

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Hospital Central de Las Fuerzas Armadas  
Residencia de Medicina Familiar y Comunitaria

FACTORES DE RIESGO DE ANEMIA MACROCÍTICA EN PACIENTES  
ASISTIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL  
DE LAS FUERZAS ARMADAS, DICIEMBRE 2016-JUNIO, 2017

Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

**MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA**



Sustentante

Dra. Denni Cosma Jumelles

Asesores

Dr. César Augusto Matos Moronta

Dra. Claridania Rodríguez

Los conceptos emitidos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante

Distrito Nacional: 2017

## CONTENIDO

Resumen	
I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	3
I.2. Justificación	3
II. Planteamiento del problema	4
III. Objetivos	6
III.1. General	6
III.2. Específicos	6
IV. Marco teórico	7
IV.1. Hematopoyesis	7
IV.1.1. Etapas de maduración del eritrocito	8
IV.1.2. Índices corpusculares	9
IV.1.4. Anormalidades eritrocitarias	10
IV.1.5. Leucopoyesis	11
IV.2. Anemia macrocítica	14
IV.2.1. Clasificación	15
IV.2.3. Diagnóstico de la anemia macrocítica	17
IV.2.4. Tratamiento	25
V. Variables	28
VI. Operacionalización de las variables	29
VII. Material y métodos	31
VII.1. Tipo de estudio	31
VII.2. Demarcación geográfica	31
VII.3. Universo	31
VII.4. Muestra	31
VII.5. De inclusión	31
VII.6. De exclusión	31
VII.7. Instrumento de recolección de los datos	32
VII.8. Procedimiento	32

VII.9. Tabulación	32
VII.10. Análisis	32
VII.11. Principios éticos	32
VIII. Resultados	34
IX. Discusión	41
X. Conclusión	43
XI. Recomendaciones	44
XII. Referencias bibliográficas	45
XIII. Anexos	
XIII.1. Cronograma	
XIII.2. Instrumento de recolección de los datos	
XIII.3. Costos y recursos	
XIII.4. Evaluación	

## **AGRADECIMENTOS**

A Dios

Gracias mi padre celestial por la vida, las fuerzas, la salud y por permitir esta bendición mas de realizar una especialidad.

A la Universidad Pedro Henríquez Ureña (UNPHU)

Gracias a esta casa de estudios por acogernos y formarme como profesional en esta área.

Al Hospital Central de Las Fuerzas Armadas

Les agradezco su cooperación a todo el personal que hizo este trabajo de investigación posible y todo aquel que apporto en mi formación profesional.

Al Dr. Javier, Dr. Matos y Dra. Rodríguez

Gracias por su ayuda, tolerancia, respuestas, orientación en este proceso de investigación sin su ayuda no sería posible ver este trabajo finalizado.

**La sustentante**

## DEDICATORIAS

A Dios

Gracias mi Rey, mi Señor, sin ti nada podemos hacer. Te agradezco todo lo que haces por mí desde el principio y hasta la eternidad.

A mi esposo Daniel Calzado

Eres mi amigo, compañero, cómplice y mayor crítico. Gracias infinitas por todo tu apoyo sin ti esta etapa no fuera igual.

Mis hijos Daphne y Daniel

Mis niños, mis tesoros, la alegría de mi corazón. Este logro no fuera posible sin la inspiración que ustedes me regalan día tras día para ser mejor en todo para llegar a ser un buen ejemplo para ustedes.

A mi madre Ana Jumelles

Mami gracias por tu ayuda, por tus palabras de aliento en momentos difíciles, por tus oraciones. Por todo el apoyo que recibo de ti en cada meta que me propongo.

A mis hermanos Cristhian y Hualy

Gracias por brindarme siempre su atención, su ayuda, oraciones, consejos, sin importar el momento.

A Evelyn

Mi hermana del alma bien dice la biblia que hay amigos más que hermanos esta palabra se cumple en nosotras, gracias mi manita por todo y sabes que todo es mucho para no dar aquí detalles.

A mama Nidia

Mi viejita bella aunque ya no estés en físico conmigo nunca te olvidare, estarás en mi mente, alma y corazón y no dejare de agradecer lo que hiciste por mí.

A mis compañeros Smith, Bretón, Quevedo, Figuereo, Balbuena, Nuñez, Garcia, Utate, Castillo

Gracias mis hermanos por toda su ayuda por ser para mí una familia siempre con sus consejos y oraciones, por los momentos de risas y los momentos de dificultad poder sobre llevarnos siempre con buena actitud y amor.

**Denni Cosma Jumelles**

## RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y de corte transversal con el objetivo de determinar factores de riesgo de anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017. El universo estuvo conformado por 186 pacientes y la muestra fue de 10 pacientes positivos a anemia macrocítica. Se reporta que el 60 por ciento presentó niveles bajo de vitamina B12, un 40 por ciento era mayor de 60 años, un 70 por ciento presentó anemia no megaloblástica, el 90 por ciento tenía debilidad y un 80 por ciento fatiga, el 100 por ciento de los pacientes presentaron VCM por encima de 100.0 fL, un 90 por ciento MCH por encima de 31.0 fL y MCHM entre 32.0-36 fL y el 100 por ciento de los pacientes consumen arroz y huevo y un 90 por ciento consume carne roja.

**Palabras claves:** Factor de riesgo, anemia macrocítica, hematología.

## I. INTRODUCCIÓN

Las anemias macrocíticas tienen en común que los eritrocitos son de un tamaño mayor que el normal. El volumen corpuscular medio (VCM) está elevado (mayor a 100 fL) para un rango normal de 80 a 100 fL. En este grupo se distinguen, por un lado, la macrocitosis producto de la deficiencia de vitamina B12 y/o ácido fólico y por otro, otras anemias macrocíticas de etiologías variadas como el alcoholismo, fármacos, hipotiroidismo, enfermedad hepática, y los síndromes mielodisplásicos (SMD).<sup>1</sup>

Estadísticamente, un 3% de la población general adulta presenta macrocitosis siendo fisiológica durante el embarazo. En algunas familias varios miembros pueden tener macrocitosis sin otras anomalías y probablemente son de causa genética. En pediatría se la considera fisiológica hasta las 8 semanas de vida. En una revisión de la etiología de macrocitosis en niños de 6 a 12 años la primera causa fue la relacionada a medicamentos.<sup>2</sup>

Otras causas menos frecuentes son: las cardiopatías congénitas, el síndrome de Down y las anemias hemolíticas. Los síndromes de falla medular y la anemia megaloblástica son de baja frecuencia. El interrogatorio, evaluación física, recuento reticulocitario, morfología y otras determinaciones de laboratorio deben abordarse para la evaluación de la causa de macrocitosis.

Cuando se observa en el frotis de sangre periférica (SP) macro-ovalocitosis e hipersegmentación neutrófila se debe sospechar deficiencia de folato o de vitamina B12.<sup>3</sup>

Cuando se observa anemia macrocítica sin evidencias de megaloblastosis es útil tener en cuenta el recuento reticulocitario para pensar como posibles etiologías a un cuadro hemolítico o a hemorragia aguda. En algunas oportunidades, es necesario recurrir a otros aun así, hay un porcentaje no despreciable de casos sin poder llegar a resolver.

### I.1.1. Antecedentes

Domínguez, *et al*, en su estudio sobre la prevalencia de macrocitosis sin anemia en la población en el Centro de Salud Prosperidad, Área 2, Madrid, España desde el año 2003 hasta septiembre de 2008. De los 234 pacientes estudiados, el 62% eran mujeres y el 38% eran varones, con una edad media de 71 años y una mediana de 75 años. Se encontró una prevalencia de macrocitosis de 7,1%. La principal causa que se encontró fue el hipotiroidismo en 37/234 pacientes (15,8%), seguido del consumo elevado de alcohol en 34/234 pacientes (14,5%). La asociación que se dio con mayor frecuencia fue la de consumo de alcohol y tabaco en 9/234 pacientes (3,8%). En 87/234 pacientes (37,18%) no se halló causa conocida aparente de elevación del VCM. Se realizó el test del aliento a 37 pacientes y fue positivo en 23 pacientes. La macrocitosis sin anemia es un hallazgo de alta prevalencia. El hipotiroidismo es la causa que se encuentra en primer lugar, por delante del alcohol, causa principal en la literatura médica consultada, pero también es frecuente que exista más de una causa por paciente que pueda justificar este hallazgo.<sup>4</sup>

García, *et al*, llevó a cabo un estudio sobre la prevalencia de macrocitosis sin anemia (volumen corpuscular medio (VCM) > 97,7 fL) en la población del Centro de Salud (CS) Los Ángeles, Madrid, España y sus causas más frecuentes entre septiembre-diciembre, 2015. Resultados: Prevalencia de macrocitosis (entre 97,8 fL y 99,90 fL) del 5,27%, más frecuente en el varón, edad media de 63,5 años. Se registró el consumo de alcohol en el 43,6% de los sujetos. Los niveles de vitamina B12 se solicitaron en el 55,6% de los sujetos, (la mayoría presentaban niveles normales), mientras que el ácido fólico solo se determinó en el 18,4% de los pacientes. Hormona estimulante de la tiroides (TSH) se determinó en el 75,2% de los sujetos, (11,17% presentaba hipotiroidismo). Se solicitó el estudio de perfil hepático en 93,2%, (8,8% patrón alterado). 96 sujetos (38,4%) tomaban fármacos que alteraban los niveles del VCM, (23,3% inhibidores de la bomba de protones, 12% metformina, 3,2% fármacos antiepilépticos).<sup>5</sup>

### I.1.2. Justificación

La macrocitosis es el aumento de tamaño de los eritrocitos y se define como un aumento del volumen corpuscular medio (VCM) de estas células. La macrocitosis entendida como un VCM mayor o igual a 97 fl es un hallazgo relativamente frecuente en las analíticas de rutina. Se estima una prevalencia del 1,7–3,7%. El 60% de estos resultados analíticos no asocian anemia, lo que lleva al profesional a dar menor relevancia al hallazgo al no existir aparente repercusión clínica.

Las causas de macrocitosis con anemia están bien catalogadas y es por eso que, si se realiza una sencilla valoración, se podría llegar a un diagnóstico y posterior tratamiento si fuera necesario. En cambio, las causas de macrocitosis sin anemia son menos claras.

La importancia de su estudio radica en la posibilidad de tratamiento de la enfermedad subyacente. Por tanto, en este trabajo se pretende describir las causas de anemia macrocítica en un hospital de tercer nivel de atención

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El término macrocitosis es utilizado para referirse al aumento del tamaño de los eritrocitos, y se define como un aumento del VCM mayor o igual a 100 fL en los métodos automatizados de células sanguíneas, solo asociándose a anemia el 40% de estos resultados analíticos. El diagnóstico confirmatorio se realiza mediante la presencia de células macrocíticas en el examen del frotis de sangre periférica, caracterizadas por ser hematíes más grandes que el tamaño del núcleo de un linfocito.<sup>6</sup>

La macrocitosis es un hallazgo relativamente frecuente en las analíticas de rutina, estimándose una prevalencia del 1,7-7%; en el ámbito de atención primaria la prevalencia de macrocitosis se sitúa entre el 2-4%, siendo más frecuente en hombres y aumentando con la edad; en mayores de 65 años es del 6,3% en hombres y 3,3% en mujeres

Estadísticamente, un 3% de la población general adulta presenta macrocitosis siendo fisiológica durante el embarazo. En algunas familias varios miembros pueden tener macrocitosis sin otras anomalías y probablemente son de causa genética. En pediatría se la considera fisiológica hasta las 8 semanas de vida. En una revisión de la etiología de macrocitosis en niños de 6 a 12 años la primera causa fue la relacionada a medicamentos. Otras causas menos frecuentes son: las cardiopatías congénitas, el síndrome de Down y las anemias hemolíticas.<sup>7</sup>

Los síndromes de falla medular y la anemia megaloblástica son de baja frecuencia. El interrogatorio, evaluación física, recuento reticulocitario, morfología y otras determinaciones de laboratorio deben abordarse para la evaluación de la causa de macrocitosis. Cuando se observa en el frotis de sangre periférica (FSP) macro-ovalocitosis e hipersegmentación neutrófila se debe sospechar deficiencia de folato o de vitamina B12.

