

INSTITUTO IJE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA. HOSPITAL NACIONAL "ENRIQUE CABRERA"
Y PEDIATRICO "WILLIAM SOLER"

Estudio del ácido fólico y vitamina B-12 ***II — Patologías producidas por deficiencias de estas coenzimas***

Por los Dres.:

PORFIRIO HERNÁNDEZ, ANDRÉS CUÉ,
JULIO BFLTRÁN y KIM BOPHA

Hernández, P. et al. *Estudio del ácido fólico y la vitamina B-12 [I]-Patologías producidas por deficiencias de estas coenzimas.* Rev. Cul). Med. 12: 3, 1973.

Se realiza un trabajo en el que se estudian las variadas patologías originadas por el déficit de ácido fólico y vitamina B-12. Se destaca que la deficiencia de dichas coenzimas puede ser congénita y adquirida, siendo la primera, la forma que más ha contribuido al esclarecimiento de la fisiopatología de estas enfermedades, así como al mejor entendimiento de los mecanismos metabólicos de estas coenzimas.

En la primera parte de este trabajo, hemos tratado del metabolismo del ácido fólico y la vitamina B-12, insistiéndose en las vías seguidas por los distintos intermediarios que constituyen la familia de los folatos, las coenzimas metil y 5-desoxiadeno B-12, que representan las formas activas de la vitamina, y los sitios en que se produce la interacción de ambos metabolismos.

Todos estos conocimientos resultan indispensables para una mejor comprensión de las alteraciones que se producen en los estados carenciales de folatos y cobalaminas.

Patologías producidas por el déficit de ácido fólico o vitamina B-12.

Las deficiencias de ácido fólico o vitamina B-12 pueden ser congénitas o adquiridas, siendo estas últimas las que más frecuentemente encontramos en la práctica diaria. Las formas congénitas, aunque raras, han contribuido al esclarecimiento de la fisiopatología de estas enfermedades y a un mejor entendimiento

de los mecanismos metabólicos de dichas coenzimas.

A continuación, presentamos un resumen de los conocimientos actuales sobre los trastornos congénitos, para posteriormente exponer algunas consideraciones de importancia en las anemias megaloblásticas.

La clasificación de estas patologías se muestra en el Cuadro I.

Trastornos congénitos en el metabolismo de los folatos.

Malabsorción congénita de ácido fólico.

Existen pocos casos reportados en la literatura.^{1,2} En ellos la anemia megaloblástica se presentó desde edad temprana, acompañándose de trastornos neurológicos, tales como: retardo mental, ataxia y convulsiones. Uno de los casos reportados alcanzó la edad de 20 años.² Estos pacientes respondieron bien a la administración de grandes dosis de ácido fólico por vía bucal; sin embargo, cuando se

les administró pequeñas dosis parenterales también se produjo una buena respuesta, lo que confirmó un defecto aislado de la absorción de cantidades fisiológicas de dicho elemento.

La relación existente con el retardo mental no está aclarada, planteándose que un déficit acentuado de folatos durante la época en que el cerebro se encuentra en pleno crecimiento, pudiera ocasionar trastornos de su desarrollo.

Deficiencia de formiminotransferasa.

Los niños en los cuales se descubrió esta alteración no presentaban anemia. La disminución de esta enzima pudo ser demostrada, tanto en el hígado como en el hemolizado de los hematíes.

Los hallazgos característicos estaban dados por niveles normales de B-12 en el suero con elevación de los folatos. Después de una sobrecarga con histidina se presentaba aumento de la excreción del FIGLU.³

Deficiencia de ciclohidrolasa.

Se manifiesta por un retardo mental que se acompaña de elevación de los niveles séricos de los folatos, pero sin que se produzca aumento de la excreción del FIGLU.

Se pudieron comprobar cantidades bajas de esta enzima, que intercambia el N¹⁰ formil FH₃ con el N⁵N¹⁰ metil FH₄, tanto en el hígado como en los hematíes.³

Deficiencia de ácido fólico reductasa.

Se ha informado en un caso que asociaba anemia megaloblástica y pancitopenia. El ácido fólico, tanto por vía parenteral como bucal no era capaz de corregir las alteraciones que sí se modificaban con la administración de ácido fólico. La actividad de la ácido fólico-reductasa en el hígado se encontró muy disminuida.³⁰

Trastornos congénitos en el metabolismo de la vitamina B-12.

Deficiencia de factor intrínseco.

Se conoce también como anemia perniciosa congénita o infantil. Se caracteriza por su incidencia familiar, la presencia de secreción gástrica con una mucosa normal y la ausencia de FI. No se han encontrado anticuerpos para el FI ni contra las células parietales. No presenta tampoco asociación con endocrinopatías.^{4,6}

Se consideran estos pacientes como homocigotos para un gen recesivo que impide la secreción del FI por una mucosa normal.^{47*}

Malabsorción selectiva para la vitamina B - 12 (síndrome de Imerslund Grasbeck).

