



Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂

González-Martínez KI¹, Farell-Rivas J², Bautista-Piña V³

Resumen

Comunicamos el caso clínico de un paciente de 48 años de edad, sin antecedentes de importancia, cuyo motivo de consulta fue fatiga crónica y parestesias. Posterior a la evaluación clínica se diagnosticó anemia megaloblástica asociada con déficit de vitamina B₁₂, polineuropatía sensitiva y atrofia gástrica. Se trató con vitamina B₁₂, ácido fólico y erradicación de *H. pylori*; evolucionó con respuesta adecuada luego de dos meses de tratamiento. Las anemias megaloblásticas son anemias macrocíticas en las que los progenitores de los hematíes de la médula ósea tienen alteraciones de la síntesis de ADN. La causa más frecuente de anemia megaloblástica es la carencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico. La vitamina B₁₂, o cobalamina, se sintetiza por bacterias intestinales; la principal causa de deficiencia de vitamina B₁₂ es la anemia perniciosa, que se manifiesta como fase final de la gastritis atrófica autoinmunitaria; sin embargo, la gastritis atrófica crónica ambiental asociada con *H. pylori* puede provocar déficit en la absorción de vitamina B₁₂ y, como consecuencia, causar anemia megaloblástica. Algunos autores consideran a la gastritis crónica atrófica una enfermedad preneoplásica, porque está demostrada la evolución desde atrofia gástrica a metaplasia intestinal, sobre la que puede aparecer displasia y adenocarcinoma gástrico. La endoscopia alta con toma de biopsia es el pilar fundamental para identificar la existencia y tipo de atrofia gástrica; los hallazgos típicos son: ausencia de los pliegues gástricos, palidez de la mucosa y visualización de vasos submucosos; estos hallazgos deben confirmarse por vía histopatológica y posteriormente determinar la existencia o no de gastritis autoinmunitaria con marcadores serológicos para tener seguimiento, diagnóstico y tratamiento adecuados.

PALABRAS CLAVE: anemia megaloblástica, enfermedad autoinmunitaria, gastritis atrófica, factor intrínseco, deficiencia de vitamina B₁₂.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):359-363.

Megaloblastic anemia due to deficiency of vitamin B₁₂

González-Martínez KI¹, Farell-Rivas J², Bautista-Piña V³

Abstract

We present the case report of a 48-year-old male with no relevant past medical history, which presented with chronic fatigue and paresthesias; after a full medical evaluation he was diagnosed with megaloblastic

¹ Médico general, Clap (clínica de atención primaria).

² Médico adscrito, servicio de Cirugía General, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Médico adscrito, Hospital Ángeles Pedregal. Servicio de Endoscopia gastrointestinal, Clap (Clínica de atención primaria).

³ Servicio de Patología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

Recibido: 14 de octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

Correspondencia

Dra. Karen Itzel González Martínez
Avenida Chapingo 1900
56101 Texcoco de Mora, Estado de México
karen.glz@centromedicoclapp.com.mx

Este artículo debe citarse como

González-Martínez KI, Farell-Rivas J, Bautista-Piña V. Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):359-363.

anemia associated with vitamin B₁₂ deficiency, sensitive polyneuropathy and gastric atrophy. He was treated with vitamin B₁₂, folic acid and eradication of *H. pylori* infection; after two months of treatment symptoms disappeared. Megaloblastic anemias are macrocytic anemias in which the progenitors of red cells from bone marrow have alterations of DNA synthesis. The most frequent cause of megaloblastic anemia is the lack of vitamin B₁₂ and/or folic acid. Cobalamin or vitamin B₁₂ is synthesized by intestinal bacteria, the major cause of vitamin B₁₂ deficiency is pernicious anemia (PA), which is presented as the final stage of autoimmune atrophic gastritis; however, environmental chronic atrophic gastritis associated with *H. pylori* can cause deficit of vitamin B₁₂ absorption and consequently lead to megaloblastic anemia. Chronic atrophic gastritis is considered by some authors a preneoplastic disease, as it has been demonstrated the evolution from gastric atrophy intestinal metaplasia to gastric dysplasia and consequently to adenocarcinoma in a small group of patients. Upper endoscopy with biopsy is essential to identify the presence and type of gastric atrophy, typical endoscopic findings are: the absence of gastric folds, pale mucosa and submucosal vessels display, these findings must be confirmed via histopathological study and then to determine the presence or absence of autoimmune gastritis with serological markers to have a proper following, diagnosis and treatment.