Aunque se asocia con anemia, el hipotiroidismo es una causa con mayor frecuencia en las personas de edad que en los otros grupos etarios. Los resultados de un estudio realizado en la ciudad de Nueva York indican que los medicamentos para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han convertido en una causa más prominente de macrocitosis. Se ha observado que el alcoholismo es causal de hasta el 80% de macrocitosis de los pacientes

Partiendo de estos informes se hace la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas entre diciembre 2016-junio 2017.

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1. General**

Analizar los factores de riesgo de anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

#### **III.2. Específicos**

- Determinar los casos de anemia macrocítica en la población de estudio.
- Verificar los grupos de edad más afectados
- Establecer el tipo de anemia macrocítica.
- Describir la sintomatología
- Determinar el índice eritrocitario
- Verificar el tipo de alimento consumido

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Hematopoyesis

La hematopoyesis o hemopoyesis es el proceso mediante el cual se producen las células de la sangre a partir de un precursor celular común e indiferenciado conocido como célula madre hematopoyética pluripotencial.<sup>9</sup>

Fase inicial; en el pedúnculo del tronco y el saco vitelino. Ambas estructuras tienen pocos mm de longitud, ocurre en la 2ª semana embrionaria. 2. Hepática La fase mesoblástica empieza a ser reemplazada por la fase hepática hacia la sexta semana de la gestación. Los eritrocitos poseen aún núcleos, y los leucocitos aparecen hacia la octava semana del desarrollo embrionario.

La hematopoyesis se inicia en la médula ósea (fase mieloide) hacia el final del segundo trimestre. Al seguirse desarrollando el sistema esquelético, la médula ósea adopta una función cada vez más importante en la formación de células sanguíneas.

Aunque hígado y bazo no son activos en la hematopoyesis durante la vida posnatal, pueden volver a empezar a formar nuevas células sanguíneas si se plantea la necesidad.

Eritropoyesis: La eritropoyesis es el desarrollo de las células rojas de la sangre (eritrocitos o glóbulos rojos). Este proceso se aloja durante las primeras semanas de la vida intrauterina en el saco vitelino, como todas las células sanguíneas, los eritrocitos comienzan como una célula pluripotencial transformándose en la primera célula que es reconocida como específica de la línea de células rojas.<sup>10</sup>

Un proeritroblasto se divide formando 2 eritroblastos basófilos de 1ª generación que a su vez se divide formando 4 eritroblastos basófilos de 2ª generación; estos a la vez dan origen a eritroblastos policromatófilos de 1ª generación que forman eritroblastos policromatófilos de 2ª generación. Estos últimos ya no se dividen, sino que maduran hacia el mismo número de eritroblastos ortocromáticos, estos al perder el núcleo forman los reticulocitos que finalmente dan origen a los eritrocitos o glóbulos rojos maduros.

#### IV.1.1. Etapas de maduración del eritrocito

a. Proeritroblasto Es la primera célula precursora reconocible, tiene un diámetro de 20 a 25 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ). Núcleo que ocupa el 80% de la célula con cromatina fina y en grumos. Nucléolos pálidos que pueden ser más de uno. Las células primitivas de la serie eritrocítica son semejantes a las demás células no diferenciadas o "blastos".<sup>11</sup>

En las formas más jóvenes, el citoplasma se tiñe de azul claro, pero en las formas más avanzadas (que se observan con mayor frecuencia), el citoplasma tiene un tinte rojizo bastante parecido al de ciertos plasmocitos

b. Eritroblasto basófilo: Esta célula se distingue del eritroblasto por un aspecto más tosco de la cromatina y nucléolos poco distintos o enteramente ausentes. El citoplasma contiene cantidades variables de hemoglobina de matiz rojizo con predominación azul.

c. Eritroblasto policromatófilo: Los eritroblastos policromatófilos son más pequeños que los eritroblastos basófilos, tienen relativamente más citoplasma y presentan tintes rojos y azules mixtos. La cromatina nuclear es gruesa e irregularmente condensada; ya no se distinguen nucléolos.

d. Eritroblasto ortocromático: Tiene un tamaño pequeño con núcleo intensamente picnótico y cromatina muy condensada de aspecto homogéneo. El citoplasma muy acidófilo va aumentando su contenido de hemoglobina hasta adquirir la tonalidad propia del eritrocito maduro.

e. Reticulocito: Estas células han perdido el núcleo, pero aún presentan un matiz azulado. Suelen ser más grandes que las células más maduras y las seniles. Cuando se tiñen con azul de metileno y otros colorantes supravitales antes de fijarlas, estas células revelan un retículo granulofilamentoso, polisomas y retículo endoplásmico.<sup>12</sup>

f. Eritrocito Los eritrocitos normales son discos bicóncavos de 6 a 8  $\mu\text{m}$  de diámetro y 1,5 a 2,5  $\mu\text{m}$  de espesor; en frotis teñidos se presentan como corpúsculos circulares con borde neto y liso. El color es menos intenso en el centro donde la célula es más delgada, que en la región periférica.

En preparaciones muy delgadas y en la parte marginal de los frotis, las células están achatadas en forma de tortilla y la coloración es uniforme en todas las regiones de las células. Traumatismos, contacto con el vidrio o la lenta desecación de la preparación pueden producir hemólisis y otras alteraciones morfológicas

#### IV.1.2. Índices corpusculares

El recuento de glóbulos rojos, la hemoglobina y el hematocrito puede ser utilizados para obtener ciertos índices, llamados índices eritrocitarios de Wintrobe o "valores absolutos", que definen el tamaño y contenido de hemoglobina de un eritrocito.<sup>13</sup>

a. Volumen Corpuscular Medio (VCM) Señala el volumen de cada eritrocito, expresado en femtolitros (fL). El valor promedio normal (media  $\pm$  2 DS) es de  $89.5 \pm 5$  fL. El VCM es un valor útil para categorizar el tipo de anemia, valores por encima de 96 fL indican macrocitosis, y microcitosis si es inferior a 76 fL. En recién nacidos y niños el VCM está generalmente aumentado

b. Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM) Indica la concentración media de hemoglobina por litro de una masa de eritrocitos. Se expresa en g/dL, siendo el promedio normal en el adulto de  $325 \pm 25$  g/dL. Cuando su valor deriva de determinaciones manuales, es un índice valioso para averiguar la presencia de hipocromía, si es menor de 310 g/L.<sup>14</sup>

c. Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) Indica la hemoglobina contenida en un eritrocito y se expresa en picogramos (pg). Siendo el valor normal  $30.5 \pm 2$  pg. Estas mediciones en conjunto con el aspecto de los eritrocitos en el frote ayudan a formarse una idea apropiada acerca de las características de los eritrocitos. El VCM y HCM basados en recuentos de glóbulos rojos visuales se consideran inexactos, y la única medición confiable es la de CHCM.

Los contadores electrónicos para la hematología completa pueden medir el VCM y CHCM, teniendo valores sumamente confiables. El índice VCM es el más útil en clínica, ya que permite subdividir las anemias en microcíticas, normocrómicas o macrocíticas. La microcitosis es un hallazgo más común que la macrocitosis.

d. Distribución por anchura de los eritrocitos. Índice de distribución de eritrocitos (RDW) Es una nueva constante que se calcula empleando la desviación estándar y la media.  $RDW = DS \times 100$  Valores normales (Media  $\pm$  2 DS) =  $13 \pm 1.5\%$  Media Esta nueva medición de anisocitosis (en una misma muestra de sangre, presencia de eritrocitos de distintos tamaños) parece reflejar en forma segura la heterogeneidad de los eritrocitos

#### IV.1.4. Anormalidades eritrocitarias

Las anormalidades morfológicas de los eritrocitos se presentan en tres categorías: anormalidades en el tamaño, anormalidades en la forma y anormalidades citoplasmáticas.<sup>15</sup>

##### a. Anormalidades en el tamaño (Anisocitosis):

1) Macroцитos: Células grandes ( $> 8 \mu\text{m}$ ), VCM  $>100 \text{ fL}$ ) Macroцитos ovalados: Células ovaladas grandes. 3) Microцитos: Células más pequeñas de lo normal ( $< 6 \mu\text{m}$ ). Anormalidades en la forma o poiқuilocitosis: 1) Esferocitos: células pequeñas, redondas, densas sin palidez central; por lo general microcíticas. 2) Ovalocitos (eliptocitos): células ovaladas o elípticas. 3) Estomatocitos: eritrocitos con una zona de palidez central con forma de hendidura. 4) Células falciformes (drepanocitos): eritrocitos delgados, largos, aguzados en ambos extremos (sin palidez central).

5) Células en diana (codocitos): célula hipocrómica con zona central de pigmento de hemoglobina; célula delgada. 6) Esquistocitos (esquizocitos, fragmentos): células fragmentadas, contraídas de forma irregular. 7) Células plegadas (en monedero): membrana de célula plegada sobre sí misma. 8) Acantocitos (células espinosas, especuladas, en espuela): célula pequeña con escasas espículas de longitud variable, distribuidas en forma irregular. 9) Células erizo: células con proyecciones romas distribuidas de forma irregular. 10) Células en lágrima (dacriocitos): célula con un extremo puntiagudo (en forma de gota). 11) Células piriformes (puntiagudas): célula con una proyección roma piriforme. 12) Leptocitos: célula plana, delgada, con hemoglobina en la periferia, palidez central aumentada. 13) Crenados (equinocitos): proyecciones cortas con espacio regular.

c. Anormalidades citoplasmáticas: inclusiones citoplasmáticas

1) Punteado basófilo: agregados anormales de ribosomas. 2) Cuerpos de Howell–Jolly: remanentes nucleares. 3) Anillos de Cabot: remanentes nucleares en forma de anillos circulares doblados sobre si mismos o en figura de ocho. 4) Cuerpos de Heinz: hemoglobina agregada o desnaturalizada.

d. Cromasia: es una variación en el contenido de hemoglobina (color) y se agrega como valor importante al momento de observar la serie roja. 1) Normocromía: el eritrocito contiene una cantidad de hemoglobina igual al nivel normal determinado por la CHCM. 2) Hipocromía: se origina por una síntesis anormal de hemoglobina. 3) Hiperchromía: término que no representa una situación real. 4) Policromatofilia: los eritrocitos policromatófilos (reticulocitos), suelen ser más grandes que las células normales en los frote de sangre teñidos con Romanowsky.