Aparece por lo general en la infancia, es de naturaleza familiar y se presenta como una anemia megaloblástica severa asociada con proteinuria y frecuentemente con alteraciones histológicas renales.⁴⁷

Deficiencia de 5-desoxiadenosil-B-12.¹⁰

Bajo el nombre de aciduria metilmalónica se reportó inicialmente un déficit hereditario de metil-malonicoenzima A mutasa, lo cual era la causa de la acidemia y aciduria acompañante.

Clinicamente se reconoce por ser rápidamente fatal y acompañarse de retardo físico y mental, hipotonía muscular, vómitos y cetoacidosis severa. Con posterioridad se observó que algunos casos similares eran capaces de responder a la terapéutica con vitamina B-12, por lo que se han planteado dos tipos de acideimia inetilmalónica hereditaria; una rápidamente mortal y provocada por disminución de la metil-malonil CoA mutasa y la otra que responde favorablemente a la B-12, debida al déficit congénito de 5-desoxiadenosil-B-12 la cual es la coenzima necesaria para el paso del ácido metilmalónico al ácido succínico.

Deficiencia de metil-B-12.¹⁴

Se ha descrito el caso de un niño que presentaba anemia megaloblástica, retardo mental, crisis epilépticas y

dilatación de los ventrículos cerebrales. Se encontró niveles muy bajos de metiltransferasa por lo que se planteó la posibilidad de un déficit de metil-B-12, ya que esta es la coenzima necesaria para la actividad de dicha enzima.

Deficiencias asociadas de 5-dosoxiadenosil v metil-B-12.^{17,18}

Se observó en un niño que tenía anemia megaloblástica con gran toma del estado general¹, hipoalbuminemia, melena y crisis convulsivas. Las cifras plasmáticas de homocisteína eran altas, mientras las de metionina estaban bajas y presentaban además una excreción aumentada de ácido metilmalónico urinario. Se comprobó la existencia de un déficit para los dos tipos de coenzimas B-12, lo cual para poder ser explicado debe ser en base de una alteración de alguno de los precursores comunes, siendo lo más lógico plantear la disminución o ausencia de una de las reduetas que llevan la B-12a a B-12s.

Posteriormente se reportó un caso muy parecido desde el punto de vista de los hallazgos bioquímicos, pero esta vez acompañado de anemia megaloblástica.

Deficiencia de transcobalamina II.

Se ha estudiado en niños que, aunque nacidos normales, pocas semanas después presentaban trastornos del crecimiento y anemia megaloblástica severa. Estos casos a pesar de unos niveles normales de B-12 sérica, tenían una capacidad de transporte muy baja, no pudiéndose demostrar la existencia de transcobalamina II.

La remisión clinicohematológica se obtuvo con grandes dosis de B-12 intramuscular reapareciendo los síntomas cada vez que se suspendía el tratamiento. Cuando se unió suero fresco de estos niños con vitamina B-12, se pudo demostrar que en ausencia de la T-II, la vitamina B-12 se une a otras proteínas que funcionan como transportes secundarios, y a las cuales normalmente presentan poca afinidad por la vitamina.

Anemias megaloblásticas adquiridas.

En un diagnóstico debemos considerar en primer lugar los caracteres comunes a los déficits de ácido fólico y vitamina B-12, y posteriormente los diferenciales. Entre los primeros se recogen una serie de síntomas generales que pueden ser producidos por cualquier tipo de anemia: astenia, anorexia, disnea, palpitaciones, etc. A todo lo cual puede sumarse la presencia de una lengua depapilada, síntomas gastrointestinales, ictero, hepatoesplenomegalia y raramente esplenomegalia.

Los hallazgos hematológicos están representados en la sangre periférica por anemia macrocítica con macrovalocitos, generalmente una leucopenia con granulocitos polisegmentados (pleocariocitos) y trombopenia con algunas plaquetas gigantes. En la médula encontraremos el hierro (coloración de azul de Prusia) intensamente positivo, integridad megacariopoyética constituida por megacariocitos con núcleos en rosario y citoplasmas deshilaclados, el sistema granulopoyético íntegro, destacándose en él los metainielocitos y stabs gigantes, y como elemento distintivo fundamental observaremos la gran hiperplasia megaloblástica de la serie eritropoyética.

Como podemos apreciar, no es posible distinguir por el simple estudio morfológico cuál es el déficit causante de la anemia.

Otros hallazgos que resultan comunes, son el hierro sérico elevado con disminución de la capacidad latente y aumento del porcentaje de saturación; además existe hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta, aumento del estercobilinógeno fecal, del FIGLU en orina,¹¹ de la deshidrogenasa láctica del suero en su fracción I¹⁴ y de la anhidrasa carbónica eritrocitaria en su fracción B,¹⁵ así como la disminución de los folatos en los hematíes.