KEYWORDS: megaloblastic anemia; autoimmune disease; atrophic gastritis; intrinsic factor; vitamin B₁₂

¹ Médico general, Clap (clínica de atención primaria).

² Médico adscrito, servicio de Cirugía General, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Médico adscrito, Hospital Ángeles Pedregal. Servicio de Endoscopia gastrointestinal, Clap (Clínica de atención primaria).

³ Servicio de Patología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

Correspondence

Dra. Karen Itzel González Martínez
Avenida Chapingo 1900

56101 Texcoco de Mora, Estado de México
karen.glz@centromedicoclap.com.mx

ANTECEDENTES

La anemia megaloblástica es la expresión de un trastorno madurativo de los precursores eritroides y mieloides que da lugar a eritropoyesis ineficaz y cuyas causas más frecuentes son el déficit de vitamina B₁₂, de ácido fólico o de ambos.¹

Esta alteración está presente en las tres líneas celulares de la médula ósea (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), así como en células no hematopoyéticas con elevado recambio celular (piel, mucosas, epitelio gastrointestinal).¹

La vitamina B₁₂, o cobalamina, desempeña un papel clave como coenzima en la síntesis de ADN y en la maduración celular, así como en la síntesis de lípidos neuronales. El organismo hu-

mano es incapaz de sintetizarla, por lo que debe aportarse con los alimentos; luego de atravesar el intestino delgado, unida al factor intrínseco, proteína sintetizada por las células parietales del fundus gástrico, su absorción se realiza en el íleon distal; por ello, aunque es secretada por un gran número de bacterias intestinales, el aprovechamiento de la vitamina es mínimo, debido a que la síntesis ocurre en sitios distales del lugar fisiológico de absorción.¹

Los requerimientos mínimos diarios de cobalamina varían alrededor de 2-5 µg/día y se estima que las reservas corporales y la circulación enterohepática generan un importante ahorro de la vitamina y son suficientes para cubrir los requerimientos diarios, luego de un periodo de 3 a 4 años con déficit de aporte vitamínico.²



La principal causa de anemia megaloblástica es la carencia de vitamina B₁₂, que a su vez está provocada principalmente por anemia perniciosa, que se manifiesta como fase final de la gastritis atrófica autoinmunitaria; sin embargo, la gastritis atrófica crónica ambiental asociada con *H. pylori* puede provocar déficit en la absorción de vitamina B₁₂ y como consecuencia, llevar a una anemia megaloblástica.

La anemia perniciosa es una enfermedad reconocida en diferentes grupos étnicos y edades; suele ser subclínica y los pacientes suelen tener síntomas relacionados con dispepsia. Se relaciona con hipotiroidismo autoinmunitario en 40% de los pacientes, así como con otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes y vitíligo.^{3,4}

La endoscopia alta con toma de biopsia es el pilar fundamental para identificar la existencia y tipo de atrofia gástrica; los hallazgos típicos son ausencia de los pliegues gástricos, palidez de la mucosa y visualización de vasos submucosos; estos hallazgos deben confirmarse por vía histopatológica y posteriormente determinar la existencia o no de gastritis autoinmunitaria con marcadores serológicos para tener un adecuado seguimiento, diagnóstico y tratamiento.^{5,6}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 48 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia. Su padecimiento actual inició tres meses atrás, con disminución en la memoria a corto plazo, parestesias en las extremidades superiores, fatiga y debilidad generalizada. Dos semanas con dispepsia no investigada, con dolor ulceroso en el epigastrio, no relacionado con ingestión de medicamentos, así como plenitud posprandial. Acudió a consulta por rectorragia de 24 horas de evolución, en abundante cantidad, a decir del paciente y de color rojo rutilante, que se relacionó al evacuar. A la exploración física se

reportó palidez de tegumentos generalizada, dos úlceras aftoides en la lengua y los carillos, con soplo holosistólico, abdomen sin alteraciones, ano con hemorroide externa trombosada sin más agregados y sangrado escaso en el guante al realizar el tacto. Como parte de la evaluación se solicitaron estudios de laboratorio, imagen, panendoscopia y colonoscopia.

Se descartó la ingestión de medicamentos relacionados con anemia macrocítica, enfermedad pulmonar, hepática y hemólisis; además de que el paciente no tenía antecedentes quirúrgicos de gastrectomía, ingestión crónica de inhibidor de la bomba de protones; tampoco era vegetariano ni tenía datos clínicos de insuficiencia pancreática.