El tinte azuloso es producido por la presencia de ARN residual en el citoplasma. Cantidades abundantes de estas células se presentan cuando hay disminución en la supervivencia del eritrocito o hemorragia, y una médula ósea hiperplásica eritroide

#### IV.1.5. Leucopoyesis

La leucopoyesis es el proceso que permite la formación y desarrollo de las células blancas (leucocitos o glóbulos blancos): Granulocitos polimorfonucleares y agranulocitos mononucleares.<sup>17</sup>

Granulopoyesis La granulopoyesis es el proceso que permite la generación de los granulocitos polimorfonucleares de la sangre: neutrófilos, basófilos y eosinófilos. La granulación primaria o azurófila es característica de esta estirpe celular. Por su elevado contenido en hidrolasas ácidas puede considerarse formada por lisosomas primarios.

Estas hidrolasas son segregadas en el retículo endoplásmico, por lo que su demostración a nivel ultraestructural marcará los estadios iniciales de la diferenciación granulocítica. En estadios evolutivos posteriores, a partir del mielocito, aparece la granulación secundaria o específica.

Son gránulos de menor tamaño (0.3  $\mu\text{m}$ ) y menos densos que los gránulos primarios. A partir del mielocito en la granulopoyesis neutrofilica coexisten los gránulos primarios y secundarios. Al sucederse las divisiones celulares, las células hijas van poseyendo un número menor de gránulos primarios, con lo que los secundarios adquieren un valor numérico superior, preponderante sobre los primarios.

Hay datos que sugieren la existencia de gránulos terciarios que contienen gelatinasa con rasgos morfológicos similares a los gránulos secundarios, pero algo menos densos. En la granulopoyesis, el primer estadio en la diferenciación es el mieloblasto, este se diferencia a promielocito que genera las granulaciones azurófilas primarias de los polimorfonucleares, este a su vez se diferencia a mielocito que genera granulaciones secundarias específicas para cada uno, así, dependiendo de los gránulos secundarios generados se convertirá en metamielocito basófilo, acidófilo o neutrófilo.<sup>18</sup>

En el desarrollo del neutrófilo el núcleo adopta una conformación en banda para luego convertirse en neutrófilo maduro segmentado. La granulopoyesis se caracteriza por aumento en la relación núcleo citoplasma, desaparición de los nucléolos y condensación cromatínica.

La secuencia celular de los elementos granulocíticos morfológicamente identificables se inicia con el mieloblasto, el cual da origen al promielocito; éste al mielocito, metamielocito, banda y finalmente segmentado. El mielocito es el último elemento con capacidad mitótica.

a. Etapas de maduración de los granulocitos polimorfonucleares  
Mieloblasto: el mieloblasto es un elemento con ausencia de granulación al microscopio óptico. Se trata de una célula de tamaño comprendido entre 10 a 18  $\mu\text{m}$ , de forma redondeada u oval y de contorno liso. El núcleo, de gran tamaño en relación con el diámetro celular, es redondo y está provisto de una cromatina finamente reticulada, con presencia de dos o tres nucléolos visibles.

El citoplasma, de color basófilo, es escaso y está desprovisto ópticamente de granulación y vacuolas.<sup>19</sup>

Promielocito: tiene un tamaño de 12 a 20  $\mu\text{m}$  y es la célula mayor de la granulopoyesis normal. Su forma es redondeada u oval.

El núcleo, también de aspecto redondeado, se sitúa en posición excéntrica. La cromatina, algo más densa, presenta todavía algún nucléolo visible a nivel óptico. El citoplasma es amplio y basófilo, y contiene un número variable de gránulos primarios o azurófilos, que se disponen alrededor del núcleo dejando una zona más clara, agranular, que corresponde a la zona centrosómica. La granulación azurófila toma una coloración rojo-violácea con las tinciones panópticas habituales. A medida que progresa la maduración del promielocito, éste se transforma en mielocito.

Mielocito: célula redondeada de tamaño entre 12 a 18  $\mu\text{m}$ , núcleo redondo, posee una cromatina condensada en cúmulos, de color violeta oscuro y sin nucléolo visible. El citoplasma que ha perdido toda su basofilia, contiene un gran número de gránulos. A partir de este estadio comienza la formación de la granulación secundaria específica (neutrófila, eosinófila, basófila), que junto a la primaria persiste en todos los elementos de la serie.

Metamielocito: el metamielocito tiene un tamaño entre 10 a 18  $\mu\text{m}$ , y posee las mismas características morfológicas del mielocito, exceptuando la forma del núcleo, el cual adopta un aspecto reniforme al iniciar su indentación, con la parte convexa situada en la periferia celular y la cóncava dirigida hacia el centrosoma.

El núcleo está dotado de una cromatina condensada en numerosos cúmulos cromáticos. Esta célula ha perdido la capacidad mitótica y al progresar en su maduración estrecha su núcleo hasta que éste se transforma en una delgada banda, dando origen a la célula del mismo nombre. Las bandas tienen un tamaño inferior al del metamielocito, con sus características morfológicas idénticas a las de su precursor.<sup>20</sup>

La mayor parte de estas células se localizan en la médula ósea, donde constituyen el compartimiento de reserva granulocítica medular

Granulocitos: son leucocitos de 10 a 14  $\mu\text{m}$  de diámetro. Su núcleo presenta diversas lobulaciones, por esa razón también se conocen como polimorfonucleares (PMN), y su citoplasma contiene granulación.

En función del tipo de granulación se diferencian los tres subtipos de granulocitos: neutrófilos (granulación fina neutrófila), eosinófilos (granulación eosinófila: de color rosado oscuro) y basófilos (granulación basófila: color azul oscuro). Los precursores inmediatos se llaman cayados o bandas y se caracteriza por un núcleo menos segmentado.

**Neutrófilo:** los neutrófilos son células que miden 10 a 15  $\mu\text{m}$ , redondeadas con un núcleo segmentado en 2 a 5 lóbulos, unidos por unos finos puentes cromatínicos. El citoplasma contiene numerosos gránulos neutrófilos que se tiñen de color marrón con las coloraciones panópticas habituales, así como cierto número de gránulos primarios o azurófilos difícilmente visibles al quedar enmascarados por los neutrófilos.

**Eosinófilo:** los eosinófilos tienen un tamaño semejante a los neutrófilos, se caracterizan morfológicamente por contener en su citoplasma gránulos acidófilos. Tienen una forma redondeada, ocupan todo el citoplasma de la célula y se tiñen de color naranja o marrón anaranjado con las coloraciones hematológicas de rutina.

**Basófilo:** los basófilos son células redondeadas cuyo tamaño oscila entre 10 a 13  $\mu\text{m}$ . Los gránulos basófilos se disponen encima del núcleo. El núcleo, de cromatina densa, posee generalmente dos o tres lóbulos unidos por puentes cromatínicos, en ocasiones difíciles de visualizar dada la presencia de las numerosas granulaciones basófilas propias de esta célula. La granulación basófila, adquiere una coloración rojo-violácea oscura con las tinciones panópticas y tiene una forma poligonal

#### IV.2. Anemia macrocítica

La macrocitosi es el aumento del tamaño de los eritrocitos (glóbulos rojos de la sangre), y se define como un aumento del volumen corpuscular medio de estas células ( $\text{VCM} > 100$ ). Las causas más frecuentes de macrocitosi en nuestra sociedad son el alcoholismo y los déficits vitamínicos (vitamina B12 y/o ácido fólico).<sup>21</sup>

En los análisis de sangre habituales se mide de forma rutinaria y automática el tamaño (volumen) de los glóbulos rojos. Tanto en varones como en mujeres el valor normal está entre 80.0 - 99.0 femtolitros (fL). Cuando el valor es de 100 fL o mayor se considera que existe macrocitosis, que equivaldría a decir que los glóbulos rojos son más grandes de lo habitual. Es un problema frecuente. Entre el 2 y el 6% de los adultos lo tienen. Solo cuando los glóbulos rojos son muy jóvenes (reticulocitos), por contener mucha agua, tienen un tamaño superior a 100 fL. Los demás glóbulos rojos tienen un tamaño inferior porque pierden parte de esa agua y solo en caso de otras anomalías tendrían un tamaño mayor

#### IV.2.1. Clasificación

##### Macrocitosis asociada con deficiencia de vitamina B12

La macrocitosis clásicamente se ha asociado con la presencia de anemia perniciosa, en donde la deficiencia de vitamina B12 se debe a una alteración en la absorción de la vitamina como resultado de la falta de factor intrínseco secundario a la destrucción inmunológica de las células parietales del estómago.<sup>22</sup>

En estos casos, es frecuente que además del volumen corpuscular medio muy elevado, en la sangre periférica se encuentra anisocitosis (ancho de distribución de los eritrocitos elevado) y la presencia de macroovalocitos y polimorfonucleares neutrófilos polisegmentados (macropolicitos) y un grado variable de poiquilocitosis.

Aparte de la anemia perniciosa, son muchas las otras situaciones clínicas en donde la vitamina B12 se puede reducir y en consecuencia expresarse como una macrocitosis, como sucede en pacientes con antecedentes de gastrectomía, explicable por la deficiencia de vitamina B12, que se presenta a largo plazo, cuando no se administra suplementación adecuada. También puede haber deficiencia de vitamina B12 cuando hay resección del íleo terminal o la enfermedad de Crohn o esprue tropical, debido a alteración en la absorción de la vitamina B12.<sup>23</sup>

En algunas infecciones intestinales como las relacionadas con *Diphyllobothrium latum*, *Giardia lamblia*, tenias y en problemas nutricionales como los que presentan los vegetarianos puros, sobre todo cuando no se hace profilaxis adecuada. También se puede presentar macrocitosis por deficiencia de vitamina B12 en individuos con defectos hereditarios relacionados con el metabolismo de esta vitamina, como la deficiencia de la transcobalamina o del factor intrínseco (anemia perniciosa congénita).<sup>24</sup>

Finalmente, en los últimos años, se ha llamado la atención sobre la infección por *Helicobacter pylori*, que mediante mecanismos inmunológicos, relacionados con mimetismo molecular, induce anticuerpos contra las células parietales y contra el factor intrínseco, con el desarrollo a largo plazo de la anemia perniciosa, entre otras enfermedades.

#### Macrocitosis asociada con deficiencia de ácido fólico

La macrocitosis relacionada con la deficiencia de ácido fólico, desde el punto de vista morfológico, es indistinguible de la que se presenta en la deficiencia de vitamina B12.<sup>25</sup>

Como en el caso anterior, se puede presentar en muchas situaciones clínicas, situaciones que van desde las formas hereditarias relacionadas con el metabolismo del ácido fólico como la malabsorción hereditaria de folatos y la deficiencia de la enzima dehidrofolato reductasa.

Hasta las adquiridas por falta de nutrición adecuada, incluidas la disminución en la ingesta y el alcoholismo crónico, la disminución de la absorción del ácido fólico, como en el espreue tropical y en otras enfermedades del intestino delgado, y las relacionadas con el bloqueo de la absorción o el metabolismo del ácido fólico. Como la que se presenta con el metotrexate incluida la forma intratecal, con el trimetoprin, con la metformina, con la fenitoina, con la hidroxiurea, con los medicamentos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la que se asocia con el mismo virus y con el abuso de mixturas para la tos, entre otras.

Además de las anteriores causas de macrocitosis por deficiencia de ácido fólico, también se presentan cuando se aumentan las demandas del ácido fólico como sucede en el embarazo y en las anemias hemolíticas crónicas como la esferocitosis hereditaria y la anemia falciforme, entre otras.

