

Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud

Próximo número:

- Pubertad precoz y retrasada
- Nuevos principios activos
- Informaciones sobre seguridad de medicamentos
- Noticias y temas de interés

Volumen 30, Nº 03/2006

Sumario

- Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales p. 67
- Nuevos principios activos: p. 76
- Palonosetrón, Tipranavir
 - Nuevos principios activos en EFG y en medicamentos huérfanos durante 2006
- Informaciones sobre seguridad de medicamentos: p. 80
- Notas sobre Farmacovigilancia
 - Consumo medicamentos
- Noticias y temas de interés: p. 86
- Nuevas indicaciones autorizadas: Primer semestre 2006
 - Notas del CC-CEICs

Consejo de redacción:

Presidente: F. Puig de la Bellacasa. Vocales: MA. Abad Hernández, MA. Alonso, C. Avendaño Solá, V. Baos Vicente, F. Cañas de Paz, N. Fernández de Cano Martín, P. Gómez Pajuelo, J. Jiménez San Emeterio, MD. Montero Colominas, R. Orueta Sánchez, MT. Pagés Jiménez, E. Pérez Trallero, E. Vargas Castrillón, F. Vives Ruiz.

Jefe de Redacción: MT. Cuesta Terán. Redacción y Secretaría de Redacción: MT. Cuesta Terán.

Dirección: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Revista de información objetiva y científica sin finalidad lucrativa.

NIPO: 351-06-016-8 Depósito legal: M. 33.559-1977 ISSN: 1130-8427 Imprime: Impresos y Revistas Diseño original: www.elvivero.es

Ministerio de Sanidad y Consumo. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Paseo del Prado 18-20. 28071 Madrid.

Catálogo General de Publicaciones Oficiales: <http://publicaciones.administracion.es>

Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales

Javier Bilbao Garay. Internista, Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

RESUMEN

Se analizan en este trabajo las manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y tratamiento de las anemias megaloblásticas. La causa más frecuente es el déficit de cobalamina (vitamina B₁₂) y/o de ácido fólico. Otras anemias carenciales más raras son las debidas a otros déficits vitamínicos y de algún mineral que se comentan posteriormente. La mayoría de estos casos se observan en pacientes malnutridos o alcohólicos.

PALABRAS CLAVE: Anemia megaloblástica, ácido fólico, vitamina B₁₂, cobalamina, vitaminas.

ABSTRACT

Clinical manifestations, diagnostic methods and treatment of megaloblastic anemia are analyzed in this paper. Most frequent cause is cobalamine (vitamin B₁₂) and/or folic acid deficiency. Other causes of anemia are other vitamin deficiencies and some mineral deficiencies are discussed. Most of the cases are seen in malnourished or alcoholic patients.

KEY WORDS: megaloblastic anemia, folic acid, vitamin B₁₂, cobalamine, vitamins.

Inf Ter Sist Nac Salud 2006; 30: 67-75.

Introducción

Este artículo es la segunda parte de otro publicado en el número anterior de este boletín en el que se analizaba la anemia ferropénica. Ahora se revisarán las anemias megaloblásticas por déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico y otras anemias carenciales.

El objetivo de este trabajo es realizar una puesta al día de este tipo de anemias carenciales que pueda ser útil al médico general del ámbito extrahospitalario y a los numerosos médicos que atienden a pacientes con este tipo de anemias en el hospital.

Anemia megaloblástica

Las anemias megaloblásticas son anemias debidas a una alteración en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA)- las células se dividen lentamente pero el desarrollo del citoplasma es normal por lo que las células son grandes^{1,2}. La mayoría de estas anemias se deben a un déficit de vitamina B₁₂ (cobalamina) y/o ácido fólico. En la tabla I se reflejan las enfermedades que cursan con anemia megaloblástica.

Primeramente se comentarán las anemias por déficit de vitamina B₁₂ y luego las debidas a falta de ácido fólico.

Anemia secundaria a déficit de vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ se refiere específicamente a la cobalamina³. Es sintetizada por las bacterias y se encuentra en el suelo y en las aguas contaminadas. Los alimentos de origen animal (huevos, carne, leche) son la fuente dietética principal. Una dieta típica occidental administra 3-30 µg de vitamina B₁₂ diariamente. Las recomendaciones diarias son 2-5 µg¹. La reservas de esta vitamina son importantes, más de 1.5 mg, y se almacenan principalmente en el hígado. Se precisan por tanto más de 5 años para que aparezcan síntomas tras un aporte continuado insuficiente.