CUADRO I

Acido fólico	Vitamina B-12
Trastornos congénitos	
Malabsorción selectiva de ácido fólico. Déficits de: Formiminotransferasa Ciclohídroxilasa Acido folicorreductasa	Malabsorción selectiva de vitamina B-12. Déficits de: Factor intrínseco 5 desoxiadenosil y metil B-12 Metil B-12 5 desoxiadenosil y metil B-12 Transcobalamina II
Trastornos adquiridos	
Dieta defectuosa	
Dieta pobre en hígado y vegetales	Dieta pobre en proteínas animales
Absorción defectuosa	
Síndrome de malabsorción Síndrome del asa ciega	Anemia perniciosa Gastrectomía Síndrome de malabsorción Síndrome del asa ciega Infección por <i>dyphillobothrium</i>
Aumento de las necesidades	
Embarazo Anemias hemolíticas Neoplasias	Embarazo Hipertiroidismo Neoplasias
Utilización defectuosa	
Antagonistas del ácido fólico Drogas anticonvulsivantes Hepatopatías Anticonceptivos bucales	Derivados o análogos de la vitamina B-12. Acido paraminosalicílico Colchicina Neomicina Etanol

**CUADRO II. CARACTERES DIFERENCIALES DE LAS ANEMIAS
MEGALOBLASTICAS POR DEFICIT DE VITAMINA B-12 O ACIDO
FOLICO.**

CUADRO II

Hallazgos Clínicos y de Laboratorio	Déficits	
	Vitamina B-12	Acido fólico
Trastornos Neurológicos	+	-
B-12 Sérico $\mu\mu^6/ml$	<100	>100
Folato sérico $\mu\mu^6/ml$	5-21	<4
Acido-Meti'malónico Aumentado en orina	+	-

En el Cuadro II pueden ser observados los caracteres diferenciales.

En el caso de la anemia perniciosa, a dichos hallazgos se suman:⁴¹⁶ la ana. clorhidria histaminorresistente, ausencia del FI, gastritis atrófica, endocrino- patías asociadas, anticuerpos contra el FI y la célula parietal y ausencia de absorción de la vitamina B-12 radioactiva, lo que se modifica al administrar, se conjuntamente con el FI (Prueba de Schilling).

Fisiopatología de las anemias megaloblásticas.^{13,17}

Tanto la carencia de ácido fólico como de vitamina B-12, al perturbar la síntesis del DNA, afecta a todas las células en proliferación, fundamentalmente a aquellas de crecimiento rápido como son las de la médula ósea y el tracto digestivo. La similitud en las lesiones celulares ocasionadas por tina cantidad subnormal de estos factores, se atribuye a su acción sobre lugares análogos y a las interrelaciones existentes entre ambos, como hemos expuesto al tratar de su metabolismo.

La médula ósea se caracteriza por la eritropoyesis megaloblástica y la hiper. celularidad. El defecto fundamental se atribuye a una disminución de la actividad

mitótica, secundaria a la dificultad que presentan las células en alcanzar la cantidad necesaria del DNA durante la fase S del ciclo celular, para que les permita la replicación y división celular. Esto lleva a una alteración del ciclo con prolongación de la fase S y en la médula se acumulan células que esperan por su mitosis, pues tienen una cantidad de DNA mayor que cualquier célula normal del organismo, aunque menor que la indispensable para alean, zar su división. Durante esta prolongada fase de espera, la cromatina adquiere la característica de la serie megaloblástica.

A diferencia de los trastornos en la síntesis del DNA, el RNA se encuentra normal o aumentado, y por tanto la síntesis de la hemoglobina continúa normalmente. Así mientras la capacidad de las células para reduplicarse está alterada, interrumpiéndose la maduración nuclear, ellas retienen las funciones citoplasmáticas especializadas como es la habilidad para sintetizar hemoglobina. Esto da lugar a células de gran tamaño que muestran un evidente asincronismo nucleocitoplasmático, ya que mientras el citoplasma se presenta con los caracteres de una célula ya madura, ello contrasta con un núcleo de aspecto joven.

Además de estos cambios morfológicos, existen evidencias de trastornos en la maduración con aumento en la médula del número de células inmaduras. A pesar de la intensa hiperplasia eritropoyética que se produce al quedar detenidos la mayor parte de los eritroblastos durante alguno de los ciclos celulares en que intervienen y el gran aumento en el recambio del HEM, la producción medular es mucho menor de lo normal¹, ya que las células megaloblásticas acumuladas se destruyen dentro de la propia médula, acentuándose el mecanismo de la eritropoyesis inefectiva, resultando esta hemólisis intramedular la explicación para la hiperbilirrubinemia, aumento del estercobilinógeno y fracción tempranamente marcada de la bilirrubina.

Los pocos eritroblastos que alcanzan la madurez necesaria para su sobrevivencia en la sangre periférica, son en su mayor parte de gran volumen y forma oval, teniendo en general una vida media acortada, lo que se encuentra probablemente relacionado con los defectos acarreados por el déficit de las coenzimas.

