

Recomendaciones terapéuticas

Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa

R. De Paz* y F. Hernández-Navarro**

*Médico Adjunto. **Jefe de Servicio, Profesor titular de la Universidad Autónoma de Madrid. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Resumen

La anemia perniciosa es la causa más frecuente de anemia megaloblástica en nuestro medio y es consecuencia de una deficiencia de vitamina B₁₂ debido a su vez a la disminución o ausencia de factor intrínseco (FI) por atrofia de la mucosa gástrica o por destrucción autoinmune de las células parietales productoras de éste. Ante la existencia de una atrofia gástrica intensa, se origina un descenso en la producción de ácido y FI y una posterior alteración en la absorción de vitamina B₁₂. En un 50% de los casos se asocia a anticuerpos anti FI, cuya presencia en otras enfermedades autoinmunes es excepcional. En pacientes con anemia perniciosa la determinación de anticuerpos anti FI tiene una alta especificidad (95%), sin embargo, la determinación de anticuerpos anti-células parietales cuentan con una especificidad baja. El tratamiento de elección es la administración de B₁₂ intramuscularmente. La pauta consiste en administrar 1 mg. de Vitamina B₁₂ diariamente durante una semana, posteriormente semanal durante un mes y después cada 2-3 meses de por vida.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:433-435)

Palabras clave: *Vitamina B12. factor intrínseco. Anemia megaloblástica.*

¿De qué hablamos?

Hablamos de macrocitosis cuando el volumen corpuscular medio está elevado (> 100) y se observan por tanto hematíes de gran tamaño en sangre periférica. La causa

Correspondencia: Raquel de Paz
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Paz
P.º de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: depazraquel@terra.es

Recibido: 17-VIII-2005.
Aceptado: 10-X-2005.

MANAGEMENT, PREVENTION AND CONTROL OF PERNICIOUS ANEMIA

Abstract

Pernicious anemia is the most frequent cause of megaloblastic anemia in our area, and it is the result of a vitamin B₁₂ deficiency due, itself, to the decrease or absence of intrinsic factor (IF) because of gastric mucosa atrophy or autoimmune destruction of IF-producing parietal cells. With the existence of a severe gastric atrophy, there is a decrease in acid and IF production and a further change in vitamin B₁₂ absorption. Fifty percent of the cases are associated to anti-IF antibodies, which presence in other autoimmune diseases is exceptional. In patients with pernicious anemia, measurement of anti-IF antibodies has high specificity (95%); however, measurement of anti-parietal cells antibodies has low specificity. The first-choice treatment is administration of vitamin B₁₂ intramuscularly. The regimen is the administration of 1 mg of vitamin B₁₂ daily for one week, weekly thereafter for one month and, then, every 2-3 months for life.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:433-435)

Key words: *Vitamin B12. Intrinsic factor. Megaloblastic anemia.*

más común de anemia macrocítica es la anemia megaloblástica, en la que existe una síntesis anormal de ADN de los precursores eritroides y mieloides, lo que da lugar a hematopoyesis ineficaz (anemia, leucopenia y trombopenia) y cuyas causas más frecuentes son el déficit de vitamina B₁₂ y de ácido fólico¹. Las manifestaciones clínicas y hematológicas son similares en ambos casos. La causa más frecuente de anemia megaloblástica en nuestro medio es consecuencia de un déficit de vitamina B₁₂ debido a su vez a la disminución de factor intrínseco (FI) por atrofia de la mucosa gástrica o por destrucción autoinmune de las células parietales; a este tipo de anemia megaloblástica se la denomina anemia perniciosa².

¿A qué se debe?

En adultos es una enfermedad de origen autoinmune. En un 90% de los casos se asocia a la presencia de anticuerpos anti-células parietales (productoras del FI). La existencia de atrofia gástrica (típicamente existe una atrofia de la mucosa gástrica que respeta el antro) origina un descenso o ausencia de producción de FI y como consecuencia una posterior alteración de la absorción de la vitamina B₁₂. En el 50% de casos están presentes anticuerpos anti-FI, cuya presencia en otras enfermedades autoinmunes es excepcional. Es posible la existencia de una predisposición genética. Existe una anemia perniciosa juvenil que aparece en menores de 10 años en los que el FI no es activo y no se observan anticuerpos. Con frecuencia se asocia a otras enfermedades de origen autoinmune, como tiroiditis de Hashimoto, o la tirotoxicosis (Enfermedad de Graves); el vitíligo; la diabetes mellitus; la enfermedad de Addison; el hipoparatiroidismo; la aganmaglobulinemia o el lupus eritematoso sistémico (LES).

