



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ANEMIA PERNICIOSA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

IRMA YOLOXOCHITL ROJAS GUTIÉRREZ.

TUTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ.

ASESORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoy que termino una etapa importante de mi vida agradezco a dos personas fundamentales, que fueron el pilar para este logro, mis padres **Irma Gutiérrez García** y **Abundio Rojas Mendoza**, que estuvieron conmigo en este largo recorrido para llegar a donde estoy y a quienes debo este triunfo profesional. Les doy las gracias por el apoyo incondicional y la confianza que han depositado en mí, por todo su trabajo y dedicación para darme una formación académica y sobre todo humanista y espiritual. De ellos es este triunfo y para ellos es todo mi agradecimiento.

Dedico este trabajo a mi esposo **Miguel Angel Huera Tepec**, quien ha depositado toda su fe y esperanza en mí, y que ha estado en todos los momentos difíciles de mi vida para ofrecerme su mano y ayudarme a levantar, gracias.

A un Angelito que ha nacido en la última etapa de mi carrera. Él es lo mejor que me ha pasado, y ha venido a este mundo para darme el último empujón para terminar este trabajo.

A toda mi familia por todo su apoyo y sus consejos, a todos mis amigos y compañeros que juntos vivimos esta gran aventura; a todos los profesores por compartir con todos nosotros sus conocimientos, y por supuesto a la máxima casa de estudios la UNAM, por dejarme formar parte de esta gran familia, y por culminar mis estudios en su Facultad de Odontología.

A todas estas personas tan valiosas, que han formado parte de mi vida GRACIAS.

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>OBJETIVO</b> .....	7
<b>1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b> .....	8
<b>2. GENERALIDADES</b>	
2.1 Hemoglobina.....	15
2.2 Eritrocitos.....	17
2.2.1 Membrana celular del eritrocito.....	19
2.2.2 Fragilidad eritrocitaria.....	19
2.2.3 Función del bazo.....	20
2.2.4 Eritropoyetina.....	21
2.2.5 Eritropoyesis.....	21
<b>3. ANEMIA</b>	
3.1 Definición.....	23
3.2 Clasificación.....	24
3.3 Epidemiología.....	24
3.4 Manifestaciones clínicas de la anemia.....	25
3.5 Diagnóstico.....	25

<b>4. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA PERNICIOSA</b>	
4.1 Definición.....	27
4.2 Consideraciones fisiológicas.....	29
4.2.1 Metabolismo de la vitamina B <sub>12</sub> .....	29
4.2.2 Metabolismo de la vitamina B <sub>9</sub> .....	32
4.3 Etiología de las anemias megaloblásticas.....	34
4.4 Manifestaciones clínicas de la anemia perniciosa....	39
4.5 Diagnóstico.....	44
4.6 Tratamiento.....	47
4.7 Manifestaciones clínicas en cavidad oral.....	50
4.8 Manejo odontológico.....	51
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>55</b>

## INTRODUCCIÓN

México es un país con grandes contrastes, donde prevalece la heterogeneidad económica, social y cultural de su población; pocas veces nos detenemos a pensar que son estas marcadas diferencias las que repercuten en la nutrición y por lo tanto en la salud general de nuestra sociedad. En la población de escasos recursos, podemos observar enfermedades secundarias a algún grado de desnutrición, como lo es el síndrome anémico.

Cuando se habla de desnutrición, no solo se refiere a la escasa o nula ingesta de alimentos, sino también a alteraciones como la obesidad, ya que si bien en esta última hay suficiente ingesta de alimentos, en ocasiones no existen los requerimientos mínimos necesarios, para mantener un equilibrio en la salud.

La nutrición y la dieta influyen en la integridad de la cavidad oral; pueden contribuir a la progresión de las enfermedades orales, manifestándose en los tejidos blandos de la cavidad oral, se pueden observar datos clínicos primarios, que nos permiten hacer un diagnóstico de presunción de la existencia de enfermedades sistémicas, que muchas veces el propio paciente desconoce.

En la práctica odontológica del último año de la carrera, nos enfrentamos a un sector de población vulnerable, debido a sus bajos ingresos económicos; permitiéndome dar cuenta, de las carencias nutricionales que éstos pacientes presentaban. Los pacientes de escasos recursos que atendí, padecían algún grado de desnutrición, según los datos obtenidos de sus expedientes clínicos realizados; muchos de ellos ignoraban o no prestaban la importancia suficiente a las repercusiones que podrían padecer, al no ingerir los nutrientes necesarios.

En nuestro país, la desnutrición sigue siendo un importante problema de salud pública; dentro de los principales factores, están las anemias carenciales, siendo la anemia ferropénica la de mayor prevalencia, seguida por la anemia megalobástica; que aunque es muy rara en América latina no deja de ser una enfermedad importante.

En este trabajo se describirá la anemia megaloblástica o perniciosa; porque es de vital importancia que tengamos una actualización sobre este padecimiento, ya que si bien es raro encontrar casos en nuestro país, el número de casos va en aumento en los últimos años.

El diagnóstico de la anemia perniciosa, debe de ser precoz, porque la clínica neurológica suele ser irreversible en casos tardíos de su detección.

Es nuestra obligación, como profesionales de la salud detectar oportunamente, los primeros síntomas de anemias carenciales que pudieran padecer nuestros pacientes. Las repercusiones clínicas en cavidad oral de las anemias son muy características, afectando los tejidos blandos y principalmente la lengua.

Cuando encontramos un paciente con estas características tenemos que hacer un diagnóstico correcto para así dar un tratamiento y remitir al paciente al especialista correspondiente.

## **OBJETIVO**

Hacer una actualización bibliográfica sobre anemia perniciosa, para que los futuros cirujanos dentistas, tengamos información sobre esta enfermedad. Muchos de los datos clínicos de las anemias megalobásticas, se manifiestan en tejidos blandos de la cavidad oral, por lo que es importante saber interpretarlos; para identificarlos y brindar un correcto tratamiento odontológico, así como también saber remitir al especialista correspondiente si existiera alguna sospecha de esta enfermedad, para que reciba un tratamiento adecuado.



## 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1849 Thomas Addison describió la entidad que ahora conocemos como anemia perniciosa. En una reunión de la London South Sociedad Médica, Thomas Addison presentó y describió un síndrome caracterizado por palidez, debilidad y una disminución gradual de la salud que culminó en la muerte. Este informe es considerado como la primera descripción clínica de la anemia perniciosa, que se le consideraba en ese momento como una "anemia idiopática". Una forma de anemia que resultaba particularmente mortal, y por eso se llamó anemia perniciosa.<sup>1,2</sup>

Addison originalmente había intentado vincular la anemia perniciosa con el deterioro suprarrenal y, posteriormente, en su monografía sobre la enfermedad suprarrenal quería volver a definir la anemia perniciosa.

Addison estaba muy impresionado al observar que en su estudio; donde práctico autopsias a once pacientes, tres padecían anemia idiopática; de los cuáles demostró que padecían enfermedad bilateral suprarrenal: el primero tenía destrucción maligna suprarrenal, el segundo la atrofia y la hipertrofia de las glándulas suprarrenales", pensó esta relación es lo suficientemente importante como para grabarlo en cursiva en su documento de 1849".

Para 1855 había descrito varios casos de la enfermedad que lleva su nombre (enfermedad de Addison), una insuficiencia suprarrenal. En sus publicaciones Addison, ya era consciente de las diferencias de ambas enfermedades, particularmente en lo que respecta a la coloración de la piel en una y otra.<sup>1,2</sup>

*“Al examinar los cuerpos de estos pacientes (con anemia perniciosa) después de la muerte no he podido descubrir cualquier lesión orgánica que pueda ser correcta o razonable como una causa adecuada de tan graves consecuencias.”*

No se hace mención de las glándulas suprarrenales. Quizás, entonces, es seguro asumir que en 1855 (tal vez sobre la base de los estudios de autopsia de casos adicionales) Addison cree que la enfermedad adrenal parecía menos probable como una causa de anemia idiopática de lo que había descrito en 1849.<sup>1,2</sup>

## **OTRAS OBSERVACIONES CLÍNICAS**

La asociación entre la anemia perniciosa y las lesiones de la médula espinal fue descrita por Lichtheim (1887) y una relación completa fue publicada por Russell et al (1900), quien acuñó el término “degeneración” combinada subaguda de la médula espinal; a pesar de que no estaban convencidos de su relación con la anemia perniciosa. Arthur Hurst en el Hospital Guy de Londres, confirmó la asociación de la neuropatía con anemia perniciosa y se añade, también, la asociación de la pérdida de ácido clorhídrico en el jugo gástrico (Hurst & Bell, 1922). Cabot (1908) encontró que el entumecimiento y hormigueo de las extremidades estaban presentes en casi todos los 1.200 pacientes estudiados y de los cuales 10% presentaba ataxia. William Hunter (1901) tomó nota de la prevalencia de dolor en la lengua en la anemia perniciosa, que estuvo presente en el 40% de las series de Cabot.<sup>3</sup>

## **INCURSIÓN DEL HÍGADO COMO TRATAMIENTO**

Muchos se preguntaron si la anemia perniciosa fue el resultado de alguna inadecuación de la dieta; los suplementos alimenticios fueron utilizados con limitado éxito.