#### Otras causas de macrocitosis

Gracias a la incorporación de los autoanalizadores de hematología al laboratorio clínico cada vez es más frecuente el hallazgo de macrocitosis diferentes a las relacionadas con la deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico. Las nuevas formas de macrocitosis, a diferencia de las anteriores, usualmente son homogéneas, esto es, el ancho de distribución de los eritrocitos está dentro de límites normales y la medula ósea no muestra maduración megaloblástica.<sup>26</sup>

Dentro de este grupo se incluyen el síndrome mielodisplásico con diseritropoyesis, que probablemente es la causa más frecuente de macrocitosis en personas de edad, las anemias diseritropoyéticas congénitas, la anemia de Diamond-Blackfan y otras enfermedades hereditarias, como la aciduria orótica, la macrocitosis familiar benigna y la anemia megaloblástica que responde a tiamina, entre otras.

Además, esta forma de macrocitosis se ha informado asociada con hipotiroidismo, deficiencia de cobre, intoxicación por arsénico y en pacientes con trastornos cromosómicos como triploidías y trisomías, incluido el síndrome de Down

#### IV.2.3. Diagnóstico de la anemia macrocítica

Ante un cuadro de macrocitosis confirmada en dos analíticas extraídas en distintos momentos, se debe investigar la causa de la misma.<sup>27</sup>

Anamnesis y exploración física: La evaluación debe iniciarse con una historia clínica pormenorizada, prestando atención a los hábitos tóxicos, la exposición a fármacos, el estado nutricional y los antecedentes personales.

En el déficit de vitamina B12 y ácido fólico se produce un bloqueo en la síntesis de ADN que afecta a los tejidos con una regeneración rápida, como la médula ósea y las mucosas, que pueden sufrir cambios morfológicos difíciles de diferenciar de cambios debidos a neoplasias.

Una manifestación característica es la glositis de Hunter, que consiste en ardor lingual, con una lengua enrojecida, lisa y brillante. La anemia del déficit de vitamina B12 es de comienzo insidioso y lento, lo que permite una adaptación orgánica y que las manifestaciones de la anemia, como palpitations, debilidad, cansancio o disnea puedan no aparecer hasta que la anemia es muy intensa.<sup>28</sup>

Es frecuente una discreta ictericia, consecuencia de la eritropoyesis ineficaz. La neuropatía periférica y la degeneración subaguda combinada son las dos formas de afectación neurológica típicas del déficit de vitamina B12. Es frecuente que la sensibilidad posicional y vibratoria sea la más precozmente afectada.

Pueden aparecer parestesias como consecuencia de la neuropatía periférica, trastornos de la marcha y enfermedad de Romberg por la desmielinización de los cordones posteriores, y espasticidad e hiperreflexia por la desmielinización de los cordones laterales. Con menos frecuencia se observa demencia.

Hasta un 45% de los pacientes pueden presentar anomalías neurológicas muy sutiles, con una exploración neurológica normal. La sintomatología neurológica es muy infrecuente sin anemia. Aunque el déficit de ácido fólico no produce alteraciones neurológicas, en mujeres embarazadas puede ocasionar defectos del tubo neural del feto.<sup>29</sup>

Los pacientes con anemia macrocítica producida por reticulocitosis, debida a sangrado o hemolisis aguda, suelen presentar sintomatología anémica florida, por falta de tiempo para los mecanismos compensatorios. En el hipotiroidismo y las hepatopatías son frecuentes las manifestaciones del proceso de base.

Pruebas complementarias esenciales.

Los pacientes con anemia megaloblástica pueden presentar una anemia muy intensa, de hasta 3 g/dL de hemoglobina. El VCM está incrementado en los déficits puros, con valores generalmente superiores a los 120 fL, pero puede ser normal si el déficit coexiste con ferropenia, rasgo talasémico o enfermedades crónicas.

Por otro lado, la presencia de leucopenia y/o trombopenia leve-moderada es frecuente por la hematopoyesis ineficaz. Estudio morfológico de extensión de sangre periférica resulta de gran utilidad. En la anemia megaloblástica se observa anisocitosis con presencia de macrocitos ovoides normocrómicos, esquistocitos, dacriocitos y poiquilocitos. También es típica la hipersegmentación de los granulocitos (cinco lóbulos nucleares en el 5% o más de los neutrófilos, o seis o más lóbulos en el 1% o más). Su ausencia cuestiona el diagnóstico, y su presencia hace sospecharlo.<sup>30</sup>

La trombopenia con anisocitosis plaquetaria también es frecuente. Por el contrario, en macrocitosis no megaloblásticas los macrocitos son redondos y no hay hipersegmentación de los neutrófilos. En los síndromes mielodisplásicos se observan rasgos morfológicos característicos de displasia.

Índice reticulocitario: Un recuento absoluto menor de 100.000/ $\mu$ l excluye la reticulocitosis como causa de la macrocitosis. En la megaloblastosis la cifra puede estar normal o disminuida, y en los síndromes mielodisplásicos y anemias aplásicas está disminuida.

Perfil bioquímico: Permite valorar datos de hepatopatía y de hemolisis (aumento de LDH y bilirrubina indirecta y consumo de haptoglobinas). Pero en la anemia megaloblástica también hay datos de hemolisis, intramedular, generalmente leves, niveles de vitamina B12, existen distintos métodos, con distintos rangos de normalidad y variabilidad.<sup>31</sup>

En muchos centros los métodos microbiológicos y radioisotópicos han sido sustituidos por un ensayo de luminiscencia basado en la unión competitiva CBLA, que tiene limitaciones en pacientes con anemia perniciosa, posiblemente por una interferencia de los anticuerpos anti-FI9.

Un nivel en suero menor de 200 pg/ml (148 pmol/l) establece el diagnóstico de déficit de vitamina B12 con una especificidad del 95-100%, siendo el nivel en la mayoría de los casos inferior a 100 pg/ml. Los pacientes con valores mayores de 300 pg/ml (221 pmol/l) sólo tienen una probabilidad del 1-5% de presentar déficit.

Los valores en el límite de la normalidad, 200 a 300 pg/ml (148 a 221 pmol/l), pueden reflejar déficits reales de vitamina B12, como ocurre en el déficit de transcobalamina II (TC II), la intoxicación por óxido nitroso o los síndromes mieloproliferativos, en los que los niveles no son suficientes al no ir unidos a la TC II.<sup>32</sup>

También hay situaciones con niveles bajos pero sin déficit, como ocurre en el embarazo. Niveles de ácido fólico sérico e intraeritrocitario Los niveles séricos superiores a 4 ng/ml excluyen el déficit de ácido fólico y los inferiores a 2 ng/ml con el nivel de vitamina B12 normal indican déficit. Pero los niveles séricos reflejan las variaciones a corto plazo y una sola comida rica en folatos puede normalizarlos.

Por otro lado, situaciones como el embarazo, el alcoholismo, algunos fármacos anticonvulsivantes o unos días con un aporte insuficiente pueden dar lugar a unos niveles séricos bajos, a pesar de existir unos depósitos adecuados.

En caso de sospecharse un déficit con niveles en el límite (3-5 ng/ml) o en caso de dudas, debe determinarse el ácido fólico intraeritrocitario que es más fiable, al reflejar los depósitos celulares y no estar sometido a la variabilidad a corto plazo por cambios en el aporte.

Es discutible su utilización de forma rutinaria, ya que es más caro y no está exento de errores de interpretación. Hormonas tiroideas Sirven para descartar un hipotiroidismo. Pruebas complementarias adicionales niveles séricos de homocisteína y niveles séricos o urinarios de ácido metilmalónico.

Estos metabolitos son útiles cuando los niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico no son concluyentes y en el embarazo, en el que puede haber niveles séricos bajos de vitamina B12 sin déficit en los depósitos.<sup>33</sup>

Los niveles de estos metabolitos son más sensibles que los de vitamina B12 y ácido fólico. En el déficit de vitamina B12 se incrementan ambos y en el de ácido fólico sólo los de homocisteína, aunque si coexiste con insuficiencia renal también puede aumentar el metilmalónico.

Los niveles vuelven a la normalidad con el tratamiento. Sin embargo, la disponibilidad de los niveles de ácido metilmalónico es limitada, y la fluctuación natural en los niveles de estos metabolitos hace que sean poco fiables para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Además, la hiperhomocisteinemia congénita y la aciduria metilmalónica en ocasiones provocan falsos positivos, y los pacientes con hipovolemia pueden presentar niveles altos de ambos metabolitos. Niveles séricos de holotranscobalamina II. Al reflejar la cantidad de cobalamina ligada a la TC II, es la prueba más específica y precoz para el déficit de la forma activa de la vitamina B12.

En síndromes mieloproliferativos, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, deficiencia congénita de TC II o hepatopatía, en que los niveles de vitamina B12 pueden estar incrementados con la fracción biológicamente activa baja, constituye el mejor marcador sérico. Por ello, aunque todavía no está disponible en la mayoría de los centros, previsiblemente será incorporado a la rutina en poco tiempo.<sup>34</sup>

Prueba de supresión de la deoxiuridina: Mide la captación de timidina añadida en cultivos de médula ósea. En el déficit de vitamina B12 o ácido fólico, se produce un defecto de incorporación de deoxiuridina al ADN, y en su lugar se incorpora timidina. Esta prueba, no obstante, no suele estar disponible.

#### Estudio morfológico de médula ósea.

En los pacientes con sospecha de anemia megaloblástica no se requiere el estudio medular para el diagnóstico, pero en ocasiones se hace ante dudas diagnósticas. Se observa un incremento de precursores eritroides con una imagen de médula azul. Dichos precursores muestran gran tamaño y asincronía madurativa núcleo-citoplasma.

Los núcleos presentan un retraso madurativo (cromatina poco condensada, finamente reticulada, en cúmulos).

Otras manifestaciones típicas son las irregularidades nucleares, cariorrexis, anillos de Cabot, cuerpos de Jolly y punteado basófilo. De forma constante, se observan metamielocitos gigantes y megacariocitos grandes con cromatina laxa.

Prueba de Schilling Consiste en la administración de una pequeña cantidad de vitamina B12 marcada con un radioisótopo por vía oral, precedida de la administración intramuscular de una dosis alta de vitamina B12 sin marcar para saturar la TC) con lo que la vitamina B12 absorbida se elimina directamente por vía urinaria.

En un segundo paso se puede añadir al factor intrínseco. A pesar de su utilidad, los problemas de seguridad para el manejo del radioisótopo han hecho que esta prueba se haya retirado, sin que de momento se disponga de alternativa.

Estudio de autoanticuerpos.

En la anemia perniciosa los anticuerpos anticélulas parietales están presentes en el 90% de los pacientes, pero son poco específicos. Los anticuerpos anti- factor intrínseco están en el suero y en el jugo gástrico en el 50-70% y en el 75% de los pacientes, respectivamente, y tienen una especificidad del 100%. Pueden ser de tipo I (bloqueadores) o, con menos frecuencia, de tipo II (precipitantes), e inactivan el complejo vitamina B12-factor intrínseco (FI) impidiendo su absorción.<sup>35</sup>

El 90-92% de los pacientes presentan además niveles elevados de gastrina sérica, niveles bajos de pepsinógeno I y una ratio de pepsinógeno I-II bajo. Estos tests son poco específicos, pero pueden ser de ayuda en casos sin anticuerpos frente al factor intrínseco.

