

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

MACROCITOSIS PACIENTES VIH POSITIVOS



JOSE PABLO SOTO DE LEÓN

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrados de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Medicina Interna
Febrero 2014**



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: José Pablo Soto de León

Carné Universitario No.: 100019929


Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Macrocitosis pacientes VIH positivos"**.

Que fue asesorado: Dra. Yadira Mérida


Y revisado por: Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2014.

Guatemala, 29 de enero de 2014


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/lamo



**FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD
DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE
QUETZALTENANGO**

Oficio No.203-2013 REF/dszv
Quetzaltenango 10 de Septiembre del 2013

**Doctor
Lubeck Herrera
Docente Responsable
Maestría de Medicina Interna
Ciudad**


Respetable Dr. Herrera:

De manera más atenta nos dirigimos a usted, deseándole toda clase de éxitos en sus labores diarias. Así mismo me permito informarle que he revisado y aprobado el trabajo de tesis titulado: "MACROCITOSIS, PACIENTES VIH POSITIVO, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE 2011" a cargo del Dr. José Pablo Soto de León, de la Maestría en Medicina Interna del Hospital Nacional de Occidente, para dar cumplimiento al Normativo y Manual de Procedimientos de la Escuela de Estudios de Postgrado, de la Facultad de Ciencias Medicas.

Agradeciendo su fina atención a la presente me suscribo de usted, atentamente como su atento y seguro servidor.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

"Id y Enseñad a Todos"


**DR. JULIO FUENTES MERIDA, MSc.
COORDINADOR ESPECÍFICO
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO
HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE**



Guatemala, julio de 2013

A:

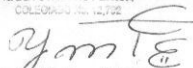
Dr. Julio Fuentes.

Docente de Investigación HNO.

Por medio de la presente reciba un cordial saludo deseándole éxitos en sus labores diarias, el motivo de la presente es para hacer constar que revise el trabajo de Investigación del Doctor José pablo Soto de De León Finalizado en el 2013 titulado "MACROCITOSIS EN PACIENTES VHI POSITIVOS" y cumple con los requisitos para evaluación.

Att.

Dra. Yadira Mérida
MEDICINA INTERNA
COLEGIO No. 1272



Dra. Yadira Mérida

Internista Jefe de Servicio Hospital Nacional de Occidente

Asesor de tesis del postgrado de MI.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Infinitas gracias por ser pilar de mi vida, por darme sabiduría, fortaleza y la vida para finalizar otra etapa de mi formación.

A MIS PADRES, ABUELOS Y TIOS.

Por su apoyo, consejos y cariño incondicional.

A MI FAMILIA:

Celia, Isoidie, Anissa, Aura, Oralia, Lesli, George por su comprensión y apoyo en el trayecto de mis logros.

A MI ASESOR, REVISOR Y COLABORADORES.

Dr. Yadira Mérida.

Dr. Lubeck Herrera.

Dr. Mauricio Villegas.

Dra. Mónica Gracias.

Gracias por su apoyo, consejos y colaboración en la asesoría y revisión del presente trabajo

AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL H.N.O.

Por la oportunidad, enseñanza e integridad recibida en prestigiado lugar para fortalecer mis conocimientos.

A LA FAMILIA LEMUS GUTIERREZ

Por su amistad, cariño y apoyo incondicional agradecimientos sinceros.

INDICE

I. Introducción.....	01
II. Antecedentes.....	03
III. Objetivos.....	93
IV. Material y métodos.....	95
V. Resultados.....	99
VI. Discusión y análisis.....	105
6.1 Conclusiones.....	109
6.2 Recomendaciones.....	111
VII. Referencias Bibliográficas.....	113
VIII. Anexos.....	119
Boleta.....	117
Consentimiento informado.....	118

INDICE DE CUADROS

Cuadro No. 1.....	99
Cuadro No. 2.....	99
Cuadro No. 3.....	100
Cuadro No. 4.....	100
Cuadro No. 5.....	101
Cuadro No. 6.....	101
Cuadro No. 7.....	102
Cuadro No. 8.....	102
Cuadro No. 9.....	103

Universidad san Carlos de Guatemala
Facultad de ciencias médicas y
Escuela de estudios de postgrado
Maestría en Medicina Interna
Título: Macrocitosis pacientes VIH positivos
Autor: Dr. José Pablo Soto de León

RESUMEN

Objetivos: (1) Determinar la frecuencia de macrocitosis en pacientes VIH positivos en el departamento de medicina interna y clínica No. 1 del hospital Nacional de Occidente durante el 2011. (2) Conocer el tipo morfológico de anemia más frecuente. (3) Establecer factores predisponentes (trimetoprim sulfametoxazol y Zidovudina) de macrocitosis. (4) Conocer la edad y sexo más afectado.

Material y métodos: El 60% de pacientes hospitalizados con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) presentan anemia severa, carencial mixto 30% y megaloblástica de 15%. Se realizó este estudio en pacientes con VIH/SIDA para poder mejorar su forma de vida con suplementos nutricionales que disminuyan su ingreso a hospitales, transfusiones y costos creando un valor confiable que permita la suplementación de pacientes con un método sencillo de diagnóstico que es el hemograma en nuestro medio. Con el objeto de conocer la frecuencia de macrocitosis en esta población por medio de un estudio descriptivo prospectivo que consistió en que todo paciente VIH/SIDA que fue evaluado en la Clínica No. 1 y

hospitalizados con un hemograma que tenía un Volumen corpuscular medio mayor a 96 ft. (VCM) en el departamento de Medicina Interna se les realizó frote periférico en busca de macrocitosis.

Resultados y conclusiones: Encontrándose 50 casos con estas características principalmente VCM mayor a 96 ft. Encontrándose 14 pacientes un 28% de macrocitosis en los casos realizados correspondiente a un 4.19% de toda la población VIH/SIDA que atiende este centro. Tipo morfológico más encontrado Normocítica Normocromica un 44%; un 43% de la macrocitosis encontrada se relaciona con la toma de medicamentos como TMZ asociado a truvada/efavirenz y Zidobudina y un 14% a los que no toman medicamentos cabe mencionar que no se investigó enfermedades crónicas como hipotiroidismo y los pacientes negaron el consumo de alcohol.

San Carlos University of Guatemala
Faculty of Medical Sciences and
School of graduate studies
Master of Internal Medicine
Title: Macrocytosis HIV positive patients.
Author: Dr. José Pablo Soto de León

ABSTRACT

Objectives: (1) determine the frequency of macrocytosis in HIV positive patients in the department of internal medicine and clinical hospital No. 1 Western National in 2011. (2) To know the morphological type of anemia more frequent. (3) Establish predisposing factors (trimethoprim sulfamethoxazole and zidovudine) of macrocytosis . (4) Know the most affected age and sex.

Material and methods: 60% of hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) have severe anemia , deficiency and megaloblastic mixed 30 % from 15% . This study was conducted in patients with HIV / AIDS to improve their lifestyle through nutritional supplements that decrease their hospital admission, transfusions and costs creating a reliable value to allow supplementation of patients with a simple method of diagnosis is the CBC in our midst. In order to determine the frequency of macrocytosis in this population by a prospective descriptive study was that all HIV / AIDS patients was evaluated at the Clinic No. 1 and hospitalized with a blood test that had a mean corpuscular

volume greater than 96 fl. (VCM) in the Department of Internal Medicine study employed seeking rub peripheral macrocytosis.

Results and conclusions: Meeting with these 50 cases mainly VCM features more than 96 fl. Which 14 patients 28% of the cases performed in macrocytosis corresponding to 4.19% of all HIV / AIDS population that attends this school. Morphological type found more normochromic normocytic 44%, 43% of the encountered macrocytosis related to taking medication as TMZ associated with truvada / efavirenz and Zidobudina and 14% for those not taking medications should be mentioned that no disease was investigated chronic hypothyroidism and patients denied alcohol.

I. INTRODUCCION

La anemia macrocítica es una entidad poco frecuente en la población en general, se presenta con incrementos en la población infantil y en otros países desarrollados como estados Unidos se ha observado aumentos en la población adulta especialmente en ancianos, en este centro hospitalario se reportan aproximadamente 10 casos al año y de los cuales pocos están documentados por la falta de recursos económicos se ha basado con el valor de hemograma para hacer uso de la suplementación y de las estadísticas de desnutrición en nuestro país.

Con el diagnóstico de enfermedades que deterioran gradualmente el estado físico de los pacientes que consultan este centro entre estas el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, el uso de tratamiento de acuerdo al estado inmunológico del paciente con antirretrovirales proporcionados gratuitamente y de medicamento que compiten con precursores del ácido fólico inhibiendo su formación como el trimetropim Zulfametoxazole utilizado en profilaxis de enfermedades oportunistas lo que propensa a estos pacientes de padecer de una inmensa gama de manifestaciones locales y sistémicas y dentro de estas tener daño hematológico tal como anemia severa que aumenta su ingreso a este Hospital asociado a infecciones, de igual manera ya documentado en países

vecinos como México que se enfrentan a pacientes con la mismas características donde identifican varios tipos de anemia y entre de estas la megaloblástica hasta en un 15%.

En virtud de ser una población en su mayoría de recurso económico bajo y de poca educación tanto en utilización de recursos propios para el suplemento de micronutrientes se decide realizar un estudio descriptivo prospectivo para describir la frecuencia de macrocitosis en los paciente VIH/SIDA que se atienden regularmente en este centro Hospitalario donde se logra encontrar 50 casos con valores eritrocitarios altos por hemograma y posterior a esto se decide confirmar los hallazgos con frote periférico en donde encontramos que un 28% de los pacientes con macrocitosis y de estos un 43% se en encontraba tomando Trimetropim/Zulfametoxazole, Zidovudina y otro 43% Truvada/efavirenz mas TMZ al momento del estudio.

II. ANTECEDENTES.

ANEMIA

INTRODUCCION. 5

Definimos *anemia* como la disminución de la masa de hemoglobina circulante. En la actualidad no es correcto el diagnóstico según el recuento de hematíes, debido a las variaciones de tamaño que experimentan estos. Debemos tener siempre presente que la anemia es un hecho clínico (signo) y no una entidad diagnóstica (enfermedad), por lo que siempre debemos buscar y tratar el hecho causal.

Los hematíes circulan en sangre periférica unos 90-120 días, siendo necesario un recambio del 1% al día, siendo el bazo el principal órgano hemocaterético. Puede tener su origen en un desorden hematológico primario dentro de la médula ósea, pérdida y destrucción aumentada.

También existen en la insuficiencia cardiaca congestiva, esplenomegalia masiva, mieloma múltiple, gestación, en las que hay un aumento del volumen plasmático que dando origen a una pseudoanemia dilucional, aceptándose en el embarazo, como cifras normales Hb>11 g/dl.

2. Dra. Ana Isabel Rosell et al. Servicio de Hematología H. U.
Dr Peset.Valencia.

	TIPOS	VCM	Reticulocitos	Bilirrubinas
Producción disminuida	Inflamación o daño medular	no alto	Disminuidos	normales
Defecto maduración	Defectos nucleares y citoplásmicos	Bajo o alto	Disminuidos	Aumentados
Destrucción aumentada	Hemorragia, hemólisis, hemoglobinopatías, defecto membrana/enzima	No alto	Muy aumentados	Normales o aumentados

2. Dra. Ana Isabel Rosell et al. Servicio de Hematología H. U. Dr Peset. Valencia.

DIAGNÓSTICO.

Clínica.

Una anemia grave suele ser bien tolerada si se desarrolla gradualmente, pero en general con cifras inferiores a 7 g/dl suelen presentar síntomas según órgano.

Cardiovasculares y respiratorios.

Disnea de esfuerzo, taquicardia, hipotensión postural, ángor e infarto de miocardio. También claudicación, edemas, soplos sistólicos e incluso cuadros sincopales.

Una dilatación cardiaca está casi siempre presente en pacientes poli transfundidos, ya que a menos que se realice una quelación intensa del hierro estos enfermos están abocados a un a hemosiderosis miocárdica.

Neurológicos.

Cefaleas, acúfenos, vértigo, mareo, pérdida de concentración, astenia, menor tolerancia al frío. Más específicos de la anemia por deficiencia de vitamina B12 los cuales comienzan con parestesias en dedos de manos y pies, junto con alteraciones en la sensibilidad vibratoria y propioceptiva, progresando sino se trata a ataxia espástica, por desmielinización de los

2. Dra. Ana Isabel Rosell et al. Servicio de Hematología H. U. Dr Peset.Valencia.

cordones laterales y dorsales de la médula espinal. Pudiendo simular cuadros psiquiátricos: enfermedad de Alzheimer, depresiones psicóticas y esquizofrenia paranoide (síntomas psiquiátricos con potenciales evocados alterados).

Los pacientes con anemia falciforme, presentan un alto riesgo de padecer ACV, el origen trombótico ocurre a cualquier edad, y el origen hemorrágico se presenta con mayor frecuencia en la edad adulta.

Cutáneos, mucosas y faneras. Es típica la palidez de piel y mucosas, siendo en los individuos muy pigmentados la observación de las conjuntivas, lechos ungueales y las líneas de la palma de la mano. La piel y mucosas tienen un alto requerimiento de hierro debido al alto recambio y crecimiento por lo que se observa: Glositis la cual se caracteriza por una lengua enrojecida, lisa, brillante y dolorosa debido al adelgazamiento del epitelio.

Rágades (estomatitis angular).

Estenosis o membrana esofágica postcricoidea.

Atrofia gástrica. También piel seca, uñas frágiles y caída del cabello.

2. Dra. Ana Isabel Rosell et al. Servicio de Hematología H. U. Dr Peset. Valencia.

Gastrointestinales.

Anorexia, náuseas, estreñimiento o diarrea.

La atrofia gástrica estará también presente en la anemia perniciosa, e incluso en ancianos pueden coexistir la anemia ferrópenica y perniciosa.

En caso de coexistir la glositis, úlcera o inflamación de la boca, disfagia y déficit de hierro estaremos ante el llamado Síndrome de Plummer-Vinson o Patterson-Kelly.

En pacientes con talasemia objetivaremos una hepato-esplenomegalia, por hematopoyesis extramedular.

Las anemias hemolíticas inmunes y no inmunes pueden presentar litiasis vesicular por cálculos de bilirrubinato calcico.

Genitourinarios.

Puede presentar amenorrea. Perdida de la libido, e impotencia.

Otros.

Un síntoma peculiar y típico de la deficiencia de hierro severa es la Pica (ingestión de hierro, tierra, almidón, piedrecitas hielo, etc.), coinoliquia (uñas en cuchara).

2. Dra. Ana Isabel Rosell et al. Servicio de Hematología H. U.
Dr Peset.Valencia.

También en caso de anemia ferrópenica veremos escleras azules, por transparencia de la coroides, que parece estar relacionado con una síntesis anómala de colágeno. Ante anormalidades óseas pensar en talasemia como resultado de la expansión e hipertrofia medular. Así como el cierre de suturas dando una facies típica y alteración en los huesos malares que determinan una mala oclusión. En estos enfermos una marcada osteoporosis y adelgazamiento de la cortical, puede predisponerles a fracturas patológicas.

En la anemia falciforme es típico el dolor agudo que puede afectar a cualquier parte del cuerpo (espalda, tórax, extremidades y abdomen). Estas crisis de dolor pueden favorecerse con el frío, la deshidratación, por infecciones, stress, menstruación, o consumo de alcohol, ya que todo ello parece que favorezca la falciformación, produciendo la crisis vaso-oclusiva.

Otra característica de la anemia falciforme, son las úlceras maleolares de predominio bilateral, cuya patogénia parece estar relacionada con las crisis vaso-oclusivas de la micro circulación cutánea.⁵

Historia clínica.⁶

2. Dra. Ana Isabel Rosell et al. Servicio de Hematología H. U. Dr Peset.Valencia.

6. David Coello, Ph.D. manejo de anemia p. 7 2010.

Antecedentes familiares para descartar anemias congénitas, hereditarias o enfermedades inmunológicas.

La historia familiar de enfermedad autoinmune, incluyendo tiroides, suprarrenales, alteraciones cutáneas (vitíligo) nos sugerirán anemia perniciosa, ya que pueden confluir en familias con enfermedades autoinmunes.

Ocupación, para identificar las anemias secundarias a exposición a tóxicos (plomo, radiaciones ionizantes)

Hábitos sociales (alcohol, drogas).

Historia de viajes (malaria).

Hábitos alimenticios. Para asegurar el aporte completo de los nutrientes necesarios para una correcta hematopoyesis.

Historia de sangrado o traumatismos, toma de medicamentos y tratamiento quimioterápico.

La exploración física:

Tensión arterial, temperatura.

Afectación neurológica en el déficit de vitamina B12.