George H. Whipple (1878-1976) estudió la tasa de regeneración de hemoglobina en perros que previamente volvió anémicos por sangría, y alimento con diferentes dietas; a partir de entonces se compararon alimentos para comprobar su eficacia en la restauración del nivel de hemoglobina. El hígado fue el más eficaz.<sup>3,4</sup>

Cuando estos perros estaban bajo una dieta estricta basada en pan rico en vitaminas y leche, la anemia se corregía entre cuatro y siete semanas pero si se le agregaba hígado crudo a la dieta, el tiempo se podía acortar a dos semanas. Mientras que en animales con dietas de pan con vitaminas y leche, sólo se producían 3 gramos de nueva hemoglobina, en animales alimentados con hígado crudo la cantidad de ésta aumentaba hasta 20 o 30 veces. También observó que el riñón, la carne cruda e incluso la adición de chabacanos a la dieta, podían aumentar la producción de hemoglobina de 16 a 30 veces.<sup>3,4</sup>

Nadie había observado la importancia de la dieta que Whipple había sugerido en pacientes con anemia perniciosa.<sup>4</sup>

Richard George Minot (1885 -1950), al igual que Whipple, se interesó en el papel de la dieta en relación con la anemia, sobre todo para la anemia perniciosa. Murphy y Minot comenzaron a trabajar sobre este tema a partir de 1926. En ese año publicaron un trabajo titulado Observations on patients with pernicious anemia partaking a special diet. A clinical aspect. (Las observaciones de los pacientes con anemia perniciosa participando de una dieta especial. Un aspecto clínico).

Pasó mucho tiempo en tomar la historia dietética y quedó impresionado por la frecuencia con que los pacientes se limitaron a una dieta restringida de carne. Él aconsejó a los pacientes para incluir la carne y el hígado en la dieta y, en algunos pacientes, la mejora fue inminente. Minot empleó un método de recuento de reticulocitos elaborado por James Homer Wright (1869 -1938) que sirvió para evaluar las respuestas de la sangre; persuadió a un colega, William Murphy, a unirse a él. En 1923, se inició un régimen que incluía 100 - 240 g de hígado y 120 g de riñones, las verduras de hoja verde, frutas, huevos y leche tomada diaria. Algunos pacientes presentaron una mejoría clínica y aumentó el número de reticulocitos, seguido por el aumento en el

recuento de los eritrocitos y los niveles de hemoglobina. Les tomó 2 años para el tratamiento de 45 pacientes que pudieron tolerar la dieta y todos estos respondieron favorablemente (Minot y Murphy, 1926).

El 4 de mayo de 1924, Minot y Murphy presentaron sus resultados ante la Association of American Physicians en Boston Massachusetts

En 1934, el Instituto Karolinska de Estocolmo, decidió otorgarles a Whipple, Minot y Murphy el Premio Nobel de Medicina y Fisiología; convirtiéndose en los primeros norteamericanos en recibir este reconocimiento en medicina. Les salvaron la vida a sus pacientes y señalaron el camino a seguir para futuras investigaciones.<sup>3, 4</sup>

Pronto, los concentrados de hígado fueron desarrollados y eran administrados por vía oral y, posteriormente, por inyección, y los pacientes son rescatados de una dieta de hígado que, en efecto, era difícil de aceptar.

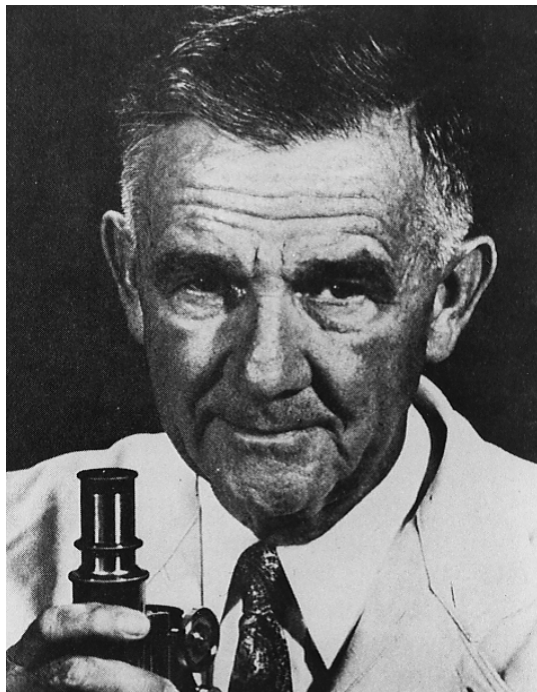


Fig. 1 George Whipple (1878-1976).<sup>4</sup>

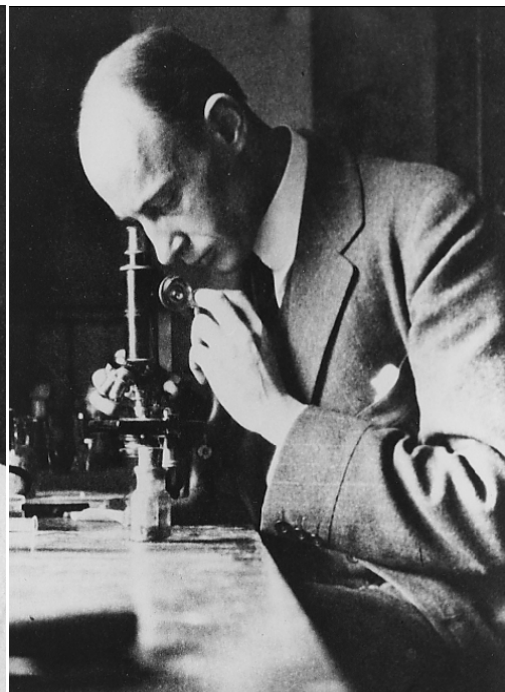


Fig. 2 George R. Minot (1885-1950).<sup>4</sup>

## **AISLAMIENTO DEL FACTOR ANTIANÉMICO**

En 1948, por medio de estudios de difracción de rayos X, se descubrió que el "factor antianémico o hepático" correspondía a una estructura de forma cristalina que fue llamada vitamina B12.

La estructura de este compuesto cristalino de color rojo se estudió por la naturaleza de sus productos de degradación. Pronto se hizo evidente que había un átomo de cobalto en el centro de la estructura.

Dicho descubrimiento se realizó simultáneamente por E. Smith y LFJ Parker de los laboratorios Glaxo en Inglaterra y por E. Richers y Karl Folker de los laboratorios Merck en los Estados Unidos de América.<sup>3</sup>

## **EL ESTÓMAGO**

En el siglo XIX, se sabía del ácido presente en el jugo gástrico; sin embargo en pacientes con anemia perniciosa estaba ausente (Castle 1980). Hurst (1924) mostró la ausencia de ácido en el jugo gástrico en pacientes con anemia perniciosa y que precedió al desarrollo de la anemia por años. Levine y Ladd (1921) no encontraron ácido clorhídrico en el jugo gástrico del 99% de 150 pacientes con anemia perniciosa.

La atrofia de la mucosa gástrica en la anemia perniciosa en especímenes post-mortem; examinados al microscopio fue reportado por Samuel Fenwick en el Hospital de Londres (Fenwick, 1870). También encontró digestión deficiente de clara de huevo por un extracto de la mucosa gástrica en anemia perniciosa, en contraste con un extracto de un estómago normal.<sup>3,4</sup>

Faber y Bloch (1900) inyectaron formalina en el abdomen o en el estómago inmediatamente después de la muerte y obtuvo la primera imagen fiable microscópica de la atrofia gástrica que implicaba dos tercios proximales del estómago.