En pacientes con anemia megalobástica de naturaleza no aclarada debe realizarse un despistaje de enfermedad celíaca. Pruebas de imagen del tubo digestivo. En pacientes con sospecha de anemia perniciosa debe realizarse una gastroscopia, que mostrará una gastritis atrófica.

La biopsia revelará pérdida de las células parietales, infiltración de la lámina propia por linfocitos y metaplasia intestinal del epitelio, patrón conocido en la actualidad como gastritis autoinmune tipo A. Además, conviene realizar estudios periódicos del tracto digestivo, ya que el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico o colorrectal es 3 veces mayor y el de tumores carcinoides 13 veces mayor.

En pacientes con déficit de ácido fólico también puede ser necesario un estudio gastroduodenal e incluso una biopsia de yeyuno para descartar linfoma o amiloidosis.

Prueba de aliento: Es útil para la detección de la infección de *Helicobacter pilory*.

Proteinograma: Puede ser útil para descartar una banda monoclonal que pueda provocar aglutinación de los hematíes.

Prueba de Coombs: En pacientes con datos de hemólisis permite descartar una anemia hemolítica autoinmune. Tratamiento de las anemias macrocíticas Incluye tres aspectos: el tratamiento etiológico, el de soporte, que incluye las transfusiones, y el sustitutivo en caso de déficit.<sup>36</sup>

Respecto al tratamiento de soporte de los pacientes con anemia megaloblástica, conviene recordar que la tolerancia suele ser buena, incluso en pacientes ancianos o con niveles de hemoglobina de hasta 5 g/dl. Pero si la anemia es más intensa o sintomática, o existe cardiopatía o isquemia asociada, puede ser necesario transfundir. Dicha transfusión debe hacerse con lentitud y asociando diuréticos. El tratamiento sustitutivo inicial de los pacientes con anemia megaloblástica, en tanto llegan los niveles de vitamina B12 y ácido fólico, debe incluir siempre ambos factores.

No debe administrarse sólo ácido fólico sin tener certeza de una ausencia de déficit de vitamina B12, ya que esto puede precipitar las manifestaciones neurológicas, sin que esté clara la razón.

Tratamiento sustitutivo del déficit de vitamina B12 La dosis de vitamina B12 debe ser de 1.000 µg en inyección intramuscular diaria durante 7-14 días, seguido de 1.000 µg semanales hasta que se corrija la anemia, finalizando con

una dosis de 1.000 µg mensuales o bimensuales de mantenimiento, con monitorización de niveles.

En casos menos graves puede ser suficiente el tratamiento diario durante siete días, seguido del semanal durante tres semanas y continuando con un mantenimiento basado en los niveles séricos. Teniendo en cuenta que es un fármaco poco caro, sin efectos secundarios, y que el excedente se elimina por vía urinaria sin toxicidad, la reducción de dosis no se recomienda.<sup>37</sup>

Una excepción es la dosis de mantenimiento en niños con deficiencia hereditaria de flúor o con enfermedad de *Imerslund-Gräsbeck*, en los que se pueden usar dosis de 1.000 µg semestrales, con monitorización de niveles, lo que supone una mejora en la calidad de vida. En las primeras 24-48 horas del inicio del tratamiento se produce una normalización de la bilirrubina, la LDH y la megaloblastosis medular.

Generalmente a los 3-5 días se observa un aumento en la cifra de reticulocitos, sirviendo de control de la eficacia. A los 10 días, aproximadamente, comienzan a aumentar los niveles de hemoglobina, consiguiéndose una normalización en torno a las 8 semanas. La hipersegmentación de los neutrófilos desaparece a los 10-14 días.

Las anomalías neurológicas no comienzan a mejorar hasta los 3 meses de tratamiento y, en general, la mayor recuperación se obtiene a los 6-12 meses. En ocasiones, al inicio del tratamiento puede haber fiebre por hipermetabolismo, e hipopotasemia por consumo medular de potasio. Por ello, en pacientes muy anémicos conviene monitorizar los niveles de potasio y aportar suplementos.

Una alternativa a la vía intramuscular son las dosis elevadas (2.000 µg) por vía oral, lo que se basa en la existencia de un sistema de transporte menos eficiente pero independiente del FI. Aunque existen estudios que demuestran idénticas tasas de respuesta, dada la gran variabilidad en la absorción y que la forma oral requiere mayor adhesión, no es aconsejable utilizarla en las fases iniciales, pudiendo emplearse en el mantenimiento. Tampoco se recomiendan las formulaciones de liberación retardada.<sup>38</sup>

No obstante, en pacientes con tratamiento anticoagulante, en los que la vía intramuscular está contraindicada, se podría utilizar la vía oral, monitorizando estrechamente los niveles séricos de vitamina B12.

En el medio no se dispone de formulaciones orales con dosis altas. En determinadas situaciones de riesgo se puede plantear la realización de un tratamiento profiláctico, como en los vegetarianos estrictos, las madres que sólo dan lactancia materna o los pacientes gastrectomizados.

Con el óxido nítrico se recomienda determinar los niveles de cianocobalamina previos a la exposición y, en caso de déficit, corregirlo antes de la misma. Los pacientes en tratamiento crónico con carbamazepina, ácido valproico o metformina parecen beneficiarse del mantenimiento con vitamina B12.

#### IV.2.4. Tratamiento

Clásicamente en toda deficiencia de vitamina B12 la indicación es la vía parenteral. La dosis recomendada es 1000 mcg diarios por vía intramuscular de hidroxicobalamina o de cianocobalamina. Una vez cumplido un periodo de una o dos semanas, la indicación es continuar con la misma dosis en días alternos. Posteriormente mensual hasta su normalización. La suspensión del tratamiento depende de la causa de la deficiencia.<sup>39</sup>

Se ha demostrado que es posible la administración oral en dosis altas de 1000 mcg diarios en forma sostenida. Hay estudios donde el tratamiento por vía nasal con resultados favorables.

La interrupción del tratamiento podrían provocar la recaída de los síntomas fundamentalmente las manifestaciones neurológicas. La terapéutica con ácido fólico debe utilizarse como profilaxis de daño neurológico en pacientes embarazadas, ancianos, en los que tienen alteraciones malabsortivas, en alcoholistas y en pacientes que reciben drogas (trimetoprima sulfá) en forma crónica. Frente al peligro de no diagnosticar la deficiencia de vitamina B12 y agravar los síntomas neurológicos, es conveniente asociar la misma cuando se administra fólico, en particular en pacientes anémicos. Hay estudios que no han demostrado contraindicaciones con el empleo de esta asociación.

Tratamiento de la deficiencia de vitamina B12 en pediatría:

Se utilizan dos preparados farmacológicos: cianocobalamina y oxacobalamina. Existen diferentes esquemas terapéuticos. La vía de administración puede ser oral o parenteral siendo ambos resultados comparables. Se plantea utilizar la vía oral para la deficiencia nutricional. Sin embargo, es aconsejable administrar terapéutica parenteral en pacientes con compromiso neurológico o en los trastornos de la absorción.

Cuando se utiliza la vía oral la administración simultánea con anticonvulsivantes (fenobarbital y difenilhidantoína) disminuye la absorción gastrointestinal. La dosis por vía oral es de 1.000  $\mu\text{gr}/\text{día}$ . La dosis utilizada para el tratamiento parenteral (intramuscular) es de 30-50  $\mu\text{gr}/\text{día}$  por 2 a 3 semanas, posteriormente 100  $\mu\text{gr}/\text{dosis}$  mensual.

En niños con deficiencia severa de vitamina B12 para minimizar el riesgo metabólico (hipokalemia) se puede administraran 0.2  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{día}$  vía subcutánea por 2 días consecutivos. El posible efecto trombogénico de la hiperhomocisteinemia durante la recuperación seguida al tratamiento no es conocido sin embargo, puede afectar a niños con deficiencia severa.

Duración del tratamiento: Depende de la causa de la deficiencia. En lactantes con déficit de B12 por deficiencia materna se realizará tratamiento hasta la recuperación hematológica y neurológica con control de los niveles de vitamina B12.<sup>40</sup>

El objetivo del tratamiento es repletar los depósitos. En pacientes con déficit de absorción congénita el tratamiento es de por vida. En los trastornos adquiridos, la duración del tratamiento está en relación con la evolución de la enfermedad de base. En pacientes con defectos congénitos del metabolismo de la vitamina B12 se utilizara Oxacobalamina a dosis de 1.000  $\mu\text{gr}/\text{dosis}$  2 a 3 veces por semana. La efectividad del tratamiento será monitoreada por los niveles de homocisteína, ácido metilmalónico y metionina.

Respuesta al tratamiento en población pediátrica y adultos: Es definida como la corrección de los metabolitos anormales y manifestaciones clínicas con dosis farmacológicas de vitamina B12.

La resistencia al tratamiento es infrecuente y se asocia con diabetes e insuficiencia renal.

Evaluación de la respuesta al tratamiento en el tiempo: Las primeras respuestas se constatan a las 48 horas. La recuperación neurológica puede llevar semanas a meses dependiendo de la severidad del compromiso. Sin embargo algunas manifestaciones pueden dejar secuelas irreversibles.

En pacientes con déficit de hierro asociado, es posible notar la aparición de rasgos correspondientes a la deficiencia entre los 2 a 3 meses del tratamiento con vitamina B12, debido a la malabsorción de hierro secundario a gastritis atrófica, gastrectomía o cirugía bariátrica.

La anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico responde a bajas dosis de este nutriente. La administración de 1 mg diario es adecuada para el tratamiento. Los pacientes que reciben tratamiento con ácido fólico y presentan déficit de cobalamina, pueden exacerbar el compromiso neurológico (trampa del metilfolato).

## **V. VARIABLES**

Factor de riesgo

Casos de anemia macrocítica.

Edad

Tipos de anemia macrocítica.

Sintomatología

Índice eritrocitario

Alimentos

## VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Factores de riesgo de anemia macrocítica	Características que aumenta la probabilidad de padecer anemia macrocítica	Tipo de factor detectado	Niveles bajo de vitamina B12 Niveles bajo de ácido fólico Alcoholismo, hepatopatía, mixedema, Ictericia obstructiva Hipotiroidismo Neumopatía crónica Tabaquismo crónico Otros _____
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Años cumplidos	10-19 años 20-29 años 30-39 años 40-49 años 50-59 años 60 y más
Anemia macrocítica	Término generalizado que incluye a un grupo de anemias caracterizadas por eritrocitos con un volumen corpuscular medio (VCM) mayor de 100 fentolitros	Tipos de anemia macrocítica	Anemias megaloblásticas (>90% de los casos) Anemias no-megaloblásticas (<10% de los casos)
Sintomatología	Forma como se manifiesta una entidad nosológica	Signos y síntomas presentes	Fatiga Aumento del ritmo cardíaco Marcha descoordinada, Hormigueo Entumecimiento Debilidad Diarrea, Dolor en la lengua, Pérdida de apetito Palidez visible Encanecimiento prematuro
Índice eritrocitario	Relaciones que se establecen para determinar el tamaño de los hematíes y su contenido hemoglobínico, útiles para establecer el diagnóstico diferencial entre los diversos tipos de anemia.	VCM	< 80.0 fL 80.0-100. fL > 100.0 fL
		MCH	< 27.0 pg 27.0-31.0 pg > 31.0 pg
		MCHM	< 32.0 fL 32.0-36.0 fL > 36.0 fL

Alimentos	Cualquier sustancia normalmente ingerida por los seres vivos con fines nutricionales, sociales y psicológicos	Tipos de alimentos consumidos	Carne roja Frijoles Espinaca Arroz Avena Hígado Leche Huevos
-----------	---	-------------------------------	---

## VII. DISEÑO METODOLÓGICO

### VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo y de corte transversal con el objetivo de determinar factores de riesgo de anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

### VII.2. Demarcación geográfica

El estudio fue realizado en el Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, ubicado en el Ensanche Naco, el cual corresponde a un tercer nivel de atención y delimitado, al Norte, por la calle Dr. Heriberto Pieter, al Sur, por la calle Prof. Aliro Paulino, al Este, por la calle Ortega y Gasset y al Oeste, por la calle del Carmen

### VII.3. Universo

Estuvo conformado por 186 pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

### VII.4. Muestra

Estuvo conformada por 10 pacientes positivos a anemia macrocítica asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

### VII.5. Criterios de inclusión

- . Pacientes positivos a anemia macrocítica.
- . Pacientes que estén dispuestos a llenar el formulario

### VII.6. Criterios de exclusión

- . Pacientes sin determinación de anemia macrocítica
- . Pacientes que no estén dispuestos a llenar el formulario

#### VII.7. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de la información se elaboró un cuestionario, el cual se aplicó a los expedientes y a los pacientes. Las preguntas contenidas en el cuestionario son de tipo cerradas.