La presencia de telangiectasias en la mucosa bucal, puede ser la manifestación externa de una enfermedad hemorrágica

2. Dra. Ana Isabel Rosell et al. Servicio de Hematología H. U. Dr Peset.Valencia.

6. David Coello, Ph.D. manejo de anemia p. 7 2010.

hereditaria es la enfermedad de Osler-Weber-Rendu (causa de anemia ferropénica crónica).

Signos de sangrado, sea menstrual, digestivo o pulmonar. Conviene conocer las características de las heces, esputo, vómitos y orina.

Adenopatías y esplenomegalia presentes en anemias secundarias a procesos malignos.

La esplenomegalia e ictericia estará presente en anemias hemolíticas extravasculares, las úlceras en las piernas pueden acompañar a una anemia hemolítica, especialmente la anemia falciforme.

Ictericia que sugiere cuadros hemolíticos, puede acompañarse de dolor abdominal, orinas oscuras. En casos graves objetivamos fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia, hematuria e incluso fallo cardíaco.

La aparición de anemia en el diabético puede servirnos como indicador del deterioro de la función renal secundaria a la nefropatía diabética que se está produciendo.

6. David Coello, Ph.D. manejo de anemia p. 7 2010.

Datos de laboratorio.

Hematimetría general. Para conocer concentración de hemoglobina en sangre (Hb), hematocrito (Htco) e índices eritrocitarios.

Criterios de anemia Mujer Varón

Hematíes $\times 10^{12}/L$; F < 4, M < 4,5

Hemoglobina (g/dl) F < 12, M < 14

Hematocrito (%) < 37 < 40

Análisis de contenido de hemoglobina de Reticulocitos no es superior al análisis del contenido de hemoglobina de los eritrocitos maduros para el cribado de la deficiencia de hierro en pacientes ancianos hospitalizados con anemia.

1. Volumen corpuscular medio (VCM) de los hematíes el cual se calcula: $\text{Hematocrito} / \text{No. hematíes} \times 10^{12}/L$
2. Hemoglobina corpuscular media (HCM) que refleja la cantidad de Hb por hematíes: $\text{Hb} / \text{No. hematíes} \times 10^{12}/L$
3. Concentración de Hb corpuscular media (CHCM): Hb / Hcto
4. Ancho de distribución eritrocitario (RDW) midiendo el grado de anisocitosis eritrocitaria, siendo muy valiosa su información:

6. David Coello, Ph.D. manejo de anemia p. 7 2010.

a) RDW elevado (población eritroide heterogénea):

VCM <80 fl-- anemia ferropénica, fragmentación VCM normal-- estados iniciales de ferropenia y/o déficit Vitamina B12 y/o ácido fólico hemoglobinopatías, anemias sideroblásticas, mielofibrosis.

VCM >96 fl--anemias hemolíticas, déficit de vitamina B12 y/o ácido fólico, hemoglobina SS, crioaglutininas.

b) RDW normal (población eritroide homogénea):

VCM <80 fl. en talasemia heterocigota alfa o beta, enfermedad crónica. VCM normal en enfermedades crónicas y oncohematológicas, quimioterapia y hemorragia aguda.

VCM >96 fl. anemia aplásica.

Recuento reticulocitario. En adultos las cifras normales son 0%-2% ó 25-85 x10⁹/L, generalmente expresado en porcentajes. En caso de anemia debemos corregir los valores, ya que pueden estar falsamente aumentados y lo haremos con la siguiente fórmula:

Reticulocitos corregidos = % reticulocitos x (Hcto del paciente/45). 6

6. David Coello, Ph.D. manejo de anemia p. 8 2010.

a) *Índice reticulocitario bajo (indica producción inadecuada o eritropoyesis ineficaz)*. Déficit de hierro. Es la causa más frecuente de anemia en general, y de anemia microcítica en particular:

Requerimientos aumentados

Perdidas de sangre:

Pérdidas en el tracto gastrointestinal.

Pérdidas en el tracto genitourinario.

Pérdidas en el tracto respiratorio.

Donantes.

Crecimiento (primera infancia).

Embarazo y lactancia.

Suplementos de hierro.

Dieta con aporte insuficiente de hierro.

Inadecuada de absorción de hierro.

Mal absorción intestinal.

Cirugía gástrica.⁶

Anemia megaloblástica. Más del 90% corresponde a un déficit de Vitamina B12 o ácido fólico. La deficiencia de folato o vitamina B12 puede ser o inadecuada ingesta de vencimiento o absorción insuficiente. La falta de folato no suele producir síntomas neurológicos, mientras que la falta de B12 si ver más adelante.

6. David Coello, Ph.D. manejo de anemia p. 8 2010.

La anemia perniciosa es una enfermedad autoinmune condición que es debido a un ataque dirigido contra el factor intrínseco producido por las células parietales del estómago. El factor intrínseco es necesario para absorber la vitamina B12 de los alimentos. En consecuencia, la destrucción del factor intrínseco, dando lugar a una mala absorción de vitamina B12. Anemia macrocítica también puede ser causada por el retiro de la parte funcional del estómago, como en el bypass gástrico la cirugía, lo que lleva a la reducida absorción de la vitamina B12/folato. Por lo tanto siempre hay que ser conscientes de la anemia después de este procedimiento.⁷

El alcoholismo causa macrocitosis, aunque no específicamente la anemia. El metrotexate, Zidovudina y otras drogas que inhiben la replicación del ADN.

La anemia macrocítica se pueden dividir "la anemia megaloblástica" o "anemia macrocítica megaloblástica".

La causa de la anemia megaloblástica es ante todo un fracaso de la síntesis de ADN conservado con la síntesis de ARN, lo

6. David Coello, Ph.D. manejo de anemia p .8 2010

7. Jorge Gustavo Romero Valdez et. al anemia megaloblástica.
Revista de P 18 posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.
N° 177 – Enero 2008

que resulta en la división celular limitado de células progenitoras. La anemia megaloblástica a menudo presenta hipersegmentación de neutrófilos (60 a 10 lóbulos).

Anemias No-Megaloblástica (<10% de los casos)

Alcoholismo, hepatopatía, mixedema, la ictericia obstructiva, el hipotiroidismo, la neumopatía crónica y el tabaquismo crónico. Mieloma múltiple, la presencia de paraproteína en sangre puede causar un aumento del VCM.

En algunas eritropatologías congénitas como la xerocitosis y la estomatocitosis se ve un aumento del VCM.

De forma fisiológica se puede ver macrocitosis durante el embarazo y en el período neonatal.

Anemia de Dyke-Young: una forma adquirida de anemia hemolítica macrocítica con aumento de la fragilidad eritrocitaria.

Anemia aplásica.

Síndrome mielodisplásico.

7. Jorge Gustavo Romero Valdez et. al anemia megaloblástica.
Revista de P 18 posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.
N° 177 – Enero 2008

Dimorfismo.

Cuando dos causas de la anemia actúan al mismo tiempo, por ejemplo, macrocítica hipocrómica, debido a la infestación por anquilostomiasis que conduce a la falta de tanto hierro y vitamina B12 o ácido fólico o después de la transfusión de sangre en los índices de anomalía las células rojas se pueden ver. La evidencia de las causas múltiples aparece con una gran anchura de la distribución de los glóbulos rojos (RDW), lo que sugiere una amplia gama de lo normal de los glóbulos rojos en el formato.⁷

En la deficiencia de Fe, la disminución de la concentración de hierro en suero conduce a un aumento de la capacidad total de unión del hierro (TIBC) y una disminución de la saturación de la transferrina hierro transportador (Tsat). Ferritina (Ferr) y transferrina (Tf) tienen la desventaja de ser una reactante de fase aguda con un valor limitado en el diagnóstico diferencial de la ACD (anemia crónica del adulto) de la AIF.

Las consideraciones anteriores justifican los esfuerzos para diseñar una prueba altamente sensible y específica para detectar la deficiencia de hierro, preferiblemente antes de la

7. Jorge Gustavo Romero Valdez et. al anemia megaloblástica.
Revista de P 18 posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.
N° 177 – Enero 2008

aparición de anemia. La tinción de los depósitos de hierro en la médula ósea (MO) se mantiene como el patrón oro, pero lo es una técnica invasiva. Se evaluó el uso de receptor soluble de transferrina (sTfR), presente en el suero que pueden ser fácilmente cuantificados por técnicas convencionales y presenta un gran potencial para la distinción entre la AIF y el ACD altamente necesario para el tratamiento terapéutico en los ancianos. Su concentración se eleva cuando hay una marcada falta de hierro intracelular como la celda aumenta el número de receptores en su membrana. Estos parámetros pueden eliminar la necesidad de utilizar aspirado MO para diagnosticar deficiencia de hierro en algunos casos. Sin embargo, debe recordarse que el RsTf comúnmente se expresa de forma ubicua en niveles bajos. Su expresión puede ser elevada, en una variedad de cánceres humanos. Además de su papel en el metabolismo del hierro que ha sido sugirió que RsTf puede jugar un papel en la señalización celular y la proliferación de estímulos.⁸

Déficit ácido fólico:

Causas nutricionales.

-
7. Jorge Gustavo Romero Valdez et. al anemia megaloblástica.
Revista de P 18 posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.
N° 177 – Enero 2008
 8. Prevalence of Anemia and Evaluation of Transferrin Receptor (sTfR) in the Diagnosis of Iron Deficiency in the Hospitalized Elderly Patients: Anaemia Clinical Studies in Chile, Mauricio López-Sierra, Volume 2012 (2012), Article ID 646201, 6 pages

Aumento de requerimientos.

Embarazo, lactancia, hiperémesis e infancia.

Infiltración medular con enfermedad maligna.

Anemia hemolítica.

Psoriasis. Mal absorción de folatos.

Con mucosa intestinal normal (fármacos y congénita).

Con mucosa intestinal anormal (sprue tropical, enteritis regional)

Defecto de captación de folato.

Anemia aplásica familiar.

Inadecuada utilización celular del folato.

Antagonista de folato (metrotexate).

Deficiencia enzimática hereditaria implicado el folato.

Fármacos (múltiples efectos sobre el metabolismo del folato).

Alcohol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfasalazina, pirimetamina, difenilhidantoina, barbitúricos.

Déficit de Vit B12:

Déficit nutricional (vegetarianos estrictos).

7. Jorge Gustavo Romero Valdez et. al anemia megaloblástica.

Revista de P 18 posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.

N° 177 – Enero 2008.

8. Prevalence of Anemia and Evaluation of Transferrin Receptor (sTfR) in the Diagnosis of Iron Deficiency in the Hospitalized Elderly Patients: Anaemia Clinical Studies in Chile, Mauricio López-Sierra, Volume 2012 (2012), Article ID 646201, 6 pages

Anormalidad gástrica: (gastritis atrófica, gastritis parcial con hipoclorhidria.

Anemia perniciosa, gastrectomía, destrucción caústica).

Anormalidad en la luz/mucosa intestino delgado:

Insuficiencia pancreática, Sx. Zollinger-Ellison.

Secuestro de cobalamina por presencia de parásitos intestinales.

Disminución de FI/receptor cobalamina.

Enfermedad de Crohn, amiloidosis, tuberculosis ileal.

Fármacos:

Colesteramina, colchicina, neomicina, Isoniacida, Cloranfenicol.

Anemia de las enfermedades crónicas. Ocurre con frecuencia en las enfermedades inflamatorias, tumores malignos, procesos autoinmunes e infecciones crónicas.

Anemia de la insuficiencia renal crónica. Es producida por descenso de la eritropoyetina fundamentalmente, además de deficiencia nutricional, hemólisis, pérdidas hemáticas.

7. Jorge Gustavo Romero Valdez et. al anemia megaloblástica.

Revista de P 18 posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.

N° 177 – Enero 2008.

8. Prevalence of Anemia and Evaluation of Transferrin Receptor (sTfR) in the Diagnosis of Iron Deficiency in the Hospitalized Elderly Patients: Anaemia Clinical Studies in Chile, Mauricio López-Sierra, Volume 2012 (2012), Article ID 646201, 6 pages

Talasemias. Enfermedades hereditarias que se caracterizan por la hipoproducción de las cadenas α o β de la hemoglobina. No estando la anemia presente al nacimiento instaurándose progresivamente en los primeros meses de vida.

Anemia refractaria. Se asocia a síndromes mielodisplásicos y a mielofibrosis.⁹

Anemias sideroblásticas. Son un grupo heterogéneo caracterizado por anemia de severidad variable y diagnosticada por el hallazgo de sideroblastos en anillo en el aspirado de médula ósea.⁹

Hereditaria.

Ligado a cromosoma X.

Autosómica dominante o recesiva.

Adquiridas.

Idiopática adquirida.

Asociada a quimioterapia y/o radioterapia previa.

Síndrome mielodisplásico.⁹

Causas raras. Síndrome de Pearson e Hipotermia.

Deficiencia de cobre o sobrecarga de zinc.

9. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. Semin- Hematol 1966;3:351-75. Blood Reviews Volume 16, Issue 2 , Pages 87-96, June 2002

Anemia aplásica. Se asocia a plaquetopenia y leucopenia, ya que es una anomalía de las células madre de la médula ósea.

Hereditaria.⁹

Anemia de Fanconi.

La anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de inestabilidad cromosómica recesiva con diversos síntomas clínicos y un alto riesgo para la leucemia mieloide aguda y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. La clínica de la AF se basa principalmente en el retraso del crecimiento y los defectos congénitos en combinación con la vida en peligro la insuficiencia de la médula ósea (trombocitopenia y pancitopenia más adelante), que generalmente empieza entre 5 y 10 años de edad. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de los pacientes de AF son muy variables, y por lo tanto el diagnóstico de FA debe ser confirmado por una prueba positiva de rotura cromosómica y mutaciones patógenas en uno de los genes de AF. En la actualidad, las mutaciones en 15 genes diferentes se sabe que causan la AF, y sus productos de los genes actúan en una vía que se ocupa de problemas

9. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin- Hematol* 1966;3:351-75. *Blood Reviews* Volume 16, Issue 2 , Pages 87-96, June 2002.

10. Diagnosis of Fanconi Anemia: Mutation Analysis by Next-Generation Sequencing, Najim Ameziane, Daoud Sie, Stefan Dentre, Yavuz Ariyurek, et al. *Volume 2012 (2012)*, Article ID 132856, 7 pages.

específicos que puedan surgir durante el proceso de ADN la replicación.¹⁰

Disqueratosis congénita.

Adquirida.

Asociada a quimioterapia o radioterapia previa.

Idiopática adquirida.

Secundaria a fármacos, virus, tóxicos (bencenos).

Asociada a enfermedad autoinmune.

b) Índice reticulocitario alto (indica respuesta adecuada de la médula ósea) se deben a hemorragia o aumento de la destrucción.

Anemia hemolítica autoinmune. Existen anticuerpos dirigidos contra los hematíes, siendo el Coombs directo positivo. La producida por anticuerpos calientes es idiopática o asociada a enfermedades malignas, colagenosis, SIDA. Por anticuerpos fríos sean descritos dos síndromes: la enfermedad por crioaglutininas (presencia de paraproteína idiopática, en infecciones por micoplasma, mononucleosis y linfoma) y la

9. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin- Hematol* 1966;3:351-75. *Blood Reviews* Volume 16, Issue 2 , Pages 87-96, June 2002.ç

10. Diagnosis of Fanconi Anemia: Mutation Analysis by Next-Generation Sequencing, Najim Ameziane, Daoud Sie, Stefan Dentre, Yavuz Ariyurek, et al. Volume 2012 (2012), Article ID 132856, 7 pages.

hemoglobina paroxística al frío que puede asociarse a infecciones víricas (parotiditis, sarampión) o a sífilis terciaria.

Anemia hemolítica inducida por fármacos. Existen diferentes mecanismos los más usuales son: metildopa, penicilina y análogos, quinina, isoniazida, fenacetina. Tras unas semanas de la suspensión del fármaco, suele remitir la anemia.

Anemia falciforme. Los hematíes sufren falciformación en condiciones de disminución del aporte de oxígeno, ocluyéndose la microcirculación y desencadenándose las crisis dolorosas en espalda, costillas y miembros.

Anemias por defecto de proteínas de membrana (esferocitosis, eliptocitosis), enzimáticas. Son causa de hemólisis y se confirmarán con estudio familiar y determinación de niveles enzimáticos, así como con la prueba de fragilidad capilar (esferocitosis) y con una extensión de sangre periférica.

Hemoglobinuria paroxística nocturna. Se caracteriza por episodios de hemólisis intermitente intravascular. Las trombosis venosas son frecuentes y precisan tratamiento anticoagulante.