Los estudios de laboratorio mostraron los siguientes resultados: TSH 2.61, FI 2.0 UR/mL, gastrina menor de 10 pg/mL, Hg 6.6, Hto 14%, leucocitos 4.02, plaquetas 83, ácido fólico 13.9 ng/mL (3-17), vitamina B₁₂ 31 pg/mL (211-956), hierro sérico 186 mcg/dL, transferrina 149 mg/dL, ferritina 629 ng/mL, saturación de hierro 81%, perfil viral para hepatitis B y C negativo, creatinina 0.81 mg/dL, bilis indirecta 1.23 mg/dL, DHL 4,682 UI/L, GGT 23 U/L, FA U/L, AST 144 U/L, ALT 117 U/L, INR 1.23, HA1C 5.6%. AC antifactor intrínseco 2.0, anticélulas parietales (-), TSH: 2.61 (Cuadro 1).

En el frotis se reportó: macrocitos ++, anisocromía +, acantocitos +, dacriocitos +, basofilia difusa +, se observó punteado basófilo y un

Cuadro 1. Resultados de laboratorio

Iniciales (18-05-15)	Postratamiento (12-06-2015)	Postratamiento (11-07-15)
HB 6.6 g/dL	HB 10.3 g/dL	HB 13.9 g/dL
Hto 17.4%	Hto 32%	Hto 46.2%
Plaquetas 83,000	Plaquetas 162,000	Plaquetas 152,000
DHL 4,682 UI/L	DHL 884 UI/L	

eritroblasto. La tomografía axial computada de abdomen contrastada se encontró sin alteraciones.

En la panendoscopia se encontró gastritis crónica atrófica de predominio en cuerpo y fondo (visualización de vasos submucosos, aplanamiento de pliegues gástricos y palidez generalizada); antro y duodeno sin alteraciones. Se tomaron biopsias de acuerdo con el protocolo de Sidney y se separaron las biopsias de antro y cuerpo en frascos separados. En las biopsias de la mucosa gástrica se reportó: gastritis crónica folicular, con atrofia focal de predominio en cuerpo y fondo, *Helicobacter pylori* positiva y metaplasia intestinal completa (Figura 1).

Al paciente se le indicó tratamiento con vitamina B₁₂ (hidroxicobalamina) 1,000 mg/día, vía intramuscular, durante 7 días; después, dosis de una vez a la semana, durante cuatro semanas, y luego, 1,000 mg/mes; hasta después de seis semanas de recuperar las concentraciones de Hg mayores de 12 g/dL y de reponer las concentraciones de vitamina B₁₂; posteriormente, continuar con dosis altas de vitamina B₁₂, vía oral.

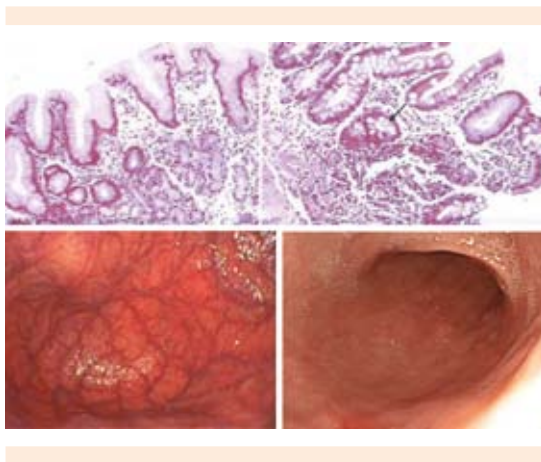


Figura 1. Biopsias de la mucosa gástrica que evidencian gastritis crónica folicular con atrofia focal de predominio en cuerpo y fondo, *Helicobacter pylori* positiva y metaplasia intestinal completa.

DISCUSIÓN

La deficiencia de vitamina B₁₂ es multicausal. El término anemia perniciosa se aplica cuando la deficiencia vitamínica se asocia con atrofia gástrica crónica, inducida por mecanismos autoinmunitarios (gastritis crónica autoinmunitaria); sin embargo, también podemos hablar de gastritis atrófica crónica ambiental (tipo B) asociada con *H. pylori*; ambas difieren en su fisiopatología y localización, pero comparten algunos hallazgos histopatológicos.⁴

Los pacientes con gastritis atrófica del cuerpo principalmente padecen anemia por deficiencia de hierro y la deficiencia de hierro puede aparecer de manera concomitante con anemia perniciosa. Otras causas conocidas de anemia macrocítica y deficiencia de cobalamina son enfermedades hepáticas, síndrome mielodisplásico, gastritis atrófica multifocal (enfermedad antigua por *H. pylori*), resección o enfermedad ileal, entre otras. Para el diagnóstico definitivo de gastritis atrófica se requiere la toma de biopsias de acuerdo con el protocolo de Sidney.³