La deficiencia de vitamina B₁₂ (cobalamina) es una causa frecuente de anemia megaloblástica. Además de causar anemia, el déficit de vitamina B₁₂ provoca alteraciones neurológicas importantes y otras alteraciones (tabla II). La incidencia de este problema es difícil de conocer, pero es mayor a medida que aumenta la edad de los pacientes, pudiendo estar presente en alrededor

Tabla I
Enfermedades que producen anemia megaloblástica

	Frecuentes	Raras
Déficit de Cobalamina (B ₁₂)	<ul style="list-style-type: none"> - Malabsorción de cobalamina - Gastrectomía - Aclorhidria - Anemia perniciosa - Enfermedad del ileon terminal: Crohn, esprue, resección quirúrgica - Consumo intestinal de B₁₂: <i>asa ciega</i>, <i>Diphyllobotrium latum</i> - Fármacos: inhibidores de la secreción ácida gástrica (omeprazol, ranitidina, etc.), colchicina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta vegetariana estricta - Alteraciones enzimáticas: ausencia congénita de Factor Intrínseco, síndrome de Imerslund, déficit de transcobalamina II
Déficit de fólico	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de las necesidades: anemias hemolíticas, embarazo, tumores - Esprúe - Fármacos: fenitoina, barbitúricos, metotrexato, pirimetamina, trimetoprima, triamtereno, pentamidina - Alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta inadecuada - Defectos enzimáticos: dihidrofolato reductasa

Tabla II
Manifestaciones clínicas del déficit de vitamina B₁₂

Hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia megaloblástica - Pancitopenia - Hemólisis
Neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Parestesias - Neuropatía periférica - Enfermedad combinada del sistema nervioso central: desmielinización de las columnas dorsales y del tracto corticoespinal. - Síntomas cerebelosos y de afectación de pares craneales - Síntomas cerebrales: alteración de la memoria, cambios en la personalidad, psicosis
Digestivas	<ul style="list-style-type: none"> - Glositis, úlceras mucocutáneas - Diarrea - Malabsorción
Psiquiátricas	<ul style="list-style-type: none"> - Irritabilidad - Cambio de personalidad - Alteración de la memoria * - Demencia * - Depresión * - Psicosis
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> - Posible aumento del riesgo de infarto de miocardio y de ACVA * - Tromboembolismo pulmonar *

*= En estudio.

ACVA = accidente cerebrovascular agudo.

del 20% de los ancianos ^{1,2}. La utilización masiva de bloqueantes del ácido clorhídrico es una de las causas mas frecuentes, ya que impiden la separación de la vitamina B₁₂ de los alimentos dificultando su absorción. Otras causas aparecen en la tabla I.

Consideraciones bioquímicas

En los humanos la vitamina B₁₂ participa solo en dos reacciones enzimáticas ^{1,3}. La primera es la conversión del ácido metilmalónico en succinil coenzima A- por tanto el déficit de B₁₂ conlleva aparejado la elevación del ácido metilmalónico; esto provoca alteraciones en la síntesis del DNA y son afectados especialmente los tejidos que se dividen con gran intensidad como la

médula hematopoyética y el tracto digestivo. La segunda reacción es la conversión de homocisteína en metionina- que es clave en la función del sistema nervioso y precisa, además de la vitamina B₁₂, la presencia del ácido fólico y vitamina B₆ ¹- la ausencia de cualquiera de estas vitaminas provoca elevación de homocisteína.

Absorción de la vitamina B₁₂

En presencia de ácido clorhídrico en el estómago, la vitamina B₁₂ unida a los alimentos se desdobla. A esta vitamina B₁₂ libre, se une el factor intrínseco (FI), que es liberado por las células parietales gástricas en el estómago, formándose un complejo vitamina B₁₂-FI que se absorbe en el ileon terminal.

Existe un segundo mecanismo de absorción independiente del FI y de la integridad del ileon terminal recientemente descrito que entra en acción con dosis altas de vitamina B₁₂ oral y que justifica que la administración oral sea útil en ausencia de FI o de enfermedad del ileon terminal⁴. Este mecanismo es de simple difusión pasiva de cobalamina libre en su forma cristalina, de la que solo se absorbe un 1-5% de lo administrado, por lo que se precisan dosis altas para ser eficaces y resolver la anemia¹.

Una vez absorbida la vitamina B₁₂ se une a la transcobalamina II y es transportada por todo el organismo. La interrupción de alguno de estos pasos provocará un déficit de vitamina B₁₂^{1,2}.