La era moderna en el estudio del cáncer gástrico e intestinal la morfología se inició con el uso de un sistema de tubo flexible para biopsia por Wood et al (1949) en Australia

La atrofia gástrica se acompaña de niveles séricos elevados de la hormona, gastrina (McGuigan y Trudeau, 1970), que es secretada por células G en el antro gástrico y el duodeno.

Un ensayo del factor intrínseco humano fue descrito Ardeman Chanarin (1963) y Abeles et al (1963). El jugo gástrico contiene dos proteínas de unión que pueden unirse a CBL. Uno es factor intrínseco y el otro es el R-ligadora, presente en todos los fluidos corporales y que no parece tener un papel fisiológico conocido.<sup>3</sup>

## **FACTOR INTRÍNSECO**

William Castle experimentó en pacientes con anemia perniciosa no tratados; consistió en dos períodos consecutivos de 10 días o más durante el cual todos los días hizo un recuento de reticulocitos. Durante el primer período de 10 días, el paciente con anemia perniciosa recibió 200 g de carne de res magra muscular (Bistec) cada día. No hubo respuesta de reticulocitos. Durante el segundo período, el contenido del estómago de un hombre sano, se recuperó 1 hora después de la ingestión de 300 g de carne.<sup>3</sup>

El contenido gástrico fue incubado durante unas pocas horas hasta licuarlo y a continuación, dada al paciente con anemia perniciosa a través de un tubo. Esto se lo hizo diario. En el día 6 hubo un aumento de reticulocitos alcanzando un pico en el día 10, seguido por un aumento en el recuento de glóbulos rojos. La respuesta fue similar al obtenido con grandes cantidades de hígado oral.

Estudios de control mostraron que 150 ml de jugo gástrico normal de pacientes no tratados con anemia perniciosa; no producen una respuesta de reticulocitos (Castle et al, 1930). Castle concluyó que una reacción se lleva a cabo entre un factor intrínseco desconocido en el jugo gástrico y un factor extrínseco desconocido en el músculo de carne.<sup>3</sup>

Estudios de Hoedemaeker et al (1964) en Holanda, con cortes congelados de estómago humano se incubaron con [57Co]-Cbl demostrando que si era producido, el factor intrínseco en la célula parietal gástrica. La unión de Cbl a la célula parietal fue suprimida en la primera incubación de la sección con anticuerpos séricos que contienen a FI.

El sitio de absorción de la Cbl, en el hombre es el íleon distal (McIntyre et al, 1956; Booth y Mollin, 1957). Para comprobar la malabsorción de la cobalamina se utiliza la prueba de excreción urinaria descrita por Schilling en 1953.<sup>3</sup>

## 2. GENERALIDADES

### HEMOGLOBINA

La molécula de la hemoglobina está formada por cuatro subunidades, cada una de las cuales contiene un grupo hem unido a un polipéptido. El grupo hem es un derivado porfirínico que contiene un radical de hierro ( $\text{Fe}^{2+}$ ).<sup>5, 6</sup>

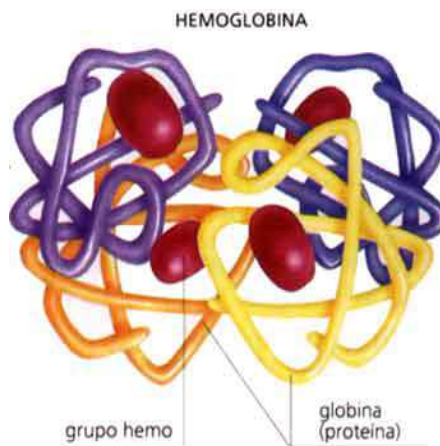


Figura 3 Molécula de hemoglobina.<sup>7</sup>

En los pulmones donde la presión del oxígeno es alta, cada molécula de hemoglobina se combina con cuatro moléculas de  $\text{O}_2$  (una molécula de oxígeno para cada  $\text{Fe}^{2+}$  de la hemoglobina), formándose la oxihemoglobina. Esta combinación es reversible y el oxígeno transportado por la hemoglobina es cedido a los tejidos donde la presión de  $\text{O}_2$  es baja.

La combinación de la hemoglobina con el  $\text{CO}_2$  normalmente producido en los tejidos también es reversible y constituye la carbaminohemoglobina. Pero la mayor parte de  $\text{CO}_2$  es transportada de los tejidos a los pulmones disuelta en el plasma.<sup>5, 6</sup>

El monóxido de carbono tiene mayor afinidad por la porción hem de la hemoglobina en comparación con el oxígeno.



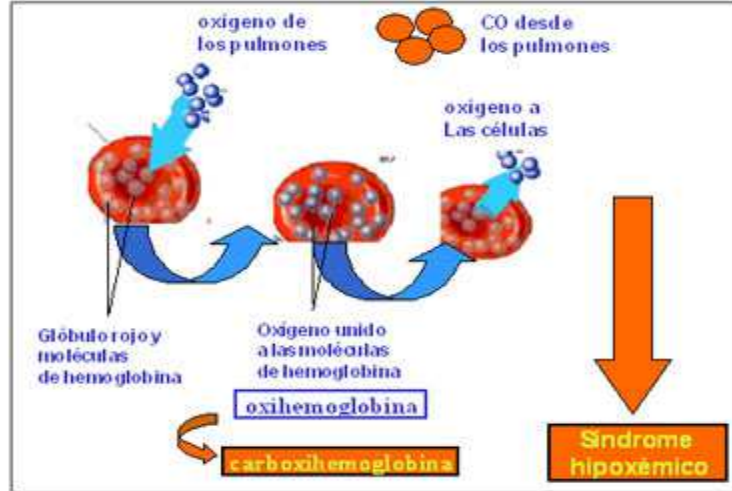


Figura 4 Ciclo de conversión de oxihemoglobina y carboxihemoglobina.<sup>8</sup>

La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno está modificada por tres factores intracelulares: hidrogeniones, dióxido de carbono y 2,3-difosfoglicerato (2,3DPG).

El 2,3DPG es un importante regulador de la función de la hemoglobina. Una molécula de 2,3DPG se une a una cadena  $\beta$  de la desoxihemoglobina, disminuyendo así su afinidad por el oxígeno. Se ha observado situaciones de hipoxia con cifras elevadas de 2,3DPG. La disminución resultante en la afinidad por el oxígeno favorece la liberación del mismo.<sup>9</sup>

A causas de variaciones en las cadenas de polipeptídicas se distinguen varios tipos de hemoglobina, de los cuales tres se consideran normales: las hemoglobinas A1, A2 y F.

La hemoglobina A1 (Hb A1) representa el 97% y la hemoglobina A2 (Hb A2), el 2% de la hemoglobina del adulto normal. El tercer tipo de hemoglobina normal es característico del feto, siendo conocido como hemoglobina fetal o F (Hb F).<sup>5, 10</sup>

## ERITROCITOS

Los eritrocitos (glóbulos rojos) constituyen el tipo más común de células hemáticas. Existen más de cinco millones de eritrocitos por milímetro cúbico de sangre. Los eritrocitos transportan la hemoglobina en la sangre circulante.

El eritrocito humano tiene forma de disco bicóncavo, y es producido en la médula ósea. En los mamíferos pierden su núcleo antes de llegar a la circulación. En ciertas enfermedades, pueden observarse eritrocitos con formas alteradas. Generalmente su diámetro se mide en películas sanguíneas. En la sangre normal, el diámetro del eritrocito tiene un valor medio de  $7.2\mu\text{m}$  y el mismo no varía más de  $0.5\mu\text{m}$ .<sup>5,6,10</sup>

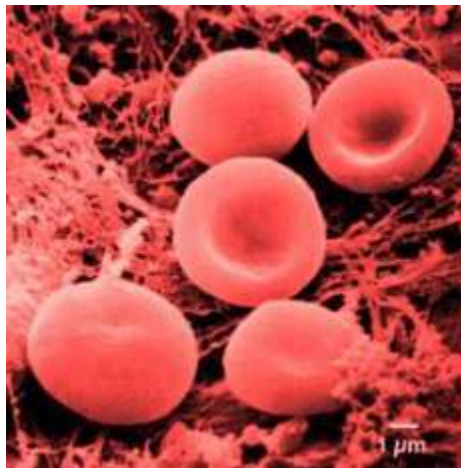


Figura 5 Eritrocitos humanos.<sup>11</sup>

Un eritrocito menor a  $6\mu\text{m}$  de diámetro se denomina microcito, mientras que un eritrocito más grande que lo normal (entre  $9\mu\text{m}$  y  $12\mu$  de diámetro) se le llama macrocito.

