

ANEMIA PERNICIOSA

Hablamos de anemia macrocítica cuando en una anemia el volumen corpuscular medio está elevado (>100) y existen macrocitos en sangre periférica. La causa más común de anemia macrocítica es la anemia megaloblástica, en la que existe una síntesis anormal de ADN por los precursores eritroides y mieloides, lo que da lugar a hematopoyesis ineficaz (anemia, leucopenia y trombopenia) y cuyas causas más frecuentes son el déficit de vitamina B12 y el de ácido fólico. Las manifestaciones clínicas y hematológicas son similares en ambos casos.

La causa más frecuente de anemia megaloblástica en nuestro medio es consecuencia de un déficit de vitamina B12 debido a su vez a la disminución de factor intrínseco (FI) por atrofia de la mucosa gástrica o por destrucción autoinmune de las células parietales. Es la anemia perniciosa.

En adultos es una enfermedad de origen autoinmune. En un 90% de los casos se asocia a la presencia de anticuerpos anti-células parietales (productoras del FI). Existe atrofia gástrica, lo que origina un descenso o ausencia de producción de ácido y FI y una posterior alteración en la absorción de la vitamina B12. En un 50% de casos se asocia a anticuerpos anti FI, cuya presencia en otras enfermedades autoinmunes es excepcional.

Existe una posible predisposición genética. Típicamente existe una atrofia de la mucosa gástrica que respeta al antro. Existe una anemia perniciosa juvenil que aparece en menores de 10 años en los que el FI no es activo y no se observan anticuerpos.

Suele asociarse a otras enfermedades de origen autoinmune:

- Tiroiditis de Hashimoto
- Vitíligo
- Tirotoxicosis (Enfermedad de Graves)
- Diabetes Mellitus
- Enfermedad de Addison
- Hipoparatiroidismo
- Aganmaglobulinemia
- LES

CLÍNICA

- **Anemia Megaloblástica:** Astenia, palpitaciones, sudoración, mareo, insuficiencia cardiaca de instauración lenta y con buena tolerancia por parte del paciente.
- **Digestiva:** Anorexia, diarrea, estomatitis angular, lengua lisa depapilada, dolorosa al tacto y de color rojo intenso (glositis de Hunter).
- **Neurológica** (Las alteraciones neurológicas pueden aparecer sin que exista anemia ni macrocitosis)
 - Degeneración combinada subaguda medular (Mielosis cunicular): Alteración de los cordones posteriores, parestesias, ataxia, tendencia a caídas en la oscuridad. El signo más precoz en la exploración es la disminución de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores.
 - Alteración de la vía piramidal: paresia, espasticidad, hiperreflexia, alteración de los esfínteres, Romberg y Babinsky positivos y alteraciones mentales (irritabilidad, demencia, depresión).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas de interés diagnóstico son:

- Niveles séricos de vitamina B12 (< 100 pg/ml) y ácido fólico (>4 ng/ml)

- La determinación de anticuerpos anti FI (sensibilidad: 66%; especificidad: 95%) y el nivel sérico de gastrina (si está disponible) permiten el diagnóstico del 90-95% casos.
- Anticuerpos anti-células parietales (sensibilidad: 80%; especificidad: baja, 3-10% personas sin anemia perniciosa lo tienen elevado).
- Niveles de ácido metilmalónico y homocisteína plasmáticos: ambos aumentan en el déficit de vitamina B12 de forma precoz (incluso antes de la aparición de la anemia y con déficit mínimos de B12). Podrían estar indicados en situaciones dudosas, con cifras límite de vitamina B12.
- Test de Schilling (patrón oro en diagnóstico; en la anemia perniciosa se corrige en la segunda fase)
- Gastroscofia: Para valorar la atrofia de mucosa gástrica (suele respetar el antro) y las lesiones gástricas (pólipos y/o carcinoma asociados a la anemia perniciosa).

Otras pruebas útiles en el seguimiento y diagnóstico diferencial:

Hematimetría:

- Anemia macrocítica con ovalocitosis y poiquilocitosis. VCM aumentado (signo más precoz). Reticulocitos disminuidos.
- Leucopenia. Neutrófilos polisegmentados, envejecidos y con desviación a la derecha. El hallazgo de más de 6 segmentaciones es muy indicativo.
- Trombopenia.