Las alteraciones en la síntesis del DNA afectan también la maduración de los megacariocitos y granulocitos, y junto a la leucopenia y trombopenia periféricas encontramos la normalidad o hiperplasia de los sistemas correspondientes como expresión de una leucopoyesis y trombocitopoyesis inefectivas.¹⁸

Como ya expusimos, todas las células proliferantes requieren del ácido fólico y la vitamina B-12, por tanto, la deficiencia de estos factores producen manifestaciones generalizadas que contribuyen a perfilar el cuadro clínico. Así se adquieren anomalías morfológicas por las células epiteliales de la boca, estómago, vagina y vejiga, siendo sus cambios citológicos análogos a los medulares, es decir, células gigantes con atipias en

su cromatina. Es a estos cambios que se atribuyen las alteraciones gastrointestinales características de estas anemias. *Trastornos inmunológicos en la anemia perniciosa.*

Los estudios iniciales sobre este aspecto surgieron de la observación siguiente: cuando la anemia perniciosa era tratada con la administración por vía bucal del FI porcino, se alcanzaba inicialmente una remisión parcial que no se mantenía con posterioridad a pesar de la continuación del mismo tratamiento. Se comprobó que ello era debido al desarrollo de anticuerpos contra el FI.

En los pacientes con esta anemia se observa una asociación frecuente con otras enfermedades, fundamentalmente del tiroides y de las glándulas suprarrenales, las que actualmente son catalogadas como de naturaleza autoinmune; ello ha llevado a plantear, que también la anemia perniciosa sea considerada dentro de la patología producida por la autoinmunidad.¹⁹

Hoy se encuentra plenamente establecida la presencia de anticuerpos en esta anemia.^{19,20} Estos pueden ser de dos tipos: contra la célula parietal y contra el factor intrínseco. El primero reacciona contra la célula parietal de la mucosa gástrica, observándose no sólo en la anemia perniciosa sino en otros procesos autoinmunes.^{21,23} Este tipo de anticuerpo es específico de órgano, aunque no de especie, pues el mismo es capaz de reaccionar con la mucosa gástrica de varios animales, pero no con otras células del ser humano que no sean las parietales. Pertenece a las Ig G, aunque se ha discutido la posibilidad de la existencia de algunos pertenecientes a las Ig A. Estos anticuerpos se detectan principalmente en el suero, aunque ocasionalmente pueden hallarse en el jugo gástrico.

El anticuerpo contra el FI puede ser de dos variedades: el denominado tipo I o bloqueador, llamado así porque si se añade al FI antes que la vitamina B-12, bloquea la fijación de la vitamina a dicho factor; y el tipo II o precipitante, el cual es capaz de combinarse con el FI lo mismo antes, que después de su unión a la vitamina B-12, con lo que se impide la absorción de la misma. Su nombre lo toma del hecho de que las diferentes sustancias al reaccionar entre sí forman un precipitado. Estas varié, datles son: Ig G y pueden encontrarse, tanto en el suero como en el jugo gástrico de pacientes con anemia perniciosa. También han sido encontrados en la saliva, donde se ha comprobado su naturaleza Ig A.²⁴

El hallazgo de estos anticuerpos en el suero es un elemento bastante seguro para el diagnóstico de esta patología. Los anticuerpos bloqueadores pueden hallarse solos, no así los precipitantes que i'aramente se encuentran en ausencia de aquellos.

La presencia o ausencia de ellos no guarda relación con las manifestaciones ni con la gravedad de la enfermedad, no conociéndose realmente las causas ni las consecuencias de su presencia. Ellos más bien que la causa, pudieran ser el resultado de una alteración del estómago con liberación de proteínas gástricas dentro de la circulación, incluyendo el FI, lo cual pudiera originar secundariamente la producción de anticuerpos específicos.⁵

Sustancias que interfieren con el metabolismo del ácido fólico y la vitamina B-12.

Entre las múltiples causas de anemia megaloblástica tenemos un grupo de ellas que han incrementado su incidencia en relación con el aumento de las drogas que interfieren en el organismo humano con el metabolismo de los folatos y las cobalaminas.

Atendiendo a su mecanismo de acción pueden ser considerados varios grupos.²³

Antagonistas del ácido fólico.

Aquí encontramos drogas como el metotrexate, citostático de amplia utilización en la leucemia aguda, la dirimetamina (daraprin) de gran utilidad en la toxoplasmosis, el trianterene (dirre. nium), un diurético retenedor de K que se comporta como antagonista de la aldosterona y la pentamidina utilizada en el tratamiento del Pneumocystis Carinii. Estos productos poseen una estructura química muy parecida a la del ácido fólico, lo que les permite actuar como antagonistas del mismo, fijando la dihidrofolico-reductasa; ello impide el paso del dihidrofolato a tetrahidrofolato y sus derivados imprescindibles en la formación del DNA, provocando detención en el ciclo evolutivo y la división celular, fenómeno más evidente en los tejidos de crecimiento rápido. Estos medicamentos pueden provocar efectos secundarios a nivel hepático, tales como fibrosis y cirrosis.²⁶

En los casos de toxicidad por el metotrexate, la utilización del ácido fólico se comporta como un antídoto que en algunos casos impide la lesión de las células normales, pero no de las tumorales. Esto puede hacer sospechar que la célula enferma no utiliza adecuadamente el fólico en su metabolismo, tal como sucede en el paludismo y la toxoplasmosis.²⁷

Sustancias que provocan trastornos en la absorción o utilización de los folatos.