Los factores que determinan y conservan la forma tan característica del eritrocito son los constituyentes moleculares particulares de su membrana celular y la constitución del complejo coloidal con el que está lleno.<sup>5, 10</sup>

Alrededor del 66% del contenido del eritrocito es agua y aproximadamente un 33% es la proteína hemoglobina. Junto con la hemoglobina, también se encuentra en la célula una pequeña cantidad de otras proteínas, varias enzimas y lípidos.<sup>6</sup>

Existen cerca de  $3 \times 10^{13}$  eritrocitos y alrededor de 900g de hemoglobina en la sangre circulante de un varón adulto.

Los eritrocitos deben de ser capaces de tomar y ceder su oxígeno y bióxido de carbono muy rápidamente. Para facilitar esto, su superficie está aumentada por su forma bicóncava, la cual le brinda un área de 20 a 30% mayor que la de una esfera que contenga la misma cantidad de hemoglobina. Esta forma particular reduce la distancia en que deben difundirse los gases sanguíneos.<sup>12</sup>

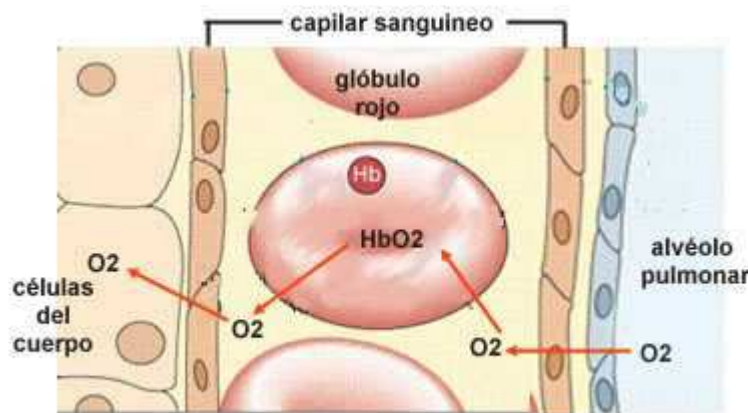


Figura 6 Absorción y distribución del O<sub>2</sub> en los tejidos.<sup>13</sup>

## **MEMBRANA CELULAR DEL ERITROCITO**

La membrana plasmática del eritrocito, es una bicapa lipídica típica compuesta por cerca de 50% de proteínas, 40% lípidos y 10% de carbohidratos. Estos componentes le confieren ductilidad y elasticidad de modo que los glóbulos rojos pueden experimentar la deformación requerida para atravesar redes de vasos que posean una luz pequeña.

Los defectos de los componentes del citoesqueleto de los eritrocitos dan como resultado diversos trastornos caracterizados por células de forma anormal. Los eritrocitos afectados son más frágiles y transportan menos oxígeno que los eritrocitos normales; el bazo destruye de manera preferencial a estos eritrocitos dando como resultado anemia.<sup>6, 12</sup>

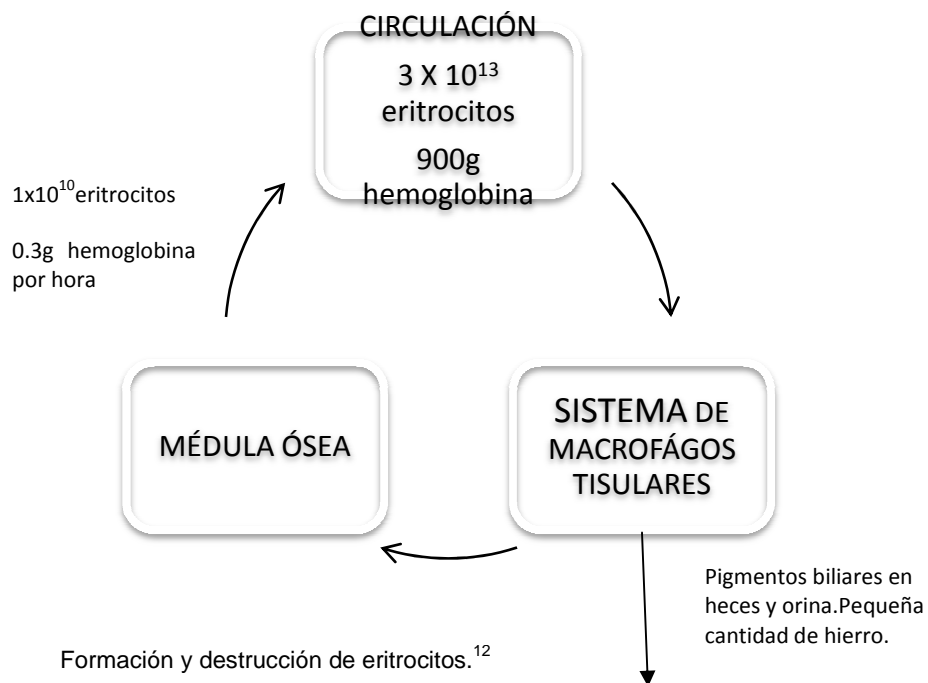
## **FRAGILIDAD ERITOCITARIA**

Al igual que otras células, los eritrocitos se encogen en soluciones con una presión osmótica mayor a la normal del plasma. En soluciones con una presión osmótica menor se hinchan, se vuelven esféricos en lugar de discoides y finalmente pierden su hemoglobina (hemólisis). La hemoglobina de los eritrocitos destruidos se disuelve en el plasma y lo colorea de rojo.

Los eritrocitos también pueden destruirse con fármacos e infecciones.<sup>12</sup>

## FUNCIÓN DEL BAZO

El bazo es un importante filtro sanguíneo que elimina los esferocitos y otros eritrocitos anormales. También contiene muchas plaquetas y desempeña un papel fundamental en el sistema inmunitario. Los eritrocitos anormales se eliminan si no son tan flexibles como los normales y, por consiguiente, son incapaces de pasar por las hendiduras entre las células endoteliales que recubren los senos esplénicos.<sup>12</sup>



## **ERITROPOYETINA**

Cuando los tejidos sufren hipoxia, los riñones aumentan la producción de la hormona eritropoyetina, que estimulan la producción de eritrocitos para cubrir las necesidades de oxígeno de los tejidos. Por el contrario, cuando hay aumento del volumen de eritrocitos por alguna transfusión, la actividad eritropoyética disminuye. Estos mecanismos se regulan por la acción de la eritropoyetina; una glucoproteína que contiene 165 aminoácidos y cuatro cadenas de oligosacáridos.

La función de la eritropoyetina es aumentar el número de células madre sensibles a eritropoyetina contenidas en la médula ósea, que se convierten en precursoras de eritrocitos y luego en eritrocitos.<sup>12</sup>

Se desactiva en el hígado, y esta hormona tiene una vida media aproximada de 5 horas en la circulación.

En los adultos, cerca del 85% de la eritropoyetina proviene de los riñones y 15% en el hígado. Estos dos órganos contienen ARNm para la eritropoyetina.

