión de los casos que se presenten	Registro en Historia clínica
Falta de protocolos y guías de manejo de enfermedades hematológicas acorde a la realidad del país	Creación de protocolos y guías clínicas de enfermedades hematológicas acorde a la realidad de nuestro sistema de salud			Creación de guías clínicas estandarizadas y adecuadas a nuestra realidad como país, que faciliten el manejo, seguimiento y control oportuno de los pacientes con enfermedades hematológicas
Desconocimiento del personal de	Socialización de la	A partir del año 2015 y	Docentes	Creación de un sistema de

atención primaria, de la importancia de la enfermedad	prevalencia y características de dicha enfermedad al personal de salud  Evaluación sobre el conocimiento que se tiene acerca de la presentación y riesgo de la anemia megaloblástica al personal de salud	evaluación anual	universitarios  Personal de salud en general, principalmente médicos	evaluación respecto a conocimientos básicos de enfermedades hematológicas
Falencia del sistema de salud desde el punto de vista de no contar con un buen funcionamiento	Capacitación al personal de atención primaria de salud para mejorar la calidad de atención.	A partir del año 2015 ya a continuación anual	Personal de gestores de salud a nivel local y nacional	Seguimiento a los pacientes que nos permita verificar su evolución y progresión de la enfermedad



#### IV. ANÁLISIS DEL CASO

Después de lo descrito podemos concluir, que el caso de nuestro individuo de estudio, si bien no se realizó adecuadamente un cribaje diagnóstico, mediante biometría hemática, teniendo ya diagnóstico de enfermedad anemia megaloblástica, las medidas educacionales y de control que se debieron haber instaurado para corregir hábitos, y mejorar condiciones de vida y factores de riesgo, fueron insuficientes; importante punto a tomar en cuenta para realizar precisamente allí las correcciones en cuestión de: educación al paciente, contar con un programa de control y seguimiento adecuado, y además facilitar el acceso a los servicios de salud y la oportunidad de referencia oportuna.

Otro punto importante a tomar en cuenta es el avance científico y en cuestión de docencia en nuestro país, que en realidad representa un reto importante para todos los comprendidos en atención primaria de salud y la formación de pregrado de nuestro personal de salud, ya que el desconocimiento de dichas relevancias y particularidades importantes de las enfermedades hematológicas, pueden hacer que seamos víctimas de un sistema de salud que si bien tiene falencias, no justifica el importante hecho de la autoformación y autosuperación, con el afán de brindar a nuestros pacientes una mejor atención; es por eso que podemos concluir que solo la obligación y la constante evaluación va a ser la que nos mantenga al día, informados y preparados adecuadamente.

La creación de normas, guías clínicas, protocolos de manejo en el Sistema Nacional de Atención de Salud, va a ser la única forma en la que se puedan unificar criterios y permitir que el personal médico, y en sí de atención primaria brinde una atención estandarizada contemplada dentro de los lineamientos internacionales actualizados.

Aparentemente y según hemos revisado, la terapéutica aplicada en el paciente no fue adecuada, desde la interpretación de los exámenes de laboratorio, ya que encontramos una trombocitopenia que no fue reportada además la no realización de más exámenes de seguimiento y/u otros exámenes especiales como un frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos y punción medular. Que nos podía hacer pesar y con la sintomatología

ya descrita en amplios diagnósticos diferenciales. Tanto como nos reportaba la ferritina alta generalmente se deben a causas tales como la inflamación aguda o crónica, el consumo crónico de alcohol, enfermedad hepática, insuficiencia renal, síndrome metabólico, hemocromatosis o malignidad en lugar de ser causados por la sobrecarga de hierro y el Volumen Corpuscular Medio elevado que puede ser por la macrocitosis de alcoholismo crónico, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos y deficiencia de folatos y Vitamina B12.

Así también el descuido que el mismo paciente refiere respecto a los controles periódicos y al mismo tiempo la inexistente insistencia por parte de atención primaria respecto al seguimiento que se le debió haber brindado al individuo.

El paciente de nuestro estudio, tuvo la oportunidad de alargar su calidad de vida y años de vida productivos mediante la corrección de factores de riesgo importantes.

#### IV. CONCLUSIONES

Convencionalmente sabemos que las anemias más frecuentes en nuestro medio son las anemias ferropénicas y la anemia por enfermedad crónica. En nuestro estudio no se halló incidencia de anemias megaloblásticas en el universo de anemias, pues fueron objetivos de tipo clínico hematológico y diagnóstico, los que motivaron el presente estudio.

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 Hemoglobina. Los síntomas y signos propios de la anemia megaloblástica se deben distinguir de los que acompañan a las afecciones que la causan.

Las anemias megaloblásticas comprenden un grupo de desórdenes con características morfológicas y funcionales tanto en sangre, como en médula ósea. En toda anemia megaloblástica el volumen corpuscular es superior a 100 micras. La alteración megaloblástica, puede comprometer las tres series celulares principales: eritrocítica, granulocítica y megacariocítica.

Siendo una entidad hematológica presenta manifestaciones sistémicas con patrón morfológico típico y que puede ser consecuencia de un amplio abanico de causas, sin embargo la mayor parte de las anemias megaloblásticas se deben a una deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico o de ambas a la vez.

El tratamiento de la megaloblastosis se basa en la administración de vitaminas apropiadas, cuya deficiencia o alteración metabólica es la causa. La duración del tratamiento depende de la afección que provocó la deficiencia.

Se identificó las posibles complicaciones graves en nuestro paciente en estudio como la insuficiencia cardíaca, la hipopotasemia, las alteraciones neurológicas y psiquiátricas, y corregir la anemia, leucopenia y trombocitopenia.

## V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### LINKOGRAFÍA

Br. Ocampo Suárez Jenifher Karolina, Lic. Salazar Duarte Linda Marina. Anemia Megaloblástica por déficit de vitamina B12 y Folatos; 2015. [en línea] [fecha de acceso 20 de mayo de 2016]. URL disponible en <http://www.altillo.com/medicina/monografias/anemias.asp> (6)

Brenda Pechir Tomich. Roberta D. Rodrigues Rocha Mônica de F. Ribeiro Ferreira. Anemia Megaloblástica. [en línea] [fecha de acceso 20 de mayo de 2016]. PÓS EM REVISTA. URL disponible en: <http://blog.newtonpaiva.br/pos/wp-content/uploads/2012/12/POS-FARM22.pdf> (16)

Carolina Vargas Marín. Anemia Megaloblástica: Diagnostico y manejo. [en línea] Enero 2011 [fecha de acceso 16 de enero de 2016]; Revista Médica de Costa Rica y Centro América LXVIII (597) 155-158. URL disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/597/art5.pdf> (14)

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. Anemias. Guía 2012. [en línea] 2012 [accesado 1 Dic 2015]; 1(1): [24p.]. Disponible en: [http://sah.org.ar/docs/1-78-SAH\\_GUIA2012\\_Anemia.pdf](http://sah.org.ar/docs/1-78-SAH_GUIA2012_Anemia.pdf) (1)

Dra. Ana Isabel Rosell Mas. Dra. M. Luz Juan Marco. Dr. Fco Javier Rafecas Renau. Servicio de Hematología H. U. Dr Peset. Valencia. ANEMIAS. [en línea] [fecha de acceso 20 de febrero de 2016]. URL disponible en <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/anemia.pdf> (18)

F.L. Reinoso Pérez, I. Rivas Pollmara, R. de Paz Arias y F. Hernández Navarro. Diagnóstico y tratamiento de las anemias Megaloblástica. [en línea] 2008 [fecha de acceso 16 de mayo de 2016]; 10 (20): URL disponible en: <http://pilarmartinescudero.es/pdf/asignaturabiopatologia/LecturasRecomendadas/DiagnosticoTratamientoAnemiasMegaloblasticas.pdf> (6)

Ferritina. Org. Ferritina baja, alta y anemia ferropénica. Sus síntomas, causas, tratamientos y preguntas más frecuentes. [en línea] [fecha de acceso 20 de mayo de 2016]. URL disponible en: <http://www.ferritina.org/alta/> (17)

IntraMed.Deficiencia [en línea] 2015 [accesado 1 Dic 2015]; 1(1): [1p.]. <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=14194&pagina=4> (3)

IntraMed.Deficiencia de vitamina B12. Una enfermedad de diagnóstico clínico y confirmación bioquímica difícil. [en línea] 2015 [accesado 1 Dic 2015]; 1(1): [1p.]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=78857> (2)

Jorge Gustavo Romero Valdez, Carlos Eduardo Sandoval Benetti, César Luis Sánchez Dra. Laura Adriana Acosta. Anemia Megaloblástica: Revisión bibliográfica. [en línea] Enero 2008 [fecha de acceso 16 de mayo de 2016]; Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina. N° 177. URL disponible en: [http://med.unne.edu.ar/revista/revista177/4\\_177.pdf](http://med.unne.edu.ar/revista/revista177/4_177.pdf) (12)

Martínez-Lozano, T, Sosa-Rivera, A. M, Barahona-Laínez, S, Godoy-Mejía, C. Archivos de Medicina. Anemia Megaloblástica infantil asociada a infección por *Helicobacter pylori*. Reporte de un caso. [en línea] Agosto 31, 2015 [fecha de acceso 17 de enero de 2016]; [aprox. 1 p.]. URL disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/anemia-megaloblastica-infantilasociada-a-infeccion-porhelicobacter-pylori-reporte-deun-caso.php?aid=6951> (5)

Raquel de Paz, Miguel A Canales, Fernando Hernández-Navarro. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Anemia Megaloblástica. [en línea] 2006 Julio 1 [fecha de acceso 16 de mayo de 2016]; Vol. 127.