Las sustancias fundamentales que constituyen este grupo son: las drogas anticonvulsivantes,²⁸ (barbitúricos, difenilhidantoína, primidona) los contraceptivos bucales,²⁹ la cicloserina, el etanol y algunos aminoácidos presentes en los alimentos.²⁵

En la actualidad se considera que los medicamentos antieconvulsivantes interfieren el mecanismo de absorción de los folatos, planteándose que mediante la acción de estas drogas se provoca la inhibición de la conjugasa intestinal, proceso que impide la transformación de poliglutamatos de los alimentos en monoglutamatos absorbibles.

A favor de este criterio está el hecho de la respuesta positiva que se obtiene con la administración bucal de ácido fólico a pesar de que se mantenga el medicamento. Un mecanismo semejante se observa en el caso de los contraceptivos bucales, aunque en esto, al igual que en la cicloserina y el etanol, el fundamento por el que actúan no está completamente aclarado. El etanol, además de la dificultad que provoca en la absorción de los folatos, se considera que también interfiere la utilización de los mismos, planteándose la inhibición de la formihetraliidrofolicosintetasa.³⁰

Con referencia a los aminoácidos de la dieta, conocemos que la serina, glicina, metionina y homocisteína, participan en el metabolismo de los folatos, y los dos últimos, actúan en el sitio de interacción de los folatos y la metil B-12, interviniendo indirectamente en la síntesis del DNA. El déficit de vitamina B-12, al interferir la formación de metionina a expensas de la homocisteína, disminuye sus niveles, los que se normalizan mediante el tratamiento adecuado. Se conoce también que la metionina empeora las anemias megaloblásticas por carencia de vitamina B-12, quizás agravando el paso de homocisteína a metionina, debido a un mecanismo de retroalimentación; sin embargo, la administración de homocisteína favorece la acción de la vitamina B-12 en las deficiencias de esta vitamina.

Como puede apreciarse, en una u otra forma, la variación de la cantidad de estos aminoácidos afecta las distintas vías en que ellos intervienen en el ciclo del ácido fólico.²⁰

Productos que interfieren en el metabolismo de la vitamina B-12.

Este grupo puede ser dividido en dos variedades:

Sustancias análogas o derivadas de la B-12.

Pueden producir una competencia con la vitamina, bien ocupando su lugar en la proteína de transporte, impidiendo su utilización por los tejidos, o bien bloqueando la formación de las coenzimas B-12.

Sustancias que se oponen a la absorción de la vitamina B-12.

Entre ellas se encuentran: el ácido paraminosalicílico (PAS),³¹ colchicina,³² neomicina³³ y etanol,³⁴ sumando este último además su acción sobre el metabolismo de los folatos.

Tratamiento de las anemias megaloblásticas.

Nos limitaremos a exponer sólo el manejo de aquellas producidas por la carencia adquirida de los factores que resultan objeto de este trabajo. La conducta terapéutica depende del cuadro clínico inicial e implica medidas específicas e inespecíficas.

Dentro de las medidas de carácter general o inespecíficas, debemos incluir una dieta bien equilibrada y mantener los principios de una asistencia óptima en todos los sentidos.

También debemos considerar las transfusiones,^{35,37} ya que las mismas deben limitarse a aquellas situaciones en que la anemia resulta un riesgo para la vida del paciente (Hb inferior a 5 g%) o pacientes de edad avanzada y con signos de insuficiencia cardiaca, coronaria, o bien con una infección grave intercurrente. Fuera de estas condiciones, la posibilidad de una respuesta rápida al iniciarse el tratamiento específico, hace innecesario someter al paciente a los riesgos y molestias de la transfusión. Cuando ésta se encuentra indicada se recomienda administrarla lentamente con el paciente semisentado, variando su volumen de 200-500 ml, y vigilando continuamente la presencia de signos de

insuficiencia cardiaca. En general preferimos utilizar transfusiones de glóbulos y cantidades no mayores de la citada.

Si el paciente se encuentra en insuficiencia cardiaca se aconseja extraer un volumen de su propia sangre anémica que se sustituye por uno igual de glóbulos rojos. Estos pacientes no requieren, en la mayoría de los casos, sufrir un recambio sanguíneo que lleve su cifra de Hb a lo normal, sino solamente la cantidad necesaria para producir en él una mejoría evidente; si ésta se logra con una sola transfusión, no hay por qué administrar sangre adicional. Además se ha recomendado el uso de cardiotónicos y de diuréticos de acción rápida y potente, tales como el ácido etacrínico y la furosamida.

En algunos casos se ha planteado la exsanguineotransfusión³⁸ como una forma de evitar la sobrecarga circulatoria en los pacientes muy anémicos; sin embargo, un método más rápido, menos riesgoso, y que ha dado excelentes resultados en la administración de la transfusión de glóbulos, es añadir dentro del frasco de sangre, uno de los diuréticos antes mencionados.³ Estas anemias se acompañan generalmente de trombope-
nia, que responden rápidamente al tratamiento específico; sin embargo, en casos de hemorragias importantes por este motivo, se indican los concentrados o plasmas ricos en plaquetas. En presencia de procesos infecciosos debe utilizarse el antibiótico adecuado.

Las medidas específicas dependerán del factor en falta.