Anemia hemolítica traumática. Suele asociarse a mal

9. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin-Hematol* 1966;3:351-75. **Blood Reviews** Volume 16, Issue 2, Pages 87-96, June 2002.

funcionamiento de prótesis valvular, malformaciones atrioventriculares, Síndrome de Kasabach-Merrit, también en deportistas (karatecas, atletas) por traumatismos directo de los hematíes en los vasos de pies y manos. 9

Anemia hemolítica microangiopática. Se produce por el traumatismo de los hematíes con los depósitos de fibrina en la luz de los pequeños vasos.

Se presenta en:

Coagulación intravascular diseminada.

Púrpura trombocitopenia trombótica, síndrome hemolítico urémico.

Vasculitis: poliarteritis, granulomatosis de Wegener, infección por Rickettsia.

Anormalidades de la vascularización renal: glomerulonefritis aguda, esclerodermia, hipertensión maligna.

Recuento de leucocitos y plaquetas. Estudio frotis de sangre periférica.

9. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin-Hematol* 1966;3:351-75. *Blood Reviews* Volume 16, Issue 2, Pages 87-96, June 2002.

Otras determinaciones.

Determinación de hierro, ferritina, transferrina. Ácido fólico, vitamina B12, LDH, bilirrubina directa e indirecta, enzimas hepáticas, función renal, hormonas tiroideas, Test de Coombs directo, haptoglobina, hemosiderinuria (hemólisis intravascular crónica), hemoglobinuria (hemólisis intravascular reciente).

Hasta recientemente, ha habido una falta de biomarcadores válidos para distinguir las causas de la anemia. Hemoglobina y ferritina han demostrado ser pobres herramientas de diagnóstico en gran parte debido al hecho de que la ferritina se disminuye en el contexto de la deficiencia de hierro, pero el aumento en el contexto de la anemia de la inflamación como el hierro es secuestrado en las formas de almacenamiento. La aparición de la hepcidina como un biomarcador para la anemia de la inflamación puede ayudar a llenar este vacío de diagnóstico, y ayudar en forma efectiva la selección de las personas que más se beneficiarán de la terapia de hierro. El tratamiento de la anemia por inflamación requiere un diagnóstico y tratamiento de las causas subyacentes de la inflamación, destacando la importancia de los programas de tratamiento para el VIH, las infecciones por helmintos y el

9. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin-Hematol* 1966;3:351-75. *Blood Reviews* Volume 16, Issue 2 , Pages 87-96, June 2002.

paludismo (tanto clínica como sub clínica) en la reducción de la anemia en los países menos adelantados.⁹

TRATAMIENTO.

Medidas generales.

Son medidas de soporte en caso de afectación hemodinámica como la utilización de expansores del plasma, oxigenoterapia, en espera de la realización de pruebas cruzadas para la transfusión de concentrados de hematíes (en la actualidad no se utiliza sangre completa).

La indicación de transfusión depende del *estado clínico del paciente* y no del resultado de los análisis de laboratorio. En una anemia asintomática no está indicada la transfusión pues la adecuada capacidad transportadora de oxígeno se garantiza con valores de Hb superiores a 7 gr/dl en ausencia de enfermedad cardíaca o pulmonar severa asociada.¹⁰

Anemia aguda.

-Deberemos transfundir en caso de inestabilidad hemodinámica (TA<100 mmHg y >100 lat/min) y mala tolerancia a la anemia (insuficiencia cardíaca, ángor hemodinámico).

9. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin- Hematol* 1966;3:351-75. *Blood Reviews* Volume 16, Issue 2 , Pages 87-96, June 2002

En caso de pérdida de grandes volúmenes (> 1 lit) sobre todo si ha sido rápido en el tiempo.

También como medida de sostén en hemorragias con repercusión en el hematocrito y que se prevé van a continuar (mientras se corrige la causa que produjo la hemorragia)

Medidas específicas.

Anemia ferropénica.

Tratamiento vía oral. Para su mayor absorción debe tomarse fuera de las comidas. La cantidad de hierro elemental debe estar entre 50-100 mg por dosis, cifras superiores no se absorben.

Estando la dosis diaria entre 150-200 mg repartido en tres dosis. Una vez se alcanzan cifras de Hb normales, debemos mantener el tratamiento hasta 6-12 meses para reponer depósitos.

Vía parenteral.

Está indicado en caso de intolerancia oral, cuadros de mal absorción, o en contraindicaciones de la vía oral como son: la úlcera péptica y enfermedad inflamatoria intestinal.

Anemia de procesos crónicos.

11.Matzner Y, Levy S, et. al. Prevalence and causes of anemia in elderly hospitalized patients. Gerontology 1979;25:113-9.

Tratar la causa. En caso de anemia severa y sintomática, se transfundirán hematíes en espera de la efectividad del tratamiento de la causa. 11

Anemias macrocítica. 12

La anemia megaloblástica término se utiliza para describir un grupo de trastornos caracterizados por un patrón distinto morfológico en las células hematopoyéticas. Una característica bioquímica común es un defecto en la síntesis de ADN, con menores alteraciones en ARN y la síntesis de proteínas, conduciendo a un estado de crecimiento de las células desequilibrado y la división celular defectuosa. La mayoría de las células megaloblásticas no están en reposo, pero en vano dedica a tratar de duplicar su ADN, con detenciones frecuentes en la fase S y un menor grado de detención en otras fases del ciclo celular. Un aumento del porcentaje de estas células tienen los valores de ADN entre 2N (N = cantidad de ADN en el genoma haploide) y 4N porque de la división celular esta retardada. Este aumento de contenido de ADN en las células megaloblásticas se expresa morfológicamente como mayor de lo normal "inmaduro" núcleos con cromatina partículas finas.

-
11. Matzner Y, Levy S, et. al. Prevalence and causes of anemia in elderly hospitalized patients. *Gerontology* 1979;25:113-9.
 12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): *Hematology basic principles and practice*. 5ª Ed.

Las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂ constituyen las principales causas de anemia macrocítica en los adultos. Ambas vitaminas son indispensables para la síntesis normal del DNA y los tejidos con alto recambio, como la médula ósea, son en especial sensibles a cualquier estado rectorio. La médula se torna megaloblástica; aparecen células precursoras de mucho mayor tamaño que el normal y no pueden concluir su división lo que tiene como resultado una eritropoyesis ineficaz, la emisión de hematíes macrocíticos a la circulación y una anemia que empeora. La gravedad de la anemia y el grado de macrocitosis dependen de la intensidad y duración del estado deficitario.

La prevalencia del déficit de ácido fólico guarda relación con la frecuencia de las enfermedades con una menor ingestión directa, la absorción deficiente o un mayor requerimiento de dicha sustancia el alcoholismo es una causa común del déficit de ácido fólico en sociedades occidentales, tanto por los malos hábitos dietéticos del dipsómano por su interferencia en el metabolismo del folato. En países desarrollados son causas frecuente el sprue tropical y el de otros tipos. Puede haber diferencia de vitamina B₁₂ por carencia dietética, en un proceso auto inmunitario dirigido al factor intrínseco o cualquiera de varios trastornos digestivos que causa absorción insuficiente de la vitamina.

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5^a Ed.

METABOLISMO NORMAL DEL ÁCIDO FÓLICO Y LA VITAMINA B₁₂

Dentro de la célula, la vitamina B₁₂ está presente en dos formas. Como derivado desoxiadencilo interviene en la conversión de 1-metilmalonil-CoA en succinil-CoA. También capta un grupo metil del metiltetrahidrofolato para mantener la síntesis de metionina. La transferencia de un grupo metilo del metiltetrahidrofolato provee el tetrahidrofolato necesario para la síntesis de varias coenzimas de folato requeridas para la síntesis de purinas y glicinas, así como la conversión de desoxiuridilato en timidilato durante la síntesis de DNA.

La carencia de cualquiera de las vitaminas altera la síntesis de DNA. Cuando hay un aporte insuficiente de metiltetrahidrofolato no puede generarse tetrahidrofolato para asistir a otra encimas de folato. En consecuencia de vitamina B₁₂ no hay receptores del grupo metilo del metiltetrahidrofolato, circunstancias que crea una “trampa de metilfolato” y menor disponibilidad de retrahidrofolato para ayudar la síntesis de DNA.

Absorción y distribución de la vitamina B₁₂

De manera inicial, el contenido de la vitamina B₁₂ une a una proteína salival (proteína R) hasta que alcanza el intestino

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

delgado, donde las proteasas pancreáticas liberan la vitamina para su unión posterior a una glucoproteína, el factor intrínseco. El complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco (cobalamina-IF) se une entonces a un receptor en las células de la mucosa ileal y se transporta a través de la pared del intestino hacia la circulación.¹²

En ausencia del factor intrínseco cesa virtualmente la absorción de la vitamina B12 varias vitaminas transcobalaminas de la circulación pueden captar la vitamina B12 libre.

Sin embargo, la transcobalamina II es la principal proteína de transporte para el suministro de vitamina B12 a los tejidos y al hígado. El recambio diario de la vitamina B12 refleja los requerimientos histicos y las dimensiones de las reservas corporales, desde un poco como 0.5 hasta 1µg diarios. De 1 a 10 mg de vitamina B12 se acumula en las reservas hepáticas en un adulto normal con una dieta adecuada.

Absorción y distribución del ácido fólico

Un paso esencial para la absorción es la hidrólisis de los poliglutamatos de folato presentes en los alimentos para formar monoglutamato de metiltetrahidrofolato, proceso que depende

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

de una carboxipeptidasa y una reductasa de hidrofolato que se localiza en una membrana de las células de la mucosa. La mayor parte de la absorción tiene lugar en la proximal del intestino delgado. El metiltetrahidrofolato se transporta entonces con rapidez a los tejidos para entrar al ciclo metabólico intracelular requerido para el metabolismo de purinas y pirimidinas y la síntesis de DNA. Aunque hay proteínas plasmáticas que unen folato, su principal afinidad parece inclinarse por congéneres no metilados que son indispensables para el transporte a los tejidos.

Los congéneres del folato metilados y los que no lo están se absorben en el hígado, donde se almacenan en forma de poliglutamato de metiltetrahidrofolato. Según sea la cantidad de

folato de la dieta, el hígado puede contener varios miligramos de folatos de reserva. El hígado también tiene la función importante para la provisión de un aporte constante de folato a los tejidos; mantiene un transporte activo de metiltetrahidrofolato hacia la bilis para su resorción en el intestino. Este ciclo entero hepático del folato es importante para conservar su homeostasis. Cualquier interferencia con la capacidad del hígado de almacenar y liberar folatos hacia la

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

bilis o la resorción de que retorna al intestino puede alterar con rapidez así aporte a los tejidos.¹²

NUTRICIÓN DE FOLATO Y VITAMINA B₁₂

Casi todos los alimentos, en especial los vegetales de hojas, son ricos en folatos; sin embargo, la excesiva cocción y el procesamiento de los alimentos pueden disminuir en gran contenido de folato, de tal modo que una dieta occidental no fortificada puede suministrar tan poco como 50 a 100 µg diarios, cantidad que satisface apenas el requerimiento diario mínimo de un adulto y puede ser insuficiente en embarazos o en personas con elevadas tasas de recambio celular (anemias hemolíticas). Los dipsómanos crónicos, cuya principal fuente de calorías proviene de la ingestión de alcohol. Tienen gran riesgo de presentar deficiencia de folato.

El aporte dietético de vitamina B₁₂ procede sobre todo de la carne y sus productos; los vegetales carecen en esencia de la vitamina. Por lo general, el requerimiento diario de 3 o 5 µg de la vitamina se cubre sin problema con la dieta occidental. Sólo los vegetarianos estrictos tienen riesgo de un estado deficitario dietético real.

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5^a Ed.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas y signos de la deficiencia grave de vitamina B₁₂ incluyen los de la anemia notoria y la neurótica. Con frecuencia máxima los sujetos se quejan del inicio gradual de fatiga, intolerancia al ejercicio y descompensación cardiaca progresiva; esta última se vincula con una anemia intensa (hematocrito < 15 a 20%). La deficiencia de la vitamina B₁₂ tiene también efecto sobre el sistema nervioso central. Los individuos presentan una lesión desmielinizante de las neuronas de la medula espinal y la corteza cerebral, trastorno que causa parestesia de manos y pies, inestabilidad durante la marcha, pérdida de la memoria y los cambios de la personalidad. Las características distintivas de la neuropatía son las lesiones de la columna dorsal y el haz cortico espinal (degeneración sub aguda combinada de la médula espinal) que provoca una pérdida de la sensibilidad para la vibración y posición y la aparición de una mancha inestable, además de una prueba de Romberg positiva. Puede ser neuropatía sin anemia. Es importante por ello considerar la deficiencia de la vitamina B₁₂ como posible causa de una neuropatía periférica, la demencia o un trastorno psiquiátrico.¹²

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

Otros síntomas y signos de déficit de vitamina B₁₂ incluyen faringitis y pérdida del sentido del gusto, además de atrofia de la mucosa lingual. La lengua se observa lisa, roja y brillante a la expresión física. Además, los pacientes que cursan con anemia perniciosa suelen tener vitíligo y canas en forma prematura. Varios trastornos del tubo digestivo pueden resultar de la deficiencia de vitamina B₁₂. Las causas más frecuentes en los estados unidos incluyen anemia perniciosa vinculada con anticuerpos contra las células parietales, factor intrínseco o complejo cobalamina-IF gastrectomía, derivación gástrica o recesión intestinal; sobre crecimiento bacteriano en el intestino delgado, e insuficiencia pancreática.

Los pacientes con anemia por deficiencia de ácido fólico permanecen casi siempre sin diagnóstico, en especial los que tienen una dieta muy mala y conservación de alcohol en sangre por arriba de 100 mg/100ml por periodos prolongados. Con ese grado de ingestión de alcohol, el ciclo entero hepático de aporte de folato hacia el intestino y los tejidos se altera, lo que prepara el escenario para una anemia por deficiencias de folato. No obstante, a menos que la anemia sea intensa, el enfermo es relativamente insensible a sus síntomas en comparación de otros problemas vinculados con el alcoholismo. El diagnóstico

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

se dificulta por el rápido retorno de metabolismo del folato intracelular a lo normal, una vez que cesa la ingestión de alcohol. Horas después de la privación de alcohol y el reinicio de una dieta normal de folato sérico vuelve a la normalidad y el defecto megaloblastico empieza resolverse. Por ello, los clínicos deben ser muy agudos acerca de la diferencia de folato en los alcohólicos y solicitar los estudios mientras el paciente permanece ebrio.

La deficiencia de folato durante el embarazo se relaciona con una elevada incidencia de anomalías del desarrollo fetal, en especial los defectos del tubo neural. Pueden observarse neuropatías periféricas y trastornos neuropsiquiátricos (demencia, psicosis y depresión) en adultos con déficit de folato y concentración normal de la vitamina B₁₂. La generación sub aguda de la medula espinal que suele vincularse con la diferencia de vitamina B₁₂ ha sido motivo de informe de sujetos ocasionales con carencia de folato la diferencia en la incidencia puede tener más nexos con la duración del estado director y menos con las vitaminas.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El diagnóstico preciso de la deficiencia de ácido fólico o vitamina B₁₂ requiere varios estudios de laboratorio. Las consecuencias serias de folato y cobalamina proveen la

medida más sensible de un aporte constante de esas vitaminas a los tejidos y su cuantificación goza de aceptación máxima como prueba de muestreo para identificar estados directorios notorios en clínica. Otras pruebas, entre ellas la determinación de la concentración sérica de ácido metilmalónico y homocisteína, así como las proteínas plasmáticas transcobalamina y su saturación, pueden ayudar cuando el diagnóstico es poco claro se recurre a la cuantificación de anticuerpos contra el factor intrínseco y la absorción de vitamina B₁₂ radio marcada (prueba de Schilling) para determinar la fisiología de un defecto de absorción deficiente.

CIFRAS SÉRICAS Y ERITROCÍTICAS DE FOLATO

La concentración de folato en suero es muy sensible a la ingestión directa de la vitamina dietética. Las concentraciones séricas normales de folato oscilan entre 5 y 30ng/ml, pero pueden ser mayores con el consumo de alimentos ricos en la vitamina. Se requiere una concentración mínima de al menos 4 ng/ml para mantener la síntesis normal del DNA. Como regla las reservas de folato en el hígado a través de su ciclo entero hepático mantienen su concentración durante periodos de ingestión deficiente 90 ug/día de folato y la dieta. No obstante las reservas son limitadas y pueden consumirse en unas cuantas semanas de restricción dietética, absorción deficiente o ingestión crónica de alcohol. La concentración de folato

sérico también retorna en poco tiempo a lo normal cuando se interrumpe el consumo de alcohol, se reinicia la ingestión de alimentos o ambas cosas así como cuando se proveen suplementos de folato por análisis del folato eritrocítico que refleja el suministro de la vitamina en el momento en que se inició la producción de esas células. Sin embargo, el folato intracelular se almacena como poliglutamato, que primero debe hidrolizarse hasta monoglutamato antes del análisis. Ese paso de preparación es difícil de estandarizar, lo que hace menos confiable la cuantificación. Además la concentración eritrocítica del folato puede ser anormal solo si el paciente tuvo deficiencia durante algún periodo y no recibió una transfusión.¹²

También se observa una concentración baja falsa en 50 a 60 % de los pacientes con diferencia primaria de vitamina B₁₂.