Núm. 05. URL disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-anemia-megaloblastica-13090707> (9)

Raquel de Paz, Miguel A. Canalesa y Fernando Hernández-Navarro. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España. Anemia megaloblástica. Diagnostico y Tratamiento. [en línea] 2006 [fecha de acceso 16 de mayo de 2016]; 127(5):185-8: URL disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13090707&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=2&ty=144&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=2v127n05a13090707pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13090707&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=144&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=2v127n05a13090707pdf001.pdf) (7)

Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2015. [en línea] 2015 [fecha de acceso 16 de mayo de 2016]; pág. 33. URL disponible en <http://sah.org.ar/docs/Guia-Completa-2015.pdf> (13)

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS BASE DE DATOS UTA

**EBRARY:** J. Ford. International Journal of Laboratory Hematology. Red blood cell morphology. [en línea] June 2013 [fecha de acceso 19 de mayo de 2016. Volume 35, Issue 3, pages 351–357. URL disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.12082/epdf> (15)

**SCOPUS:** Hesdorffer, C.S. Longo, D.L..Drug-induced megaloblastic anemia (Review). [en línea] 22 October 2015 [fecha de acceso 19 de mayo de 2016]; New England Journal of Medicine. Volume 373, Issue 17, Pages 1649-1658. URL disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84944937910&origin=reflist&sort=plf-f&src=s&st1=megaloblastic+anemia&st2=&sid=E5A215D1F05D8EE0FEC224198C5FF5D2.euC1gMODexYIPkQec4u1Q%3a10&sot=b&sdt=b&sl=35&s=TITLE-ABS-KEY%28megaloblastic+anemia%29&recordRank> (8)

**EBRAYY:** Matthew J. Oberley. David T. Yang. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. [en línea] 15 MAR 2013 [fecha de acceso 19 de mayo de 2016]; American Journal of Hematology. Volume 88, Issue 6, pages 522–526, June 2013. URL disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23421/epdf> (10)

**PROQUEST:** Mazza, Joseph J. Manual de Hematología Clínica. Filadelfia, Estados Unidos: Wolters Kluwer Health, [en línea 2011] [fecha de acceso 29 de junio de 2016. ProQuest ebrary. URL disponible en: <http://site.ebrary.com/lib/uta/reader.action?docID=10865294&ppg=26> (19)

**PROQUEST:** Shah, Asha. Megaloblastic anemia - Part II. . [en línea] 2004 [fecha de acceso 19 de mayo de 2016] ; Indian Journal of Medical Sciences 58.7 : 309-11. URL disponible en: <http://search.proquest.com/docview/195537955/B0EFCAB3C48B4406PQ/12?accountid=36765> (11)

## VI. ANEXOS

### ANEXO 1

#### Revisión Bibliográfica

##### DEFINICIÓN.

La anemia megaloblástica es la expresión de un trastorno madurativo de los precursores eritroides y mieloides que da lugar a una hematopoyesis ineficaz y cuyas causas más frecuentes son el déficit de vitamina B 12 y/o de ácido fólico; se caracteriza por eritropoyesis ineficaz, un término que describe la eritropoyesis activa con muerte prematura de las células, disminución en la salida de los glóbulos rojos de la médula ósea y en consecuencia anemia. (4)

Las anemias megaloblástica son un grupo de anemias arregenerativas, macrocíticas, causadas por la síntesis defectuosa del ADN nuclear, consistente en la disminución de la velocidad de replicación, con ARN preservado, provocando el retraso en la división celular y por tanto una hematopoyesis megaloblástica, caracterizada por:

1. Aumento de tamaño de los precursores de las tres series hematopoyéticas.
2. Asincronía madurativa núcleo-citoplasmática (mayor maduración citoplasmática que nuclear).
3. Eritropoyesis ineficaz con aborto intramedular, dando lugar a alteraciones bioquímicas.
4. Eritrocitos de gran tamaño con aumento del volumen corpuscular medio (VCM) y de la hemoglobina corpuscular media (HCM), pancitopenia, hipersegmentación de neutrófilos y reticulocitopenia. (5)

##### EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia mundial oscila entre el 2-5% del total de las anemias, por detrás de las anemias ferropénica y de las de los trastornos crónicos, aumentando en los últimos años debido al incremento de patología gastrointestinal.



Las anemias megaloblástica son las segundas en frecuencia dentro de las nutricionales. La enfermedad puede afectar a todos los grupos raciales. La deficiencia de vitamina B12 es un problema mundial. Aunque la incidencia es mayor en personas con descendencia europea. La ingesta vitamínica de B12 en el mundo socioeconómicamente desarrollado puede tener amplios límites dependiendo del consumo de alimentos de origen animal, en especial el hígado y los derivados.

En los países como África, Asia, especialmente en el sudeste asiático e Iberoamérica, ingieren cantidades menores a las recomendadas, debido a una dieta habitual sobre todo vegetariana. Los vegetarianos estrictos tienen más riesgo de presentar anemias debido a que:

- La vitamina B12 se encuentra casi exclusivamente en alimentos de origen animal.
- Las proteínas vegetales deben estar correctamente combinadas para conseguir que en su conjunto tengan un valor equiparable a las de carnes, pescados o huevos.

En ancianos puede darse una suma de factores, como ser: cierto grado de malabsorción por disminución de la acidez gástrica, menor aporte de proteínas animales, presencia de gastritis atrófica o la toma de fármacos. Se debe prestar especial atención a esta población de riesgo.

Los cambios anatómicos y funcionales propios del envejecimiento hacen que sean más susceptibles a estados de malnutrición y deficiencia específicas de nutrientes. Se conoce que entre un 5% y 15% de los ancianos a nivel mundial presentan deficiencia de vitamina B12.

En algunas mujeres Embarazadas se presenta esta anemia en la gestación, prematuridad, infancia y lactantes que nacen de madres con deficiencia debido a un aumento en el requerimiento en las necesidades de folato de 5 a 10 veces. Habitualmente el déficit de ácido fólico aparece en personas que han perdido peso de forma significativa mientras que la deficiencia de vitamina B12 es más frecuente en personas con normo o sobrepeso. (6)

## ETIOLOGIA

Tanto la vitamina B12 como el ácido fólico son sintetizados por bacterias saprófitas intestinales, pero la mayor parte se elimina por las heces, por lo que es necesario su aporte a través de una dieta adecuada. Los requerimientos diarios de cobalamina son de 2,5 µg. Mediante una alimentación equilibrada la ingesta diaria de cobalamina es de 7 a 30 µg. Por tanto, teniendo en cuenta los depósitos corporales y los requerimientos mínimos de cobalamina, se necesitan de 3 a 6 años para que se produzca deficiencia.

La principal causa es la malabsorción; sin embargo, es frecuente observarla en aquellos individuos que siguen un régimen alimentario desprovisto de carne, huevos o leche. Por ello, este tipo de carencia sólo se observa en vegetarianos estrictos, debido a que la vitamina B12 está ausente en los productos vegetales, o bien en individuos depauperados por desnutrición extrema o gastrectomizados. Igualmente se observa en ancianos mal nutridos en los que la carencia de cobalamina suele asociarse a la deficiencia de folatos.

En la tabla 1 se muestran las principales causas de deficiencia de cobalamina. La absorción de folatos tiene lugar en el intestino delgado. En el caso de los folatos, los requerimientos diarios oscilan entre 50 y 100 µg, si bien en determinadas circunstancias como el embarazo pueden llegar a los 300-500 µg/día. Mediante una alimentación equilibrada, la ingesta diaria de folatos es de 200 a 500 µg. Las reservas de ácido fólico oscilan entre 5 y 20 mg, la mitad de los cuales se almacena en el hígado, en forma de pteroilglutamatos. Pero parte del folato también se acumula en el citoplasma de los eritroblastos, debido a que la membrana eritrocitaria es impermeable al folato. En el sistema nervioso central también es posible encontrar grandes cantidades de folatos, debido a un sistema de transporte localizado en los plexos coroideos.

La principal causa de deficiencia de ácido fólico es la ingesta insuficiente, propia de ancianos mal alimentados, jóvenes que siguen tratamientos de adelgazamiento, personas indigentes y alcohólicos crónicos. No obstante, también se observa deficiencia por aumento de la demanda en situaciones fisiológicas como el embarazo y la lactancia, así como en recién nacidos, especialmente en prematuros, o en situaciones patológicas como el hipotiroidismo, síndromes hemolíticos crónicos y en pacientes sometidos a

hemodiálisis crónica, malabsorción intestinal de folatos, presencia de sustancias reductoras de las concentraciones de éstos o errores congénitos del metabolismo de los folatos.