Déficit de vitamina B-12.

En el paciente portador del mismo, una vez establecido el diagnóstico, la conducta correcta consiste en la administración de la vitamina.

Insistimos, dado su uso generalizado, que el extracto hepático no debe tener cabida en la actualidad en la terapéutica de estas anemias.

Las dosis diarias de B-12 han variado de 30 a 1 000 mcg,¹⁸ sin embargo consideramos que las dosis bajas resultan insuficientes para mantener una concentración de vitamina B-12 sérica normal y de reponer los depósitos vacíos, aunque sean capaces de producir una respuesta hematológica. Como la vitamina administrada en dosis de 100 mcg se retiene en más de un 50%,³ estimamos la misma como una dosis óptima.

En la anemia perniciosa el esquema que seguimos es la administración de 100 mcg I.M. en ausencia de lesiones neurológicas, que administramos en días alternos durante 3 semanas; después continuamos con igual dosis, 2 veces por semana hasta obtener una remisión completa, dando una dosis semejante por mes, como mantenimiento durante el resto de la vida.

Ante la presencia de manifestaciones neurológicas, administramos dosis mayores en un intento de obtener la recuperación del sistema nervioso. La dosis de ataque consistirá en 200 mcg I.M. en días alternos durante 3 semanas; posteriormente se administrará dos veces por semana durante 6 meses, y luego semanal hasta completar el año de tratamiento. Como mantenimiento se visará igual dosis por mes durante toda la vida del paciente.

De acuerdo a las hipótesis de la intervención de mecanismos autoinmunes, en esta anemia se han utilizado los esteroides,^{37,39} que, aunque son capaces de producir una buena respuesta hematológica debido a que con ellos se obtiene de nuevo la secreción del FI, aumentando la

absorción de la B-12¹⁰ y mejorando la histología gástrica,⁴⁰ al suspenderse su administración, disminuye nuevamente la secreción del FI. Existen algunos trabajos que reportan una caída del título de anticuerpos anti-FI con el uso de los esferoides, mientras que otros no hallan que se produzca variación alguna.^{3,40*42} Generalmente estas drogas no tienen indicación en la terapéutica común de esta patología.

Cuando las anemias megaloblásticas son debidas -a déficits nutricionales, serán tratadas con una dieta equilibrada y B-12, la que se retirará una vez alcanzados los niveles hematológicos deseados, siempre que se garantice el mantenimiento de la dieta.

En aquellas en que el factor principal es de orden quirúrgico como son los divertículos o asas ciegas, la cura permanente puede obtenerse mediante la cirugía. Si la carencia de vitamina B-12 es secundaria a una gastrectomía, ésta deberá ser manejada igual que la anemia perniciosa, así como también lo serán los procesos crónicos o recidivantes que causan esta deficiencia. Por supuesto, en las infecciones por el *Diphyllobothrium latum* la cura del parásito evitará el tratamiento sostenido.¹³

Déficit de ácido fólico.

Los pacientes con esta carencia responden rápidamente a la administración bucal del ácido fólico, aun en presencia de trastornos del intestino delgado. Las pequeñas dosis diarias del orden de 100-200 mcg resultan efectivas, por lo que una cantidad de 1-5 mg al día es más que suficiente aun en los sujetos con una absorción defectuosa.¹³

La respuesta, como expusimos, es rápida; y la administración debe mantenerse por 2 ó 3 semanas después de lograda la recuperación, a fin de reponer los depósitos. Debe hacerse un mantenimiento con el

ácido fólico. Sólo en aquellos casos en que la causa persiste, como son las anemias hemolíticas crónicas

o los trastornos crónicos, recidivantes o por resección quirúrgica del intestino delgado.¹⁷

Las anemias megaloblásticas asociadas con drogas anticonvulsivantes responden rápidamente a dicho fármaco. El ácido fólico no presenta ventajas sobre él, salvo en el caso de las manifestaciones secundarias al uso de los antagonistas del ácido fólico, para los que sí constituye el antídoto específico.¹¹

Tratamiento con hierro.

En las anemias que hemos detallado, la ferroterapia sólo está indicada ante la ausencia de hierro en la tinción medular o la persistencia de la anemia con aparición de microcitosis e hipocromía progresiva después de 8 a 10 semanas de administración correcta de ácido fólico o vitamina B-12.

Normalmente en las anemias megaloblásticas, el hierro sérico se encuentra elevado, descendiendo después de iniciada la terapéutica específica, no volviendo a alcanzar sus cifras normales hasta que hayan transcurrido de 4 a 6 semanas; por ende, durante este período no se encuentra justificado el suministro de hierro por el solo hecho de la caída de sus valores séricos.

Finalmente recordamos la existencia de algunas eventualidades en las cuales se encuentra justificado el uso simultáneo de varios de los medicamentos específicos. Entre ellas encontramos:

—Aquellos pacientes, a los que por su estado de gravedad es preciso iniciarles la terapéutica, a pesar de no conocer cuál es el elemento causante de la anemia. En estos casos, si es posible, deben tomarse muestras para determinaciones de hierro sérico, ácido fólico y vitamina B-12 antes de comenzar el tratamiento.