#### VII.8. Formulario para presentar los datos

Se comenzó solicitando el permiso requerido de la Institución y autoridades competentes, cumpliendo con las reglas y estatutos establecidos, luego de obtener el permiso se procedió entregar un consentimiento informado a los pacientes en el momento que acudieron a la consulta. Se les explicó a los pacientes en qué consistió el estudio. Una vez recogida la información, se procedió tabular los datos para analizarlos, graficarlos y discutirlos para finalmente elaborar las conclusiones y recomendaciones emanadas del estudio

#### VII.9. Tabulación

Fue procesada mediante el programa de computadora digital: Microsoft Excel, 2007.

#### VII.10. Plan de análisis

Se realizaron mediante medidas relativas tales como: frecuencia y porcentajes.

#### VII.11. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las informativas éticas nacionales e internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión por el Departamento de enseñanza y de la Coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, la aprobación del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por el personal que labora en el centro de salud, los mismos serán manejados con suma cautela. Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad, la identidad contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento. Finalmente toda la información fue incluida en el texto del presente estudio, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

## VIII. RESULTADOS

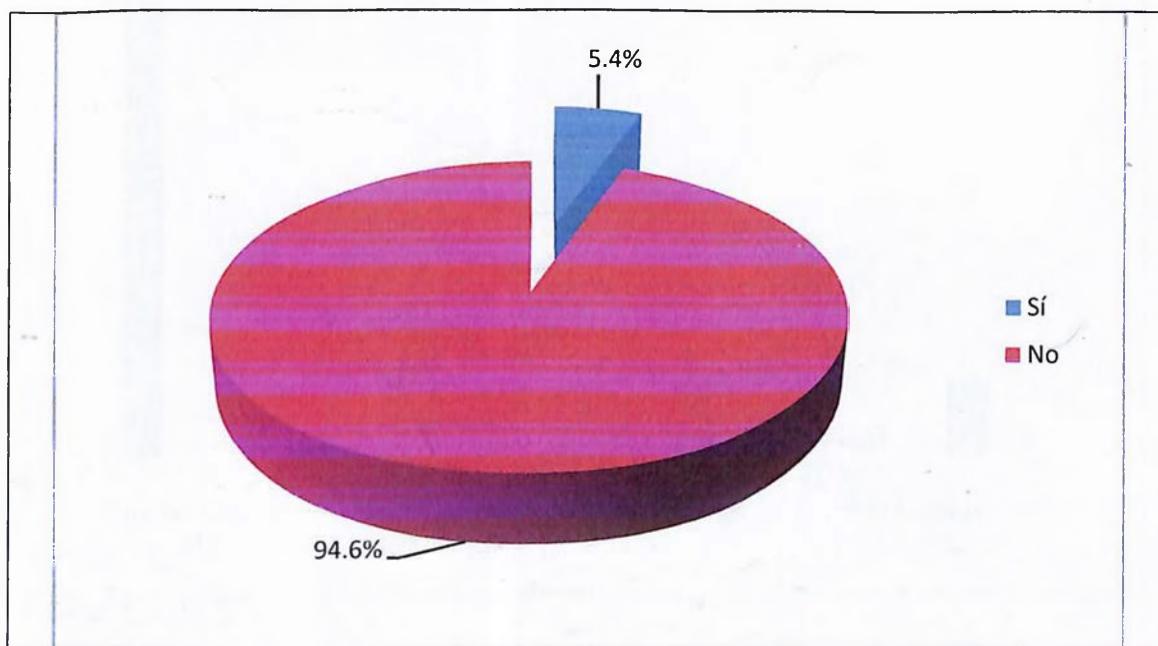
Cuadro 1. Frecuencia de anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

Anemia macrocítica	Frecuencia	%
Sí	10	5.4
No	176	94.6
Total	186	100.0

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con anemia macrocítica, junio, 2017

Se evidenció que el 5.4% de los pacientes asistidos en el Servicio de Hematología se encontraban padeciendo anemia macrocítica.

Gráfico 1. Frecuencia de anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.



Fuente: Cuadro 1

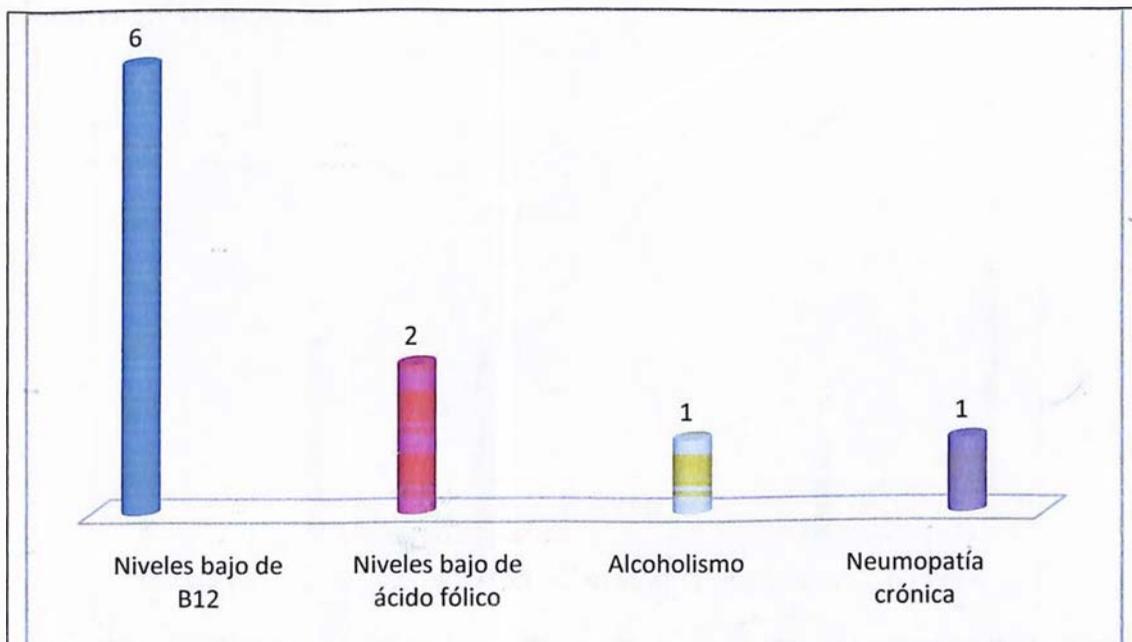
Cuadro 2. Factores de riesgo de anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

Factores de riesgo	Frecuencia	%
Niveles bajo de B12	6	60.0
Niveles bajo de ácido fólico	2	20.0
Alcoholismo	1	10.0
Neumopatía crónica	1	10.0
Total	10	100.0

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con anemia macrocítica, junio, 2017.

Se evidenció que el 60 por ciento de los pacientes con anemia macrocítica presentaron niveles bajo de vitamina B12.

Gráfico 2. Factores de riesgo de anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.



Fuente: Cuadro 2

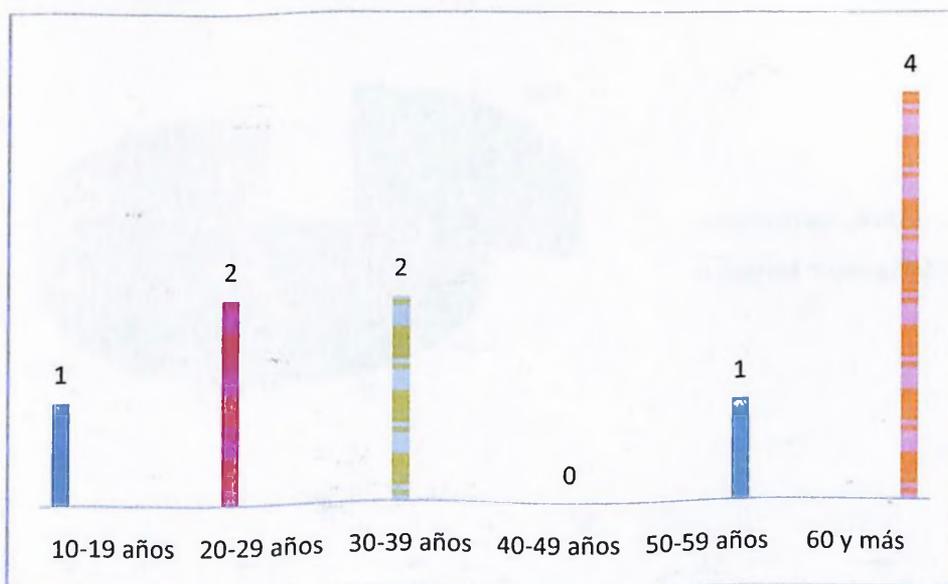
Cuadro 3. Edad de los pacientes con anemia macrocítica asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

Edad (años)	Frecuencia	%
10 – 19	1	10.0
20 – 29	2	20.0
30 – 39	2	20.0
40 – 49	0	0.0
50 – 59	1	10.0
60 y más	4	40.0
Total	10	100.0

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con anemia macrocítica, junio, 2017.

Se observó que un 40 por ciento de los pacientes con anemia macrocítica eran mayores de 60 años.

Gráfico 3. Edad de los pacientes con anemia macrocítica asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.