El diagnóstico de anemia perniciosa se realiza con hemoglobina menor de 13 g/dL, en hombres, y menor de 12 g/dL, en mujeres, volumen corpuscular medio mayor de 100 fL y disminución de cobalamina menor de 350 pg/mL.^{2,3}

Aunque en nuestro paciente se observaron anticuerpos anticélulas parietales negativos, no se descartó por completo el diagnóstico de anemia perniciosa, porque en la bibliografía se afirma que 10% de pacientes con anemia perniciosa tienen esta negatividad debido a la unión completa del anticuerpo con el antígeno—sin quedar autoanticuerpos circulantes—, insuficiencia de producción del anticuerpo o desaparición del anticuerpo por desaparición del antígeno en el tiempo de la medición.⁴



El tratamiento está dirigido a la deficiencia de cobalamina y a la vigilancia de la deficiencia de hierro; una vez controladas las concentraciones de vitamina B₁₂, debe realizarse hemograma anual completo, con determinación de concentraciones de cobalamina y ferritina sérica.³

En casos en los que se confirme *H. pylori* por histopatología, debe iniciarse tratamiento de erradicación, ya sea con tratamiento triple (subsalicilato de bismuto más metronidazol, más tetraciclina, más omeprazol [lansoprazol], más claritromicina, más metronidazol o amoxicilina) o tratamiento cuádruple (omeprazol, subsalicilato de bismuto, metronidazol y tetraciclina). El objetivo del tratamiento inicial de erradicación debe ser la obtención de una tasa de buenos resultados, de 85 a 90%. No se recomiendan tratamientos con dos fármacos porque los estudios han demostrado que las tasas de erradicación son menores de 80 a 85%.⁵

En sujetos menores de 50 años, un número importante de casos incipientes de gastritis atrófica asociada con deficiencia de B₁₂ se alivian con el tratamiento: restablecimiento de los pliegues, engrosamiento de la mucosa gástrica, porque las causas no son inmunitarias, sino bacterianas, parasitarias o farmacológicas.¹

Los pacientes con gastropatía crónica atrófica pueden tener mayor riesgo de padecer cáncer gástrico y tumor carcinoide; la prevalencia de neoplasia gástrica en estos pacientes se reporta de 1 a 3% para adenocarcinoma y 1 a 7% para carcinoide gástrico; los beneficios de la vigilancia no están bien establecidos; sin embargo, se sugiere un seguimiento endoscópico de 2 a 4 años, con remoción de lesiones pequeñas (menores de 1 cm) y resección quirúrgica de las mayores de 3 cm.^{6,7}

CONCLUSIONES

Ante la existencia de anemia megaloblástica por resultado de una biometría, siempre es

fundamental tomar el diagnóstico diferencial y descartar de manera inicial tres posibles causas: hepática (por ejemplo, cirrosis), hematológica (anemia perniciosa, síndrome mielodisplásico) y medicamentosa, entre otras.

En nuestro caso, la historia clínica orientó de manera inicial a posible anemia megaloblástica; sin embargo, muchos pacientes tienen enfermedad silente o subclínica, por lo que se requiere apoyo de otros métodos diagnósticos. En este artículo demostramos que si tenemos un nivel de sospecha alto y atención integral del paciente, la enfermedad puede diagnosticarse y tratarse en un primer nivel de atención.

Además, es importante disminuir las inquietudes y el sentir del paciente, al cambiar considerablemente la actitud del médico de primer contacto frente a la enfermedad y el enfermo; en la ética médica, tratar “al paciente y padeciente” y de esta manera darle un enfoque integral.

REFERENCIAS

1. Romero-Valdez JG, Sandoval-Benetti CE, et al. Anemia megaloblástica. Rev de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina, 2008;177):17-21. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista177/4_177.pdf
2. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. World J Gastroenterol 2009;15:5121-5128. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.5121>
3. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM, et al. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:529-541. doi: 10.1038/nrgastro.2013.101. Published online 18 June 2013. 4. Mehan Méndez V, Ramírez J, Cerrillo G, Ticse L, Ramos T. Anemia perniciosa y atrofia gástrica. Acta Med Per 2012;29:204-207.
5. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª ed. México: McGraw-Hill, 2012;1:862-872.
6. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc 2006;63:570-580.
7. Manzano ML, Morillas JD. Gastritis atrófica, ¿es útil el seguimiento endoscópico? GH Continuada, 2004;3:44-46. Disponible en www.ghcontinuada.com