Diagnóstico del déficit de vitamina B₁₂

El déficit de vitamina B₁₂ se basa en demostrar niveles bajos de la misma en sangre, menores de 200 pg/mL. Deben de demostrarse estos niveles descendidos en al menos dos ocasiones separadas¹. La presencia de niveles elevados de homocisteína (mayores de 13 µmol/L) o ácido metil-malónico (mas de 0.4 µmol/L) asociados a una única determinación baja de vitamina B₁₂ en plasma (menor de 200 pg/mL) en ausencia de déficit de fólico, vitamina B₆ o insuficiencia renal (ya que pueden estar elevados los niveles de homocisteína y metilmalónico por una disminución de su eliminación) es otro criterio diagnóstico (tabla III)¹. Existen otras causas de elevación de homocisteína y ácido metil-malónico diferentes al déficit de fólico o B₁₂ (tabla IV), por lo que no es recomendable realizar el diagnóstico de anemia megaloblástica con niveles elevados de estos metabolitos sino se demuestra simultáneamente una disminución de B₁₂ y/o fólico³.

Algunos autores sugieren que se puede establecer el diagnóstico de déficit de B₁₂ con cifras normales de esta vitamina en sangre si se demuestra una elevación concomitante de homocisteína o ácido metilmalónico y se descartan otras causas (déficit de fólico, de B₆ e insuficiencia renal) aunque este criterio no es admitido por todos.

Causas del déficit de vitamina B₁₂

- *Mala digestión de los alimentos*: es la causa más frecuente de déficit de vitamina B₁₂, especialmente en ancianos¹. La presencia de aclorhidria, inducida por la edad, asociada a la presencia de *Helicobacter pylori* o mas frecuentemente por la administración de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, etc.) impide la liberación de la vita-

Tabla III

Criterios diagnósticos del déficit de vitamina B₁₂

- Niveles bajos de B ₁₂ en sangre (< 200 pg/mL)	En dos ocasiones separadas
- Niveles séricos elevados de homocisteína (> 13 µmol/L) o ácido metil-malónico (> 0.4 µmol/L) y una única determinación baja de vitamina B ₁₂ en plasma (< 200 pg/mL)	Descartar de déficit de fólico, vitamina B ₆ o insuficiencia renal

Tabla IV

Causas de elevación sérica de ácido metilmalónico y homocisteína

Elevación de ácido metilmalónico	Elevación de Homocisteína
- Déficit de vitamina B ₁ - Insuficiencia renal - Hipovolemia - Defecto metabólico congénito	- Déficit de vitamina B ₁₂ - Déficit de fólico - Déficit de vitamina B ₆ - Insuficiencia renal - Hipovolemia - Hipotiroidismo - Psoriasis - Defecto metabólico congénito

mina B₁₂ unida a los alimentos, con lo que no puede ser absorbida.

- *Anemia perniciosa o enfermedad de Biermer*: frecuente también en ancianos, es una enfermedad autoinmune y se debe a la presencia de anticuerpos anti-células parietales gástricas y anti-factor intrínseco. Se produce una gastritis atrófica que puede evolucionar a adenocarcinoma, por lo que deben realizarse endoscopias periódicas cada 3-5 años. Como enfermedad autoinmune que es, se asocia a otras entidades autoinmunes como el vitíligo, síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison y alteraciones tiroideas⁵. Su diagnóstico exige, además de la demostración de anemia megaloblástica, la presencia de anticuerpos antifactor intrínseco y/o anti-células parietales gástricas en sangre que se encuentran elevados en más del 90% de los pacientes⁵.
- *Dieta insuficiente*: es rara como causa aislada de anemia megaloblástica. Debe pensarse en ella especialmente en pacientes vegetarianos estrictos, pacientes

malnutridos, alcohólicos, ancianos de residencias o pacientes psiquiátricos.

- *Malabsorción de cobalamina*: se observa en pacientes con gastrectomía total o resección intestinal amplia. Otras causas raras son enfermedad intestinal severa del ileon terminal, como la producida por la enfermedad de Crohn, linfoma, tuberculosis, enfermedad de Whipple, enfermedad celiaca y SIDA. La infestación por *Diphilobotrium latum* es una causa rara en nuestro medio.
- *Alteraciones enzimáticas del metabolismo de la cobalamina*: son entidades muy raras que se observan en niños recién nacidos. Estas incluyen el síndrome de Imerslund y otras alteraciones enzimáticas poco frecuentes (déficit de transcobalamina II).

Manifestaciones clínicas del déficit de vitamina B₁₂

El déficit de vitamina B₁₂ se asocia a problemas hematológicos, neurológicos, digestivos, psiquiátricos y cardiovasculares (tabla II) ².