CONCENTRACIÓN SERICA DE COBALAMINA (vitamina B₁₂)

Con frecuencia se señala una variación normal de concentración sérica de cobalamina de 200 a 500pg/ml (n/L). Pese a ello se ha puesto en duda el límite inferior habitual de lo normal 200 pg/ml, con base en la capacidad de destacar una

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

diferencia sub clínica de cobalamina con los análisis de ácido metilmalónico y homocisteína. Es más preciso señalar la probabilidad de una anomalía metabólica de acuerdo con la concentración de cobalamina sérica como sigue:

Los pacientes que acuden con datos hematológicos usuales de una anemia megaloblástica o macrocítica por diferencias de vitaminas B₁₂ tienen concentraciones séricas de cobalamina inferiores a 200 pg/ml en 95 a 97% de los casos. Además, mientras más intensa y prolongada sea la anemia, mayor probabilidad existe que la concentración descienda por debajo de los 100 pg/ml.

Desde el punto de vista opuesto, 60 a 80% de los individuos con concentraciones de cobalamina sérica menores de 200pg/ml revela anemia o datos metabólicos de diferencia de vitamina B₁₂ (concentraciones anormales de ácido metilmalónico y homocisteína).

Cuando la concentración de cobalamina sérica es de 200 a 350 pg/ml hay aún una posibilidad considerable de una anomalía metabólica inductiva de un estado deterioro sub clínico. De 30 a 35% de los individuos en apariencia normales con concentraciones cobalamina dentro de estos límites evidencia una concentración anormal de ácido metilmalónico sin anomalía hematograficas.

Se observan concentraciones confusas de cobalamina en ciertos estados clínicos. Las cuantificaciones falsamente bajas han sido motivo de informe en el embarazo normal, con el uso de anticonceptivos orales, en presencia de mieloma múltiple y con diferencia de transcobalamina I. Los sujetos con déficit de ácido fólico o que toman grandes cantidades de ácido ascórbico pueden tener cifras bajas de cobalamina sérica por la aceleración de absorción y el metabolismo de la vitamina B₁₂.¹²

Por el contrario, se observan cifras normales o elevadas de cobalamina en personas con errores congénitos del metabolismo, deficiencia aislada de transcobalamina II y cifras altas de transcobalaminas I y III plasmáticas secundarias a hepatopatía grave o un trastorno mieloproliferativo.

CONCENTRACIONES DE ÁCIDO METILMALÓNICO Y HOMOCISTEINA

La mutasa de metilmalnil-CoA y la sintasa de metionina son enzimas dependientes de cobalamina. Se requiere metiltetrahidrofolato como donador de metilos a la cobalamina inducen una elevación del ácido metilmalónico y homocisteína,

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

el tanto que la diferencia de folato se acompaña solo de un incremento de esta última. La concentración normal de ácido metilmalónico sérico es de 73 a 271 n M/L (18ª 76 ng/ml), mientras que la homocisteína sérica normal fluctúa entre 5.4 y 16.2 n M/L. las concentraciones séricas de ácido metilmalónico y homocisteína total están elevadas en 95 a 97% de los pacientes con anemia megaloblastica por déficit de vitamina B₁₂ (la misma sensibilidad que la cuantificación de cobalamina sérica). La concentración de ácido metilmalónico aumenta de dos a 100 veces respecto del límite superior normal, en tanto que la homocisteína hace de 2 a 20 veces. Aunque se observan elevaciones de homocisteína en presencia de deficiencia de cobalamina y ácido fólico, menos de 2% de los individuos con deficiencia de folato muestran una elevación de ácido metilmalónico sérico. Los enfermos con déficit de folato presentan por lo general aumento de homocisteína de 2 a 10 veces en comparación con la mortalidad.

El análisis del ácido metilmalónico en suero es complejo y costoso; más aún no está disponible en la mayor parte de los laboratorios clínicos comunes lo que lo hace menos útil en el diagnóstico inmediato de un estado deficitario. También se observa cifras elevadas en pacientes con insuficiencia renal y deficiencia considerable de la mutasa metilmalónica. Los

niveles de homocisteína son más fáciles de cuantificar aumentan en fase temprana y se correlaciona con la intensidad de la deficiencia de cobalamina con normalización solo cuando se administran las vitaminas sin embargo son mucho menos específicas. La deficiencia de folato y vitamina B₆ se vincula con un aumento de la cifra de homocisteína sérica.¹²

En realidad son frecuentes sus elevaciones leves en grupos por los demás normales y parecen responder a los suplementos dietéticos de folato. Otras causas de elevación de la homocisteína sérica incluyen insuficiencia renal polimorfismos de enzimas que requieren folato, abuso de alcohol ciertos fármacos (inhibidores de folato y vitamina B₆ como metotrexate e isoniazida), hipotiroidismo y errores congénitos de metabolismo de la homocisteína. Los retrasos del procesamiento de las muestras también pueden elevar falsamente la concentración debe usarse plasma con anticoagulación para el análisis y centrifugarse la muestra en la hora que sigue a su obtención.

PROTEINAS DE UNIÓN DE VITAMINA B₁₂ SERICAS

La transcobalamina II (TCII) es la principal proteína plasmática de unión encargada del transporte de la vitamina B12 a

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5^a Ed.

los tejidos. La cobalamina absorbida de los alimentos o administrada por vía parenteral se une en forma ávida a la TCII en las células de la mucosa digestiva y el suero. El complejo cobalamina-TCII tiene acceso a las células por su unión con un receptor específico de una membrana que se introduce y es objeto de la acción de una lisozima para su digestión y la liberación de cobalamina libre. El recambio de complejo cobalamina-TCII (holo-TC II) en plasma es muy rápido en contraste con el recambio lento de cobalamina y sus análogos unidos a la transcobalamina I.

La concentración de holo-TC II puede ser el parámetro más sensible de un equilibrio temprano de la vitamina B12 aunque tal aseveración se mantiene lejos de estar comprobada. En términos térmicos el análisis original fue difícil y por ello no está disponible en muchos laboratorios clínicos en tanto que aún no se aprueba ningún análisis disponible en el comercio para su uso térmico. Los individuos normales tienen cifras de holo-TCII mayores del 50 pg/ml mientras que el equilibrio negativo de la vitamina B 12 se vincula con cifras inferiores a 40 pg/ml.

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

A. PRUEBAS DE ERITROPOYESIS PARA DEFICIENCIA DE VITAMINAS

Desde un punto de vista morfológico el signo más temprano de deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico es la aparición de leucocitos polimorfonucleares hipersegmentados en la circulación.

Que son células con cinco o más glóbulos fermentados en realidad la sensibilidad de los leucocitos a la deficiencia de la vitamina refleja el recambio más rápido de ese grupo celular. Los cambios de la morfología de los eritrocitos se presentan de modo más lento. En un principio se pueden observar unos cuantos macroovalocitos en el frotis periférico; después conforme empeora la anemia el volumen celular medio (MCV) se eleva.

Los pacientes con anemia intensa macrocitos y una medula ósea megaloblastica manifiestan eritropoyesis ineficaz intensa trastorno que se caracteriza por poiquilocitosis notoria en el frotis de sangre periférica y un aumento de la deshidrogenasa láctica sérica (LDH) así como del nivel de hierro sérico hasta el punto de la saturación completa de la capacidad total de la captación total del metal (TIBC) también hay un desequilibrio

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

obvio entre la mayor cifra de células precursoras eritroides respecto de los granulocitos (razón E/G), así como menor producción de nuevos hematíes, según lo determina el índice de producción de retículos.

El contexto de la investigación la prueba de supresión de desoxiuridina (DU) se puede usar para estudiar de manera directa la síntesis de DNA por las células precursoras medulares. Ese método determina la capacidad de dichas células para convertir el monofosfato de desoxiureidina con marca radioactiva en timilidato. Puesto que esa reacción requiere concentraciones adecuadas de vitamina B12 y ácido prueba la supresión de Du puede hacerse todavía más específica para determinar el efecto de la agregación de cada vitamina a la mezcla de reacción. Una prueba de supresión anormal de DU que se corrige con la adición de cobalamina, pero no de metiltetrahidrofato, constituye un parámetro sensible de deficiencia temprana de vitamina B12, no obstante, esa compleja técnica radioisotópica no está disponible en la mayor parte de laboratorios clínicos.

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

ANTICUERPOS CONTRA EL FACTOR INTRÍNSECO Y LA GASTRINICA SÉRICA.

Los anticuerpos contra células parietales, factor intrínseco y complejo cobalamina factor intrínseco se puede detectar el suero en la mayoría de paciente con la llamada “anemia perniciosa” que es la forma clínica más frecuente de anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12. Al parecer, el anticuerpo contra células parietales es el más sensible respecto de la gastritis atrófica que lleva la absorción deficiente de vitamina B12, pero no es específico ni confiable. Se observan anticuerpos contra el factor intrínseco y el complejo cobalamina-factor intrínseco en 60 a 70 % de los sujetos con anemia perniciosa y se tiene especificidad cercana a 100%. Al mismo tiempo, la concentración sérica de gastrina debe ser normal; una ausencia de gastrina sérica representa un diagnóstico dudoso.¹²

B. PRUEBA DE SCHILLING

Se puede solicitar la prueba de Schilling para definir la naturaleza del defecto de absorción de la vitamina b12. Inferior afortunadamente, la prueba es difícil ya ha perdido aceptación. Muchos hospitales ya no ofrecen la prueba, que implica el uso

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

de un isótopo la cianocobalamina radio marcada. La prueba incluye la administración oral de 0.5 μc (0.5 a 2.0 μg) de cianocobalamina radio marcada en ayuno, seguida por determinaciones de la aparición de radioactividad en suero y orina. Para la prueba urinaria de absorción se debe 1mg IM de cianocobalamina no radiactiva 2 hrs. después de la ingestión de un isótopo para saturar la proteína sérica de unión y elimina la cobalamina radioactiva de la orina.

Es indispensable una colección completa de la orina. Es indispensable una colección completa de orina de 24 hrs. los sujetos deben excretar 7%o más del isótopo ingerido en las primeras 24h que siguen a la dosis de eliminación.¹²

Para determinar si la absorción deficiente de vitamina B12 se relaciona con una falta de factor intrínseco o un impedimento de la absorción intestinal del complejo factor intrínseco-cobalamina se repite la prueba de Schilling con ingestión simultanea de 60 mg de factor intrínseco de cerdo purificado que debe corregir la absorción deficiente secundaria al déficit del factor intrínseco, pero no la correspondiente a la enfermedad del intestino delgado. Para evitar un resultado falso positivo por una absorción deficiente inducida por la

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

deficiencia de vitamina debe realizar la prueba de Schilling algunos días o semanas después de iniciar el tratamiento con la vitamina.¹³

La precisión de la prueba de Schilling requiere cooperación del paciente. La eliminación inadecuada de la vitamina B12 no radioactiva a una colección incompleta de orina inducen a resultados falsos positivos.

Además si el preparado de factor intrínseco usado en la segunda parte de Schilling no tiene actividad completa, puede surgir confusión en cuanto a la causa de absorción deficiente de vitamina B12. Por último, el uso de la cianocobalamina cristalica en la prueba no reconoce a los individuos de absorción deficiente de cobalamina de los alimentos por hipoclorhidria o aclorhidria. Los jugos gástricos ácidos que contienen pepsina son indispensables para la absorción anormal de la cobalamina de los alimentos.

-
12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5^a Ed.
 13. Hematología en la práctica clínica. Hillman, Auto, Rinder. McGraw Hill, 5ta edición

DIAGNÓSTICO.13

Como en la deficiencia de hierro, el diagnóstico de déficit de vitamina B12 o ácido fólico depende de una buena medida de pruebas de laboratorio. El concepto de las etapas de la deficiencia, que incluyen el consumo de reservas, síntesis anormal de DNA sin anemia (deficiencia sub clínica) y un estado completo con anemia macrocítica, también es aplicable a las deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico. No obstante a diferencia de la deficiencia de hierro, los métodos de laboratorio disponibles no proveen una definición tan precisa de cada estado.

Consumo de las reserva de vitamina B12 y ácido fólico.

La determinación precisa de las reserva hepáticas de vitaminas B12 o ácido fólico un análisis directo del tejido hepático. No hay parámetros indirectos de cantidad de reserva de esas vitaminas a semejanza de la ferritina sérica en el metabolismo del hierro. Una excepción a ello es el uso de concentración de holo-TCII (la cantidad de cobalamina unida a TC II) como incide el equilibrio negativo de la vitamina B12.cuando la ingestión de la vitamina B12 es inadecuada y sus reservas se

13. Hematología en la práctica clínica. Hillman, Auto, Rinder.
McGraw Hill, 5ta edición

consume de forma progresiva la concentración de holo-TC II decrece por debajo de 40 pf/ml, lo que significa que el aporte es insuficiente para cubrir la tasa de depuración de vitamina B12 de la proteína TC II. 13

Sin embargo, esa correlación no está comprobada en forma completa e incluso, si es válida, no suministra una medición cuantitativa de las reservas corporales.

Una vez que se consumen las vitaminas, la concentración sérica de cobalamina y ácido fólico en ayuno indica un aporte hístico inadecuado. La cobalamina sérica desciende a niveles debajo de 200 a 350 pg/ml y el folato sérico a menos de 4 ng/ml, fenómeno que refleja el hecho de que deben hacerse reservas hepáticas para mantener las concentraciones séricas normales de la vitamina en ayuno. A pesar de ello, para efectuar esa interpretación con alguna certeza deben destacarse otras causas de elevación o depresiones falsas de las concentraciones de las vitaminas.

Deficiencia sub clínica de cobalamina

La observación de los individuos por lo demás sanos pueden tener elevación de la concentración de ácido metilmalónico y

13. Hematología en la práctica clínica. Hillman, Auto, Rinder. McGraw Hill, 5ta edición

homocisteína, con retorno a la normalidad mediante tratamiento con vitamina B12 ha llevado a formular el concepto de “diferencia sub clínica de cobalamina”, cuyas implicaciones clínicas continúan sin definirse bien. Algunos individuos con diferencia sub clínica pueden presentar neuropatía sin cambios hematológicos, lo que sugiere un defecto metabólico de importancia. Se puede demostrar que hasta 35% de aquellos con cifras de cobalamina sérica entre 200 y 350 pg/ml tiene elevación de la concentración de ácido metilmalónico y homocisteína sin anemia o neuropatía. Todavía más, en estudios de población de ancianos hasta el 15% de los ancianos tiene pruebas por un defecto metabólico, incluso con cifras de cobalamina mayores de 350 pg/ml.

Las implicaciones de clasificar a los enfermos con concentraciones séricas de cobalamina entre 200 y 350 pg/ml y elevaciones de ácido metilmalónico sérico clínicamente anormales, y por lo tanto, con necesidad de un estudio diagnóstico completos de absorción deficiente de vitamina B12 son cada vez mayores. 13

Debido a que 35% o más de los ancianos estadounidenses tienen niveles de cobalamina sérica menores de 350 pg/ml y

13. Hematología en la práctica clínica. Hillman, Auto, Rinder. McGraw Hill, 5ta edición

33% de ellos también presentan incrementos de ácido metilmalónico sérico, cerca de cinco millones de ancianos serían elegibles para estudio. Esto no sólo está más allá de los recursos disponibles, sino que también ignora que no se ha demostrado beneficio clínico por el hecho de detectar, estudiar y tratar la deficiencia sub clínica de la cobalamina. Más aún, primero debe discutirse el tema acerca del momento de adoptar el uso de suplementos con vitamina B12.