Fuente: Cuadro 3

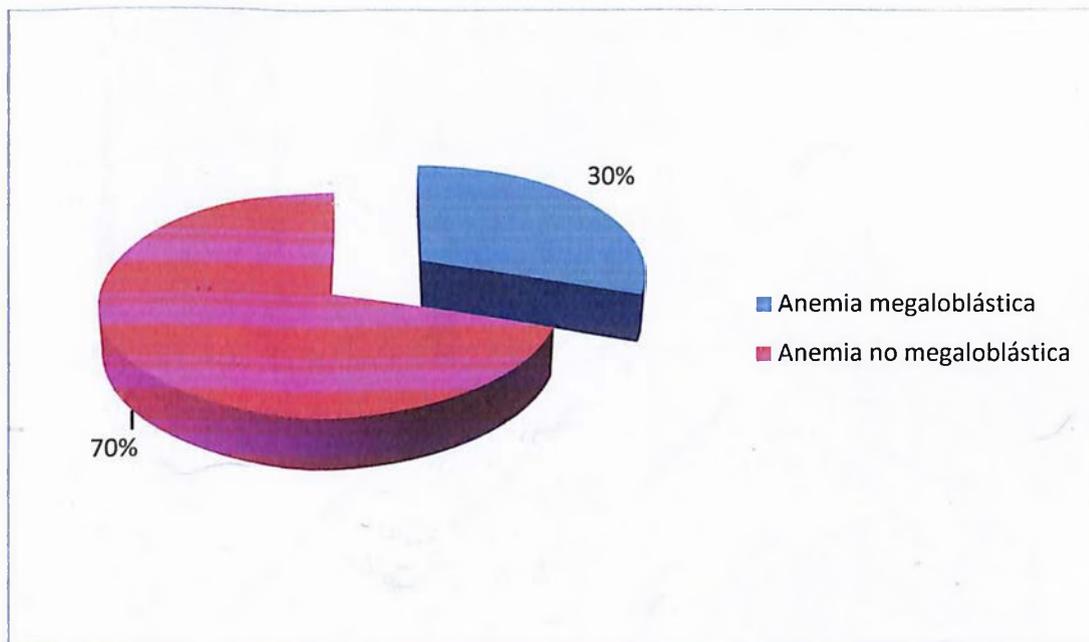
Cuadro 4. Tipos de anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

Tipos de anemia	Frecuencia	%
Anemia megaloblástica	3	30.0
Anemia no megaloblástica	7	70.0
Total	10	100.0

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con anemia macrocítica, junio, 2017.

Se observó que un 70 por ciento de los pacientes presentaron anemia no megaloblástica

Gráfico 4. Tipos de anemia macrocítica en pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.



Fuente: Cuadro 4

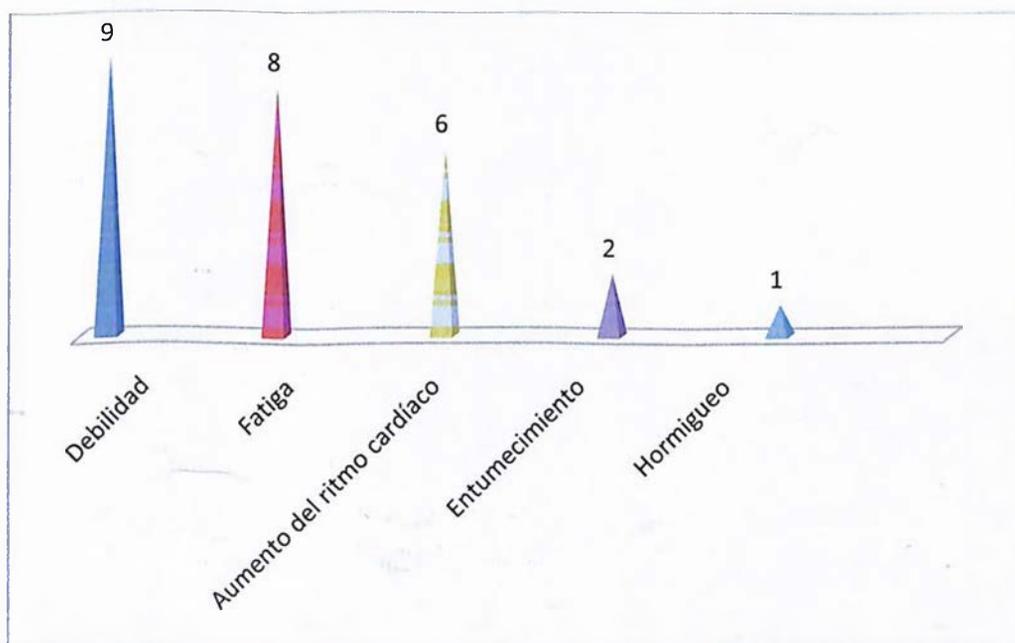
Cuadro 5. Sintomatología en pacientes con anemia macrocítica asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

Sintomatología	Frecuencia	% (n=10)
Debilidad	9	90.0
Fatiga	8	80.0
Aumento del ritmo cardíaco	6	60.0
Entumecimiento	2	20.0
Hormigueo	1	10.0

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con anemia macrocítica, junio, 2017.

Se evidenció que el 90 por ciento de los pacientes presentaron debilidad y un 80 por ciento fatiga.

Gráfico 5. Sintomatología en pacientes con anemia macrocítica asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.



Fuente: Cuadro 5

Cuadro 6. Índice eritrocitario en pacientes con anemia macrocítica asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

Índice eritrocitario	< 80.0 fL		80.0-100 fL		> 100.0 fL	
	Fc.	%	Fc.	%	Fc.	%
VCM	0	0.0	0	0.0	10	100.0
MCH	< 27.0 pg		27.0-31 pg		>31.0 pg	
	Fc.	%	Fc.	%	Fc.	%
	0	0.0	1	10.0	9	90.0
MCHM	< 32.0 fL		32.0-36 fL		>36.0 fL	
	Fc.	%	Fc.	%	Fc.	%
	0	0.0	7	70.0	3	30.0

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con anemia macrocítica, junio, 2017.

Se evidenció que el 100 por ciento de los pacientes presentaron VCM por encima de 100.0 fL, un 90 por ciento MCH por encima de 31.0 fL y MCHM entre 32.0-36 fL

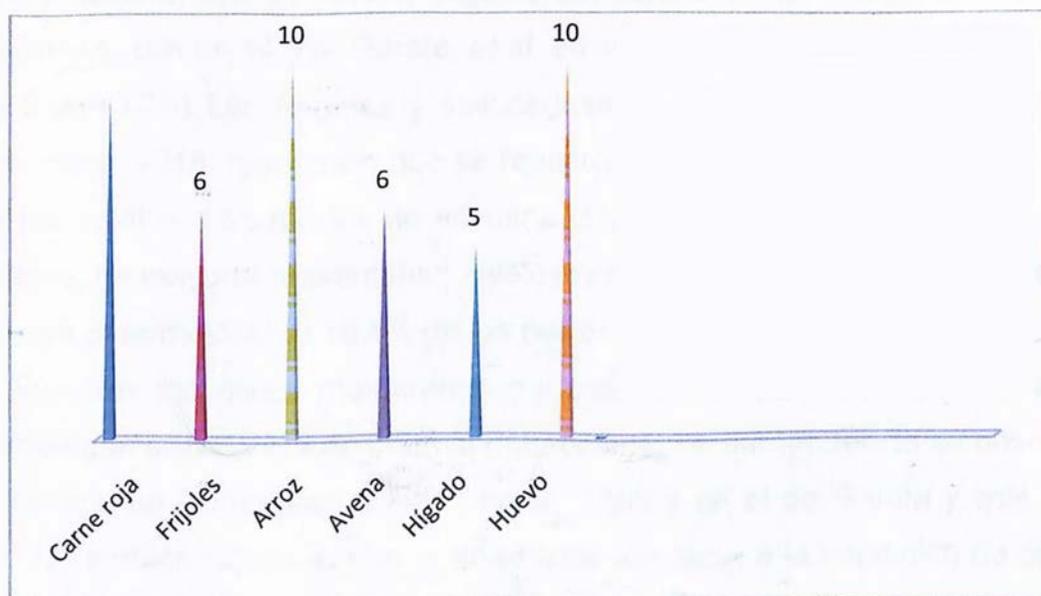
Cuadro 7. Alimentos consumidos por los pacientes con anemia macrocítica asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.

Alimentos consumidos	Frecuencia	% (n=10)
Carne roja	9	90.0
Frijoles	6	60.0
Arroz	10	100.0
Avena	6	60.0
Hígado	5	50.0
Leche	8	80.0
Huevo	10	100.0

Fuente: Interrogatorios a los pacientes, junio, 2017.

Se observó que el 100 por ciento de los pacientes consumen arroz y huevo y un 90 por ciento consume carne roja.

Gráfico 6. Alimentos consumidos por los pacientes con anemia macrocítica asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, diciembre 2016-junio 2017.



Fuente: Cuadro 7

## DISCUSIÓN

Durante el período diciembre 2016-junio 2017 fueron analizados 186 pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, de los cuales 10 de ellos se encontraban padeciendo anemia macrocítica, lo que equivale a un 5.4%. Hallazgo que coincide con Domínguez, *et al*, en su estudio sobre la prevalencia de macrocitosis sin anemia en la población en el Centro de Salud Prosperidad, Área 2, Madrid, España desde el año 2003 hasta septiembre de 2008, quienes encontraron que el 7.1% se encontraban padeciendo macrocitosis; García, *et al*, en su estudio sobre la prevalencia de macrocitosis sin anemia en la población del Centro de Salud (CS) Los Ángeles, Madrid, España, reportaron que el 5,3%, padecía anemia macrocítica

Dentro de los principales factores de riesgo, el bajo nivel de vitamina B12, con un 60 por ciento, seguido por un 20 por ciento correspondiente al bajo nivel de ácido fólico fueron los de mayor relevancia. Hallazgo que difiere de Domínguez, *et al*, quienes en su estudio en el Centro de Salud Prosperidad, Área 2, Madrid, España desde el año 2003 hasta septiembre de 2008, encontraron que los factores más asociados a este tipo de anemia fue el hipotiroidismo, con un 15,8%, seguido del consumo elevado de alcohol en 34 pacientes, con un 14,5%. García, *et al*, en su estudio en la población del Centro de Salud (CS) Los Ángeles y sus causas más frecuentes entre septiembre-diciembre, 2015, reportaron que se registró el consumo de alcohol en el 43,6% de los sujetos. Los niveles de vitamina B12 se solicitaron en el 55,6% de los sujetos, (la mayoría presentaban niveles normales), mientras que el ácido fólico solo se determinó en el 18.4% de los pacientes.

Nuestros resultados muestran que a medida que aumenta la edad también aumenta la prevalencia de anemia macrocítica, similar tendencia se observó en el estudio de Domínguez y cols., en el 2009 y en el de García y cols., en el 2016. También hallamos que la edad está asociada a la condición de anemia, los adultos mayores de 60 años tienen 2 veces más probabilidad de tener anemia macrocítica los adultos comprendidos entre 20-40 años de edad. Situación que resulta preocupante porque la anemia se relaciona con el

deterioro de las funciones físicas y cognitivas del adulto mayor; constituyéndose en un paso intermedio hacia las enfermedades crónicas y un predictor de mortalidad debido a la correlación que existe entre la severidad de la anemia y el riesgo de muerte

Sintomatología anémica: es común en los dos tipos de deficiencia, sin embargo cuando hay déficit de cobalaminas la intensidad y la clínica son muy variable, y generalmente son bien toleradas, de acuerdo a Torres y cols., en el 2014, señalando este mismo autor que cuando es severa pueden presentarse todos los síntomas anémicos: palidez, astenia, disnea de esfuerzo, taquicardia, soplos cardíacos; en estadios avanzados puede haber fallo cardíaco y hepatomegalia. Síntomas específicos de anemia megaloblástica: piel seca y amarillenta, ictericia leve, glositis atrófica caracterizada por pérdida de las papilas gustativas y aumento de la sensibilidad dolorosa, ulceraciones, alteraciones de la percepción del gusto, y es usual encontrar cuadros de diarrea y dispepsia. En este estudio se evidenció que el 90% y un 80% de los pacientes presentaron debilidad y fatiga.