El grado de severidad es muy variable. Existen formas clínicas muy poco sintomáticas como *neuropatía sensitiva* manifestada como parestesias distales, macrocitosis e hipersegmentación de neutrófilos aislada. Otras formas son severas como la degeneración combinada de la médula, pancitopenia y hemólisis.

En casos en los que existen *síntomas neurológicos* habitualmente el paciente se presenta con síntomas de polineuritis, manifestada como parestesias en extremidades, asociada a ataxia y signo de Babinski. La ausencia de sensibilidad vibratoria y posicional es característica y es el resultado de la afectación de los cordones posteriores medulares. Los síntomas de afectación cerebral son cambios de la personalidad, alteraciones de memoria y psicosis franca ("locura megaloblástica"). La afectación del cerebelo y de los esfínteres es muy rara ⁵.

La *demencia* y los *procesos cardiovasculares* se han ligado al déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico a través de un aumento de los niveles de homocisteína. El tema todavía no está resuelto y es objeto de intensa investigación. Un trabajo muy reciente no demuestra mejoría de los síntomas de la demencia en el grupo de pacientes tratados con estas vitaminas a pesar de conseguirse disminuir los niveles de homocisteína ⁶. Otras asociaciones, de momento especulativas, con el déficit de vitamina B₁₂ son la depresión, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer ³.

Los síntomas neurológicos y hematológicos no tienen que seguir un curso paralelo, por lo que no es raro encontrar pacientes que solo presenten problemas

hematológicos o sólo problemas neurológicos, lo que dificulta aún más el diagnóstico. Hasta un 25% de pacientes con alteración neurológica por déficit de vitamina B₁₂ no tienen anemia ⁶.

Datos de laboratorio

La anemia es macrocítica, manifestada por la elevación del volumen corpuscular medio mayor (VCM) de 100 fl, con hipersegmentación de los neutrófilos, pudiendo existir leucopenia y trombopenia asociada en casos severos. El examen de la médula ósea no es necesario si el caso es típico. Otras causas de macrocitosis son el alcoholismo, hipotiroidismo, síndrome mielodisplásico, hemólisis y fármacos como la zidovudina (AZT) y administración de quimioterápicos que afecten a la síntesis de DNA. Valores mayores de 115 fl de VCM son muy sugestivos de déficit de fólico o vitamina B₁₂.

En el laboratorio se demuestra una disminución del valor de vitamina B₁₂ en plasma y elevación del ácido metil-malónico y de la homocisteína (tabla III y IV).

Desde el punto de vista clínico se utiliza el *test de Shilling* para estudiar la absorción de vitamina B₁₂ y contribuir al diagnóstico diferencial. El test consiste en la administración de 1000 µg de cianocobalamina por vía intramuscular para saturar las células intestinales. Posteriormente se administra a las 24 horas cianocobalamina marcada con cobalto-58 por vía oral. Se determina la eliminación urinaria de cobalto-58 a las 24 horas: una eliminación baja menor del 5% sugiere malabsorción de vitamina B₁₂ sin que se pueda distinguir entre los diferentes procesos que la provocan. Posteriormente puede realizarse una segunda parte de la prueba en la que se administra el complejo vitamina B₁₂-Factor Intrínseco, lo que permitirá distinguir la anemia perniciosa de otras causas de malabsorción. Esta prueba está cada vez mas en desuso por la escasa información que aporta, sus importantes limitaciones, por la dificultad en encontrar el reactivo vitamina B₁₂-Factor Intrínseco marcado que no está disponible en el mercado y porque la información que aporta no modifica el manejo clínico del paciente ³.

Tratamiento

El tratamiento clásico del déficit de vitamina B₁₂, especialmente cuando el origen no se debe a una dieta insuficiente, es la administración de vitamina B₁₂ parenteral, usualmente por vía intramuscular en la forma de cianocobalamina o hidroxicobalamina (Tabla V).