Anemia por deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico

Una anemia macrocítica manifiesta, secundaria a deficiencia de vitamina B12 o folato, es respectivamente fácil de diagnosticar. En presencia de anemia moderada a intensa, el MCV aumenta a cifras que rebasan 110 fl y el frotis de sangre periférica muestra un diagnóstico notorio de la morfología con presencia de macrovalocitos, anisocitosis y poiquilocitosis, así como leucocitos polimorfo nucleares multilobulados. Conforme empeora la anemia, el hematocrito puede decrecer a los niveles debajo de 15 a 20 % (hemoglobina de 6g/100ml o menos) y puede aparecer leucopenia y trombocitopenia.¹²

Las distorsiones de la morfología de la medula ósea son también notorias, ya que se observa megaloblastosis

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

considerable de la proliferación de la médula eritroide se limita a las células precursoras más tempranas lo que en verdad es una demostración de la eritropoyesis ineficaz que acompaña a la megaloblastosis. Las células precursoras eritroides se encuentran (lo normal) y su índice de producción de reticulocitos menor de uno. Otros signos de laboratorio de la ineficacia de la eritropoyesis incluye elevaciones de la concentración de LDH y detenidas en la fase S del ciclo celular, en el que no pueden avanzar y mueren, dentro de la médula, lo que se refleja en un desequilibrio entre razón E/G de 1:1 (mayor de tres veces de aumento de hierro sérico hasta la saturación total de TIBC. También puede haber un incremento discreto de la concentración de bilirrubina indirecta. Las concentraciones séricas de la cobalamina deben confirmar el diagnóstico. 12

El paciente con una deficiencia pura de vitamina B12 y anemia macrocítica bien desarrollada muestra casi con certeza una concentración de cobalamina sérica menor de 200pg/ml, en tanto que aquellas con anemia más intensa presenta una menor de 100 pg/ml.

Al mismo tiempo la concentración del folato sérico es normal o incrementa. Si la concentración de cobalamina es baja no se

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

requiere cuantificaciones séricas de ácido metilmalónico y homocisteína; solo aumenta los gastos. Los enfermos con hepatopatía grave o trastornos mieloproliferativos con concentraciones muy altas de transcobalamina I/III son excepciones a esa regla.

El diagnóstico de anemia macrocítica secundaria a una deficiencia de ácido fólico puede ser más difícil. Ese diagnóstico es en especial válido para el sujeto dipsómano cuando hay una relación estrecha entre su dieta, el grado de ingestión de alcohol y la concentración de folato sérico. El alcohol tiene un efecto notorio y rápido sobre la concentración sérica de folato. A medida que esa sustancia alcanza concentraciones de 100 mg/100ml o mayores se altera la liberación de folato desde las reservas hepáticas para su reciclado por la vía entero hepática para el aporte a los tejidos. En el individuo con poca o ninguna ingestión dietética de folato esto condiciona un decremento rápido y sostenido de la concentración de folato sérico hasta cifras por debajo de 4 ng/ml. Así un individuo con alcoholismo agudo puede mostrar concentraciones séricas bajas de folato en unos cuantos días durante un periodo de abuso incluso cuando no se consumen las reservas hepáticas.

Ese fenómeno es fácil de detectar si se cuantifica el folato sérico mientras la persona aun esta ebria. Pero el retraso de un día o dos después de la interrupción del alcohol el suministro de una dieta normal o ambas cosas presentan un aumento de folato sérico hasta cifras normales. Los retrasos de varios días o una semana pueden originar un resultado todavía más confuso. Para entonces la morfología anormal de la medula ósea abra desaparecido. Más todavía el sujeto con anemia activa una respuesta de reticulocitos que sugiere anemia hemolítica o recuperación de una crisis hemorrágica. 12

En esas circunstancias la única clave para detectar una deficiencia previa de ácido fólico es la presencia ocasional de un macroovalosito en el frotis de sangre periférica y una concentración del folato eritrocítico menor a la normal.

La manera de buscar el diagnóstico también tiene influencia de la intensidad de la anemia. Si el paciente requiere tratamiento inmediato es indispensable que se soliciten todos los estudios de laboratorio necesarios antes de la transfusión sanguínea o la administración de la vitamina. Las pruebas deben incluir un (CBC) recuento reticulocítico estudio del aspirado medular en

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

cuanto a morfología y determinación de las reservas de hierro y concentración de cobalamina y folato sérico así como hierro TIBC y ferritina. Ese conjunto de pruebas debe ser posible confirmar el defecto de la maduración celular distinguida la deficiencia de vitamina B12 de la de ácido fólico y proveer una valoración de las reservas de hierro. Esto último es en particular importante para planear el tratamiento. Los individuos con absorción deficiente en el intestino delgado pueden acudir con una deficiencia aislada de vitamina B12 ácido fólico hierro o cualquier combinación 350 pg/ml de las tres. En realidad no es raro que el tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico solos o en combinación dejen sin cubrir un estado deficitario de hierro.

En personas con anemia menos intensa se puede prescribir el tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico con fines diagnósticos y tiene aplicabilidad máxima en los enfermos con deficiencia de vitamina B12 por un proceso auto inmunitario (anemia perniciosa) en el que es poco probable una diferencia de hierro y ácido fólico. Para realizar la prueba terapéutica de se administran 1 a 10µg de vitamina B12 por vía parental al día durante 10 a 14. La respuesta al tratamiento puede determinarse en varios días. La concentración de HDL y el aumento de hierro sérico decrecen con rapidez en los primeros dos a tres días la eritropoyesis se torna eficaz, decremento al

que sigue en los días tercero al quinto un aumento de números Reticulocitos es mucha más lenta y requiere varias semanas.

Si bien una respuesta a pequeñas cantidades de vitamina B12 sugiere con solidez una diferencia de vitamina B12 no constituye una prueba absoluta; son todavía importantes la determinación de los valores séricos de las vitaminas para confirmar el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es un estado de deficiencia vitamínico supone no solo identificar si se trata de una carencia de vitamina B12 o ácido fólico, sino también reconocerla causa. Es preciso también distinguir la anemia macrocítica vinculada con el déficit de vitamina B12 y ácido fólico de la macrocitosis observada en pacientes con anemia displásica, hepatopatías, hemolisis y exposición a agentes quimioterapéuticos.

Macrocitosis

La macrocitosis señalada por un MCV >100fl se observa en varios contextos clínicos. En personas con una anemia hemorrágica o hemolítica que tiene un alto grado de estimulación de la medula ósea por la eritropoyetina la

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

liberación de reticulocitos medulares con un MCV superior a 140fl lo incrementa. A mayor cifra de reticulocitos mayor aumento de MCV los individuos con cuentas reticulocitos mayores de 20% puede tener un MCV por arriba de 110 a 220fl y el histograma de volumen eritrocitos revuela con claridad la doble población de reticulocitos muy grandes y hematíes maduros normales. Se reconoce una macrocitosis (MCV de 95^a 105 fl) mucho menos espectacular en pacientes con hipotiroidismo y hepatopatía. En este último caso puede representar una acumulación excesiva de membrana debido a la alteración del metabolismo del colesterol y suele acompañar de la aspiración de la célula en blanco de tiro en la circulación.

La macrocitosis más grave con poiquilocitosis eritrocítica y morfología medular megaloblástica se identifica no solo en personas con deficiencia vitamínica sino también en los individuos con mielodisplasia y lo que recibe agentes quimioterapéuticos como hidroxurea y metrotexate. Tal y como ocurre en los estados de deficiencia vitamínica estos pacientes tienen un defecto real de la maduración nuclear. Su morfología medular es anormal y presenta grados variables de eritropoyesis ineficaz. Las anomalías de la cifra de leucocitos y

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5^a Ed.

plaquetas en el recuento hematológico son también frecuentes. La macrocitosis puede corresponder a un artefacto del contador automático de células. 12

Los pacientes con aglutininas frías o incrementos notorios de la cuenta de leucocitos tienen un MCV mayor de 120fl. El primer caso se relaciona con la agregación de eritrocitos en el contador en tanto que el segundo los leucocitos se registran como eritrocitos. Pueden advertirse elevaciones discretas de MCV en pacientes con hiperglucemia circunstancia que es un artefacto del paso de la dilución cuando se preparan las células para su cuantificación debido a la gran concentración intracelular de glucosa las células se hinchan con rapidez cuando se conozca en un líquido dilución isoosmotico.

Causas de la deficiencia de vitamina B12

La evaluación de un sujeto con anemia por déficit de vitamina B12 requiere considerar varios casos posibles. Los antecedentes dietéticos pueden sugerir una mala ingestión de vitamina B12. Sin embargo solo los vegetarianos más estrictos o los lactantes alimentados por una madre vegetariana tienen riesgos de presentar un estado deficitario. El en caso del

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

adulto con anemia casi con certeza hay una alteración de la absorción de vitamina B12 ya sea por deficiencia del factor intrínseco o un defecto de la absorción del intestino delgado. En niños puede considerarse los defectos congénitos del transporte y el metabolismo intracelular. Los defectos del transporte incluyen deficiencia de la síntesis del factor intrínseco alteración del transporte intestinal (síndrome de Imerslund-Gräsbeck) y deficiencia de TC II. Con excepción de los individuos con déficit de Tc II que tienen cifras normales de TC-I estos trastornos niveles bajos de cobalamina sérica. El diagnóstico de deficiencia de TC II requiere un análisis de proteínas TC II total. Los errores congénitos del metabolismo intracelular incluyen anomalías de la sintasa de metionina reductasa desintasa de metionina y metilmalonilmutasa. Los sujetos con alteración de la reacción de sintasa de metionina se presentan con anemia megaloblástica una concentración normal de cobalamina sérica y un aumento de la homocisteína sérica.

Los antecedentes clínicos del paciente también sugieren la alteración del metabolismo de la vitamina B12 por oxidación de su átomo de cobalto por el óxido nítrico y una inhibición de la

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

sintasa de metionina. La anomalía resultante de la síntesis de metionina y S-adenosilmetionina puede tener un efecto considerable sobre la hematopoyesis y el sistema nervioso.

Se presenta después de la exposición a niveles altos de anestesia por óxido nitroso durante varias horas o exposiciones repetidas a concentraciones bajas durante un periodo prolongado de personas con riesgo como los dentistas.

Una valoración completa de la absorción de la vitamina B12 influyen la revisión cuidadosa de los antecedentes clínicos y la anatomía y función del intestino delgado. Los enfermos con ileitis resección ileal disfunción de intestino delgado por diverticulitis y sobrecrecimiento bacteriano formación de fistulas pueden reconocerse por el cuadro clínico con la ayuda de estudios radiográficos y endoscopios. Los individuos con sprue no tropical deben diagnosticarse con biopsia de intestino delgado. La presencia de uno de estos trastornos sin duda es escenario deficiente para la absorción de vitamina B12 para cuya confirmación se puede realizar primero la prueba de Schilling sin factor intrínseco y después otra con él. Cualquiera de los defectos del transporte o la absorción de vitamina B12 por enfermedad del intestino delgado revela absorción anormal

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

de la vitamina B12 cristalina en ambas modalidades del estudio. El factor intrínseco no corrige el defecto de absorción.

El paciente con diferencia del factor intrínseco puede ser objeto del diagnóstico con una combinación de estudios de laboratorio y prueba Schilling. El enfermo que acude con anemia macrocítica, una cifra de cobalamina sérica menor de 200 pg/ml y anticuerpos positivos contra el factor intrínseco es casi con toda seguridad un caso de deficiencia de vitamina B12 consecutiva a un defecto de dicho factor. Se traza de un diagnóstico relativamente frecuente que se establece más a menudo en pacientes adultos en los últimos años de su vida (anemia perniciosa típica). El déficit del factor intrínseco se observa en niños que nacen con un defecto de su producción. Los adultos con gastrectomía del fondo gástrico, o los individuos con una derivación gástrica, sufren con toda probabilidad deficiencia de vitamina B12 por falta de factor intrínseco, por lo general de dos a cuatro años si no reciben vitamina B12 parental de forma regular. Se puede demostrar que algunos sujetos con concentraciones bajas de cobalamina sérica tienen absorción deficitaria de vitamina B12 de alimentos. La ingestión dietética escasa y la ingestión de

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

alcohol constituyen una causa obvia de deficiencia de ácido fólico en la población adulta. Con certeza, los antecedentes y la explotación física son importantes para identificar el alcoholismo y el grado de ingestión dietética.

El diagnóstico preciso de la deficiencia de ácido fólico relacionada con el alcohol requiere un estudio inmediato del paciente en momento en el que aún está presente el efecto del alcohol sobre el metabolismo de folato.

En algunos contextos clínicos incluso una dieta normal no satisface los requerimientos de folato. Los pacientes con cifras elevadas de recambio celular (anemias hemolíticas, psoriasis y dermatitis exfoliativa) pueden presentar diferencias de ácido fólico aun con una dieta normal, lo que también es válido para el embarazo normal. En tales circunstancias se recomienda profilácticos de ácido fólico.

Tal y como ocurre en la deficiencia de vitamina B12 una enfermedad de intestino delgado puede causar absorción deficiente de ácido fólico. Los pacientes con sprue (en especial el tropical), sobrecalentamiento bacteriano y síndrome de intestino corto tienen riesgo de presentar anemia macrocítica

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

por déficit de ácido fólico. En el caso de sprue tropical se cree que la deficiencia de folato no tiene participación integral en el proceso patológico, lo que se revuelve mediante tratamiento con folato.

Varios fármacos poseen actividad contra el ácido fólico el metrotexate, triamtereno y trimetoprim con sulfametoxazol son inhibidores competitivos del metifolato y el metabolismo del DNA. El metrotexate administrado en cantidades terapéuticas es el más fuerte de esos agentes y es de esperar que su uso a largo plazo provoque macrocitosis y pancitopenia. Los anticonvulsivos (defenilhidantoina, primidona y fenobarbital) parecen ser inhibidores débiles de la absorción del ácido fólico estos agentes pueden causar macrocitosis y anemia cuando se administran a dosis elevadas en niños. En cuanto a los defectos congénitos, la deficiencia intensa de la reductasa de metiltetrahidrofolato es el más frecuente de los errores-12 Heredados del metabolismo de folato los pacientes acuden al médico con anomalías neurológicas, retraso del desarrollo o trombosis, tal vez en forma secundaria a su elevada concentración de homocisteína. Puesto que no afecta la síntesis de timidilato, no presentan anemia megaloblástica.

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

También son muy frecuentes los polimorfosis de la reductasa de metilentetrahidrofolatos, que ocasiona una disminución de 30 a 60% de la actividad enzimática; se han referido como causa primaria de hiperhomosisteinemia leve en estudios de población y, en consecuencia, como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, defectos del tubo neural y cáncer de colon. En virtud de la cifra de homocisteína sérica en estos individuos, puede normalizarse con los suplementos de folato, lo cual ha suscitado un mayor entusiasmo por la facilitación de la dieta.

TRATAMIENTO

Lineamientos generales

Se dispone de ácido fólico y vitamina B12 en sus formas purificadas para el uso oral y parental, que se ha incorporado en varios preparados multivitamínicos expendidos como suplementos nutricionales. La selección del preparado, la dosis y el esquema de tratamiento deben ser apropiados para la anormalidad clínica. Un diagnóstico erróneo puede propiciar el fracaso del tratamiento y empeorar el estado clínico del enfermo, hecho de importancia especial en aquel con deficiencia de vitamina B12 por retraso terapéutico o suministro erróneo de ácido fólico que puede provocar un daño neurológico irreversible. Por esa razón deben definirse con

precisión la naturaleza y el factor etiológico del estado deficitario como fundamento para planear el tratamiento

A. ANEMIA GRAVE QUE PONE EN PELIGRO UNA VIDA

En el paso de una anemia macrocítica es necesario instituir una terapéutica antes de concluir el estudio diagnóstico. Una vez concluido los resultados que se obtienen de laboratorios apropiados entre ellos determinación de cobalamina, folato, ácido metilmalónico y homocisteína séricos, el paciente debe recibir dosis terapéuticas completas de vitamina B12 y ácido fólico por vía parental para evitar una absorción deficiente. 12

Más todavía, dicho tratamiento debe continuarse con la administración de ambas vitaminas hasta reconocer una respuesta evidente o definir bien el diagnóstico. Si el sujeto está inestable desde el punto de vista cardiovascular, debe someterse a una transfusión de paquete eritrocito, que debe infundirse con precaución dado que los individuos con deficiencia de vitamina B12 suelen ser anémicos y pueden presentar una descompensación cardiovascular marginal. Cualquier aumento súbito del volumen sanguíneo, como sucede con la transfusión rápida de eritrocitos, puede originar una anemia mortal o insuficiencia cardíaca congestiva aguda.

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

Por consiguiente, los paquetes eritrocitos deben suministrarse de manera lenta y cuidadosa, con el uso contaminante de diurético o flebotomía simultánea con la finalidad de no incrementar el volumen sanguíneo. El tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico no altera la valoración subsiguiente de la absorción deficiente del individuo. Pueden solicitarse aun los estudios radiológicos y funcionales del intestino delgado cuando se corrija la anemia, lo que incluye el uso de la prueba de Schilling para distinguir la diferencia del factor intrínseco de una anomalía de absorción del intestino delgado.