## **ERITROPOYESIS**

Este proceso genera  $2.5 \times 10^{11}$  eritrocitos cada día. Con el objeto de producir este número de células, surgen a partir de las CFU-S dos tipos de células progenitoras unipotenciales. Estas son las unidades formadoras de brotes eritroides (BFU-E) y las unidades formadoras de colonias de eritrocitos (CFU-E).<sup>5,9,10</sup>

Si la concentración de eritrocitos es baja debido a la hipoxia en los tejidos, el riñón producirá una concentración elevada de hormona eritropoyetina, la cual en presencia de IL-3 y de factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), induce a las BFU-E para que se diferencien en unidades formadoras de colonias de eritrocitos (BFU-E).<sup>9,12</sup>

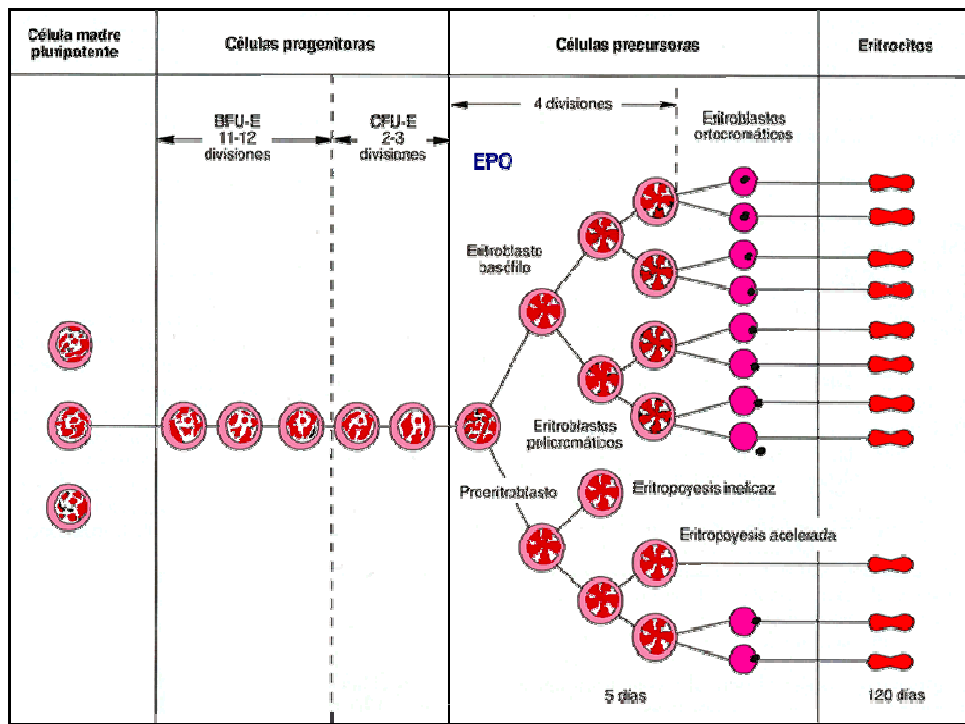


Figura 7 Esquema de la maduración de los eritrocitos. Eritropoyesis.<sup>14</sup>

### 3. ANEMIA

De acuerdo a diferentes autores podemos definir a la anemia como la disminución por debajo de los límites normales de los hematíes circulantes en sangre.

Para diagnosticar correctamente la anemia además de la historia clínica es necesario tomar en cuenta diferentes factores como: edad, sexo y situación geográfica, ya que varía la presión atmosférica del oxígeno según la altitud de cada zona geográfica.

En los varones adultos sanos y sin carencia nutricional, residentes en la ciudad de México, a 2.240m de altura sobre el nivel del mar, en 96% de los casos es de 15 a 19g (9.31 a 11.9 mmol/l).<sup>15</sup>

Para las personas que viven a nivel del mar la OMS ha propuesto los siguientes límites inferiores normales, en g de hemoglobina/100ml de sangre:

Niños 6 meses-6 años de edad	11
Niños 6 años-14 años de edad	12
Varones adultos	13
Mujeres adultas	12
Mujeres embarazadas	11

Para los residentes de la ciudad de México, a una altura de 2.240m del nivel del mar, se han encontrado los siguientes límites mínimos de normalidad de hemoglobina en g/100ml de sangre.<sup>15</sup>

Niños menores de 4 años de edad	12
Niños de + 4 años	12.5
Varones adultos	15
Mujeres adultas	13.5
Mujeres embarazadas	12.5



## **CLASIFICACIÓN**

En la actualidad existen diferentes clasificaciones. Algunas basadas en alteraciones en la morfología de los hematíes (anemia normocítica, macrocítica y microcítica); el grado de hemoglobinización, reflejado en el color de los hematíes (normócromica e hipocrómica), y otras características especiales, como la forma.<sup>15</sup>

Para clasificarla de una manera más simple y clara, se basa en los mecanismos subyacentes.

- Hemorragias.
- Destrucción aumentada/anemias hemolíticas.
- Producción alterada de hematíes.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La anemia es una de las patologías más frecuentes en la práctica clínica. Un estudio de la OMS indica que hasta un 35% de las mujeres y un 20% de los hombres pueden padecer anemia y el 50% de estos casos son de causa ferropénica. Las anemias de causa carencial constituyen un problema de salud pública en los países subdesarrollados. Los niños y mujeres tienen el mayor riesgo de presentar este síndrome.<sup>15</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Cuando los tejidos sufren hipoxia, los riñones aumentan la producción de la hormona eritropoyetina, que estimulan la producción de eritrocitos para cubrir las necesidades de oxígeno de los tejidos. Si el aporte de oxígeno es insuficiente encontramos las siguientes manifestaciones clínicas:<sup>15</sup>

- Palidez.
- Debilidad.
- Malestar general.
- Cansancio.
- Disnea.
- Uñas frágiles pierden su convexidad; asumen forma de cuchara cóncava.
- Degeneración grasa en hígado, miocardio y riñón.
- Insuficiencia cardiaca, angina de pecho.
- La hipoxia en sistema nervioso produce: cefalalgia, visión nublada y desvanecimiento.

## **DIAGNÓSTICO**

Para su diagnóstico se utilizan los valores de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto) y el recuento de glóbulos rojos (Gr).<sup>15</sup>

<b>Valores hematológicos normales</b>		
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
Hemoglobina (g/dL)	13-17	12-15
Hematocrito (%)	42-52	36-46
Eritrocitos (millones/mL)	4,5-5,8	4-5
VCM (fL)	80-100	
HCM(pg)	27-33	
CHCM(%)	33,4-35,5	
RDW	12-14	

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; RDW: rango de distribución del tamaño de eritrocitos

*Hematócrito (Hto):* Expresa el porcentaje de eritrocitos que hay en un volumen de sangre completa. Los valores que consideramos normales varían con el sexo y la edad.

*Hemoglobina (Hb):* Es el principal componente de los eritrocitos. Su función es ser el transportador de oxígeno y de CO<sub>2</sub>. Este parámetro es más importante que el número total de eritrocitos, ya que la capacidad de la sangre para combinarse con el oxígeno es directamente proporcional a la concentración de Hb.

*Volumen corpuscular medio (VCM):* Expresa el volumen que ocupa un solo eritrocito en  $\mu\text{m}$ .

El VCM nos permitirá clasificar a las anemias en tres grupos: anemias microcíticas, normocíticas y macrocíticas según que el VCM sea bajo (< 81 fL), normal (81- 98 fL) o alto (> 99 fL). Este parámetro nos permite orientar el estudio a causas determinadas.<sup>15</sup>

## 4. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA PERNICIOSA

Las anemias megaloblásticas son padecimientos causados por una alteración en la síntesis de ADN; se caracterizan por anomalías morfológicas en los hematíes. Las células más afectadas son aquellas que poseen un metabolismo rápido, como lo son los precursores hemapoyéticos y las células epiteliales digestivas. La división celular nuclear es lenta pero en el desarrollo citoplasmático progresa normalmente, por lo que las células megaloblásticas tienden a ser grandes con un incremento en la proporción de ARN y ADN. Las células eritroides megaloblásticas tienden a ser destruidas en la médula ósea en proporciones excesivas, anomalía denominada *eritropoyesis ineficaz*.<sup>9,16,17,18,19</sup>

El término megaloblástica fue empleado por primera vez por Elrich en 1880 lo usó para describir a los eritroblastos observados en esta enfermedad.

La mayor parte de las anemias megaloblásticas se deben a una deficiencia de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), ácido fólico (vitamina B<sub>9</sub>) o ambas.