—Enfermos en que hayan evidencias de déficits múltiples.

SUMMARY

Hernández, I*, et al. *Study on folie acid und vitamin B₁₂. Pathologies provoked by deficiencias of these coenzymes.* Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

It is presented a work in which the diverse pathologies originated by the folic-acid and vitamin B₁₂ deficiency are studied. Emphasis is made on that the deficiency of such coenzymes can be congenital or acquired, of which the first one is the form that most has contributed to the clearing of the fisiopatiology of these diseases, as well as to a better understanding of the metabolic mechanisms of these coenzymes.

RESUME

Hernández, I*, et al. *Etude de l'acide folique et la vitamine B₁₂. Pathologies produites par deficiences de ces coenzymes.* Rev. Cub. Med. 12: 3, 1973.

Dans ce travail on étudie les diverses pathologies produites par le déficit d'acide folique et de vitamine B-12. La déficience de ces coenzymes peut être congénitale et acquise, étant la première, celle qui a contribué le plus au éclaircissement de la physiopathologie de ces maladies, ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes métaboliques de ces coenzymes.

PE3KME

Mnap3c Kao K. M., h jip. Bojii>mne *po3i;e* BiiTamHha C apa ópoHxiájiBHoia acTMe. Rev. Cub. Med. 12: 2, 1973.

OiracHbaioTCfl xapaKTepiicTtiKH ji bu pase hhh típonxfara>Hoü acTMH, Tarace i<aK npaHHHH B03M0>iH0r0 3O3HiiKH0BeHi'iH ee. Orae^aroTCfl pa3JiiraHue jieKapcTBa h MeTojw, npinvieHHeiviHe b npouecce KpH30B aeran 11 yKa3UBaeTCH Ha 3\$\$eK- TiiBeHocTb noica3aHHH úojitmmc 503 BHTaiffilma C ^epe3 per, ^ito cRH3HBaeT- CH C JierKHM BBe^eHHeM, OTJímHOII TOJépaHTHOCTB-O U OTCyTCTBieM TOKCOT- HOCTII yKa3aHHoro BHTaMHHa.

BIBLIOGRAFIA

1. —Luhby, A. L.; Eugle, F. J.; Roth, E.; Cooperman, J. M.: Relapsing megaloblastic anemia in an infant due to a specific defect in gastrointestinal absorption of folic acid. *Am. J. Dis Child.* 102: 482, 1961.
2. Luzz Kowsky, P.: Congenital malabsorption of folate. *Am. Journ of Med.* 48: 580, 1970.
3. —Chanarin, I.: *The megaloblastic Anemias.* 1 ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford and Edinburgh, 1969.
- 3a—Gajdos, A.: *Biochimie de l'acide folique.* Press M Jica'e. 79: 2181, 1971.
4. —Sullivan, L. II.: Vitamin B₁₂ metabolism and megaloblastic anemia *Seminars in Hematology.* 7: 6, 1970.
5. Herbert, V.; Streiff, B.; Sullivan, I.: Nutritional factors in vitamin B₁₂ absorption, autoimmunity and childhood pernicious anemia; relation of intrinsic factor to blood group substance. *Medicine.* 43: 679, 1964.
6. —Me Inlyre, O. R.; Sullivan, L. W.; Jeffries G. Silver R. H.: Pernicious anemia in childhood. *New York J. Med.* 272: 981, 1965.
7. Gajdos, A.: *Biochimie de la vitamine B₁₂.* Press. Medicale. 79: 1849, 1971.
8. Mahoney, M. J.; Llosteinberg, L. E.: Inherited defects of B₁₂ metabolism. *Am Journ. of Med.* 48: 584, 1970.
9. Rosemberg, L. E.; Lilljequist, A.; CH lisa, Y. E.: Methylmalonic aciduria. An inborn error leading to megaloblastic anemia and intermittent hyperglycinemia. *New York, J. Med.* 278: 1319, 1978.
10. Lindblad, B.; Lindblad, B. S.; Clin, P.; Svanberg, I.; Zetterstrom, R.: Methylmalonic aciduria. A disorder associated with acidosis, hyperglycinemia and hyperlactatemia. *Acta Paediat. Scand.* 57: 417, 1968.
11. —Levy, H. L.; Mudd, S. H.; Schulman, J. I.; Dreyfus, P. M.; Abeles R. H.: A derangement in B₁₂ metabolism associated with homocystinemia, cystathioninemia, homomethioninemia and methylmalonic aciduria. *Am. J. Med.* 48: 390, 1970.