B. ESTADOS DEFICITARIOS ASINTOMATICOS

Siempre que sea posible, el tratamiento debe distinguirse al estado deficitario específico. En el paciente con anemia macrocítica leve a moderar esto representa un rastreo hasta que es posible efectuar un estudio hematológico completo y cuantificar las cifras de cobalamina y folato séricos. Si el sujeto acude con enfermedad neurológica y sin anemia las cuantificaciones de ácido metilmalónico y homocisteína séricos pueden sugerir el diagnóstico. En esos contextos en los que la prueba terapéutica con una vitamina específica también ayuda a confirmar el estado deficitario. En el individuo con deficiencia

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

de vitamina B12 se puede realizar una prueba terapéutica con 1 a 10 µg diarios de la vitamina B12 por vía intramuscular durante 10 días, en tanto que vigilan los cambios de la concentración del ácido metilmalónico, cuando hay anemia, el hierro sérico, LDH, cuenta de reticulocitos y tras varias semanas, hematocrito y MCV. De manera similar se puede solicitar una prueba terapéutica con 50 a 100µg de ácido fólico por vía parental con un esquema cotidiano por 10 a 14 días para confirmar el estado de deficiencia de ácido fólico aislada.¹²

Esa cifra baja de ácido fólico no lleva a riesgos de inducir una respuesta hematológica o empeorar los signos neurológicos en el paciente con deficiencia de vitamina B12. Tampoco corrige la elevada concentración sérica de ácido metilmalónico presente en caso de deficiencia de vitamina B12.

Las pruebas terapéuticas con pequeñas cantidades de vitamina B12 o ácido fólico son difíciles de hacer a menudo aún más interpretar, ya que otros estados patológicos pueden alterar la respuesta. Si el enfermo tiene deficiencia de hierro o una enfermedad inflamatoria, la carencia del sustrato metálico y la supresión de eritropoyetina obstaculizan la respuesta de los retículos y hematocrito. Además una prueba terapéutica con

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

dosis baja de vitamina B12 retrasa la realización de una prueba de Schilling, dado que es preciso administrar una dosis de eliminación de 1 000µg de una vitamina B12 no isopática. En realidad, la dosis de eliminación es terapéutica.

C. PROFILAXIS CON VITAMINAS

En algunas circunstancias clínicas debe suministrarse de modo profiláctico vitamina B12 o ácido fólico e incluyen trastornos en los que el uso de cualquier vitamina rebasa el aporte dietético y los estados patológicos en los cuales puede proveerse una absorción deficiente. Por ejemplo los pacientes sometidos a gastrectomía muestran una absorción deficiente de vitamina B12 y, por lo tanto deben de recibir profilaxis vitamínica a largo plazo. El embarazo normal es de un simple desequilibrio entre los requerimientos de folato por el crecimiento fetal y su aporte en la dieta. Toda embarazada debe recibir suplementos multivitamínicos de ácido fólico.

PREPARADOS DE VITAMINA B12

La vitamina B12 está disponible en su forma pura, cianocobalamina, en concentraciones de 30, 100 y 1000 µg/ml para inyección intramuscular o subcutánea profunda. La dosis administrada depende del plan terapéutico. Por lo regular se indica una de 1 a 10µg/lm diarios en estudios terapéuticos en

los que el propósito es confirmar la deficiencia de vitamina V12 o distinguirla de la del ácido fólico.¹²

Cuando se establece el diagnóstico de déficit de vitamina B12, el sujeto con anemia macrocítica intensa debe de tratarse con al menos 100µg de cianobalamina al día durante dos semanas como mínimo, esquema que garantiza una respuesta terapéutica máxima y promueve la reconstrucción de las reservas hepáticas de la vitamina. Con posterioridad, los pacientes deben recibir 100 a 1000µg de cianocobalamina una vez al mes por el resto de sus vidas, lo cual mantiene el equilibrio a menor que se observa un alto grado de recambio hístico; si esto ocurre, se recomienda inyecciones cada 15 días. Los individuos con una neuropatía por deficiencia de vitamina B12 deben tratarse de manera más intensiva, con inyecciones semanales o bisemanales durante varios meses para favorecer una recuperación máxima.

La administración de más de 100µg de cianocobalamina en una sola inyección rebasa la capacidad de unión de Tc II y da lugar a una depuración rápida del exceso de la vitamina por orina. Por ese motivo el suministro de una dosis de 100 µg de cianocobalamina no representa ventajas algunas. Al mismo tiempo, la vitamina es muy barata e inocua su dosis mayor.

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

Varios preparados vitamínicos que contiene la B12 se etiquetan como suplementos nutricionales. Algunos de ellos contienen no solo cianocobalamina sino también un preparado de factor intrínseco preparado a partir de estómagos de animales. En teoría, esto último constituiría un medicamento oral eficaz para el tratamiento de pacientes con absorción deficiente por carencias del factor intrínseco; pero, no puede asumirse su eficacia. Los sujetos pueden ser refractarios a esos preparados, tal vez por la aparición de un anticuerpo contra la proteína animal. Es posible el tratamiento oral de mantenimiento con dosis muy grandes de vitamina B12 como base en la idea de que una pequeña cantidad para al intestino. Aunque esto sea así, los individuos necesitan vigila estrecha cualquier dato clínico de recurrencia de la deficiencia. El costo de ese mayor grado de observación puede superar cualquier ventaja del tratamiento oral sobre el parenteral.¹²

Los preparados multivitaminicos que contienen pequeñas cantidades de vitaminas V12 se etiquetan como medicamentos que se expenden sin receta. Algunos de ellos contienen hasta 80µg de cianocobalamina en combinación con 500 a 1000 µg de ácido fólico hierro y ácido ascórbico. Son muy útiles como suplementos nutricionales en personas con una dieta inadecuada o que presentan un mayor requerimiento.

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5^a Ed.

Preparados de ácido fólico

Los preparados farmacéuticos de ácido fólico incluyen el congénero ácido fólico pteroilglitámico (ácido fólico, folvite) y el cinco-formitetrahidrofolato (ácido fólico, factor citroboro). Ambos están formulados para su administración oral o parenteral. Las tabletas de ácido fólico (folvite) contiene 0.1, 0.4, 0.8 o 1 mg de ácido pteroilglitámico en tanto que el ácido fólico para inyección contiene 5 mg/ml. El ácido pteroilglitámico debe primero reducirse y sufrir la metilación de las células de las mucosas intestinal o los hepatocitos para que participen en el metabolismo del DNA celular.

Las tabletas de ácido fólico contienen 5, 10, 15 o 25mg de 5-formiltetrahidrofolato la principal aplicación del ácido fólico es evitar la inhibición de la reductasa de dihidrofolato por el agente quimioterapéutico metrotexate el ácido fólico también corrige el defecto de la producción de timidilato en pacientes que carecen de metiltetrahidrofolato y aquellos con deficiencia de vitamina B12. Debe evitarse cuando se trata a personas con deficiencia de vitamina B12 ya que puede corregir la anomalía hematológica pero favorece el avance del trastorno neurológico.

La terapia con ácido fólico varía de acuerdo con el plan establecido. Si se realiza una prueba terapéutica, debe

administrarse una inyección parenteral diaria de 50 a 100µg de ácido fólico (folvite) tratamiento que requiere una dilución meticolosa del preparado comercial de de 5 mg/ml para prevenir una dosis alta, pero puede precipitar una respuesta parcial en quienes acusan déficit de vitamina B12. También es importante reconocer las dificultades vinculadas con una prueba terapéutica con ácido fólico. 12

Los sujetos con defectos del metabolismo del folato inducido por el alcohol suelen mostrar una recuperación espontanea de su anomalía hematológica con la abstinencia, lo que refleja la reversión del defecto inducido por el alcohol en el metabolismo de almacenamiento hepático del folato. Los individuos con deficiencia de ácido fólico también puede mostrar un defecto combinado de metabolismo del hierro y la vitamina B12 situación en la que una prueba terapéutica con una sola vitamina no suministra una respuesta interpretable.

Los pacientes con anemias macrocítica graves se tratan mejor con una combinación de 100µg de cianocobalamina IM y dosis orales o parenterales de uno a 5mg de ácido fólico. Por lo general las dosis orales de ácido fólico se absorben de modo adecuado incluso en personas con defectos conocidos de la

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

absorción del intestino delgado se trata de una vitamina hidrosoluble que puede atravesar la barrera de la mucosa intestinal por difusión pasiva cuando se administra a grandes dosis. Por esa razón es una práctica frecuente tratar con ácido fólico oral a dosis diarias de uno a cinco mg, al margen de la causa del déficit.

La administración profiláctica de ácido fólico en pacientes con dietas inadecuadas o niveles elevados de recambio celular varía según sea la situación clínica individual. Los preparados multivitamínicos que contienen hasta 1mg de ácido fólico se emplean durante el embarazo y como su suplemento para madres lactantes debido a que se secretan hasta 50µg de folato al día en la leche. Los enfermos con anemia hemolíticas o dermatitis exfoliativas suele requerir una dosis mayor (1 o 2mg de ácido fólico al día por vía oral). A semejanza de la vitamina B12, el margen de seguridad del ácido fólico es muy grande y no se observan efectos secundarios incluso con dosis mayores de 20mg diarios. Sin embargo se han informado un aumento de la frecuencia de convulsiones en niños que reciben grandes cantidades de ácido fólico para prevenir el efecto antimetabolito de los medicamentos antiepilépticos.

El tratamiento a largo plazo de cualquier sujeto con un estado deficitario de vitamina B12 o ácido fólico requiere valoración periódica para garantizar la eficacia terapéutica.¹²

Puesto que la deficiencia es casi siempre consecuencia de un defecto subyacente de la absorción, los individuos tal vez requieran mantener su tratamiento vitamínico durante el resto de la vida o al menos hasta la resolución del defecto de absorción. También existe un riesgo constante que se presenten deficiencias múltiples de vitaminas y minerales, algo más común en personas con sprue o enfermedad intestinal amplia por otras causas por lo que tiene riesgo de deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y hierro. Menos a menudo interviene la deficiencia de vitamina C. el paciente con escorbuto puede mostrar una anemia macrocítica/megaloblástica secundaria a un defecto del metabolismo intracelular de folato, efecto de la concentración baja de vitamina C intracelular.

Las valoraciones periódicas de pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con vitaminas deben incluir interrogatorio y exploración física cuidadosos para reconocer la

12. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5ª Ed.

reaparición o el avance de la neuropatía, además de un recuento hematológico completo, estudios de hierro y cuantificaciones de cobalamina y ácido fólico séricos.

Anemia falciforme.

Es recomendable que el paciente permanezca con Hb >10g/dl para mantener una HbS. <50% responsable de la falciformación. Debe mantenerse una buena hidratación del paciente, precisando en algunos casos la utilización de morfínicos para el control del dolor.

También utilizaremos fármacos (hidroxiurea) que aumentan la síntesis de Hb F, y con ello disminuir la HbS.¹⁵

IDENTIFICACIÓN DE GENES PARA EL DEFECTO CBLD DE LA VITAMINA B 12METABOLISMO.

La vitamina B 12 (cobalamina) es esencial para el normal desarrollo y supervivencia de los seres humanos y deben ser obtenidos a partir de productos de origen animal o suplementos. Dentro de la célula, se convierte a dos cofactores activos, adenosilcobalamina y metilcobalamina; Cobalamina intracelular del metabolismo y de sus defectos.).¹⁵

15 **N Engl J Med 2008; 358:1454-1464.** Free Full Text. The genetic basis of a defect in the metabolism of vitamin B12 (the cblD defect) was studied in cultured skin.

Adenosilcobalamina es la coenzima de mitocondrial metilmalonil-coenzima A mutasa que convierte la L-metilmalonil-coenzima A succinil-coenzima A y participa en el catabolismo de los ácidos grasos de cadena impar y algunos aminoácidos. Metilcobalamina es la coenzima de la metionina sintasa citosólica, que convierte la homocisteína en metionina y es esencial para el metabolismo de un carbono normal, que es a su vez participan en los procesos celulares vitales, tales como la metilación del ADN y la síntesis. 1-Alteraciones de la síntesis del cofactor cobalamina debido a la adquisición o heredado resultado de alteraciones en los niveles elevados de ácido metilmalónico y homocisteína, que se asocian con alteraciones multisistémicas clínicos similares a los observados en pacientes con insuficiencia nutricional de vitamina B 12 deficiencia, incluyendo somnolencia, hipotonía, retraso del desarrollo, convulsiones y anemia megaloblástica. Los errores congénitos de síntesis-cofactor cobalamina y representan un importante grupo heterogéneo de enfermedades raras. Cobalamina metabolismo intracelular implica varios pasos entre la liberación lisosómica de cobalamina y la síntesis de adenosilcobalamina en la mitocondria y la metilcobalamina en el citosol. Hasta la fecha, nueve defectos distintos de esta vía se han definido in vitro con el uso de análisis de complementación somáticas. Los grupos de complementación así identificados han sido designados cbIA, cbIB, CBLC, cbID,

cblE, cblF, cblG, cblH y mut. Los genes responsables son conocidos a excepción de cblD, cblF y cblH, aunque la función de algunas de las proteínas asociadas no está claro. La CBLC y trastornos cblF causa combinada y aciduria metilmalónica homocistinuria; cblA, cblB, cblH, y causar mut aislados aciduria metilmalónica, y causa y cblG cblE aislados homocistinuria. El defecto cblD (línea de herencia mendeliana en el número de hombre, 277.410) ² es desconcertante en la que algunos pacientes se han combinado aciduria metilmalónica con homocistinuria (llamado "cblD original" por Suormala et al. ², pero en lo sucesivo denominado "cblD combinados"), algunos han sólo homocistinuria aislados (llamado "cblD la variante 1" ² o, en lo sucesivo, "cblD-homocistinuria"), y los demás sólo aciduria metilmalónica ("cblD de la variante 2" ² o, en lo sucesivo, "-aciduria metilmalónica cblD").¹⁵

15 **N Engl J Med 2008; 358:1454-1464.** Free Full Text. The genetic basis of a defect in the metabolism of vitamin B12 (the cblD defect) was studied in cultured skin.

SÍNDROME GRASBECK IMERSLUND, O ANEMIA MEGALOBLÁSTICA.

Es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la mala absorción intestinal selectiva de factor intrínseco-vitamina B 12, es con frecuencia acompañada de proteinuria tubular. El síndrome es causado por mutaciones en los genes que codifican el receptor socios cubilin (*CUBN*) o amnionless (*AMN*), los cuales son altamente expresados en el epitelio de absorción de los íleon y los túbulos proximales del riñón. Cubilin, que interactúa en los túbulos proximales con megalina, otro receptor con un peso molecular elevado, es crítico para la reabsorción tubular mediada por los receptores de varios ligandos importantes de ultrafiltrado glomerular.

Presentamos aquí un paciente con una novela homocigotos para el intercambio de guanina-citosina en el sitio donador de empalme se conserva en el exón 23 de *CUBN*. Las pruebas realizadas en una muestra de la biopsia renal no mostraron reacción inmunológica para cubilin y un anormal, vesicular distribución citoplasmática del socio receptor de amnionless. Las muestras de biopsia renal de un paciente con Síndrome de Grasbeck Imerslund-y de un sujeto sano.), lo que indica que amnionless depende cubilin para la localización correcta en el túbulo proximal humanos. La interdependencia de cubilin y

amniotex ya ha sido analizado en un modelo canino-Grasbeck Imlerslund espontánea, en los que la AMN . mutado fue homólogo. En este modelo, cubilin tenido un resultado anormal, vesicular distribución citoplasmática - la inversa de la situación de nuestro paciente. En cambio, previo análisis histológico renal realizado con muestras de pacientes con síndrome de-Grasbeck Imlerslund sugerido de menor importancia, los cambios morfológicos claro. Megalina distribución no se vio afectada, y su función endocítica fue normal.

Apolipoproteína AI, un ligando cubilin, no se detectó en nuestro paciente renal, aunque no era normal vesicular tinción de un D-proteína de unión a la vitamina (un ligando compartida por cubilin y megalina). 16

Junto con el aumento de la excreción urinaria de la apolipoproteína AI y transferrina, el hecho de que la apolipoproteína AI no puede ser detectado en el riñón indica la coexistencia de disfunción cubilin selectiva y megalina endocítica función de mantenimiento. Esto se ve apoyado por

16. Denz H, et. al. Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anaemia in patients with malignant disorders. Eur J Haematol 1992;48:2448

el aumento de la excreción urinaria de D-proteína de unión a la vitamina (un ligando para compartir) y la falta de excreción urinaria de proteínas de unión a retinol o β 2 -microglobulina (megalina ligandos).