**TABLA 1**  
**Causas de anemia megaloblástica por déficit de cobalamina**

<b>Déficit dietético (raro)</b>
Vegetarianismo estricto en los recién nacidos de madres con déficit de cobalamina
<b>Déficit de factor intrínseco</b>
Anemia perniciosa
Gastrectomía (total o parcial)
Ingesta de productos cáusticos
Defecto funcional de factor intrínseco
Alteración de la susceptibilidad al medio ácido
Pérdida de afinidad por el receptor intestinal
<b>Malabsorción intestinal</b>
Insuficiencia de la actividad proteásica pancreática
Pancreatitis crónica
Síndrome de Zollinger-Ellison
Competencia por la cobalamina
Infestación por <i>Diphyllobothrium latum</i> , <i>Ankilostoma duodenale</i>
<b>Alteración de la mucosa ileal (receptores del factor intrínseco)</b>
Adquiridas
Resecciones quirúrgicas o derivaciones
Enfermedad de Crohn
Esprúe (tropical y no tropical)
Tuberculosis
Linfoma
Inducida por medicamentos
Zidovudina, neomicina, colchicina, paraaminosalicílico, metotrexato, azatioprina, fluorouracilo, difenilhidantoina
Anticonceptivos orales
<b>Congénita</b>
Síndrome de Immerslund-Grasbeck
<b>Hemodiálisis</b>
<b>Pérdidas urinarias (insuficiencia cardíaca congestiva)</b>
<b>Aumento de las necesidades</b>
Embarazo
Hipertiroidismo

Tomada de: Anemia megaloblástica. Diagnóstico y Tratamiento, 2006, Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

En la tabla 2 se resumen las principales causas de anemia megaloblástica por déficit de folatos. El consumo de folatos es mayor que el de cobalamina, por lo que ante una dieta carente de folatos las reservas no suelen superar los 3 meses. Pero además es conocido que concentraciones bajas de folatos se acompañan de hiperhomocistinemia, con lo cual se producen alteraciones en el proceso de metilación que afectarían a circuitos neuronales y vasos, lo que favorece la disfunción cognitiva del anciano. Por otro lado, si se tiene en cuenta que los requerimientos de ácido fólico son mayores y que su ingesta diaria es prácticamente equivalente a los requerimientos, así como la

termolabilidad del ácido fólico, la cocción prolongada destruye el 90% del contenido de folatos de los alimentos. (7)

TABLA 2

**Causas de anemia megaloblástica por déficit de folatos**

Dieta insuficiente (causa más frecuente)
Etilismo crónico y cirrosis hepática
Aumento de las necesidades
Embarazo, prematuridad, lactancia
Síndromes hemolíticos crónicos
Procesos inflamatorios crónicos y neoplasias
Hipertiroidismo
Psoriasis (tratamiento con metotrexato)
Malabsorción intestinal
Congénita
Por fármacos
Difenilhidantoína y barbitúricos
Anticonceptivos orales
Sulfasalacina, colestiramina, etc.
Inducida por etanol
Alteraciones de la mucosa intestinal
Esprúe tropical y no tropical
Enfermedad de Crohn
Resección quirúrgica
Fármacos antagonistas del ácido fólico
Metotrexato
Primetamina
Trimetoprim
Pentamidina
Triamterena
Trastornos congénitos del metabolismo de los folatos

Tomada de: Anemia megaloblástica. Diagnóstico y Tratamiento, 2006, Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Otros fármacos que inducen a la anemia megaloblástica: alopurinol; aminopterina; aminosalicílico; ampicilina; azatioprina; capecitabina; cloranfenicol; cladribina; citarabina; eritromicina; estrógeno; fludarabina; fluorouracilo; gadolinio; gemcitabina; hidroxurea; leflunomida; mercaptopurina; metotrexato; mofetil micofenolato; nitrofurantoína; Óxido nitroso; agente anticonceptivo oral; derivado de penicilina; pentostatina; teriflunomida; derivado de tetraciclina; tioguanina; trimetoprim; drogas no indexados. (8)

## FISIOPATOLOGIA

### Fisiopatología de la anemia por déficit de cobalamina y folatos

La vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina es un compuesto organometálico complejo, en el que un átomo de cobalto se sitúa dentro de un anillo de tetrapirrol. La cobalamina actúa como

cofactor en diferentes y complejas reacciones enzimáticas, mediante 2 formas metabólicamente activas:

1. Metilcobalamina, cofactor esencial en la síntesis de metionina a partir de la homocisteína, acoplada a la transformación de metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato. En los casos de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se produce una disminución del tetrahidrofolato intracelular, que explica la alteración en la síntesis de ADN. La alteración en la transformación de homocisteína a metionina es parcialmente responsable de las complicaciones neurológicas.

2. Adenosilcobalamina, cuya deficiencia produce un aumento de metilmalonil coenzima A y de su precursor, el propionil coenzima A y, como consecuencia, aumenta la síntesis de «ácidos grasos no fisiológicos», que se incorporan a los lípidos neuronales y, por tanto, contribuyen igualmente a las complicaciones neurológicas.

Los folatos representan un grupo de compuestos derivados del ácido fólico, vitamina del complejo B. El folato plasmático se encuentra principalmente en forma de metiltetrahidrofolato (THF). Penetra en las células por la unión del THF a un receptor específico de membrana. Los folatos intracelulares, que actúan como coenzimas, ceden o aceptan grupos monocarbonados en diferentes reacciones del metabolismo de los ácidos nucleicos y de la síntesis de aminoácidos, esenciales para la síntesis de ADN.

En la síntesis de ADN existen 2 enzimas clave, importantes en el desarrollo de megaloblastosis: la timidilato sintetasa y la metionina sintetasa. En la formación de esta última intervienen tanto la cobalamina como los folatos. La metilcobalamina interviene como cofactor de la metionina sintetasa en la reacción de desmetilación que transforma la homocisteína en metionina. La deficiencia de ácido fólico causa anemia megaloblástica inhibiendo la síntesis de timidilato, al carecer de metilén-THF como coenzima. La cobalamina no interviene directamente en ninguna reacción de síntesis de ADN, pero participa de forma indirecta mediante la generación de metilén-THF. La homocisteína se sintetiza a partir de la metionina<sup>3</sup>, por lo que en su metabolismo están implicados los folatos y las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>. La homocisteína elevada es un factor de riesgo cardiovascular, causa complicaciones durante el embarazo o enfermedades como el Alzheimer. (9)

En otra explicación: la síntesis de ADN ineficaz en progenitores hematopoyéticos celulares el mecanismo subyacente que conduce a anemia megaloblástica. La consiguiente asincronía entre desarrollo nuclear y citoplasmática es más evidente en precursores hematopoyéticos de la médula ósea. A pesar de citopenias periféricas hiperclulares de la médula ósea es con frecuencia con una hiperplasia eritroide relativa.

Precursores eritroides tienen núcleos que son mayores que lo normal y aparecerán inmaduros en relación con el desarrollo citoplásmico con los patrones de la cromatina nuclear. En la línea de neutrófilos, los núcleos de la banda gigantes son característicos.

El desarrollo de megacariocitos también se ve afectada y reflejada por trombocitopenia periférica. Morfológicamente hallazgos característicos en la sangre periférica incluyen anemia macrocítica y neutrófilos hipersegmentados.

La cobalamina es un cofactor obligado para dos reacciones metabólicas intracelulares específicas requerida para producir bloques de construcción de ADN, ARN y proteínas. En el citoplasma, la cobalamina es un cofactor para la sintetasa de metionina, que cataliza la reducción de la homocisteína (HCY) a metionina. La deficiencia de cobalamina da como resultado en inhibición de la actividad de la sintetasa de metionina y un aumento de los niveles de HCY.

En las mitocondrias, la cobalamina es un cofactor requerido en el metilmalonil CoA mutasa catalizada por la producción de succinil CoA a partir de metilmalonil CoA. Las deficiencias de cobalamina darán lugar a un aumento de los niveles de ácido metilmalónico (MMA), debido a un bloqueo en este paso. Como los niveles séricos de MMA y HCY se incrementan con la deficiencia de cobalamina, estos metabolitos se utilizan clínicamente como sustitutos marcadores para la deficiencia de cobalamina.

En última instancia, la deficiencia de cobalamina lleva a la conversión inhibición de monofosfato de desoxiuridina para desoxitimidina monofosfato. El trifosfato de desoxiuridina resultante elevado (DUTP) conducen a niveles de incorporación errónea dUTP en el ADN naciente. Normalmente, uracilo DNA glicosilasa residuos de los impuestos especiales dUTP a partir de hebras de ADN naciente, pero porque no hay trifosfato de desoxitimidina disponibles para el reemplazo, roturas de la cadena de ADN ocurrir y no puede ser significativa la fragmentación del ADN.

Presumiblemente, esto es el apuntalamiento bioquímico de las características morfológicas visto en los núcleos de precursores hematopoyéticos que son de diagnóstico de la anemia megaloblástica. (10)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Características clínicas de la anemia megaloblástica

Estos pueden clasificarse en 2 categorías:

- Características de la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico
- Características debido a la causa subyacente

### **Características de la deficiencia de B12 y ácido fólico**

El inicio de los síntomas de la anemia megaloblástica generalmente es gradual a medida que las reservas de cobalamina son grandes. Los años pueden pasar entre el cese de la ingesta de cobalamina y la aparición de los síntomas de deficiencia.

Los síntomas de la anemia como debilidad, fatiga, disnea de esfuerzo, palpitaciones, mareos y dolores en todo el cuerpo son comúnmente presentes. Glositis y estomatitis angular también son comunes. Puede haber un tinte ictérico suave. Hiperpigmentación sobre dorso de las manos, o los nudillos también puede ser visto. Puede haber hepatomegalia leve - esplenomegalia.

Las anormalidades neurológicas se producen sólo con deficiencia de vitamina B12. Los pacientes suelen presentar parestesias característica de la neuropatía periférica y el guante y el tipo de la media de la anestesia. Además deficiencia de B12 también puede causar la degeneración de la posterior y las columnas laterales de la médula espinal y por lo que el paciente puede presentar con una amplia variedad de características que van desde inestabilidad e incoordinación de la marcha a ataxia y paraplejia espástica. Incluso las funciones mentales superiores pueden fallar y el paciente puede presentar confusión y pérdida de memoria. Curiosamente, extensa daño neurológico puede ocurrir y anormalidades hematológicas mínimas, sobre todo si los niveles de folato son normales. La deficiencia de B12 en la infancia se asocia con retraso mental.