Tabla V

Preparados vitamínicos disponibles en el mercado

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Dosis
<i>Cianocobalamina</i>	Optovite B12® Cromatonbic B12®	Ampollas de 2 ml con 1000 µg	1 amp/día durante 7 días, seguir con 1 amp/mes
<i>Hidroxicobalamina</i>	Megamilbedoce®	Ampollas de 10 mg	1 amp/día durante 7 días, seguir con 1 amp/mes
<i>Ácido fólico</i>	Acfol® Acido fólico aspol® Zolico®	Comprimidos de 5 mg Comprimidos de 10 mg Comprimidos de 0.4 mg	1 comp/día
<i>Ácido folínico</i>	Lederfolin® Folidan® Folinato cálcico® Cromatonbic folínico®	Comprimidos de 15 mg Ampollas de 50 y 350 mg Ampollas 1000 µg/vial	1 comp o amp/ día 1-5 viales diarios
<i>Levofolinato cálcico</i>	Folaxin® Isovorin®	Comprimidos de 2.5 y 7.5 mg Ampollas de 25, 50 y 175 mg	1 comp o amp/día
<i>Acido fólico y Heptagluconato ferroso</i>	Normovite antianémico®	Cápsulas de 1 mg folico + 300 mg de Fe	2-3 caps/día
<i>Vitamina A</i>	Auxina A Masiva® Biominol A Hidrosoluble®	Capsulas de 50.000 UI Ampollas bebibles de 5 ml	1 comp o amp/día
<i>Vitamina B₁</i>	Benerva®	Comprimidos de 300 mg, Ampollas de 100 mg	1 comp o amp/día
<i>Vitamina B₆</i>	Benadon®, Cetoglutarol®	Comprimidos y ampollas de 300 mg	1 comp o amp/día
<i>Vitamina C</i>	Redoxon®, Citrovit®, Cebion®, Acido Ascórbico Bayer®	Sobres de 1g Ampollas 1g	1 sobre o amp/día
<i>Vitamina E (Tocoferol)</i>	Auxina E® Ephynal®	Capsulas de 200, 400 mg Ampollas de 100 mg	1 comp o amp/día
<i>Tiamina + Piridoxina + Hidroxicobalamina</i>	Hidroxil B1-B6-B12® Benexol B1-B6-B12® Antineurina® Mederebro®	Comprimidos (250 mg+ 250mg +1mg)	1-3 comp/día
<i>Polivitamínicos</i>	Dayamineral®, Micebrina®, Redoxon complex®, Rochevit®, Becozyme C forte®	Comprimidos: varias presentaciones (ver referencia 17)	1 comp/día

Recientemente se ha demostrado que la administración por vía oral en dosis altas de vitamina B₁₂ es útil, incluso en casos de anemia perniciosa, ya que la vitamina B₁₂ se puede absorber por difusión pasiva^{1,2}. La administración oral sin embargo tiene el inconveniente que no asegura la administración del principio activo por el mal cumplimiento por parte del paciente, por lo que nos parece es menos recomendable. Posiblemente la adherencia al tratamiento es mayor con una inyección intra-

muscular mensual que la toma diaria de varios comprimidos de por vida. Sin embargo, en algunos pacientes la inyección intramuscular puede tener el inconveniente de su dificultad para su administración por la necesidad de precisar personal de enfermería, el dolor que produce la inyección y el mayor precio que el de la administración oral por lo que a la hora de decidir cual es la mejor vía de administración a un paciente concreto deben tenerse en cuenta todos estos factores.

Anemia secundaria de déficit de ácido fólico

El ácido fólico designa a un compuesto específico, el ácido pteroylglutámico, pero comúnmente se utiliza para designar a una clase de compuestos relacionados llamados "folatos" que tienen una actividad bioquímica similar³. Los folatos son sintetizados por las bacterias y las plantas y están muy ampliamente distribuidos en la dieta. Las fuentes más importantes son las frutas, verduras, cereales y productos lácteos. Una dieta occidental estándar aporta de 200-300 µg diarios que son equivalentes a las necesidades recomendadas³. Las reservas de folatos son escasas (5-20 mg) por lo que el déficit de fólico aparece rápidamente, en meses, si el aporte es insuficiente.

Una parte de fólico consumido con la dieta es destruido en el proceso de cocción de los alimentos y otra parte no puede ser absorbido por formar conjugados polares muy estables con el ácido glutámico con lo que solo se absorbe menos del 50% de fólico de los alimentos. Una vez absorbido el fólico en la parte alta del intestino delgado se transporta en el plasma en forma de tetrahidrofolato. El fólico participa en el metabolismo de las purinas y de los aminoácidos, y junto con la vitamina B₁₂, en la reacción de conversión de homocisteína en metionina, por lo que el déficit de fólico provoca una elevación de la homocisteína en sangre³.