¿Qué clínica produce?

Produce astenia, palpitaciones, sudoración, mareo e insuficiencia cardíaca de instauración lenta, con buena tolerancia por parte del paciente. Entre las alteraciones digestivas destaca la anorexia, diarrea, estomatitis angular, lengua lisa depapilada, dolorosa al tacto y de color rojo intenso denominada glositis de Hunter. Las alteraciones neurológicas pueden aparecer sin que exista anemia ni macrocitosis, y hay que distinguir entre:

1. Degeneración combinada subaguda medular como Mielosis Funicular y que consiste en una alteración de los cordones posteriores produce parestesias, ataxia, y tendencia a caídas en la oscuridad siendo el signo más precoz en la exploración física la disminución de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores.
2. Alteración de la vía piramidal que consiste en paresia, espasticidad, hiperreflexia, alteración de los esfínteres, Romberg y Babinsky positivos y alteraciones mentales (irritabilidad, demencia, depresión).

¿Cómo se diagnostica?

Las pruebas de interés diagnóstico son, los niveles séricos de vitamina B₁₂ (< 100 pg/ml) y ácido fólico (> 4 ng/ml). La determinación de anticuerpos anti FI (sensibilidad: 66%; especificidad: 95%) y el nivel sérico de gastrina (si está disponible) permiten el diagnóstico del 90-95% casos. Anticuerpos anti-células parietales (sensibilidad: 80%; especificidad: baja, y entre un 3-10% de las personas sin anemia perniciosa lo tienen elevado). Los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína plasmáticos, ambos aumentan precozmente cuando existe un déficit de vitamina B₁₂, incluso antes de la aparición del síndrome anémico, por

lo que su determinación podría estar indicada en situaciones dudosas donde existen cifras límites de esta vitamina. El Test de Schilling es el patrón de oro en el diagnóstico de la anemia perniciosa. Y por último el estudio gastroscópico permite valorar la atrofia de la mucosa gástrica (que característicamente suele respetar el antro) así como las lesiones gástricas (pólipos y/o carcinoma asociados a la anemia perniciosa).

Otras pruebas útiles en el seguimiento y de interés para un diagnóstico diferencial son la hematimetría y la determinación de hormonas tiroideas. Mediante la hematimetría observaremos un volumen corpuscular medio (VCM) claramente aumentado (siendo éste el signo más precoz), que representa macrocitosis, ovalocitosis y poiquilocitosis^{3,4}. Igualmente se objetivará una cifra de reticulocitos disminuidos. Además podemos observar leucopenia, y en el frotis de sangre periférica se observarán neutrófilos polisegmentados, envejecidos y con desviación a la derecha. Y en los casos más severos es posible observar incluso trombopenia. Además es posible observar signos secundarios de hemólisis, mediante descenso de la haptoglobina y aumento de la LDH, bilirrubina indirecta y ferritina. En el caso de realizarse estudio de la función tiroidea, puede observarse asociaciones con patologías tipo tiroiditis autoinmune. En un 5-10% casos existe hipotiroidismo y en < 5% hipertiroidismo.

¿Con que otras patologías debemos hacer un diagnóstico diferencial?

Con la anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico: debido a una ingesta inadecuada de éste (las reservas de fólico cubren las necesidades durante 4 meses); con el alcoholismo; con los síndromes malabsorptivos como la enfermedad de Crohn o la enfermedad celíaca; con la ingesta de determinados fármacos (barbitúricos, difenilhidantoina, etanol, sulfasalazina, colestiramina, zidovudina, hidroxiaurea, anticonceptivos orales, metotrexate, pentamidina); o con aumento de las necesidades como ocurre en el embarazo, durante la lactancia, durante el periodo de crecimiento, ante la existencia de neoplasias, hipertiroidismo, hemodiálisis o trastornos exfoliativos de la piel y finalmente por aumento de la excreción en las situaciones de insuficiencia cardíaca congestiva o hepatitis aguda⁵.