Causas de anemia megaloblástica por déficit de folatos	18
Dieta insuficiente (causa más frecuente)	
Etilismo crónico y cirrosis hepática	
Aumento de las necesidades	
Embarazo, prematuridad, lactancia	
Síndromes hemolíticos crónicos	
Procesos inflamatorios crónicos y neoplasias	
Hipertiroidismo	
Psoriasis (tratamiento con metotrexato)	
Malabsorción intestinal	
Congénita	
Por fármacos	
Difenilhidantoína y barbitúricos	
Anticonceptivos orales	
Sulfasalacina, colestiramina, etc.	
Inducida por etanol	
Alteraciones de la mucosa intestinal	
Esprúe tropical y no tropical	
Enfermedad de Crohn	
Resección quirúrgica	
Fármacos antagonistas del ácido fólico	
Metotrexato	
Pirimetamina	
Trimetoprim	
Pentamidina	
Triamterena	
Trastornos congénitos del metabolismo de los folatos	

## Causas de anemia megaloblástica por déficit de cobalamina

### Déficit dietético (raro)

Vegetarianismo estricto en los recién nacidos de madres con déficit de cobalamina

### Déficit de factor intrínseco

Anemia perniciosa  
 Gastrectomía (total o parcial)  
 Ingesta de productos cáusticos  
 Defecto funcional de factor intrínseco  
 Alteración de la susceptibilidad al medio ácido  
 Pérdida de afinidad por el receptor intestinal

### Malabsorción intestinal

Insuficiencia de la actividad proteásica pancreática  
 Pancreatitis crónica  
 Síndrome de Zollinger-Ellison  
 Competencia por la cobalamina  
 Infestación por *Diphyllobothrium latum*, *Ankilostoma duodenale*

### Alteración de la mucosa ileal (receptores del factor intrínseco)

Adquiridas  
 Resecciones quirúrgicas o derivaciones  
 Enfermedad de Crohn  
 Esprue (tropical y no tropical)  
 Tuberculosis  
 Linfoma  
 Inducida por medicamentos  
 Zidovudina, neomicina, colchicina, paraaminosalicílico, metotrexato, azatioprina, fluorouracilo, difenilhidantoína  
 Anticonceptivos orales

### Congénita

Síndrome de Immerslund-Grasbeck

### Hemodiálisis

### Pérdidas urinarias (insuficiencia cardíaca congestiva)

### Aumento de las necesidades

Embarazo  
 Hipertiroidismo

## CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

### METABOLISMO DE LA VITAMINA B<sub>12</sub>

#### ABSORCIÓN

La vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina se obtiene a partir de los alimentos de origen animal, en especial del hígado, la carne y el pescado, como también el huevo y productos lácteos. Aunque es sintetizada por un gran número de bacterias intestinales, que se hallan de forma habitual en el cuerpo humano, el aprovechamiento de éste es mínimo, ya que la síntesis ocurre en sitios muy distales del sitio de absorción fisiológico, que es el íleon terminal; por lo que es eliminada en su totalidad por las heces. Por esta razón es necesario consumirla en los alimentos.<sup>16,18</sup>

El requerimiento diario mínimo es de 2-2.5µm; la dieta típica occidental aporta de 3-30µm diariamente. Las reservas de esta vitamina son de 1.5mg, que se almacenan en el hígado. Para expresarse una deficiencia por falta de aporte alimenticio de la vitamina B<sub>12</sub> se necesitan pasar de 2 a 5 años. Hay que tomar en cuenta que existen estados fisiológicos, donde hay mayor requerimiento vitamínico como lo son la gestación y la niñez.

Requerimientos diarios de cobalamina por grupo de edades<sup>16</sup>

	Grupo de edades	µg Vitamina B <sub>12</sub> /día
Lactantes	0-2,9 meses	0,3
	3-5,9 meses	0,4
	6-11,9 meses	0,5
	1-1,9 años	0,7
Niños	2-5,9 años	1,0
	6-9,9 años	1,5
	10 años o más	2,0
Adultos	Hombre-mujer	2,0
	Mujer embarazada	2,5
	Mujer lactando	2,5

El proceso de absorción de la cobalamina es complejo, siguiendo una serie de pasos. La cobalamina entra al organismo unido a los alimentos; luego de ser deglutida, la vitamina B<sub>12</sub> es separada del alimento por acción de las pepsinas liberadas en la cámara gástrica. Libre en el estómago, se une a las proteínas *ligadoras R* o cobalífilinas, secretadas en la saliva. En el duodeno, el complejo cobalifilina-vitamina B<sub>12</sub> se descompone por acción de las proteasas pancreáticas; una vez libre en este lugar donde se une al factor intrínseco. El factor

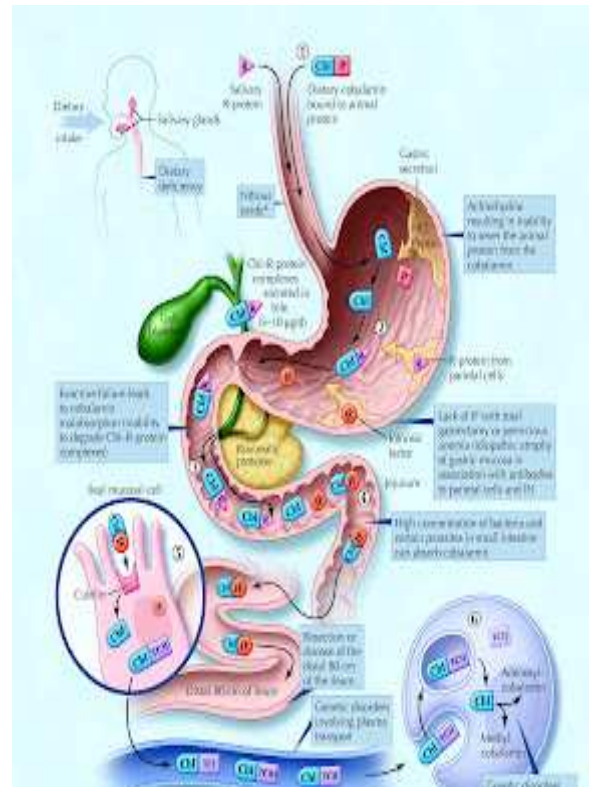


Figura 8 Esquema de absorción y transporte de la vitamina B<sub>12</sub><sup>24</sup>

intrínseco es secretado por las células parietales del fondo gástrico; pero en este medio ácido es imposible que se una a la cobalamina y se unen en un pH duodenal. El complejo B<sub>12</sub>-factor intrínseco viaja hasta el íleon terminal, donde es endocitado por enterocitos que expresan receptores específicos para el factor intrínseco situados en el borde en cepillo de la mucosa, que permite la absorción de la vitamina; al paso de algunas horas el factor intrínseco es destruido y la vitamina B<sub>12</sub> es transferida a otra proteína de transporte, la transcobalmina II (TCII). El complejo TCII-cobalamina es secretado a la circulación, donde es captada rápidamente especialmente el hígado, la médula ósea y otras células.<sup>9, 17,23</sup>

Aunque la transcobalmina II es el aceptor de la cobalamina absorbida, la mayor parte de la cobalamina circulante está unida a la transcobalamina I (TCI). La cobalamina unida a TC II es eliminada rápidamente de la sangre (1/2 hora aproximadamente), mientras que la cobalamina unida a TC I necesita muchos días para eliminarse; y aún es desconocida la función de TC I.<sup>9</sup>

Existen dos formas fisiológicas de cobalamina en los seres humanos: metilcobalamina y adenosilcobalamina; intervienen como cofactor en diferentes reacciones enzimáticas. Primordialmente en dos reacciones importantes en la síntesis de ADN:

1. Metilcobalamina, cofactor esencial en la síntesis de metionina, a partir de la metilación de homocisteína, acoplada a la transformación de metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato (THF).
2. Adenosilcobalamina, que interviene en la isomerización de la metilmalonil-coA para obtener succinil-coA (que posteriormente se incorpora al ciclo de Krebs) en la oxidación de ácidos grasos.<sup>9, 17,20</sup>

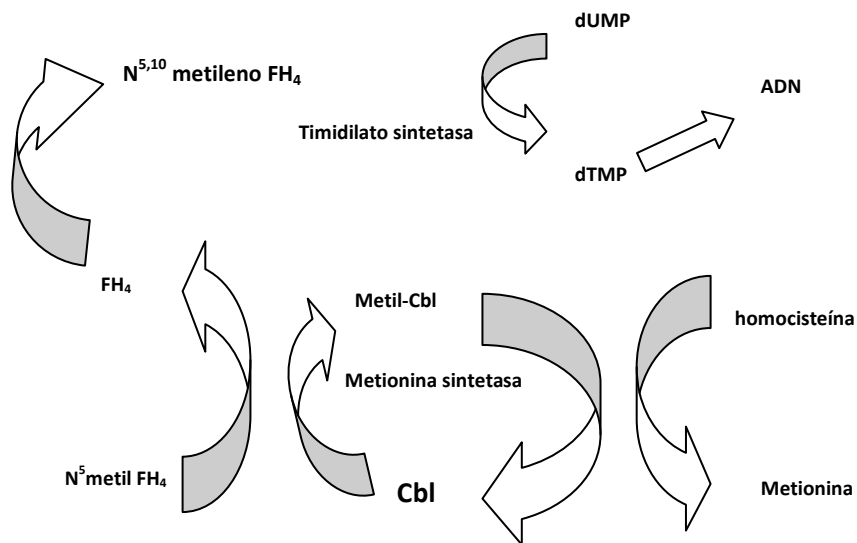
La alteración en la conversión de homocisteína a metionina es probablemente responsable de las manifestaciones clínicas neurológicas.