La deficiencia de folato durante el embarazo es conocido por estar asociado con anomalías congénitas, lo más notablemente los defectos del tubo neural. La deficiencia de folato también puede conducir a niveles elevados de homocisteína, que es un importante factor de riesgo para la aterosclerosis y la trombosis venosa.

Características de causa subyacentes también se manifiestan con síntomas y signos de la enfermedad subyacente que causa B12 y la deficiencia de folato por ejemplo: pacientes con mala absorción tendrían diarrea, heces voluminosas y espumosas y pérdida de peso.

También pueden tener características debido a la deficiencia de otras sustancias como los pies de edema debido a la deficiencia de proteína, dolores óseos y tetania debido a la deficiencia de calcio y vitamina D etc. Del mismo modo los pacientes con anemia hemolítica tendrían características como facies hemolíticas con prominencia frontoparietal y malar, hepatoesplenomegalia y síntomas sugestivos de crisis como el dolor abdominal y dolor óseo y articular. (11)

Sintomatología anémica: Es común en los dos tipos de deficiencia, sin embargo cuando hay déficit de cobalaminas la intensidad y la clínica son muy variable, y generalmente son bien toleradas, cuando es severa pueden presentarse todos los síntomas anémicos: palidez, astenia, disnea de esfuerzo, taquicardia, soplos cardíacos; en estadios avanzados puede haber fallo cardíaco y hepatomegalia.

Síntomas específicos de anemia megaloblástica: Piel seca y amarillenta, ictericia leve, glositis atrófica caracterizada por pérdida de las papilas gustativas y aumento de la sensibilidad dolorosa, ulceraciones, alteraciones de la percepción del gusto, y es usual encontrar cuadros de diarrea y dispepsia.

Las manifestaciones digestivas reflejan los efectos de la carencia de cobalamina sobre el epitelio digestivo cuya renovación es rápida.

Síntomas específicos de deficiencia de cobalamina: son manifestaciones neurológicas y psiquiátricas como parestesias, disminución de la sensibilidad superficial y profunda, deambulacion inestable, incoordinación, signo de Romberg positivo, pérdida de la fuerza muscular, hiperreflexia, espasticidad, clonus y signo de Babinsky bilateral,



irritabilidad, olvidos, demencia y psicosis franca. La demencia reversible que tiene como causa única la deficiencia de cobalamina es poco frecuente, ésta se presenta como una disfunción cognitiva global con lentitud, falta de concentración y fallas de la memoria. Son frecuentes las manifestaciones psiquiátricas como ser: depresión, manía, psicosis paranoidea, alucinaciones visuales y auditivas.

La tríada clásica de palidez flavínica, glositis y parestesias es la forma más habitual, aunque no constante, de presentación. (12)

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 3).

Síntomas	Signos físicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debilidad</li> <li>- Cansancio</li> <li>- Somnolencia</li> <li>- Disnea de esfuerzo</li> <li>- Palpitaciones</li> <li>- Edemas</li> <li>- Glositis</li> <li>- Anorexia</li> <li>- J ómitos</li> <li>- Diarrea</li> <li>- Adelgazamiento</li> <li>- Parestesias</li> <li>- Cambios de carácter</li> <li>- Amenorrea</li> <li>- Impotencia</li> <li>- Infertilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Palidez de piel y mucosas</li> <li>- Aelanodermia</li> <li>- Subictericia</li> <li>- Lengua lisa y brillante</li> <li>- Pirexia</li> <li>- Síndrome purpúrico</li> <li>- Taquicardia y taquisúgma</li> <li>- Hipotensión</li> <li>- Hepatomegalia</li> <li>- Esplenomegalia (infrecuente)</li> <li>- Alteraciones de la sensibilidad</li> <li>- Ataxia (ocasionalmente)</li> </ul>

Tomada de: GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO • 2015, Sociedad Argentina de Hematología.

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 posterolaterales de la médula espinal. Esta alteración es propia de la enfermedad megaloblástica por déficit de Vitamina B12, y puede verse en pacientes sin anemia. (13)

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa también en hallazgos en los laboratorios, dentro de los cuales, se encuentra el hemograma como primera herramienta, usualmente se trata de una anemia importante con volumen corpuscular medio (VCM) mayor a 100 fL, que en ocasiones puede variar si se asocia con una anemia ferropriva como sucede en un 30 a 40% de los casos, por lo cual la microcitosis dada por la ferropenia, mostraría valores menores de VCM, sin embargo lo característico es que son valores mayores al límite superior establecido, además hay elevación de la hemoglobina corpuscular media y de la concentración de hemoglobina corpuscular media.

Además hay trombocitopenia y leucopenia variables, debido a que también hay compromiso aunque menor, de la línea mieloide y megacariocítica.

Se trata de una anemia arregenerativa, ya que son los precursores eritropoyéticos los que se afectan, por lo cual la cantidad de reticulocitos es menor de lo que se esperaría como respuesta medular a una anemia intensa.

En el frotis de sangre periférico puede haber anisocitosis (macroцитos, esferocitos, megalocitos), poiquilocitosis (dacriocitos, esquistocitos, eliptocitos), otros hallazgos son punteado basófilo, anillos de Cabot. Niveles de cobalamina en suero menores a 100 pg/mL, niveles de ácido fólico menores a 3 ng/ mL según sea el déficit, por uno o ambos, el criterio definitivo para el diagnóstico diferencial entre un déficit y otro es mediante la determinación de niveles séricos.

Si se realizara un estudio de la médula, se observaría megaloblastos, hiperplasia eritroide con predominio de formas inmaduras. (14)

## **Hemograma:**

En la serie roja:

- Macrocitosis con un Volumen corpuscular medio  $> 100$  fL, y generalmente la hemoglobina corpuscular media está elevada
- Ovalositos, dacriositos, cuerpos de inclusión: en el frotis de sangre periférica (Howell-Jolly y anillos de Cabot)
- Incremento del índice de anisocitosis.

En la serie blanca:

- Leucopenia en casos severos
- Un signo precoz de megaloblastosis carencial es la hipersegmentación de los Neutrófilos.
- Recuento de plaquetas: no suele alterarse pero puede haber trombocitopenia severa.

**El aspirado de médula ósea:** es hipercelular, con aumento relativo de los precursores eritroides, núcleos de aspecto inmaduro y citoplasma hemoglobinizado. Los precursores granulocíticos de gran tamaño (metamielocitos gigantes) así como megacariocitos.

**Bioquímica:** La determinación de cobalamina en suero debe ser menor de 200 pg/ml, valor que debe demostrarse en al menos dos determinaciones separadas (Normal: 150-900 pg/ml).

Otras pruebas más sensibles pero más costosas consisten en la cuantificación de ácido metilmalónico y de homocisteína, ambos se encuentran elevados en la carencia de cobalaminas, mientras que solo la homocisteína sérica se halla elevada en la carencia de folatos.

Por lo tanto, los niveles elevados de homocisteína  $> a 13$   $\mu\text{mol/L}$  o ácido metilmalónico  $> a 0,4$   $\mu\text{mol/L}$  asociados a una única determinación de cobalamina  $< de 200$  pg/ml en ausencia de déficit de folato, vitamina B6 o insuficiencia renal es criterio diagnóstico de anemia por déficit de cobalamina.

La medición de holo- transcobalamina ha sido propuesta recientemente como un marcador precoz de la función de cobalamina, estudio que ha sido evaluada sólo en adultos.

Los niveles de ácido fólico en sangre deben ser inferiores a 4 ng/ml. Algunos autores recomiendan la determinación de folato eritocitario debido a que es más específico ya que no se encuentra influenciado por la dieta, sin embargo la técnica es engorrosa y no suele estar disponible.

Cuando se sospecha una anemia perniciosa se debe recurrir a tres pruebas diagnósticas fundamentales:

**Prueba de absorción de la cobalamina (Prueba de Schilling):** se inyecta por vía intramuscular 1000 µg de cobalamina no marcada para saturar el transportador y se cuantifica la excreción urinaria de cianocobalamina marcada con cobalto que es ingerido por vía oral, luego la orina es colectada durante 24 horas. Los pacientes con malabsorción eliminan menos del 2%.

**Determinación de anticuerpos (Ac) anti- factor intrínseco:** Son Inmunoglobulinas de tipo Ig G y son altamente específicos y constituye la prueba de mayor valor diagnóstico. Los Ac anti- célula parietal tiene una sensibilidad del 80% pero una especificidad baja.

**Examen histológico de la mucosa gástrica:** se realiza el estudio microscópico y macroscópico y la biopsia pondrá de manifiesto la ausencia casi absoluta de células parietales y principales.

La hematimetría es útil para el seguimiento y el diagnóstico diferencial así como también la presencia de signos secundarios de hemólisis (descenso de haptoglobina, aumento de LDH, bilirrubina indirecta y ferritina). (12)

El diagnóstico debe ser precoz, ya que la clínica neurológica suele ser irreversible e intensa en casos tardíos de detección. En el diagnóstico del laboratorio se enumeran las pruebas necesarias.