Signos secundarios de hemólisis: Descenso de la haptoglobina y aumento de la LDH, bilirrubina indirecta y ferritina.

Hormonas tiroideas: Puede asociarse a tiroiditis autoinmune. En 5-10% casos existe hipotiroidismo y en <5% hipertiroidismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico: ingesta inadecuada (las reservas de fólico cubren las necesidades hasta 4 meses), alcoholismo, síndromes de malabsorción (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca), fármacos (barbitúricos, difenilhidantoina, etanol, sulfasalazina, colestiramina, zidovudina, hidroxiurea, anticonceptivos orales, metotrexate, pentamidina), aumento de las necesidades (embarazo, lactancia, crecimiento, neoplasias, hipertiroidismo, hemodiálisis, trastornos exfoliativos de la piel) y aumento de la excreción (insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis aguda).

Anemia megaloblástica por déficit/ alteración de vitamina B12:

- Disminución de la absorción: gastrectomizados, ausencia congénita o anomalía funcional.
- Alteraciones de las proteasas: pancreatitis crónica, síndrome de Zollinger Ellison
- Alteraciones del Ileon terminal: esprue tropical, EEI, TBC, resección intestinal
- Competición por la cobalamina: sobrecrecimiento bacteriano.
- Fármacos: colchicina, neomicina...

Otras causas de macrocitosis no megaloblásticas: Alcoholismo, hepatopatías, hipotiroidismo, hipopituitarismo, reticulocitosis, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico...

TRATAMIENTO

El tratamiento tiene como objetivos: Corregir la anemia y posibles alteraciones epiteliales, reducir los trastornos neurológicos y prevenir su aparición y normalizar los depósitos de vitamina B12.

Tratamiento vía oral: Dosis muy elevadas de vitamina B12 oral pueden corregir el déficit de B12 en pacientes con déficit de FI. Si la causa es carencial, dieta con: 50-150 mg/ día.

Tratamiento vía intramuscular: Es la vía indicada como primera elección. Existen varias pautas, una de ellas consiste en administrar 1 mg/ IM/ semana/ 6 semanas y posteriormente 1 mg/ IM/ 2-3 meses durante toda la vida.

La eficacia del tratamiento se controla con la cifra de reticulocitos que alcanzan su valor máximo hacia el 10^o día tras la primera dosis. El paciente suele encontrar mejoría a las 48 horas de la instauración del tratamiento.

En la anemia perniciosa el tratamiento corrige por completo las alteraciones hematológicas, no así las alteraciones neurológicas (que pueden persistir o no) ni la atrofia gástrica.

Debe realizarse un estudio endoscópico preferente si aparece anemia ferropénica, dispepsia o cualquier otro síntoma sugestivo de alteración gástrica (4% de pacientes con anemia perniciosa desarrollan carcinoma gástrico a lo largo de su vida).

BIBLIOGRAFÍA

- Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Dennis L. Harper (Editors). 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.601-607
- Carmel R. Megaloblastic Anemias: Disorders of impaired DNA synthesis. En: Wintrobe's Clinical Hematology. 11th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1367-1388.
- Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. Med Clin North Am. 1992 May;76(3) [[Medline](#)]
- Duffy TP. Nonhemolytic normochromic, normocytic anemias. En: Cecil Textbook of Medicine. Lee Goldman (edit.). Philadelphia: Saunders; 2004. p.1042-1044.
- Hernández Nieto L, Hernández García MT, Pintado Cros T, Juncá Píera J, Vives Corrons JL, Martín Vega C. Medicina Interna. C. Rozman (Dir). 15^a ed. Madrid: Elsevier; 2004. p.1644-1669
- Hillman RS, Ault KA. Hematology in clinical practice. Macrocytic anemias. 3^a ed. Interamericana. New York: McGraw-Hill; 2002
- Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology: Macrocytic anaemias. BMJ 1997;314: 430 [[Medline](#)] [[Texto completo](#)]
- Lorenzo Rabanal J. Hematología. 2^a ed. Hospital Central de Asturias; 1999
- Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc 2003; 78:1274-1280 [[Medline](#)]