En la síntesis de ADN, la cobalamina es cofactor de una doble vía metabólica. Por un lado actúa como aceptor de un grupo de metilo en la reacción de desmetilación del ácido N<sup>5</sup> metiltetrahidrofólico en tetrahidrofolato. Por otro lado, como dador de grupos metilo a la reacción de



metilación del aminoácido homocisteína que forma metionina. Ambas reacciones catalizadas por la enzima metionina sintetasa. El déficit de vitamina B<sub>12</sub> impide la obtención de THF a partir de N<sup>5</sup> metiltetrahidrofólico.

El THF es necesario como cofactor de la enzima timidilato sintasa que media la transformación de dUMP a dTMP precursor directo de la síntesis de ADN.<sup>5,20, 29</sup>



Interacción entre la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico.<sup>20</sup>

## METABOLISMO DE LA VITAMINA B<sub>9</sub>

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble que interviene en la síntesis de ADN y es necesario en la dieta diaria. La dieta mixta normal por lo general contiene suficientes cantidades de ácido fólico, para satisfacer los requerimientos diarios mínimos. Se obtiene a partir de alimentos de origen vegetal, en especial en hojas verdes como espinaca, lechuga, esparrago y

brócoli. Es importante mencionar que si bien se encuentra distribuido en los alimentos, es muy fácil perderlo en la cocción debido a su labilidad; se pierde más del 95% del total de folatos.

Los requerimientos diarios oscilan entre 50 y 100 $\mu$ g; en determinados estados fisiológicos como el embarazo se pueden llegar a requerir hasta 300 a 500 $\mu$ g/día. Mediante una alimentación equilibrada, la ingesta diaria de folatos es de 200-500 $\mu$ g.

Se almacena en el hígado; las reservas son pequeñas y cuando se utiliza más de lo que se incorpora, se produce un déficit en un periodo corto no mayor de 3 a 4 meses.<sup>18</sup>

Los folatos contenidos en los alimentos se encuentran en forma de poliglutamatos; previamente deben de ser hidrolizados a monoglutamatos. Esta reacción es catalizada por la enzima folato hidrolasa que se encuentra en el ribete del cepillo de la mucosa intestinal. El metiltetrahidrofolato (metil THF), es absorbido rápidamente en los enterocitos del yeyuno.

El THF es transportado por la sangre en su forma libre. Una porción se une a la albúmina y a otras proteínas plasmáticas. Así será captado ampliamente por los tejidos.

El THF interviene en la síntesis de ADN y en la metilación de homocisteína para formar metionina. El THF se obtiene a partir de su precursor N<sup>5</sup>-metil-THF, catalizada por la enzima metionina sintetasa, que utiliza como cofactor del grupo metilo a la vitamina B<sub>12</sub>. Es por esta razón su relación entre la cobalamina y el ácido fólico, ya que sin la primera no podemos obtener la THF para la síntesis de ADN, aunque existan cantidades suficientes de ácido fólico en la sangre.<sup>9,18,20</sup>

## ETIOLOGÍA DE LAS ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

La etiología varía en las diferentes partes del mundo. En las zonas templadas, los tipos comunes de anemia megaloblástica son de deficiencia de folato en alcohólicos y la anemia perniciosa. En zonas próximas al ecuador el esprue tropical es endémico y constituye una causa importante. En Escandinavia, la anemia megaloblástica es secundaria algunas veces a una infección por la tenia del pescado *Diphyllobothrium latum*.<sup>9</sup>

La ingestión dietética de cobalamina es más que adecuada para los requerimientos corporales, excepto en los vegetarianos verdaderos y en sus lactantes alimentados al pecho. Por tanto la deficiencia de cobalamina se debe casi siempre a malabsorción.<sup>28</sup>

No son raras las deficiencias combinadas de cobalamina y ácido fólico. La lesión bioquímica que ocasiona la maduración megaloblástica de las células de la médula ósea produce también anomalías estructurales y funcionales de las células epiteliales de proliferación rápida de la mucosa intestinal. Por lo tanto, la deficiencia intensa de una vitamina puede llevar a la malabsorción de la otra.

En ocasiones las anemias megaloblásticas pueden verse inducidas por factores no relacionados con la deficiencia de vitaminas. La mayor parte de estos casos están causados por uno o más de los numerosos fármacos que interfieren con la síntesis de ADN. Menos frecuente se encuentra una maduración megaloblástica en ciertos defectos adquiridos de las células hemapoyéticas primitivas. Las más raras son las deficiencias enzimáticas específicas congénitas en las que es característico encontrar una anemia megaloblástica.<sup>9,17,</sup>

## **ANEMIA PERNICIOSA CLÁSICA**

Es la causa más frecuente de anemia megaloblástica, fue descrita por primera vez, por Addison y Biermer en 1855; se le dio el nombre de *perniciosa* debido a la peligrosidad y mortalidad que representaba. Esta entidad es la causa más frecuente de deficiencia de cobalamina, debida principalmente a la malabsorción, por ausencia de síntesis de factor intrínseco secundaria a la atrofia de la mucosa gástrica. Es más común observarla en personas de origen europeo o afroamericano, y es menos común en países orientales y en países latinoamericanos.<sup>9</sup>

Existe una predisposición genética asociada con los antígenos HLA A2, A3, B7, B12. Mayor prevalencia en familiares de pacientes con anemia perniciosa y del grupo sanguíneo tipo A.

Se considera un padecimiento de la vejez<sup>31</sup>; pues la gran mayoría de la bibliografía consultada coincide en que el rango de edad de los pacientes con este padecimiento es de 60 años; en la mayor parte de los casos.

Reinoso en 2008, considera que se detecta solo el 2% de casos en la población mayor de 60 años de edad, y que afecta especialmente a personas mayores de 40 años.<sup>20</sup>

### **ETIOLOGÍA**

La anemia perniciosa es un padecimiento de origen autoinmune, que se ha convertido en los últimos años en la causa más frecuente de anemia megaloblástica en México.

Se describe como una enfermedad autoinmune, debida principalmente a la presencia de anticuerpos anti-células parietales gástricas y anti-factor

intrínseco. Asociado a gastritis crónica tipo A; ausencia de síntesis de factor intrínseco secundaria a atrofia de mucosa gástrica.<sup>29</sup>

En la anemia perniciosa clásica hay severa atrofia gástrica con aclorhidria y secreción de FI marcadamente disminuida o totalmente perdida, producto de la atrofia de la mucosa. La anemia perniciosa congénita se debe al fallo en la secreción de FI, pero sin alteración del estómago y sólo en algunos pacientes se presenta hipoclorhidria. En estos casos no se han descrito alteraciones inmunológicas y la deficiencia de cobalaminas aparece en los primeros años de vida, aunque puede retrasarse hasta la segunda década o más.<sup>30</sup>

## **AUTOANTICUERPOS**

Los autoanticuerpos presentes en la anemia perniciosa reconocen a la ATPasa  $H^+/K^+$  las membranas secretoras de las células parietales y se clasifican en:

1. Anticuerpos anti parietales. Encontrados en el 80% de los casos y se consideran inespecíficos, ya que también son detectados en otras enfermedades autoinmunes, hasta el 50% de las gastritis; 30% de ancianos sanos y familiares de los pacientes enfermos.
2. Anticuerpos anti factor intrínseco. Detectados en el 50% de los casos, resultando más específicos. Son clasificados según su mecanismo de acción en dos tipos.<sup>5, 17,19</sup>
  - Tipo I o bloqueadores (más frecuentes y específicos); impiden la formación del complejo vit B<sub>12</sub>-FI.