## Diagnóstico del laboratorio

El fundamento del diagnóstico hematológico de laboratorio es el completo hemograma y el examen del frotis de sangre periférica. En pacientes con la anemia, el frotis de sangre periférica permite la interpretación de diagnóstico de glóbulos rojos (RBC) hallazgos significativos. Estos incluyen la evaluación de la forma de glóbulos rojos, tamaño, color, inclusiones, y disposición. (15)

### **Hemograma** Anemia macrocítica normocrómica

Hemoglobina 8-9 g/dl VCM >100 fl (normal si se asocia a disminución de hierro por enfermedad crónica o a rasgo talasémico)

HCM aumentado

CHCM normal

Reticulocitos disminuidos

Leucopenia y trombopenia variable

### **Frotis sangre periférica (fig. A)**

Eritrocitos: macrocíticos, anisocitosis, anillos de Cabot (punteado basófilo), poiquilocitosis

Neutrófilos polisegmentados (pleocariocitosis)

Algunos autores defienden que la presencia de más de un pleocariocito es prácticamente diagnóstico de anemia megaloblástica

En presencia de pleocariocitos junto con anemia microcítica se puede diagnosticar un cuadro de ferropenia con déficit de cobalamina

Anisocitosis plaquetaria

En hipoesplenosis funcional y esplenectomía: eritrocitos con cuerpos de Howell-Jolly (restos de ADN) y punteado basófilo (cúmulos de proteínas y hierro).

### **Índice de reticulocitos Normal o disminuidos** ( $< 50 \times 10^9 /l$ )

**Bioquímica** LDH aumentada: se correlaciona con el grado de intensidad de la anemia

Lisozima aumentada debido a la granulopoyesis ineficaz

Ferritina sérica aumentada Por eritropoyesis ineficaz

Bilirrubina total aumentada

Hierro aumentado  
Haptoglobina disminuida

**Médula ósea (permite confirmar el diagnóstico y excluir otros cuadros hematológicos similares) (fig. B):**

Hiperplasia eritroide  
Eritropoyesis ineficaz con aborto intramedular, dando lugar a:

Asincronía madurativa núcleo-citoplasmática  
Cromatina muy reticulada  
Megaloblastos polinucleados  
Anillos de Cabot  
Cuerpos de H-Jolly  
Aumento de sideroblastos y de hierro  
Gránulos proteicos

**Hormonas intestinales**

Metamielocitos gigantes  
Megacariocitos grandes con cromatina laxa  
Aclorhidia resistente a la pentagastrina, por lo que aumenta la gastrina plasmática y disminuye el pepsinógeno I  
Algunos autores establecen el diagnóstico de anemia perniciosa si detectan baja concentración de cobalamina junto con un pepsinógeno I bajo

**Autoanticuerpos**

Son muy específicos de la anemia perniciosa sobre todo los anti-FI, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico

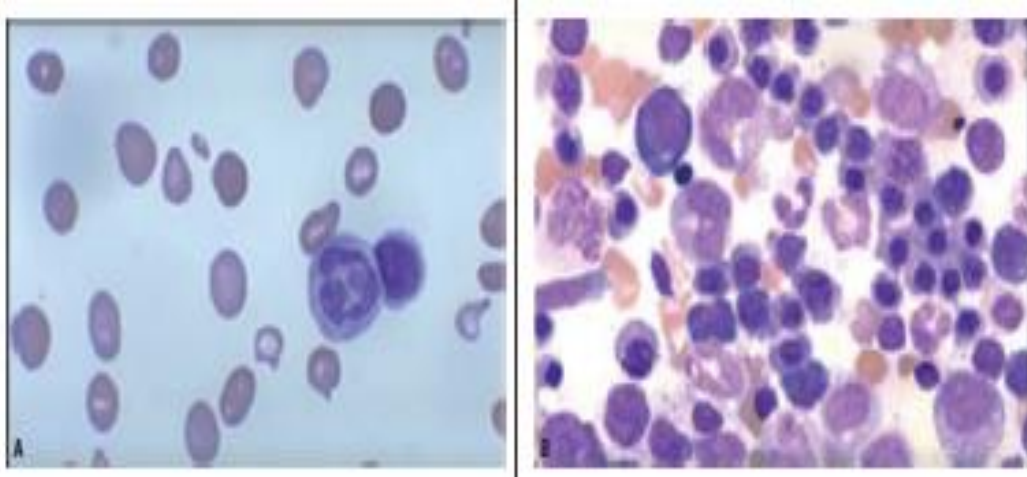
**Aciduria metilmalónica** > 3,4 mg/día

**Niveles de cobalamina sérica (mediante técnicas RIA o ELISA):**

< 180-200 pg/ml

**Niveles de folato**

Folato sérico normal: 4-12 ng/ml  
Folato intraeritrocitario: bajo en el 50% de los casos



Frotis sangre periférica (fig. A). Médula ósea (permite confirmar el diagnóstico y excluir otros cuadros hematológicos similares) (fig. B). CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; HCM: hemoglobina corpuscular media; LDH: lacticodeshidrogenasa; VCM: volumen corpuscular medio. Tomada de: Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas. 2008.

De forma general, se puede afirmar que la prueba de Schilling ha sido sustituida por la determinación de autoanticuerpos anti-células parietales y anti-FI, debido a su mayor especificidad y sensibilidad y diferentes estudios han demostrado la mayor sensibilidad de los niveles séricos de ácido metilmalónico y de homocisteína. En la deficiencia de cobalamina los niveles séricos de ácido metilmalónico y de homocisteína están elevados, mientras que en la carencia de folatos sólo la homocisteína sérica está elevada (tabla 4).

**TABLA 4**

**Niveles de vitamina B12, folatos, ácido metilmalónico y homocisteína**

	Vit B12	Folato sérico	Folato eritrocitario	MMA (Ácido metilmalónico)	HCYS (Homocisteína)
<b>Valores normales</b>	200-750 (pg/ml)	6-20 (ng/ml)	140-960 (ng/ml)	0,1-0,4 (mol/l)	5-15 (mol/l)

<b>Déficit de cobalamina</b>	< 100	N o ↑ (> 30)	N o ↓ (< 150)	↑ (50-100)	↑
<b>Balance negativo de folatos</b>	N	↓	N	N	N
<b>Deficiencia de folato</b>	N o ↓ (< 200)	< 3	< 100	N	↑
<b>Deficiencia de B12 y folato</b>	< 100	< 3	< 150	↑	↑

**N: normal; ↑: aumentado; ↓: disminuido**

Tomada de: Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas. 2008.

Junto al diagnóstico de la deficiencia de cobalamina, será necesario realizar una gastroscopia con biopsia que demuestre la atrofia de la mucosa gástrica con pérdida de glándulas y células parietales en fundus y cuerpo gástrico. La prueba de la aquilia histaminorresistente no se emplea de rutina, pero establece el diagnóstico, ya que sólo se observa en esta enfermedad.

Por tanto, para establecer el diagnóstico de anemia perniciosa deben demostrarse:

1. Megaloblastosis.
2. Nivel sérico de B12 disminuido (inferior a 200 pg/ml, generalmente inferior a 100 pg/ml).
3. Presencia de anticuerpos frente al FI. (5)

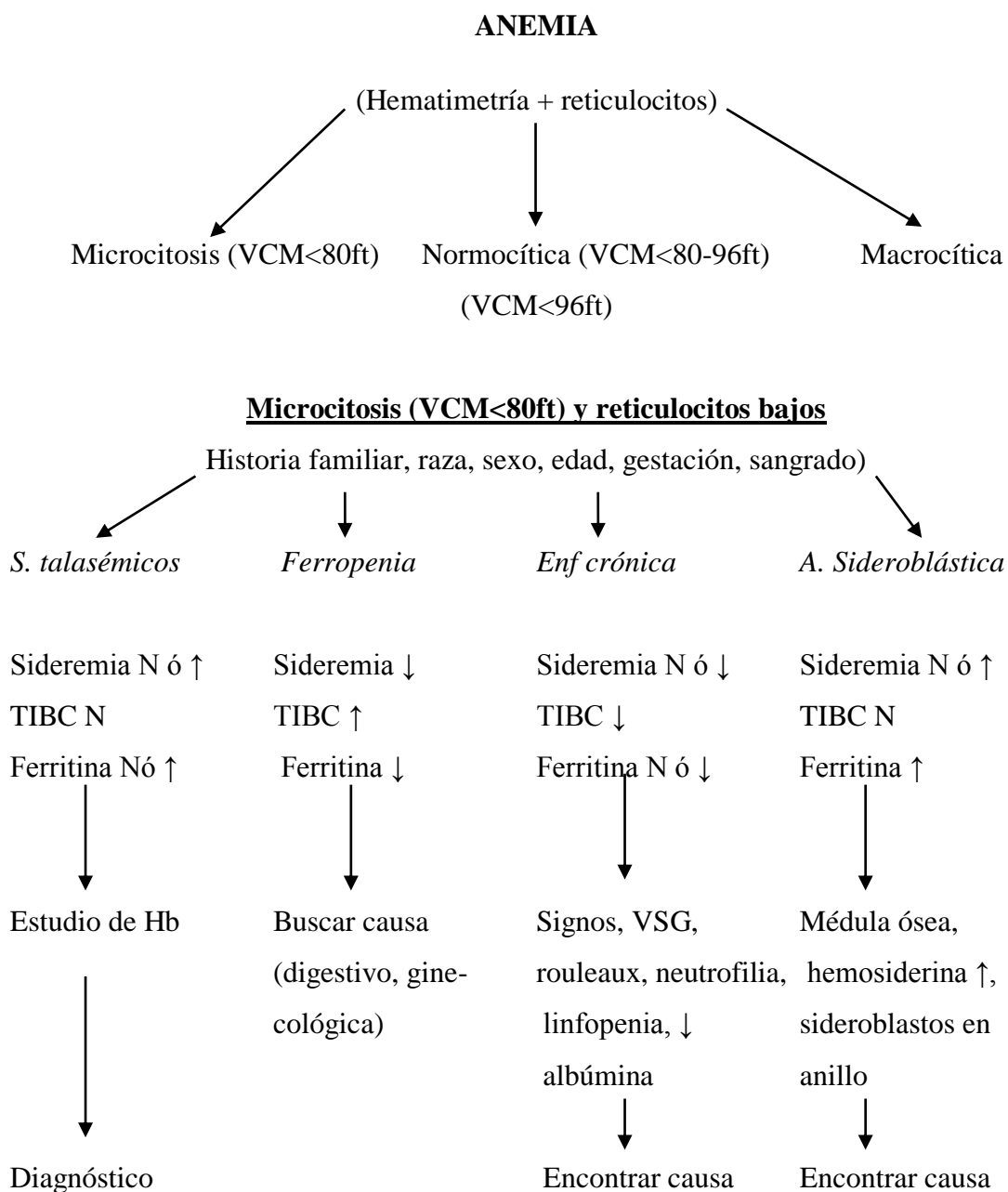
## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe hacer con las enfermedades con anemia macrocítica o pancitopenia con macrocitosis. De estos el más similar a los casos de anemia megaloblástica, tanto por su evolución crónica y en algunas anormalidades de laboratorio es el síndrome mielodisplásico. (16)