Manifestaciones clínicas del déficit de fólico

El déficit de fólico, al igual que el déficit de vitamina B₁₂, produce alteraciones en las células que se dividen rápidamente, fundamentalmente las de la médula ósea y el tracto digestivo. Así se producen alteraciones digestivas y hematológicas similares a las producidas por el déficit de vitamina B₁₂. Puede observarse glositis, queilosis, diarrea y anemia megaloblástica indistinguible de la que produce la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂. Sin embargo y, a diferencia del déficit de vitamina B₁₂, no se observan las alteraciones neurológicas típicas debidas al déficit de vitamina B₁₂, ya que el sistema nervioso del adulto no depende del fólico³. Por eso, encontrar alteración en la sensibilidad posicional y vibratoria en un paciente con anemia megaloblástica va en contra de un déficit aislado de fólico.

En las mujeres embarazadas, las necesidades de ácido fólico por parte del feto son grandes en el primer trimestre ya que este es fundamental para el desarrollo normal de su sistema nervioso central. Por eso, la administración de fólico es muy importante para prevenir los defectos neurales (esпина bífida y anence-

falia) y otras anomalías congénitas del recién nacido, además de ser útil para disminuir la incidencia de los recién nacidos con bajo peso⁷.

El ácido fólico también se ha implicado en enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares (infartos de miocardio y las trombosis cerebrales)^{7,8}, algunas neoplasias⁹, la depresión¹⁰, la demencia¹¹ y la osteoporosis¹². Todos estos temas están actualmente bajo una intensa investigación ya que parece que la administración de fólico podría disminuir la incidencia de estos problemas, aunque por el momento y a la espera de futuros ensayos clínicos, no se puede recomendar este tratamiento con los datos actuales.

Causas del déficit de fólico

Puede clasificarse en falta de aporte, malabsorción, aumento de las necesidades e interferencia con fármacos. Las principales causas pueden ser:

- *Aporte insuficiente*: una dieta pobre en frutas, verduras y leche, como la que hacen los alcohólicos y los pacientes malnutridos como son los dementes, adictos a drogas, indigentes y muchos adolescentes, es una causa frecuente de déficit de fólico ya que las reservas de folatos son escasas en el organismo.
- *Aumento de las demandas*: en pacientes con demandas aumentadas, como los pacientes con anemias hemolíticas, mujeres embarazadas, niños, adolescentes y pacientes en hemodiálisis, es frecuente encontrar déficit de fólico.
- *Malabsorción de fólico*: debida a enfermedades intestinales como, la enfermedad celíaca y otras enfermedades del intestino delgado, son causa de déficit de fólico.
- *Fármacos*: algunos medicamentos, como los anticonvulsivantes (difenilhidantoina, fenobarbital, primidona), contraceptivos orales, sulfasalazina, metotrexato, trimetoprima, triamtereno y el alcohol, son causa de déficit de fólico. En el caso del metotrexato y la trimetoprima, el mecanismo por el cual se produce un déficit de fólico es por antagonismo metabólico. Los anticonvulsivantes interfieren con la absorción y el almacenamiento hepático del fólico. En otros casos el mecanismo no es bien conocido³.

Diagnóstico de anemia secundaria a déficit de fólico

La mejor manera de llegar al diagnóstico es demostrar niveles de fólico bajos en sangre, inferiores a 4 ng/mL. Los niveles de fólico son muy sensibles a los cambios en la dieta pudiendo normalizarse tras solo 24 horas

después de iniciar una dieta normal administrada en el hospital aún persistiendo la anemia megaloblástica, lo que debe tenerse en cuenta para evitar confusiones. Por eso algunos autores han sugerido determinar fólico en el interior de los hematíes o de los linfocitos, pero esta técnica es más engorrosa y no suele estar disponible.

Tratamiento del déficit de fólico

El tratamiento del déficit de fólico es su reposición por vía oral. La dosis habitual es de 1 mg/día aunque dosis más altas de 5 mg/día pueden ser necesarias si existe malabsorción. En la tabla V aparecen los productos disponibles en el mercado.

La administración de fólico a mujeres embarazadas hace disminuir el riesgo de espina bífida hasta un 80% según los estudios. Otras anomalías congénitas del recién nacido como cardiopatías congénitas, alteraciones orofaciales, urinarias y de las extremidades disminuyen hasta un 47% con dosis de fólico de 0.4 mg/día ⁷.

La administración de fólico consigue disminuir los valores de homocisteína, considerado actualmente como un factor de riesgo vascular independiente ⁸. Sin embargo, ya que la disminución de eventos de trombosis cerebral, infartos de miocardio y la aparición de demencia no ha sido demostrada todavía de forma definitiva mediante la realización de ensayos clínicos, y aunque todavía el tema no está resuelto y hay ensayos en marcha ^{6,7}, no se recomienda administrar fólico a pacientes con alto riesgo vascular. Ello es debido a que la administración de fólico de forma aislada puede ser tóxica por enmascarar un déficit de vitamina B₁₂ no conocido y precipitar complicaciones neurológicas secundarias ⁷.