El aumento de la excreción urinaria de α 1 -microglobulina (un ligando megalina putativo) también se detectó en este paciente, pero los análisis inmunohistoquímicos revelaron ningún cambio aparente en su absorción, que sugirió β 2 -microglobin también un ligando compartida. En consecuencia, hemos probado la capacidad de unión de α 1 -microglobulina a cubilin (con el uso de la resonancia de plasmones-análisis de la superficie, y encontraron que α 1 -microglobulina también es un ligando cubilin.

Los estudios en roedores han mostrado que tanto cubilin y amnionless son esenciales para el desarrollo embrionario normal. Sin embargo, no fenotipo letal o se observaron malformaciones en los perros en deficientes amnionless en el antes mencionado modelo. Dado que nuestro paciente no tiene otras anomalías evidentes en el desarrollo o discapacidades físicas, parece que cubilin no es esencial para el desarrollo embrionario humano. Además, el análisis inmunohistoquímico de muestras funcionales del riñón de este paciente indican que cubilin y amnionless también tienen una relación de interdependencia en los seres humanos.

Cromosoma Microcell mediada por transferencia

Híbridos ratón-humano monochromosomal líneas celulares (células del donante), cada uno con un solo cromosoma humano marcado con un gen de resistencia a higromicina, 7 se utilizaron para transfectar serie una de las líneas de células-homocistinuria cbID inmortalizado (células receptoras) con el uso de microcélulas- la transferencia de cromosomas mediada. 25

Las células que contienen cada cromosoma humano transfectadas fueron seleccionados sobre la base del crecimiento en la contención con medio de higromicina.

Las colonias se subcultivaron y se ensayaron para la síntesis de metilcobalamina. Los que mostraron tal síntesis, y por lo tanto el rescate de la función celular, se define como colonias positivas, las que no se han definido como colonias negativo. Mapeo de genes colonias positivas fueron la prueba de la contaminación por ADN del ratón con el uso de los microsatélites marcadores específicos-BAM5 ratón y SINE/B4 RSINE. Colonias positivas que estaban libres de ratón y la contaminación negativos colonias ADN luego fueron utilizados

25. Comparative Evaluation of the Reticulocyte Hemoglobin Content Assay When Screening for Iron Deficiency in Elderly Anemic Patients, Torbjörn Karlsson Volume 2011 (2011), Article ID 925907.

en el mapeo fino de la cromosoma donantes, por medio de marcadores microsatélites, para definir el segmento cromosómico que contiene el gen puntativo correspondiente al defecto cbID. La presencia de estos marcadores de microsatélites se probó con el uso de la polimerasa reacción en cadena (PCR), con la participación etiquetados cartillas fluorescentes. Los productos se visualizaron en un secuenciador automático (ABI PRISM 3100 de Applied Biosystems) y se analizaron con Genotyper (versión 2.5, Applied Biosystems). La región cromosómica definido por los marcadores de microsatélites se examinó de genes candidatos, y un candidato adecuado fue seleccionado sobre la base de las características de la secuencia.

SECUENCIACIÓN DE DNA Y ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN

El ARN total fue extraído de fibroblastos cultivados con el uso del kit de RNeasy (Qiagen), y de larga duración de ADN complementario (ADNc) para el gen candidato fue amplificado por medio de una transcriptasa inversa-PCR (RT-PCR) participación de cebadores específicos y se secuenció según el método ABI BigDye (Applied Biosystems). Para confirmar las mutaciones identificadas en los productos de RT-PCR, los exones correspondientes fueron amplificados a través de la prueba de PCR a partir del ADN genómico, con el uso de cebadores que flanquean intrónicas, y fueron secuenciados.

La expresión de gen candidato del cDNA en los fibroblastos. Construcciones que contiene de tipo salvaje y mutante secuencias de DNA del gen candidato se prepararon en pTracer-CMV2 pcDNA3.2/V5 o vectores de expresión (Invitrogen), como se describió anteriormente. Once construcciones fueron transfectadas en fibroblastos inmortalizados a través de electroporación. La eficiencia de la transfección fue de 5 a 22%, según lo determinado por la estimación de la proporción de células coexpresión de la proteína verde fluorescente de la pTracer de la función celular fue probado por la metionina de medición y la síntesis o la síntesis de metilcobalamina adenosilcobalamina.

Las mutaciones en el DNA complementario en pacientes con defectos Siete cbID. Dos pacientes presentaron el fenotipo homocistinuria aislados, y dos tuvieron la aciduria metilmalónica fenotipo aislados. Estos cuatro pacientes se han descrito anteriormente. Los otros tres pacientes, dos de los cuales han sido recientemente descritos en este estudio, tenían el fenotipo combinado (aciduria metilmalónica y homocistinuria).

Localización de genes

Para identificar el cromosoma que contiene el gen cbID, transfectadas inmortalizado-homocistinuria células cbID (de paciente 2) con cada uno de los cromosomas humanos contenidas en el ratón-humano de un solo cromosoma de la célula líneas híbridas que utilicen mediada por el cromosoma de transferencia microcelular. Se les midió las líneas celulares resultantes para el rescate de la función mediante la medición de la síntesis de metilcobalamina. Transfección con el cromosoma 2 dio 48 colonias que mostraron la corrección de la síntesis de metilcobalamina (colonias positivo) y 24 colonias que no lo hicieron (colonias negativos). Las colonias positivas fueron seleccionadas para determinadas secuencias del ratón, y cuatro resultaron estar libres de contaminación con el ADN del ratón.²⁵

Un panel de 38 marcadores microsatélites que abarca el cromosoma 2 se utilizó para realizar mapeo fino de los fragmentos de cromosomas de las 4 colonias positivas y 22 negativas de las colonias. Este procedimiento de asignación de bien identificado un segmento de ADN-Mb 10,2 entre los marcadores D2S150 y D2S2324 que estaba presente en el

25. Comparative Evaluation of the Reticulocyte Hemoglobin Content Assay When Screening for Iron Deficiency in Elderly Anemic Patients, Torbjörn Karlsson Volume 2011 (2011), Article ID 925907.

ADN de las colonias positivas, pero ausentes en todas las colonias negativo. Este mapa de la gen *cbID* a la región cromosómica 2q22.1-2q23.3, organización estructural, y las mutaciones de *MMADHC* (Aciduria metilmalónica, *cbID* Tipo y homocistinuria.), que contiene 28 genes (de acuerdo con el mapa genético deCODE).

Análisis de la mutación. La longitud completa del cDNA para el gen candidato *C2orf25* se amplificó mediante RT-PCR y cebadores específicos. El *C2orf25* gen fue secuenciado luego de DNA de cada uno de los siete pacientes con el defecto *cbID*, y las mutaciones de cada paciente fueron identificados. 26

Estas mutaciones se confirmaron aún más con el uso de la amplificación por PCR de los exones apropiados a partir de ADN genómico, con la participación de acompañamiento cartillas intrónicas. Se identificaron nueve mutaciones, con dos alelos mutantes en cada paciente. Cinco de las mutaciones que hemos identificado se prevé que conducir a un codón de parada prematuro, dando lugar a una proteína truncada: dos mutaciones sin sentido (160C → T, T 748C →), dos eliminaciones (57_64del, 696 _4del 1), y una duplicación (419dupA). La mutación 696 _4del un empalme-sitio ha sido

26. England Journal of medicine research y review article on. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra101>.

demostrado por medio de RT-PCR para hacer que la omisión del exón 7. Esta mutación estaba presente en el estado homocigótico en 7 pacientes y se encontró en el estado heterocigoto en ambos padres y en un feto en riesgo de esta familia (datos no presentados).²⁶

Tres mutaciones que causan un cambio de amino ácido solo se encontraron (545C → A, 746A → G, y 776T → C), cada uno se presenta en una región del gen que está altamente conservada entre especie. Conservación evolutiva de MMADHC (Aciduria metilmalónica, cblD Tipo y homocistinuria).). Estas tres mutaciones sin sentido ocurrido en pacientes de origen europeo y no se produjo en 100 cromosomas de control de los sujetos con el mismo origen étnico, reduciendo sustancialmente la probabilidad de que estos polimorfismos son comunes. ADN de los padres, que se utiliza para descartar una delección en los pacientes homocigotos, se disponía de una sola familia.²⁷

26 England Journal of medicine research y review article on.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra101>.

27. <http://www.lpch.org/orseghealthinfo/healthliberary/hematology/megalohtm>

Tejido Expresión y caracterización de proteínas

Se realizaron búsquedas en bases de datos de secuencias expresadas conocida del genoma humano para determinar la expresión del tejido de la *C2orf25* gen. Este gen parece ser expresada en niveles elevados en la mayoría de los tejidos. Para detectar posibles transcripciones múltiples, se amplificó *C2orf25* de ARN mensajero de fibroblastos (ARNm), mediante el uso de RT-PCR y cebadores diferentes. Sólo se encontró un producto cDNA sola, con una región codificante de 891 pb, que codifica un polipéptido putativo de 296 aminoácidos y un peso molecular predicho de 32,8 kDa (Figura 3). Residuos de 1 a 12 constituyen una secuencia mitocondrial posible líder, lo que sugiere orientación de la proteína expresada en las mitocondrias.

Residuos de 81, aunque 86 partido de la vitamina B 12 motivo de unión, Asp-Xaa-Su-Xaa-Xaa-Gly, lo que constituye un supuesto enlace sitio de cobalamina. Expresión de los Derechos Humanos *C2orf25* cDNA en los fibroblastos. El tipo salvaje construir rescatado síntesis de la metionina y la síntesis de metilcobalamina, que fueron restaurados a 52 el 100% de los valores de control en ambos cbID-homocistinuria y fibroblastos cbID combinado con el uso del vector pTracer.²⁷

27. <http://www.lpch.org/orseghealthinfo/healthlibrary/hematology/megalohtm>

Síntesis Adenosilcobalamina no se corrigió reproducible con el uso tipo salvaje. Para probar para el rescate de la síntesis de adenosilcobalamina, se repitió el experimento con el vector DNA3.2/V5 que contiene el tipo salvaje construir y mostró la restauración de la síntesis de adenosilcobalamina al 68% del valor de control en una combinación de líneas celulares-cblD Construcciones que contiene el cambio de sentido alelos asociados con homocistinuria aislados (545C → A, 746A → G, y 776T → C) no logró restablecer la metionina o la síntesis de metilcobalamina, ya sea en cblD-homocistinuria o combinados cblD células, lo que confirma que estos alelos mutantes causa el fenotipo homocistinuria. Ambas construcciones que contengan las mutaciones encontradas en la aciduria metilmalónica aislada (57_64del y 160C → T) rescató a la síntesis de metilcoba.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que las mutaciones en el *C2orf25* gen es responsable de los defectos cblD. Por ello, hemos designado el gen *MMADHC*, o aciduria metilmalónica, cblD tipo y homocistinuria (para indicar ya sea el fenotipo aisladas o el fenotipo combinado).²⁷

27. <http://www.lpch.org/orseghealthinfo/healthlibrary/hematology/megalohtm>

GENERALIDADES DEL HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE

TIPO DE HOSPITAL.

Es un tipo de hospital de referencia a nivel nacional abarcando el área sur occidental del país formando parte de la red medico sanitaria nacional. Como centro hospitalario de atención integral para la región del occidente del país. Dependiendo directamente de la dirección general del sistema integral de atención en salud y del ministro de salud pública y asistencia social.

El H.N.O. Brinda atención general a la población con especialidades médicas de actuar como centro de referencia para toda la región Occidental del país (regiones IV y VII) desarrollando acciones de promoción, prevención, recuperación y rehabilitación, ofertando servicios de salud accesibles a la población.

GENERALIDADES DE LA CLINICA DEL VIH/SIDA H.N.O.

La clínica de atención integral del VIH/SIDA inicio en el mes de abril del año 2005 con un técnico de laboratorio y 2 enfermeros profesionales, programa que es financiado por la fundación preventiva del SIDA Fernando Iturbide con sede en Guatemala a través del fondo mundial de la UNICEF, el mismo ofrece

únicamente el tamizaje de VIH/SIDA a través de la prueba rápida con consentimiento informado.

A las mujeres embarazadas que asisten a su primer control prenatal en la consulta externa del primer nivel, para la detección temprana de la infección y poder proteger al feto durante el embarazo, atención del parto y durante la lactancia materna en el 2006 al 2007 se inicia el tamizaje a la población pediátrica al mismo tiempo tratamiento antirretrovirales a los niños expuestos a VIH. También realiza tamizaje a la población en general de manera voluntaria y de acuerdo de a la asistencia de las mismas ya que la prioridad es la población materno infantil, durante éste tiempo la clínica es atendida por un técnico de laboratorio, una enfermera profesional y un médico pediatra.

En el año 2008 el programa es absorbido por VISION MUNDIAL complementando el personal tanto médico, enfermería, psicología, farmacia, técnicos de laboratorio, secretaria y administrador del proyecto. Para la atención integral de los pacientes positivos con tratamiento antirretroviral, ya que a partir de ese momento de atención será para toda la población del suroccidente por ser un hospital de referencia. Con la ayuda económica de esta institución internacional quién aportó Q600.00 quetzales, se trata

terminando la ampliación física de la clínica que permitirá amplitud para la movilización de dentro de la misma para que la atención a los usuarios sea de calidad y humanizada.

En el mes de abril del 2009 a la fecha, el proyecto lo toma el programa nacional de SIDA conjuntamente con el ministro de salud pública dándole seguimiento de acuerdo a todo lo que ya se venía realizando. Esta clínica actualmente ya es aceptada por todos los departamentos del hospital ya que al inicio no fue así, y cada personal está regido por un jefe de departamento al que corresponde de acuerdo a su especialidad.

La clínica No. 1 en el año 2011 se cuenta con 400 pacientes positivos a VIH/SIDA activos con ARVS, 334 adultos en ambos sexos, 54 mujeres en seguimiento por ABS 25 niños expuestos en seguimiento, para egresarlos según resultado de pruebas confirmatorias negativas o positivas a los 18 meses. Dentro de paquete de atención están las visitas domiciliarias que no se ha cumplido a cabalidad por falta de personal de trabajo social y apoyo económico.

III. OBJETIVOS

3.1. Determinar la frecuencia de macrocitosis en pacientes VIH positivos en el departamento de medicina interna y clínica No. 1 del hospital Nacional de Occidente durante el 2011.

3.2. Conocer el tipo morfológico de anemia más frecuente en los pacientes VIH positivos que asisten a clínica No.1 y hospitalizados en el departamento de medicina interna del hospital Nacional de Occidente durante el 2011.

3.3. Establecer factores predisponentes (trimetoprim sulfametoxazol y Zidovudina) de macrocitosis en pacientes VIH positivos en el departamento de medicina interna y clínica No. 1 del hospital Nacional de Occidente durante el 2011.

3.4. Conocer la edad y sexo más afectado con macrocitosis en pacientes VIH positivos en el departamento de medicina interna y clínica No. 1 del Hospital Nacional de Occidente durante el 2011.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1. MATERIAL

Pacientes con VIH que acudieron al servicio de consulta externa de clínica 1 y hospitalizados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Occidente que se les realizo frote periférico con un volumen corpuscular medio por hemograma mayor a 96 ft.

4.2. TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo-Descriptivo

4.3. POBLACIÓN

Todos los pacientes VHI que acudieron regularmente al servicio de consulta externa de clínica No. 1 con un hemograma con volumen corpuscular medio mayor a 96 ft. Y pacientes hospitalizados en el departamento de Medicina Interna quienes se les realizo frote periférico

4.4. MUESTRA

Pacientes que estuvieron hospitalizados en el departamento de medicina Interna y que acudieron regularmente al servicio de consulta externa de clínica 1, que se les realizo frote periférico y con un hemograma donde el volumen corpuscular medio fue mayor de 96 ft.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes VIH positivos que acudieron al servicio de consulta externa de Clínica No. 1 y los que fueron hospitalizados en el departamento de Medicina Interna y que se les realizo frote periférico con un hemograma con volumen corpuscular medio mayor a 96 ft.
- Pacientes ambos sexos.
- Pacientes arriba de 13 años cumplidos.
- Pacientes que tenían un hemograma con un valor del volumen corpuscular medio fuera mayor de 96ft.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que se rehusaron a la toma de muestra sanguínea para frote o que no tengan frote periférico en el servicio y un VCM menor a 96 FT.
- Pacientes menores de 13 años.

PROCESO DE INVESTIGACION

- Asesoría por médico jefe de servicio, de clínica 1 y apoyo de hematólogo.
- Elaboro de protocolo de trabajo
- Se realizó una encuesta personalizada para recolección de datos y consentimiento informado en donde después de

explicarle al paciente el tipo de estudio y la forma de cómo contribuir al mismo firmo y aceptó que se le tomara la muestra y entrar al estudio de forma voluntaria luego se extrajo datos su de la ficha clínica en donde se verifico resultados de hemograma con volumen corpuscular medio mayor de 96ft como tamizaje para poder participar, a los pacientes que se les documento frote periférico todos entraron en el estudio y a los pacientes que se encontraban con VCM mayor de 96 ft. Que no tenían frote periférico se les tomo muestra en el momento de la encuesta.