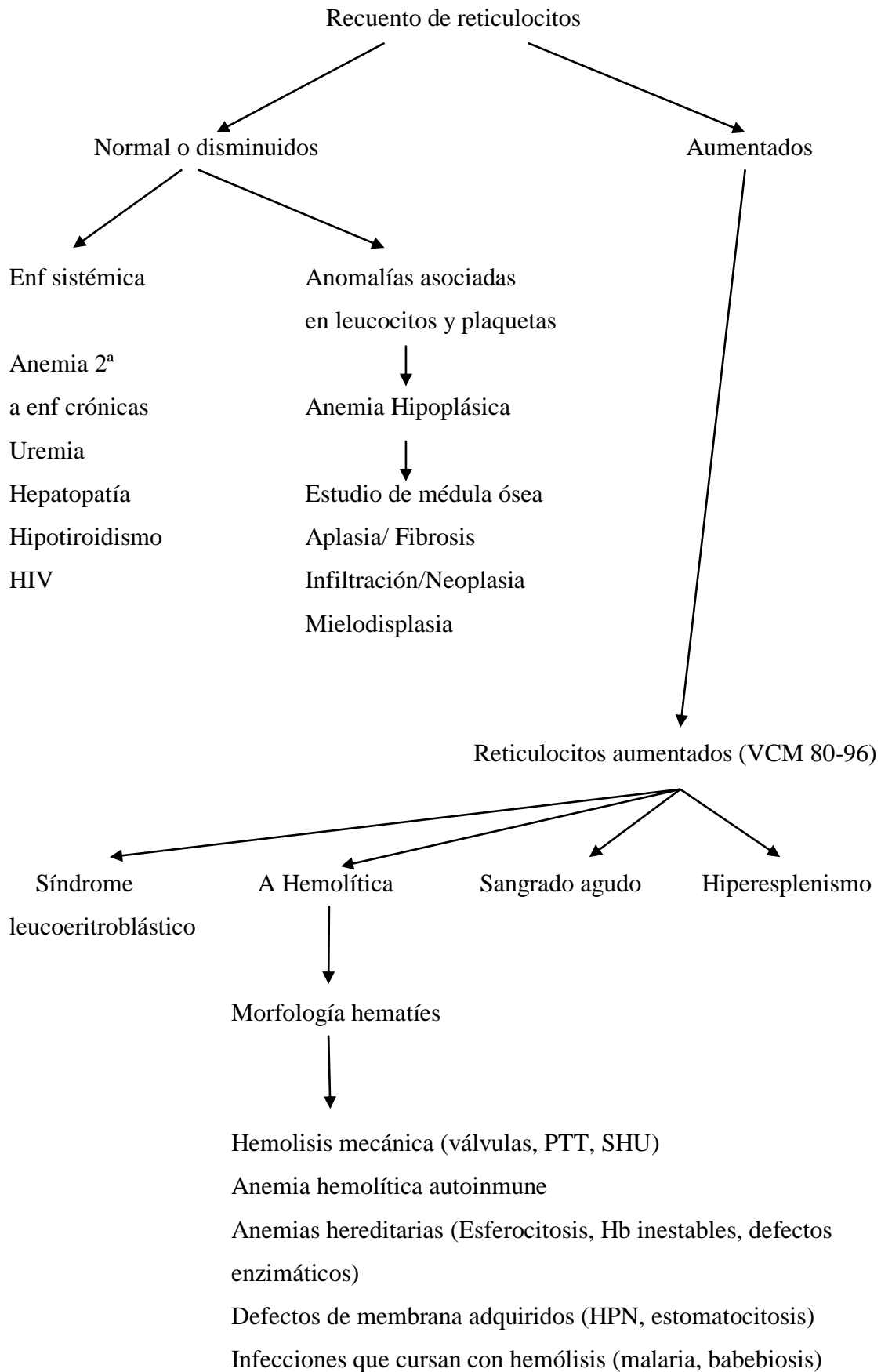


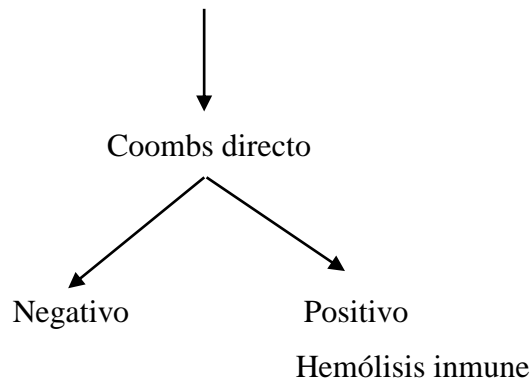
En el caso de estudio de nuestro paciente encontramos la ferritina elevada. La predisposición genética es la razón fundamental detrás de la condición de los niveles altos de ferritina en el cuerpo, sin embargo, también puede ocurrir debido a varios otros factores no genéticos. Las causas no genéticas incluyen trastornos de la sangre, hepatitis crónica, ingesta excesiva de hierro y la terapia de transfusión crónica. Los altos niveles de ferritina además pueden ser uno de los síntomas de varias enfermedades como son; la enfermedad hepática alcohólica, anemia megaloblástica, linfoma de Hodgkin, anemia hemolítica, hemocromatosis, etc. (17)

### ***Diagnóstico Diferencial de las Anemias***



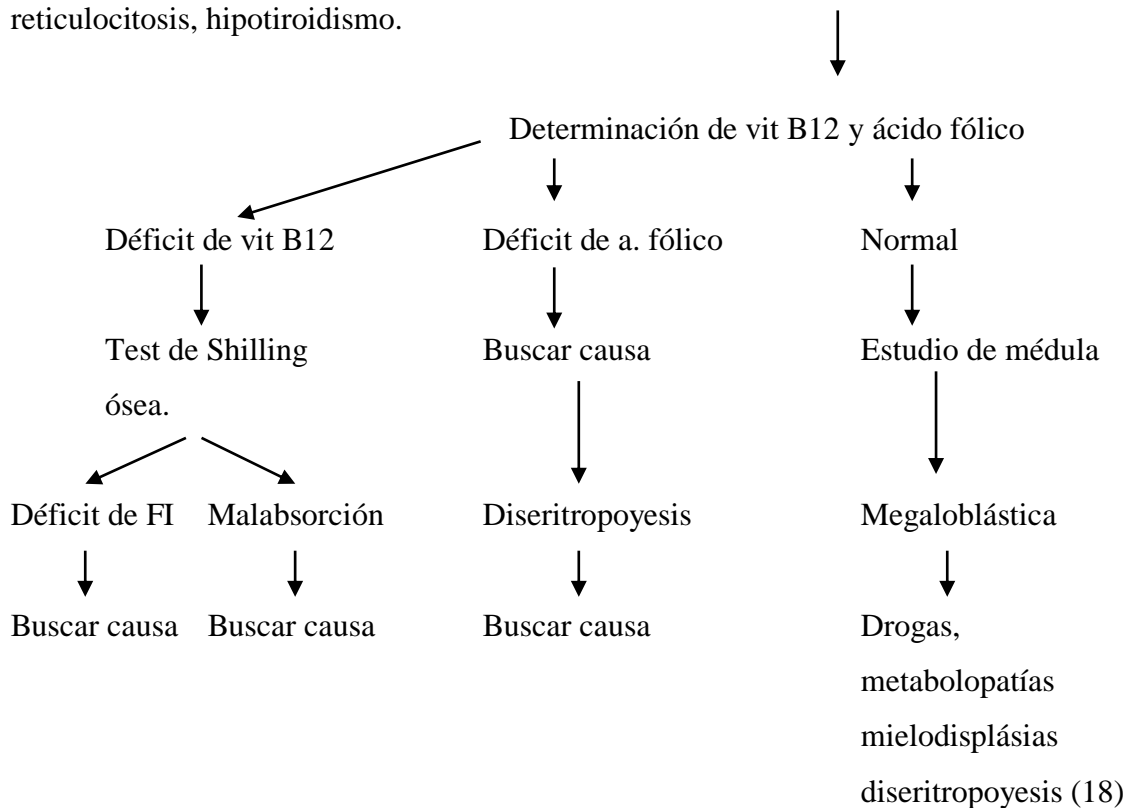
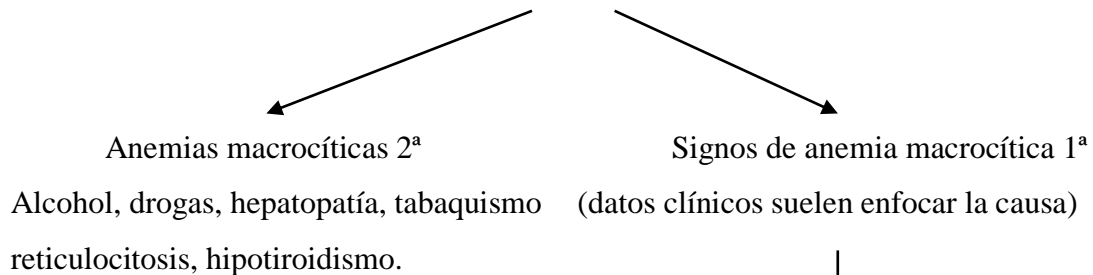
**Normocítica (VCM 80-96 fl)**





**Macrocítica(VCM>96 fl)**

Datos clínicos, sangre periférica, bioquímica.