La utilización de fólico en pacientes que toman metotrexato, un antagonista del fólico, es ya una indicación claramente establecida, ya que disminuye la toxicidad hepática y gastrointestinal de este fármaco sin alterar su eficacia ¹³. Se recomiendan 5 mg diarios de ácido fólico en todos los pacientes que tomen metotrexato.

El ácido folínico, del que existen preparados orales e intravenosos, en forma levógira y dextrógira (ver tabla V), tiene su fundamento en evitar la acción de los inhibidores de la dihidrofolato reductasa, como el metotrexato, sin disminuir el efecto del fármaco. Es más caro que el ácido fólico y su ventaja teórica no se ha demostrado en los ensayos clínicos, por lo que su uso no está claramente justificado. Actualmente el papel de ácido folínico quedaría reservado para la intoxicación aguda por metotrexato y su toxicidad hematológica aguda secundaria ¹³.

Otras anemias carenciales

Algunos déficits nutricionales de vitaminas y/o minerales pueden ser causa de anemia. La mayoría de estos casos no son deficiencias aisladas y los pacientes presentan varias deficiencias vitamínicas combinadas. Muchos de los pacientes son malnutridos, alcohólicos o pacientes con dietas especiales muy restrictivas como los vegetarianos estrictos u otras dietas especiales muy restrictivas y peligrosas como la dieta macrobiótica. El alcoholismo, las dietas muy hipocalóricas y las hipoproteicas también pueden producir anemia por diferentes mecanismos. Analizaremos brevemente algunos de estos problemas.

Déficit de vitamina A

El cuadro clínico del déficit de vitamina A, frecuentemente observado en países subdesarrollados y en niños malnutridos, es el de un niño con problemas visuales (xeroftalmia que evoluciona a la ceguera, inicialmente nocturna, posteriormente total), malnutrición severa y alteraciones cutáneas (piel seca con hiperqueratosis folicular). Los pacientes presentan anemia similar a la anemia ferropénica: los hematíes son pequeños e hipocrómicos, pero la anemia no se resuelve con hierro. El tratamiento consiste en administrar vitamina A, corregir la malnutrición y suplementar con un polivitamínico.

Déficit de vitaminas del grupo B

Las deficiencias de las diferentes vitaminas del grupo B de forma aislada son excepcionales en los humanos salvo en el caso de la vitamina B₁₂. Los déficits aislados provocados en animales de experimentación o en voluntarios humanos cursan habitualmente con anemia. Sin embargo, no hay casos de pacientes con una clara demostración en la que se asocie anemia a una deficiencia aislada de tiamina (B₁), riboflavina (B₂), niacina (B₃), piridoxina (B₆) o ácido pantoténico.

El déficit de vitamina B₁ (tiamina) es el *Beri-beri*, que se observa habitualmente en alcohólicos y cursa con afectación neurológica (neuropatía, encefalopatía de Wernicke y síndrome de Korsakoff) e insuficiencia cardíaca que no se asocia a anemia. La *pelagra* (provocada por el déficit de niacina, vitamina B₃), cursa con dermatitis, demencia, diarrea y si no se trata con la muerte, tampoco presenta anemia entre sus datos clínicos.

Se han descrito casos de anemia en pacientes que tomaban tuberculostáticos, isoniazida que interfiere con la piridoxina, que respondieron a la vitamina B₆ ¹⁴.

Debe sospecharse déficit de vitaminas del grupo B en malnutridos y alcohólicos y administrar un polivitamínico a estos pacientes para evitar el desarrollo de un beri-beri siendo práctica habitual utilizar tiamina (B₁) en todos los alcohólicos que ingresan en el hospital. Sin embargo, si existe anemia en estos pacientes se debe a un origen distinto al déficit de estas vitaminas del grupo B (con excepción del déficit de B₁₂) y suele ser debida a déficit de ácido fólico, de vitamina B₁₂, malnutrición o el propio alcohol.