## CONCLUSIÓN

1. El 5.4% de los pacientes se encontraban padeciendo anemia macrocítica
2. El 60 por ciento de los pacientes con anemia macrocítica presentaron niveles bajo de vitamina B12.
3. Un 40 por ciento de los pacientes con anemia macrocítica eran mayores de 60 años.
4. Un 70 por ciento de los pacientes presentaron anemia no megaloblástica
5. El 90 por ciento de los pacientes presentaron debilidad y un 80 por ciento fatiga.
6. El 100 por ciento de los pacientes presentaron VCM por encima de 100.0 fL, un 90 por ciento MCH por encima de 31.0 fL y MCHM entre 32.0-36 fL
7. El 100 por ciento de los pacientes consumen arroz y huevo y un 90 por ciento consume carne roja.

## RECOMENDACIONES

1. Identificar las causas de la deficiencia de folato y vitaminas B12, explorando detenidamente el papel que juega la dieta y en su caso instrumentar programas de orientación alimentaria y eventualmente programas de suplementación dependiendo de los factores causales identificados.
2. Adquiere de esta forma suma importancia la prevención, diagnóstico correcto de las causas que producen la deficiencia de estos nutrientes, como así también el tratamiento instaurado con la consiguiente corrección de los hábitos alimenticios.
3. Se sugieren nuevos estudios que contribuyan al mejor entendimiento de los factores nutricionales involucrados, a fin de favorecer la disminución del riesgo y de mejorar la calidad de vida del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez P. Protocolo diagnóstico de la anemia macrocítica. España, *Medicine*, 2013:2657-2658
2. Torres A. Sánchez J, Serrano M. Protocolo diagnóstico de las anemias macrocíticas *Medicine*, España, 2014:1291-1292
3. Canales A, Hernández F. Conceptos básicos, aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria *Medicine*, 2008):1305-1310.
4. Domínguez R, Hidalgo F, Martínez H. Prevalencia de macrocitosis sin anemia en la población en el Centro de Salud Prosperidad, Área 2, Madrid, España desde el año 2003 hasta septiembre de 2008. Tesis de grado, España, 2009:23-27.
5. García K, Caballero J. Prevalencia de macrocitosis sin anemia (volumen corpuscular medio (VCM) > 97,7 fL) en la población del Centro de Salud (CS) Los Ángeles y sus causas más frecuentes entre septiembre-diciembre, 2015. *Semergen*. 2016;42(15):1-6-2
6. Veda P. Evaluation of Macrocytosis in Routine Hemograms *Indian J Hematol Blood Transfus* (Jan-Mar 2013) 29(1):26–30
7. Sánchez García J, Torres Gómez A, Serrano López J, García Castellano JM. Síndrome anémico. *Enfermedades de la sangre I. Medicine*. Ediciones Doyma, 2012;9(20):1245-1250
8. Koury MJ et al. Abnormal erythropoiesis and the pathophysiology of chronic anemia. *Blood Review*. 2014
9. Shinsaku Imashuku Naoko Kudo Shigehiro Kaneda. Spontaneous resolution of macrocytic anemia: old disease revisited. *Journal of Blood Medicine* 2012;3 45–47.
10. Rauw J, Wells RA, Chesney RA, Reis M, Zhang L, Buckstein R. Validation of a scoring system to establish the probability of myelodysplastic syndrome in patients with unexplained cytopenias or macrocytosis. *Leuk Res*. 2011; 35(10):1335-1338.
11. Rodríguez E, Ferrel C, García F. Pernicious anemia. From past to present. *Autoimmun Rev* 2014 Apr-May;13(4-5):565-8

12. Babior BM, Bunn HF. Anemias megaloblásticas. En: Harrison, editor. Principios de Medicina Interna. Volumen 1. 17ª ed. 2014:798-805.
13. Hernández Nieto L, Hernández García MT, Pintado Cros T, Juncá Piera J, Vives Corrons JL, Martín Vega C. Enfermedades del sistema eritrocitario: anemias. Medicina Interna. Farreras, Rozman 19ª ed. Mosby-Doyma; 2013: 1646-1671
14. Klosinski D. Insuficiencia de la médula ósea. Rodak. Hematología. Fundamentos y Aplicaciones. 2ª ed., Editorial Panamericana 2013:245-253
15. Rodríguez L, Pérez-Hernández R, López-Almaráz A. Aproximación al diagnóstico de anemia. Can Ped, 2010; 25 (2): 1-7.
16. Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, et al. Markers of inflammation and mortality in a cohort of patients with alcohol dependence. Medicine (Baltimore) 2015;94(10):607611.
17. Smith C, Gasparetto M, Jordan, Pollyea DA, Vasiliou V. The effects of alcohol and aldehyde dehydrogenases on disorders of hematopoiesis. Adv Exp Med Biol, 2015;815:349-359
18. López L, Hasle H, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative Disorders in children. Chapter 10. Stabler S et al. Vitamin B12 deficiency. N. Engl J Med 2013; 368:149-160
19. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. Nutr Rev, 2013;71(2):110-117.
20. Rojas Hernández CM, O TH. Advances in mechanisms, diagnosis, and treatment of pernicious anemia Discov Med. 2015 Mar;19(104):159-68.
21. Sergey N. Fedosov, Alex Brito, Joshua W. Miller, Ralph Green and Lindsay H. Allen. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points Clin Chem Lab Med 2015; 1-14
22. Harrison. Principio de medicina interna. 16ª ed., México, D.F., Mcgraw-Hill Interamericana, 2005: 658-691

23. Vives-Corróns JL. Introducción al estudio de la anemia. Métodos generales de diagnóstico y tratamiento. En: Hematología Clínica, 4<sup>da</sup> ed., Ediciones Doyma, 2014:164-176.
24. Hernán-Vélez, A. Fundamentos de Medicina: Hematología. 6<sup>a</sup> ed., Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia, 2013: 4-20.
25. McKenzie, SB. Hematología clínica. México, D.F., Manual Moderno, 2014:3-27.
26. Krupp., MA. Diagnóstico clínico y tratamiento. 36<sup>a</sup> ed., México, D.F., El Manual Moderno, 2011: 505-506.
27. Pérez, JL. Hematología básica. 6<sup>a</sup> ed., Valencia, Editorial Cocuesa, 2012: 1661-1620.
28. Robert, WS; Clemente, F. Manual de hematología. 4<sup>a</sup> ed., México, D.F., Interamericana McGraw-Hill, 2012:67-70.
29. Carr, HS. Hematología pediátrica. 6<sup>a</sup> ed., México, D.F., Interamericana McGraw-Hill, 2013:234-240.
30. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis - an update. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014 Dec;28(6):1031- 42.
31. Couturier B. Vitamin B12 deficiency in the context of obesity surgery. Rev. Med. Brux. 2014, Sep;35(4):258-261
32. Stabler, S.P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. New England Journal of Medicine 2013; 368: 149–160.
33. Bilbao J. Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2011; 30: 67-75.
34. Anemia megaloblástica y otras causas de macrocitosis. En: Sans-Sabrafen J. Hematología clínica. 5<sup>a</sup> ed. Madrid, España: Elsevier;2012:163-86.
35. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM. 2009; 102(1):17-28.

36. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(41):5121-8.
37. Cattan D. Pernicious anemia: what are the actual diagnosis criteria?. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(4):543-4.
38. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on Vitamin B12 Deficiency. *Am Fam Physician.* 2011;83(12):1425-30.
39. Hernández J, Diaztagle J, Bolaño R. Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con anemia megaloblástica hospitalares de San José e Infantil Universitario de San José. *Repert.med.cir.*2014;23(1): 36-41
40. Oberley M, Yang D. Et al. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. *American J. Hematology* 2013. 88: 522-526.



XIII.2. Formulario de recolección de datos.

FACTORES DE RIESGO DE ANEMIA MACROCÍTICA EN PACIENTES ASISTIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS, DICIEMBRE, 2016-JUNIO, 2017.

Datos generales

1. Factores de riesgo

- Niveles bajo de vitamina B12  Niveles bajo de ácido fólico  Alcoholismo  
 Hepatopatía  Mixedema  Ictericia obstructiva  Hipotiroidismo  
 Neumopatía crónica  Tabaquismo crónico

Fármaco \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

2. Edad

- < 10 años  10-19 años  20-29 años  30-39 años  40-49 años  
 50-59 años  60 y más

3. Tipos de anemia macrocítica

- Anemias megaloblásticas (>90% de los casos)  
 Anemias no-megaloblásticas (<10% de los casos)

4. Sintomatología

- Fatiga  Aumento del ritmo cardíaco  Marcha descoordinada  
 Hormigueo  Entumecimiento  Debilidad  Diarrea,  Dolor en la lengua  Otras \_\_\_\_\_

5. índice eritrocitario

VCM

- < 80.0 fL  80.0-100. fL  > 100.0 fL

MCH

- < 27.0 pg  27.0-31.0 pg  > 31.0 pg

MCHM

- < 32.0 fL  32.0-36.0 fL  > 36.0 fL

6. Alimentos consumidos

- Carne roja  Frijoles  Espinaca  Arroz  Avena  
 Hígado  Leche  Huevos  Otros \_\_\_\_\_

### XIII.3. Presupuesto

Humanos			
Una médico			
Dos asesores			
Un estadígrafo			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio RD\$	Total RD\$
Papel bond 20 (8 ½ x 11)	3resma	160.00	480.00
Paper Graphics-gray 28 (8 ½ x 11)	1 resma	300.00	300.00
Lápices	2unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	2 unidades	10.00	20.00
Sacapuntas	2 unidades	10.00	20.00
Computador			
Impresora			
Proyector			
Cartucho HP	2 unidades	1500.00	3000.00
Calculadoras	1 unidad	150.00	150.00
Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
Económicos			
Papelería (copias)	1000 copias	2.00	2000.00
Encuadernación	8 informes	200.00	600.00
Combustible	10 galones	208.30	200.83
Imprevistos	1 médico	c/u	2083.00
Pago de tesis	10		1000.00
Tarjetas de llamada		13,000.00	13000.00
		60.00 c/u	600.00
<b>Total</b>		<b>RD\$ 23503.83</b>	

XIII.4. Evaluación

Sustentante:

*Dra. Denni Cosma Jumelles*  
Dra. Denni Cosma Jumelles

Asesores:

*[Signature]*  
Dr. César Augusto Matos Moronta  
Clínica

*[Signature]*  
Dra. Claridania Rodríguez Berroa  
Metodológica

Jurado:

*[Signature]* *[Signature]*  
*Dra. Esther Rivas Ferrer*

*[Signature]*  
*Dr. Rossy Melini*



Autoridades:

*[Signature]*  
Dr. Martín Manuel Salazar Simó  
Director General Residencias Médicas  
y Post-grado del MIDE

*[Signature]*  
Dr. Manuel Fernández Martínez  
Jefe de Enseñanza del HCFF.AA

*[Signature]*  
Dra. Heidy De Los Santos  
Coordinadora Residencia MFYO

*[Signature]*  
Dr. José Javier Asilís Záiter  
Decano de la Facultad Ciencias de la Salud  
(UNPHU)

Fecha presentación 4/8/17

Calificación: 97