Tomada de: Servicio de Hematología H. U. Dr Peset. Valencia. ANEMIAS. Dra. Ana Isabel Rosell Mas. Dra. M<sup>a</sup> Luz Juan Marco. Dr. Fco Javier Rafecas Renau.

## PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente con tratamiento, debiéndose realizar una gastroscopia cada 3-4 años debido a la alta incidencia de adenocarcinoma gástrico en estos pacientes, aunque este riesgo es también discutido en la actualidad. Es importante destacar que la degeneración neurológica combinada no remite tras el tratamiento, pero sí evita su progresión. (5)

## TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO deficiencia de vitamina B12

El tratamiento depende de la causa de la anemia por deficiencia de vitamina B12. El diagnóstico de anemia perniciosa define que el tratamiento es durante toda la vida de los pacientes, ya que el defecto es la absorción irreversible. Deben ser tratados con vitamina B12 por vía parenteral debido a que es más eficiente.

Hay varios regímenes de tratamiento dirigidos a los depósitos para satisfacer las necesidades. Por ejemplo, 1 mg diario por vía intramuscular en las dos primeras semanas de tratamiento, seguido de 1 mg por semana hasta la normalidad y una inyección mensual de 1 mg. En los casos de anemia perniciosa, el tratamiento con las dosis mensuales de 1 mg de cobalamina debe mantenerse durante el resto de la vida del individuo.

Las personas con anemia debido a la falta de vitamina B12 en la dieta pueden tener que tomar suplementos vitamínicos y seguir una dieta más equilibrada. El tratamiento puede comenzar con inyecciones de vitamina B12.

La anemia causada por la mala digestión y la absorción se trata con inyecciones de vitamina B12 hasta que la enfermedad mejora. Estas inyecciones se administran todos los días al principio, luego semanalmente y luego una vez al mes. Muchas personas necesitan estas inyecciones mensuales de por vida. Las inyecciones pueden no ser necesarias después de un tratamiento adecuado de la enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca o alcoholismo.

## TRATAMIENTO deficiencia de ácido fólico

El déficit de folato se trata con ácido fólico por vía oral a una dosis de 1 a 5 mg por día por la corrección de la anemia, siempre tratando de resolver la causa raíz. En los casos agudos de la anemia megaloblástica, la sustitución debe realizarse en asociación con cobalamina antes de hacer un diagnóstico preciso de la enfermedad. Además de la suplementación farmacológica, la corrección de la dieta también es muy importante, el aumento de la ingesta de verduras y haciendo hincapié en la cocción de alimento.

Antes de iniciar el tratamiento debe asegurar que los niveles adecuados de vitamina B12, y en caso de deficiencia debe realizar la co-administración de ambos fármacos, ya que el tratamiento exclusivamente con los pacientes con deficiencia de folato la vitamina B12 puede conducir a un empeoramiento de las manifestaciones neurológicas.

## RESPUESTA DE TRATAMIENTO

La mejora subjetiva se produce dentro de las 48 horas, con la restauración de la hematopoyesis normal. La eficacia del tratamiento se controla por un recuento de reticulocitos del número que es máxima en el décimo día después de la primera dosis y su elevación es proporcional al grado de anemia. La recuperación temprana de la hemoglobina y el hematocrito se produce en cuatro a siete días y la hemoglobina debe llegar a su valor normal en aproximadamente un mes. Si no es así, la asociación de la anemia megaloblástica debe ser investigada con otras enfermedades con anemia.

Los síntomas neurológicos deben mejorar en los primeros seis meses y un máximo de 18 meses. Después de eso, poca mejoría es evidente. Cuanto más largo sea el tiempo de la instalación de estos síntomas, mayor será la posibilidad de que resulten irreversibles.  
(16)

## ANEMIAS MEGALOBLASTICA que no responde a la cobalamina o a los folatos

Son tres categorías de pacientes exhiben morfología de la médula ósea megaloblástica y sin embargo, no responden a la terapia con hematológicamente con cianocobalamina y a los folatos. La primera y más comúnmente observado categoría es la asociada con la

administración de fármacos antineoplásicos. La segunda categoría es la hematopoyesis megaloblástica que resulta de los errores innatos del metabolismo rara vez se encuentra. La última categoría de pacientes que presentan hematopoyesis megaloblástica y displásicos que no responden a la terapia con vitamina comprenden los síndromes mielodisplásicos. (19)

## ANEXO 2

### Exámenes de laboratorio (Evolución Secuencial)

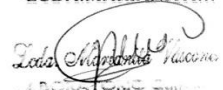
#### HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO

ID pac:	Apellido: MORENO	Nombre: VICTOR	Sexo:
Edad:	Fech nac:	Dpto:	N° cama:
ID muestr: 52	Hora prue: 20-11-2015 12:25	Modo: WB CBC+DIFF	
Diag cli:			

Parámetro	Result	Unid	Parámetro	Result	Unid
<b>WBC</b>	<b>6.30</b>	<b>x10<sup>3</sup>/uL</b>	<b>RBC</b>	<b>L</b>	<b>1.36 x10<sup>6</sup>/uL</b>
Neu%	?	51.4 %	<b>HGB</b>	<b>L</b>	<b>5.7 g/dL</b> ↓
Lym%	H	44.8 %	HCT	L	17.1 % ↓
Mon%	?L	1.5 %	MCV	H	125.4 fL
Eos%	?L	0.4 %	MCH	H	41.9 pg
Bas%	H	1.9 %	MCHC		33.4 g/dL
Neu#	?	3.24 x10 <sup>3</sup> /uL	RDW-CV		14.1 %
Lym#		2.82 x10 <sup>3</sup> /uL	RDW-SD	H	74.0 fL
Mon#	?L	0.09 x10 <sup>3</sup> /uL	<b>PLT</b>	<b>L</b>	<b>87 x10<sup>3</sup>/uL</b> ↓
Eos#	?	0.03 x10 <sup>3</sup> /uL	MPV		7.3 fL
Bas#	H	0.12 x10 <sup>3</sup> /uL	PDW		16.0
* ALY%		0.1 %	PCT	L	0.064 %
* LIC%		0.4 %			
* ALY#		0.00 x10 <sup>3</sup> /uL			
* LIC#		0.03 x10 <sup>3</sup> /uL			

\*\*\* sólo uso en investigación, no para diagnóstico

Entreg:	LCDA.MARIANITA...	Operador:	LABORATORIO	Valida:	
Hor traz:		Hor entr:		Impr hora:	20-11-2015 12:25:36
Coment:					

\* El resultado sólo es válido para la muestra analizada esta

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO						
LABORATORIO CLINICO						
QUIMICA SANGUINEA						
ID	NO.M.	FECH	ID OPERADOR	Comment	VALOR REF.	ALARM
52	E000094 00001-2	20/11/15 12:32:20	bmserv	MORENO VICTOR		
SEX						
TEST	RESULT	UNID	VALOR REF.	ALARM		
UREA	58.6 H	mg/dL	( 16.6- 48.5)			
BUN	27 H	mg/dL	( 6- 20)			
GLUCOSA	350.6 H	mg/dL	( 74- 106)			
CREATININA	1.40 H	mg/dL	( 0.70- 1.20)			
BILIRRUBINA TOTAL	1.322	mg/dL	( 0.000- 1.4)			
BILIRRUBINA DIRECTA	0.452 H	mg/dL	( 0.00- 0.30)			
CALCIO	8.75	mg/dL	( 8.0- 10.0)			
TGO	14.0	U/L	( 0- 41)			
TGP	17.2	U/L	( 0- 41)			
AMILASA	44	U/L	( 28- 100)			
SODIO (Na)	129.15 L	mmol/L	( 136- 145)			
POTASIO (K)	4.84	mmol/L	( 3.5- 5.1)			
CLORO (Cl)	98.48	mmol/L	( 98- 107)			

Lic. Rocio Le  
LABORATORIO

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE "AMBATO"

INSTITUCIÓN DEL SISTEMA		UNIDAD OPERATIVA		COD. UO	COD. LOCALIZACIÓN			NUMERO DE
					PARROQUIA	CANTÓN	PROVINCIA	<b>HISTORIA CLÍNICA</b>
					52			30678
APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO		PRIMER NOMBRE	SEGUNDO NOMBRE		EDAD	CÉDULA DE CIUDADANÍA
MORENO				VICTOR				