12. —Neinum, P. E.; Hukami, N.; Canelos, J.; Aizeron, J.: Neonatal megaloblastic anemia due to transcobalamin II deficiency. *Blood*, 36: 857, 1970.
13. —Jirman, J. W.: *Principles of Hematology*. 1 ed. 186 p. The Macmillan Co., New York, 1966.
14. —Winston, R. M.; Warburton, F. G. Scott, A.: Enzymatic diagnosis of megaloblastic anemia. *Brit. Journ. Hemat.* 19: 587, 1970.
15. —Iburru-Oropeza, S.; Rtiiz Jleyes, G.; Alvar Jorin; Ramirez Zorrilla, M. J.; Mendoza López, M.; Garría García, O.: variations des isozymes d'alanine aminotransférase carbonique érythrocytaire dans l'érythropoïèse mégaloblastique consécutive à la thérapie anti-convulsive. *Europ. d'Études clin. et Biol.* 25: 765, 1970.
16. Wintrobe, M. M.: *Hematología clínica*, 3a. edición en español. 87 p. Ed. Revolucionaria. 1968.
17. —Jundt, J. H.: Anemias megaloblásticas. En Cecil-Loeb. *Tratado de Medicina Interna*. Tomo II p. p. 1039 Edición Revolucionaria 1968.
18. Sullivan, L. H.: *Differential diagnosis and management of the patients with megaloblastic anemia*. *Am. Journ. of Med.* 48: 609, 1970.
19. —Irvine, W.: Immunologic aspects of pernicious anemia. *New Engl. J. Med.* 273: 432, 1965.
20. —Irvine, J.F.: Gastric antibodies studied by fluorescence microscopy. *Quart. J. Med.* 48: 427, 1963.
21. Hall, Ch. A.: Mecanismos autoinmunes y tubo digestivo. *Clin. Med. de Norteamérica*. (ed. en español) 10: 1285, 1968.
22. —Doniach, D.; Roitt, I. M.; Taylor, K. B.: Autoimmune phenomena in pernicious anemia. *Brit. Med. J.* 1: 1374, 1963.
23. Irvine, W. Davies, S. H.; Delamore, I. T.; Williams, A. W.: Immunological relationship between pernicious anemia and thyroid disease. *Brit. Med. J.* 2: 454, 1962.
24. —Carrick, R.; Herbert, V.: Intrinsic factor antibody in saliva in patients with pernicious anemia. *Lancet*. 1: 80, 1967.
25. —Waxman, S.; Corcino, J. J.; Herbert, V.: Drugs, toxins and dietary amino-acids affecting Vitamin B12 or folic acid absorption or utilization. *Am. Journ. of Med.* 48: 599, 1970.
26. —Jersch, E. M.; Wong, V. G.; Henderson, E. M.; Young, V. G.; Henderson, E. S.; Freireich, E. J.: Hepatotoxic effects of methotrexate. *Cancer*. 19: 600, 1966.
27. —Giles, C. L.; Jacobs, L.; Mellon, M. L.: Experimental use of folic acid in treatment of toxoplasmosis with pyrimethamine. *Arch. Ophthalmol.* 72: 82, 1964.
28. —Rands, R. H.: Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. *Brain*. 91: 197, 1968.
29. —Shejania, A. M.; Hernachy, G.; Bornes, J. H.: Oral contraceptives and serum folic acid levels. *Lancet*. 1: 1376, 1968.
30. Bertino, J. R.; Wurd, J.; Sartorelli, A. C.; Silber, R.: Effect of ethanol on folic acid metabolism. *J. Clin. Invest.* 44: 1028, 1965.
31. —Heinivaara, O.; Palva, Siurala, M.; Pelkonen, R.: Selectivity of the PAS-induced malabsorption of vitamin B12. *Ann. Med. Fenniae*. 53: 75, 1964.
32. —Tebb, D.; Chodos, R. H.; Mulvihill, C. Q.; Faloon, W. W.: Mechanism of vitamin B12 malabsorption in patients receiving colchicine. *New Engl. J. Med.* 279: 845, 1968.
33. —Jacobson, E. D.; Chodos, R. H.; Faloon, W. W.: An experimental malabsorption syndrome induced by neomycin. *Am. J. Med.* 28: 524, 1960.
34. Lindenbaum, J.; Lieber, C. S.: Alcohol-induced malabsorption of vitamin B12 in man. *Nature*, 224: 806, 1969.
35. —Frenkel, E. P.: Anemia perniciosa. En *Terapéutica*. Conn. H. F. p. 242, 1965.
36. —Lawrence, Ch.: Anemia perniciosa. En *Terapéutica*. Conn. H. F. p. 248, 1967.
37. —Brck, W. S.: Anemia perniciosa. En *Terapéutica*. Conn. H. F. p. 283. Salvat S.A. Barcelona, 1969.
38. —Fullerton, T. T.; Turner, A. G.: Exchange transfusion in treatment of severe anemia in pregnancy. *Lancet* 1: 75, 1962.
39. —Doig, A.; Girdwood, R. Finthie, J.; Knox, J.: Response of megaloblastic anemia to prednisone. *Lancet*. 2: 966, 1957.
40. Ardernan, S.; Chanarin, I.: Steroids and Addisonian pernicious anemia. *New Engl. J. Med.* 283: 1352, 1965.
41. —Jeffries, G.: Recovery of gastric mucosal structure and function in pernicious anemia during prednisone therapy. *Gastroenterology*. 48: 371, 1965.
42. —Schivartz, M.: Antibody to intrinsic factor. *Scand. J. Clin. & Lab. Invest.* 19: 19, (suppl. 95), 1967.