Déficit de vitamina C

La deficiencia de vitamina C provoca el *escorbuto*, caracterizado por la presencia de hemorragias cutáneas (petequias, equimosis y hemorragias perifoliculares), encías inflamadas y fácilmente sangrantes y otras hemorragias internas en articulaciones, peritoneo o pericardio. Se observa en alcohólicos y ancianos malnutridos. La anemia que presentan estos pacientes, que puede aparecer hasta en un 80% de los casos, no suele ser debida a la deficiencia de vitamina C y suele deberse a un déficit concomitante de ácido fólico o de hierro, ya que por un lado la ausencia de vitamina C interfiere con el metabolismo del fólico impidiendo su normal actividad y por otro disminuye la absorción de hierro intestinal. Por eso este tipo de anemia puede ser microcítica, normocítica o incluso claramente megaloblástica, dependiendo del déficit predominante. Por tanto, los pacientes con escorbuto y anemia, deben recibir concomitantemente fólico y hierro lo que resolvería la anemia que padecen ¹⁵.

Déficit de vitamina E

El déficit de vitamina E (alfa-tocoferol) es *excepcional* en humanos por la amplia distribución de esta vitamina en los alimentos. Se trata de una vitamina liposoluble que funciona como antioxidante. En humanos el déficit de vitamina E se restringe a pacientes recién nacidos con importante malabsorción de grasas. Estos niños tienen anemia hemolítica asociada a trombocitosis y edema en dorso de pies que se resuelve administrando vitamina E.

Deficiencia de cobre

El déficit de cobre produce *anemia microcítica hipocroma* y es prácticamente exclusivo de pacientes que reciben nutrición parenteral completa prolongada con poco aporte de cobre. La anemia no mejora con hie-

rrero. Además de la anemia, puede observarse leucopenia y en las radiografías osteoporosis, fracturas espontáneas de costillas y alteraciones en las metafisis de los huesos largos y de los metacarpianos. Al diagnóstico se llega demostrando niveles bajos de ceruloplasmina (menores de 15 mg/dL) y disminución de la cupremia (menor de 40 µ/dL). La administración de cobre (0.2 mg/Kg) resolverá el problema.

Anemia del hambre

Estudios en prisioneros durante la segunda Guerra Mundial y en sujetos en huelga de hambre, demostraron que se produce *anemia normocrómica-normocítica* a las 24 semanas de un semi-ayuno. La causa es una hemodilución y una disminución de la celularidad medular como respuesta al estado hipometabólico producido. Este es el tipo de anemia que suelen presentar las pacientes con anorexia nerviosa que se observa en el 39% de las mismas ¹⁶.

Anemia de la malnutrición proteica

La disminución de la eritropoyetina y de los niveles de T₃ y T₄ secundarios a la malnutrición proteica producen disminución de los eritrocitos y anemia normocrómica-normocítica. La médula ósea es hipocelular con bloqueo de la maduración a nivel de los eritroblastos. Muchos pacientes pueden tener asociados deficiencias multivitamínicas y minerales por lo que es necesario reponerlas además de dar hierro y dieta rica en proteínas.

Anemia inducida por el alcohol

El alcoholismo frecuentemente produce anemia debido a factores nutricionales deficitarios, hemorragias gastrointestinales, disfunción hepática y efecto tóxico directo del alcohol sobre la médula ósea. Es común la macrocitosis con VCM de 100 a 110 fl. La presencia de anemia megaloblástica casi siempre es debida a déficit concomitante de ácido fólico. La disminución del VCM puede tardar en desaparecer hasta 4 meses tras la abstinencia alcohólica. Ocasionalmente el paciente puede tener asociado un déficit de vitamina C.

Bibliografía

1. Andrés E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171: 251-259.

2. Oh RC, Brown DL. Vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67: 979-986.
3. Snow C. Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency: a guide for the primary physician. *Arch Intern Med* 1999; 159:1289-1298.
4. Elia M. Oral or parenteral therapy for B₁₂ deficiency. *Lancet* 1998, 352: 1721-1722.
5. Toh B, Van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1441-1448.
6. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006; 354:2764-2772.
7. Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006; 367:1352-1361.
8. Homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-2022.
9. Eichholzer M, Luthy J, Moser U, Fowler B. Folate and the risk of colorectal cancer, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:539-549.
10. Taylor MJ, Carney SM, Goddwin GM, Geddes JR. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2004; 18:251-256.
11. García A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ* 2004; 171:897-904.
12. McLean RR, Jacques PF, Selhub J et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350:2042-2049.
13. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004; 43:267-271.
14. Fripter GW. Pyridoxine (vitamin B₆) dependency syndrome. *Ann Intern Med* 1968; 68:1131.
15. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 39-1995. A 72-year-old man with exertional dyspnea, fatigue, and extensive ecchymoses and purpuric lesions. *N Engl J Med* 1995; 333:1695-1702.
16. Miller KK, Grinspoon SK, Ciamba J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* 2005; 165:561-566.
17. Villa LF. MEDIMECUM: Guía de terapia farmacológica. 2006; 98-103.