Debemos hacer el diagnóstico diferencial con la anemia megaloblástica por déficit/ alteración de la vitamina B₁₂. La causa más común es una disminución de la absorción, observada fundamentalmente en pacientes gastrectomizados, o en aquellas situaciones de ausencia congénita o anomalía funcional. Otras causas menos frecuentes, son alteraciones en la síntesis de proteasas observadas en las situaciones de pancreatitis crónica o síndrome de Zollinger Ellison; Por alteraciones del ileon terminal afecto en ocasiones en pacientes con esprue tropical, tuberculosis (TBC) o resección intestinal; Y por último en aquellas situaciones en las que existe una competición por la cobalamina general-

mente por sobrecrecimiento bacteriano o por la interacción de determinados fármacos como la colchicina, neomicina, etc.

Existen además otras causas de macrocitosis no megaloblásticas como son el alcoholismo, las hepatopatías, el hipotiroidismo, el hipopituitarismo, la anemia aplásica ó determinados síndromes mielodisplásicos⁶.

¿Cómo tratarla?

El tratamiento tiene como objetivos, por un lado corregir la anemia y sus posibles alteraciones epiteliales y por otro reducir los trastornos neurológicos así como prevenir su aparición, normalizando los depósitos de vitamina B₁₂.

En el caso de inicio de tratamiento vía oral, solamente dosis muy elevadas de vitamina B₁₂ oral pueden corregir el déficit de B₁₂ en pacientes con déficit de FI. Si la causa es carencial, es necesario asociar una dieta con 50-150 mg de vitamina B₁₂ al día.

El tratamiento vía intramuscular es de primera elección una vez confirmada la existencia de malabsorción. Existen varias pautas, la más adecuada consiste en administrar 1 mg de Vitamina B₁₂, intramuscularmente, diariamente durante 1 semana, posteriormente semanal durante un mes y después mensualmente durante toda la vida.

La eficacia del tratamiento se controla con la cifra de reticulocitos que alcanzan su valor máximo hacia el 10 ° día tras la primera dosis. El paciente suele encontrar mejoría a las 48 horas de la instauración del tratamiento. En la anemia perniciosa el tratamiento corrige por completo las alteraciones hematológicas, no así las alteraciones neurológicas (que pueden persistir o no) ni la atrofia gástrica⁷.

¿Cómo se previene?

La vitamina B₁₂, en su formulación intramuscular, debe administrarse de forma profiláctica en pacientes gastrectomizados o sometidos a resección ileal. Por otro lado, debe realizarse un estudio endoscópico preferente ante la aparición de anemia ferropénica, dispepsia o cualquier otro síntoma sugestivo de alteración gástrica (4% de pacientes con anemia perni-

cosa desarrollan carcinoma gástrico a lo largo de su vida).

Recomendaciones

– Las pruebas de interés diagnóstico son los niveles séricos de vitamina B₁₂ (< 100 pg/ml) y ácido fólico (> 4 ng/ml).

– El tratamiento consiste en administrar 1 mg. de vitamina B₁₂, vía intramuscular, diariamente durante 1 semana, posteriormente semanal durante un mes y después mensualmente durante toda la vida.

– Debe administrarse de forma profiláctica en pacientes gastrectomizados o sometidos a resección ileal.

– La eficacia del tratamiento se confirma con la presencia de reticulocitosis que alcanzan su valor máximo hacia el 10 ° día tras la primera dosis.

– Debe realizarse un estudio endoscópico preferente ante la aparición de anemia ferropénica, dispepsia o cualquier otro síntoma sugestivo de alteración gástrica.

Referencias

1. Carmel R: Megaloblastic Anemias: Disorders of impaired DNA synthesis. En: Wintrobe's Clinical Hematology. 11th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1367-1388.
2. Babior BM, Bunn HF: Megaloblastic anemias. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Dennis L. Harper (Editors). 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 601-607.
3. Hillman RS, Ault KA: Hematology in clinical practice. Macrocytic anemias. 3^a ed. Interamericana . New York: McGraw-Hill; 2002.
4. Hoffbrand V, Provan D: ABC of clinical haematology: Macrocytic anaemias. *BMJ* 1997;314: 430.
5. Colon-Otero G , Menke D , Hook CC: A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am* 1992; 76(3).
6. Hernández Nieto L, Hernández García MT, Pintado Cros T, Juncá Píera J, Vives Corrons JL, Martín Vega C: Medicina Interna. C. Rozman (Dir). 15^a ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1644-1669.
7. Tefferi A: Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1274-1280.