PERSONA QUE RECIBE	PROFESIONAL SOLICITANTE	SERVICIO	SALA	CAMA	PRIORIDAD			FECHA DE ENTREGA
		E			URGENTE	RUTINA	CONTROL	

### 1 HEMATOLÓGICO

HCTO	%	HB	g/dl	VCM	RETICULOCITOS
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN			mmh	HCM	DREPANOCITOS
PLAQUETAS			mmc	CHCM	GRUPO - FACTOR Rh
LEUCOCITOS			mmc	HIPOCROMIA	COOMBS DIRECTO
METAM	%	BASOF	%	ANISOCITOSIS	COOMBS INDIRECTO
CAYAD	%	MONOC	%	POIQUILOCIT.	TIEMPO DE SANGRÍA
SEGME	%	LINFO	%	MICROCITOSIS	TIEMPO DEPTROMBINA
EOSIN	%	ATIPI	%	POLICROMAT.	TIEMPO T. PARCIAL
					11 seg
					29 seg

PR: 1.0

### 3 COPROLÓGICO

COLOR	HEMOGLOBINA	ESPORAS	FIBRAS
CONSIST.	GLÓBULOS ROJOS	MICELIOS	ALMIDÓN
pH	POLIMORFOS	MOCO	GRASA
PROTOZOARIOS	QUISTE	TROFOZOITO	HELMINTOS
			HUEVO
			LARVA

### 2 UROANÁLISIS

ELEMENTAL	MICROSCÓPICO
DENSIDAD 1.020	LEUCOCITOS POR CAMPO
pH 5	PIOCITOS POR CAMPO 4-6
PROTEÍNA	ERITROCITOS POR CAMPO 0-1
GLUCOSA 300 mg/dl	CÉLULAS ALTAS 3-5
CETONA	BACTERIAS 4
HEMOGLOBINA	HONGOS
BILIRRUBINA	MOCO
UROBILINOGENO	CRISTALES
NITRITO	CILINDROS
LEUCOCITOS	

omercillo lig tumbis

### 4 QUÍMICA

DETERMINACIÓN	RESULTADO	UNIDAD DE MEDIDA	VALOR DE REFERENCIA	DETERMINACIÓN	RESULTADO	UNIDAD DE MEDIDA	VALOR DE REFERENCIA
GLUCOSA EN AYUNAS				TRANSAMINASA PIRUVICA (ALT)			
GLUCOSA 2 HORAS				TRANSAMINASA OXALACETICA (AST)			
UREA				FOSFATASA ALCALINA			
CREATININA				FOSFATASA ACIDA			
BILIRRUBINA TOTAL				COLESTEROL TOTAL			
BILIRRUBINA DIRECTA				COLESTEROL HDL			
ACIDO ÚRICO				COLESTEROL LDL			
PROTEÍNA TOTAL				TRIGLICÉRIDOS			
ALBÚMINA				HIERRO SERICO			
GLOBULINA				AMILASA			

### 5 SEROLOGIA

VDRL	LATEX
AGLUTINACIONES FEBRILES	ASTO

### 6 BACTERIOLOGÍA


### 7 OTROS


FECHA	HORA	NOMBRE DEL PROFESIONAL	CODIGO	FIRMA	NUMERO DE HOJA
-------	------	------------------------	--------	-------	----------------

### ANEXO 3

## HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO

ID pac: 30678      Apellido: MORENO      Nombre: VICTOR      Sexo: Varón  
 Edad: 68Ed      Fech nac:      Dpto: EMERGENCIA      N° cama:  
 ID muestr: 18      Hora prue: 22-11-2015 08:54      Modo: WB CBC+DIFF  
 Diag cli:

Parámetro	Result	Unid	Parámetro	Result	Unid
<b>WBC</b>	<b>6.25</b>	<b>x10<sup>3</sup>/uL</b>	<b>RBC</b>	L	<b>2.49 x10<sup>6</sup>/uL</b>
Neu%	?L	47.8 %	<b>HGB</b>	L	<b>8.9 g/dL</b>
Lym%	H	46.7 %	HCT	?L	26.2 %
Mon%	?L	2.5 %	MCV	?H	105.3 fL
Eos%	?	0.8 %	MCH	H	35.7 pg
Bas%	?H	2.2 %	MCHC	?	33.9 g/dL
Neu#	?	2.99 x10 <sup>3</sup> /uL	RDW-CV		**.* %
Lym#		2.92 x10 <sup>3</sup> /uL	RDW-SD		***.* fL
Mon#	?	0.16 x10 <sup>3</sup> /uL	<b>PLT</b>	L	<b>73 x10<sup>3</sup>/uL</b>
Eos#	?	0.05 x10 <sup>3</sup> /uL	MPV		7.5 fL
Bas#	?H	0.13 x10 <sup>3</sup> /uL	PDW		16.0
* ALY%	H	2.2 %	PCT	L	0.055 %
* LIC%		0.1 %			
* ALY#		0.14 x10 <sup>3</sup> /uL			
* LIC#		0.01 x10 <sup>3</sup> /uL			

\*\*\* sólo uso en investigación, no para diagnóstico

Entreg:      Operador:      LABORATORIO      Valida:  
 Hor traz:      Hor entr:                Impr hora:      22-11-2015 08:54:06  
 Coment:

Dr. C. Jackeline Fonseca Z  
 LABORATORISTA CLINICO  
 LIBRO: 10 ROLIO. 11 N° 33

\* El resultado sólo es válido para la muestra analizada esta vez.



## ANEXO 4

### HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO

ID pac: Apellido: MORENO Nombre: VICTOR Sexo:  
 Edad: Fech nac: Dpto: N° cama:  
 ID muestr: 42 Hora prue: 23-11-2015 12:26 Modo: WB CBC+DIFF  
 Diag eli:

Parámetro		Result Unid	Parámetro		Result Unid
<b>WBC</b>		<b>6.16 x10<sup>3</sup>/uL</b>	<b>RBC</b>	L	<b>2.47 x10<sup>6</sup>/uL</b>
Neu%	?L	42.4 %	<b>HGB</b>	L	<b>8.7 g/dL</b>
Lym%	H	52.5 %	HCT	?L	26.1 %
Mon%	?L	2.3 %	MCV	?H	105.5 fL
Eos%	?	0.7 %	MCH	H	35.2 pg
Bas%	H	2.1 %	MCHC	?	33.4 g/dL
Neu#	?	2.61 x10 <sup>3</sup> /uL	RDW-CV		*** %
Lym#		3.24 x10 <sup>3</sup> /uL	RDW-SD		*** fL
Mon#	?	0.14 x10 <sup>3</sup> /uL	<b>PLT</b>	L	<b>70 x10<sup>3</sup>/uL</b>
Eos#	?	0.04 x10 <sup>3</sup> /uL	MPV		7.4 fL
Bas#	H	0.13 x10 <sup>3</sup> /uL	PDW		16.4
* ALY%		1.0 %	PCT	L	0.052 %
* LIC%		0.0 %			
* ALY#		0.06 x10 <sup>3</sup> /uL			
* LIC#		0.00 x10 <sup>3</sup> /uL			

\*\*\* sólo uso en investigación, no para diagnóstico

Entreg: Operador: LABORATORIO Valida:  
 Hor traz: Hor entr: Impr hora: 23-11-2015 12:26:55  
 Coment:

\* El resultado sólo es válido para la muestra analizada esta vez.

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO  
 LABORATORIO CLINICO  
 QUIMICA SANGUINEA

ID NO.M. 125 E000040 00006-1 FECH 23/11/15 12:36:42  
 ID OPERADOR bmserv  
 Comment-001 MORENO VICTOR

TEST	RESULT	UNID	VALOR REF.	ALARM
HIERRO	31.32	umol/L	( 5.83- 34.5)	
TRANSFERRINA	24.5	umol/L	( 1.26- 65.5)	

**FERRITINA : 1753 ng/ml. (13-400)**

## ANEXO 5



INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL  
**IESS HOSPITAL DE AMBATO**  
 LABORATORIO CLINICO

RESULTADOS

Página N° :1 De 1

<b>NOMBRE</b> : MORENO VILLAFUERTE VICTOR MANUEL	<b>ORDEN No</b> : 201601102004
<b>CED/HC</b> : 99556510	<b>MÉDICO</b> :
<b>F. NACIMIENTO</b> : 13/11/1947	<b>SERVICIO</b> :
<b>EDAD</b> : 68 Años	<b>PROCEDENCIA</b> :
<b>SEXO</b> : Masculino	<b>FECHA INGRESO</b> : 10/01/2016 06:13
	<b>FECHA IMPRESIÓN</b> : 10/01/2016 07:17

Prueba	Resultado	Unidad	Valor de Referencia
<b>HEMATOLOGIA Y COAGULACION</b>			
<b>BIOMETRIA HEMÁTICA</b>			
LEUCOCITOS	27.60	↑ K/μL	4.50 - 10.00
NEUTROFILOS %	20.3	↓ %	40.0 - 65.0
LINFOCITOS %	59.7	↑ %	40.5 - 45.5
MONOCITOS %	19.4	↑ %	5.5 - 11.7
EOSINOFILOS %	0.5	↓ %	0.9 - 2.9
BASOFILOS %	0.1	↓ %	0.2 - 1.0
RECUESTO DE GLOBULOS ROJOS	2.83	↓ M/μL	4.70 - 6.10
HEMOGLOBINA	9.3	↓ g/dL	14.0 - 18.0
HEMATOCRITO	27.4	↓ %	42.0 - 52.0
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO	97.0	↑ fL	80.0 - 94.0
CONCENTRACION MEDIA HEMOGLOBINA (MCH)	32.8	↑ pg	27.0 - 31.2
CONCENTRACION CORPUSCULAR MEDIA HEMOGLOBINA (MCHC)	33.9	g/dL	32.0 - 36.0
PLAQUETAS	26.000	↓ K/μL	130.000 - 400.000

RESPONSABLE:

LIC. MARIO CHICAIZA