- Se realizó frote periférico a pacientes de consulta externa con las característica mencionadas se procesó el frote con tinción de write en este centro con ayuda de la técnico de laboratorio y posteriormente se ve al microscopio juntamente con hematólogo de este centro y otros en el departamentos de hematología del Hospital San Juan de Dios.
- Se compararon los resultados de hemograma con los hallazgos de frote periférico de los pacientes hospitalizados en el departamento de medicina Interna y consulta externa de clínica No. 1.
- Se tabulo boletas y resultados de frote periférico para establecer resultados con cuadros.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	VALUACION
EDAD	Edad cronológica del de paciente	Años cumplidos
SEXO	Característica del paciente que le otorga un genero	Masculino Femenino
PESO	Valor del tamaño del cuerpo humano	Kilogramos
TALLA	Estatura del paciente.	Metros
HEMATOCRITO	Porcentaje del volumen de sangre que ocupa la fracción de los glóbulos rojos	Porcentaje
HEMOGLOBINA	Heteroproteína de la sangre	g/dl
VGM	Tamaño del eritrocito dado por hemograma	Mayor de 96fT.
MACROCITOSIS	Tamaño del eritrocito observado en frote periférico	Mayor de 8 Um. Mayor a linfocito maduro

V. RESULTADOS

Cuadro No. 1

Distribución de pacientes por edad.

EDAD	F	%
20-29	22	44%
30-39	16	32%
40-49	8	16%
50-69	3	6%
>70	1	2%
TOTAL	50	100%

Fuente: boleta de trabajo de campo

Cuadro No.2

Distribución de pacientes por sexo.

SEXO	Frecuencia	%
Masculino	32	64%
Femenino	18	36%
Total	50	100

Fuente: boleta de trabajo de campo

Cuadro No. 3

Distribución de los pacientes por índice de masa corporal.

IMC	F	%
18 a 19.5	8	16%
20 a 21.5	12	24%
22 a 23.5	22	44%
24 a 25.5	3	6%
26 a 27.5	5	10%
Total	50	100%

Fuente: boleta de trabajo de campo

Cuadro No. 4

Distribución de hemoglobina de los pacientes
con VHI por hemograma

Hemoglobina g/dl	F	%
6 a 8	2	4%
8 a 10	2	4%
10 a 12	4	8%
12 a 14	8	16%
>14	34	68%
Total	50	100%

Fuente: boleta de trabajo de campo.

Cuadro No. 5

Distribución morfológica de los frotos encontrada en los pacientes con VIH por frote periférico.

Morfología	F	%
Normocítica normocromica	22	44%
Microcítica hipocròmica	12	24%
Macrocitica	14	28%
Normocítica hipocròmica	2	4%
Total	50	100%

Fuente: boleta de trabajo de campo

Cuadro No. 6

Distribución de pacientes con macrocitosis por edad.

EDAD	F	%
20-29	2	14%
30-39	8	58%
40-49	2	14%
50-69	2	14%
>70		
TOTAL	14	100%

Fuente: boleta de trabajo de campo

Cuadro No.7

Distribución de pacientes con macrocitosis por sexo.

SEXO	Frecuencia	%
Masculino	14	100%
Femenino	0	0%
Total	14	100

Fuente: boleta de trabajo de campo.

Cuadro No.8

Distribución de pacientes con macrocitosis y medicamentos utilizados al momento de la evaluación.

Medicamento	Frecuencia	%
Zidovudina/TMZ	6	43%
Ninguno	2	14%
Truvada/efavirenz/TMZ	6	43%
Total	14	100%

Fuente: boleta de trabajo de campo

Cuadro No.9

Distribución de pacientes con macrocitosis y VCM

Rango	Casos	%
96 a 100 fl.	5	35.71%
Mayor 100 fl.	9	64.29%
Total	14	100%

Fuente: boleta de trabajo de campo

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS

Cuadro No. 1 En este cuadro se observa que la mayoría de los pacientes entrevistados a quienes se les realizó frote periférico se encuentran dentro del rango de 20 a 29 años con un 44 % de todos los pacientes y en menor cantidad los mayores de 70 años con un 1 %. Para otros estudios revisados con rango de 18 a 60 años.

Cuadro No. 2 en este cuadro se observa que los pacientes del estudio fueron más los de sexo masculino con un 64% con un 36% de sexo femenino. Otros estudios 65% masculinos y 35% femeninos con mínima diferencia del valor.

Cuadro No. 3 en este cuadro se observa que el 44 % de los pacientes que tiene VHI cuentan con un índice masa corporal entre 22 y 23.5 y en menor porcentaje 6% 24 a 25.5 de los pacientes. En otros estudios no se consideró.

Cuadro No. 4 en este cuadro se observa que el 68% de los pacientes cuentan con una hemoglobina sobre los 14 g/dl mientras un 4% se encontró entre un rango del 6 a 10 g/dl. En comparación con otros estudios donde se documentó un 100% de los pacientes menor de menor a 10 g/dl.

Cuadro No. 5 en este cuadro se observa que en los pacientes un 44% se encontraba con una morfología normocítica Normocromica mientras un 28% de los casos se documentó macrocitosis y en menor frecuencia con 4% una morfología normocítica hipocrómica así como un 24% de morfología microcítica hipocrómica. En comparación con estudios previos donde se documentó para normocítica Normocromica un 72.5%, anemia mixta 49.9% y macrocitosis en un 3.5% y 15% encontrado mayor frecuencia en este Hospital.

Cuadro No. 6 en este se observa que la mayor parte de los paciente con macrocitosis está dentro del rango de 30 a 39 años con un porcentaje de 58% en comparación con estudios previos donde el rango de edad fue de 18 a 60 años.

Cuadro No. 7 en este cuadro se observa que el 100% de los pacientes a quienes se documentó macrocitosis en el frote periférico son de sexo masculino en comparación con otros estudios donde no se conoce el comportamiento por sexo. Cabe mencionar que los pacientes que los pacientes investigados no refirieron ingesta de alcohol y no se pudo realizar estudios para compromiso de tiroides como otras causas.

Cuadro No. 8 en este cuadro se observa la frecuencia de macrocitosis según el tipo de medicamento tomado por los pacientes VIH positivos en donde se encontró que el 43% de los pacientes con macrocitosis al momento de la toma de muestra tomaban truvada/Efavirenz más TMZ y Zidovudina más TMZ. En los estudios revisados no se documentó tratamiento específico.

Cuadro No. 9 en este cuadro se observa la frecuencia de macrocitosis según el rango en tamaño del volumen corpuscular medio (VCM) encontrado en el hemograma de los pacientes investigados donde el 35.71% corresponde al rango de 96 a 100 ft. Y un 64.79% al VCM mayor a los 100 ft.

VALORACION ESTADISTICA. (TC):

M1(tmz y zidovudina)

M2(truvada/efavirez y tmz)

	M1	M2	NO MED.	TOTAL
MACROCITOSIS	6/0.12	6/0.12	2/0.04	14/0.28
NO MACROCITOSIS	15/0.3	15/0.3	6/0.12	36/0.72
TOTAL	21/0.42	21/0.42	8/0.16	50

$$P: 0.12/0.28 = 0.42$$

Probabilidad de que un paciente con macrocitosis esté tomando medicamentos es del 42%. La probabilidad de que un paciente tome medicamentos y desarrolle macrocitosis es del 98% $P = 0.42 \times 0.28/0.12 = 98$ en tabla de contingencia anterior confirmando que ambas variables no son independientes.

6.1 CONCLUSIONES.

1. La frecuencia de macrocitosis en los pacientes VIH/SIDA. Del Hospital Nacional de Occidentales es del 28% del grupo investigado con un hemograma en donde se observó un volumen corpuscular medio arriba de 96 fl. Para un porcentaje del 4.19% de todos los pacientes que consultan regularmente a este centro.

2. El tipo morfológico de la anemia más frecuente encontrado en los pacientes VIH/SIDA. Del Hospital Nacional de Occidentales es Normocítica Normocromica con un 44%.

3. la frecuencia de macrocitosis en pacientes VIH/SIDA. Del Hospital Nacional de Occidentales relacionado con la toma de medicamentos durante el estudio fue de 43% para los que toman Trimetropim más Zulfametozasole, truvada/efavirenz y Zidobudina y un 14% para los que no toman medicamentos.

4. La edad y el sexo más afectado con macrocitosis en los pacientes VIH/SIDA. Del Hospital Nacional de Occidentales es el sexo masculino con y en su mayoría se encuentra entre los 30 a 39 años de edad.

6.2 RECOMENDACIONES.

1. Suplementar con ácido fólico a todos los pacientes VHI/SIDA con un volumen corpuscular medio mayor a 96 ft. Del Hospital Nacional de Occidentales que reciben tratamiento ARV y medicamentos profilácticos tipo Trimetropim mas Sulfametoaxole ya que se documentó que la presencia de macrocitos en estos pacientes no solo en los que toman medicamentos que inhiben precursores de ácido fólico sino que también en los que no toman estos medicamentos.

2. Educar a la población VHI/SIDA. Del Hospital Nacional de Occidentales con apoyo de Nutrición para mejorar el consumo de ácido fólico por medio de alimentos ricos en este mineral y su forma adecuada de prepararlos para aprovechar al máximo el contenido de ácido fólico.

3. realizar un estudio más extenso en el futuro con apoyo de Hematólogo del hospital en los pacientes VHI/SIDA. Del Hospital Nacional de Occidentales en busca del comportamiento de la macrocitos en estos pacientes debido al inmenso cambio y crecimiento de esta población.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Jiménez S;Rivera-Benítez C;Hidalgo-Loperena H. Anormalidades hematológicas (anemia leucopenia) en pacientes hospitalizados SIDA 3C. Serie de. Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica 2002.
2. www.medynet.com/usuarios/jraguilar/.../anemia.pdfD:\search?hl=es&rlz=1W1WZPG_esGT465&biw=1619&bih=732&q=related:www.medynet.com\usuarios\jraguilar\Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias\anemia.pdf+anemia+fisiopatologia+pdf&tbo=1&sa=X&ei=HpzmT_OEObDk6QHtvOHfDg&sqj=2&ved=0CBEQHZAADra. Ana Isabel Rosell Mas.Dra. M^a Luz Juan Marco.Dr. Fco Javier Rafecas Renau.Servicio de Hematología H. U. Dr Peset.Valencia.
3. Dr Avilio Méndez Flores anemia megalosblastica blog.ciencias-medicas.com/archives/123 2010
4. Palmieri, Mireya y Hernán L. DelgadoAnálisis situacional de la malnutrición en Guatemala: sus causas y abordaje. -- Guatemala. – Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, 2011.

5. Jorge Gustavo Romero Valdez, Carlos Eduardo Sandoval Benetti, César Luis Sánchez Dra. Laura Adriana Acosta anemia megaloblástica. Revista de P 18 posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 177 – Enero 2008
6. Prevalence of Anemia and Risk of Adverse Bleeding Effect of Drugs: Implication for Therapy, Ezekiel Uba Nwose Volume 2012 (2012), Article ID 795439, 5 pages.
7. La prevalencia de la anemia es un indicador ... de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales de la OMS (VMNIS, por sus siglas ... la OMS a partir de cinco documentos: Nutritional Geneva, World Health Organization, March 2010.
8. Prevalence of Anaemia and Evaluation of Transferrin Receptor (sTfR) in the Diagnosis of Iron Deficiency in the Hospitalized Elderly Patients: Anaemia Clinical Studies in Chile, Mauricio López-Sierra, Susana Calderón, Jorge Gómez, and Lilian Pilleux Volume 2012 (2012), Article ID 646201, 6 pages

9. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. Semin-Hematol 1966;3:351-75. Blood Reviews Volume 16, Issue 2 , Pages 87-96, June 2002
10. An Update on the Controversies in Anemia Management in Chronic Kidney Disease: Lessons Learned and Lost, Geoffrey Teehan and Robert L. Benz Volume 2011 (2011), Article ID 623673, 5 pages
11. David Coello, Ph.D., Suormala Terttu, Ph.D., Martin Stucki, M.Sc., P. Jordan Ellis Lerner, Ph.D., David Rosenblatt S., MD Robert, F. Newbold, Ph. D., Matthias R. Baumgartner, MD, y Brian Fowler, Ph.D.
12. Diagnosis of Fanconi Anemia: Mutation Analysis by Next-Generation Sequencing, Najim Ameziane, Daoud Sie, Stefan Dentre, Yavuz Ariyurek, Lianne Kerkhoven, Hans Joenje, Josephine C. Dorsman, Bauke Ylstra, Johan J. P. Gille, Erik A. Sistermans, and Johan P. de Winter Volume 2012 (2012), Article ID 132856, 7 pages.
13. N Engl J Med 2008; 358:1454-1464. Free Full Text. The genetic basis of a defect in the metabolism of vitamin B12 (the cblD defect) was studied in cultured skin.

14. Matzner Y, Levy S, Grossowicz N, IzakG, Hershko C. Prevalence and causes of anemia in elderly hospitalized patients. *Gerontology* 1979;25:113-9.
15. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96.
16. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease 2003;2:116-21. Hematology/Oncology Division, Medical University of South Carolina, 903 CSB, 96 Jonathan Lucas Street, Charleston, SC 29425, USA. meansr@musc.edu
17. Maury CP, Liljestrom M, Laiho K, TiitinenS, Kaarela K, the anemia of chronic disease. *Curr Hematol* Hurme M. Tumor necrosis factor alpha, its soluble receptor I, and -308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis: implications for the pathogenesis of nephropathy and anemia of chronic disease in reactive amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3068-76.

18. Denz H, Huber P, Landmann R, Orth B, Wachter H, Fuchs D. Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anaemia in patients with malignant disorders. Eur J Haematol 1992;48:244-8.
19. Hoffman R, et al (2008 cap.39): Hematology basic principles and practice. 5^a Ed.
20. Hematología en la práctica clínica. Hillman, Auto, Rinder. McGraw Hill, 5ta edición.
21. www.medicine.com/p/art.con.Htm.
22. Comparative Evaluation of the Reticulocyte Hemoglobin Content Assay When Screening for Iron Deficiency in Elderly Anemic Patients, Torbjörn Karlsson Volume 2011 (2011), Article ID 925907.
23. www-inst.eduC.p/art/uplods/document o.pdf.
24. AND HUMAN Hinari access to research. AIDS RESEARCH RETROVIRUSES Volume 23, Number 1, 2007, pp. 1–9 © Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/aid.2006.0082.

25. England Journal of medicine research y review article on. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra101>.
26. [www.campushospitalario.com.art/side553/SIDAanemia/htm](http://www.campushospitalario.com/art/side553/SIDAanemia/htm).
27. <http://www.lpch.org/orseghealthinfo/healthlibrary/hematology/megalohtm>.
28. Instituto de Investigación Clínica UNMSM “PROCETSS” Hospital Nacional dos de Mayo 2003. 1025-5583 vol. 64.

VIII. ANEXOS

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA NO. _____
FACULTAD DE ESTUDIOS CIENCIA MÉDICAS
ESCUELA DE POSTGRADO MEDICINA INTERNA
BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Edad: _____

Sexo: _____

Peso: _____

Talla: _____

Hematocrito: _____

Hemoglobina: _____

Volumen corpuscular medio: _____

Alcoholismo: _____

Hallazgos del frote periférico: _____

Diagnóstico: _____

Tratamiento: _____

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
MEDICINA INTERNA HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE

No. _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

MACROCITOSIS EN PACIENTES VIH POSITIVOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE 2011.

La presente investigación es conducida por la Dr. José Pablo Soto de la Universidad de San Carlos de Guatemala. La meta de este estudio es:

Conocer la frecuencia de macrocitosis en pacientes VIH positivos que están en control de la clínica No. 1 y departamento de Medicina Interna.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista y una toma de sangre por medio de un pinchazo. Esto tomará aproximadamente 10 minutos.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus

respuestas al cuestionario serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Desde ya le agradecemos su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por el Dr. José Pablo Soto de León. He sido informado (a) de la meta de este estudio.

Me han indicado también que tendré que responder preguntas en una entrevista y dar una muestra de sangre lo cual tomará aproximadamente 10 minutos.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido.

Nombre del Participante

Firma o Huella Digital
del Participante

Si el paciente es analfabeto(a) o si existe barrera lingüística.

Nombre del Representante
Legal

Firma o Huella Digital
del Representante Legal

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "MACOCITOSIS PACIENTES VIH POSITIVOS" para propósito de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca su reproducción o comercialización total o parcial.