- Tipo II o precipitantes inactivan el complejo vit B<sub>12</sub>-FI, debido a este proceso no existe la absorción en el íleon; son detectados en la mitad de los pacientes con anticuerpos tipo I, siendo rara en ausencia de ellos.<sup>20</sup>

ANTICUERPOS PRESENTES EN LA ANEMIA PERNICIOSA <sup>20</sup>	
Anticuerpos antiparietales	80% de los casos AP Inespecíficos Presentes en: 50% gastritis 30% ancianos sanos Otras enfermedades autoinmunes
Anticuerpos anti factor intrínseco	50% de los casos de AP Específicos Tipo I Tipo II

Para establecer el diagnóstico de anemia perniciosa deben demostrarse:

1. Megaloblastosis.
2. Nivel sérico de B12 disminuido (inferior a 200 pg/ml, generalmente inferior a 100 pg/ml).
3. Presencia de anticuerpos frente al factor intrínseco.

## **MALA DIGESTIÓN DE LOS ALIMENTOS**

La mala digestión se asocia frecuentemente a personas de la tercera edad. La presencia de aclorhidria, inducida por la edad, asociada a la presencia de *Helicobacter pilory* o más frecuente por la administración de bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, etc.) impide la liberación de vitamina B<sub>12</sub>, unida a alimentos.<sup>5,16, 35</sup>

Díaz Menéndez realizó un estudio en pacientes mayores de 65 años, con tres años de consumo de omeprazol, concluyendo que, estos pacientes tienen 4.63 veces más riesgo de padecer déficit de vitamina B<sub>12</sub>.<sup>35</sup>

## **GASTRECTOMÍA O RESECCIÓN INTESTINAL AMPLIA**

Después de una gastrectomía total o de una lesión extensa de la mucosa gástrica, es común que aparezca anemia megaloblástica, debido a la eliminación de la fuente de producción de factor intrínseco.<sup>5, 16</sup>

## **MICROORGANISMOS INTESTINALES**

Una de las causas de anemia megaloblástica es la competencia, de parásitos intestinales por la vitamina, como es el caso de la tenia del pescado *Diphyllobothrium latum*; en otros pacientes se debe a estasis intestinal, causadas por asas ciegas, estenosis, etc. Esta anemia es causada por colonización de bacterias que detraen la vitamina B<sub>12</sub> del huésped.

Frecuentemente es muy común encontrar deficiencia de cobalamina en el esprue tropical; debido a que este trastorno compromete la capacidad absorptiva del íleon distal.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ANEMIA PERNICIOSA

Existen varias causas para que se produzca un déficit de cobalamina. Cada una posee sus propias manifestaciones clínicas, pero algunos datos son comunes en todos estos procesos; son los que afectan las células hemáticas, al aparato digestivo y al sistema nervioso.

La principal manifestación hematológica es la anemia. Los síntomas pueden consistir en debilidad, mareos, vértigo, y tinnitus, así como palpitaciones, angina, y síntomas de insuficiencia congestiva. En la exploración física, el paciente con deficiencia de cobalamina está pálido, con piel y mucosas ligeramente ictéricas. El pulso es rápido y puede haber cardiomegalia. El bazo y el hígado pueden estar aumentados de tamaño. Puede haber febrícula.

Dentro de las manifestaciones digestivas, podemos encontrar característicamente lengua lisa, edematosa y dolorosa, ocasionalmente la describen como una sensación de quemazón; puede existir diarrea, anorexia acompañada de pérdida de peso.<sup>25,26,27</sup>



Fig. 9 Glositis atrófica.<sup>32</sup>

Otras manifestaciones en tejidos blandos de cavidad oral, además de la lengua de Hunter, encontramos queilitis angular, aftas bucales, lesiones en paladar duro.<sup>30,31,32</sup>



## OTRAS MANIFESTACIONES EN CAVIDAD ORAL



Fig. 10, 11 A) Glositis con lesiones lineales en el dorso de la lengua. B) Lesiones lineales en paladar duro y el dorso de la lengua.<sup>30</sup>



Fig. 12 Glositis lineal en la cara lateral de la lengua.<sup>30</sup>



Fig. 13 Queilitis angular.<sup>31</sup>

Las manifestaciones neurológicas son las de mayor importancia en cuanto a su diagnóstico, ya que con mayor frecuencia son irreversibles o no remiten totalmente con el tratamiento. Son afectados los nervios periféricos, médula espinal donde los cordones posteriores y laterales sufren de desmielinización. Sus manifestaciones consisten en parestesias, pérdida de la sensibilidad, principalmente la vibrátil, ataxia y paraplejia. Los reflejos se ven disminuidos o aumentados. Los signos de Babinski y Romberg suelen ser positivos.<sup>9</sup>

Pueden presentarse también somnolencia, perversión del gusto, del olfato y de la visión, con ocasional atrofia óptica. La lista de disfunciones neurológicas es larga y puede incluir, impotencia, hipotensión, disturbios visuales que pueden incluir la pérdida de la agudeza visual y de la visión de colores.<sup>35,36</sup>

Entre los síntomas psiquiátricos encontramos irritabilidad y demencia grave o psicosis. En algunos casos se encuentra el cuadro clínico psiquiátrico, sin presencia de alteraciones hematológicas; es decir podemos encontrar ausencia de anemia y un hematocrito con niveles normales.<sup>20, 41,44</sup>

En el caso de la anemia perniciosa, entidad representativa de la anemia megaloblástica, se suman además la aclorhidria, la ausencia de FI, la gastritis atrófica, las endocrinopatías asociadas como la tiroiditis de Hashimoto, los anticuerpos contra FI y células parietales y las alteraciones en la prueba de Schilling.

Las anomalías megaloblásticas pueden aparecer también en otras células de rápido recambio celular como los epitelios bucales, el intestino delgado y cérvix uterino.<sup>37</sup>

Otros síntomas menos comunes pero que se han reportado son: infertilidad y la hiperpigmentación de la piel y las uñas, especialmente en individuos no blancos.<sup>38,39,40</sup>

La hiperpigmentación de la piel relacionada a deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, solo se ha observado y descrito en pocos casos a nivel mundial. El trastorno pigmentario se ha localizado en el dorso de las manos y pies, particularmente en las zonas de flexión.<sup>36</sup>



Fig. 14, 15 A) Hiperpigmentación del dorso de las manos, particularmente sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas. También se aprecian bandas longitudinales hiperpigmentadas en uñas. B) Hiperpigmentación de las palmas, especialmente en las líneas palmares.<sup>36</sup>

<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DEFICIT DE COBALAMINA</b>	
<b>Hematológicas</b>	<i>Anemia megaloblástica</i> <i>Pancitopenia</i>
<b>Digestivas</b>	<i>Lengua de Hunter</i> <i>Diarrea</i> <i>Malabsorción</i> <i>Anorexia</i>
<b>Neurológicas</b>	<i>Ataxia</i> <i>Pérdida de sensibilidad vibrátil y posicional</i> <i>Parestesias</i>
<b>Psiquiátricos</b>	<i>Irritabilidad</i> <i>Demencia</i> <i>Pérdida de la memoria</i> <i>Depresión</i> <i>Psicosis</i>
<b>Cardiovasculares</b>	<i>Palpitaciones</i> <i>Infarto al miocardio</i> <i>Accidente cerebro vascular</i> <i>Tromboembolismo pulmonar</i>

## DIAGNÓSTICO

Además de los hallazgos clínicos encontrados, que pueden llevar a considerar el diagnóstico de anemia perniciosa, también hay que basarse en los estudios de laboratorio.

Por medio de un frotis de sangre periférica, se identifica la alteración morfológica más característica: la macrocitosis, con cifras de volumen corpuscular medio (VCM) que oscilan entre 115 y 130  $\mu\text{l}$ , pudiendo preceder en meses o años a la aparición de anemia. El recuento de reticulocitos es bajo, este estudio establece la capacidad regenerativa de la médula ósea. Se observa hipersegmentación de los neutrófilos.<sup>5,17,18.</sup>

El rasgo esencial de la eritropoyesis megaloblástica es la disociación núcleo y citoplasma, con aumento del tamaño celular y nuclear en todos los estadios madurativos.<sup>5,34, 41,46</sup>

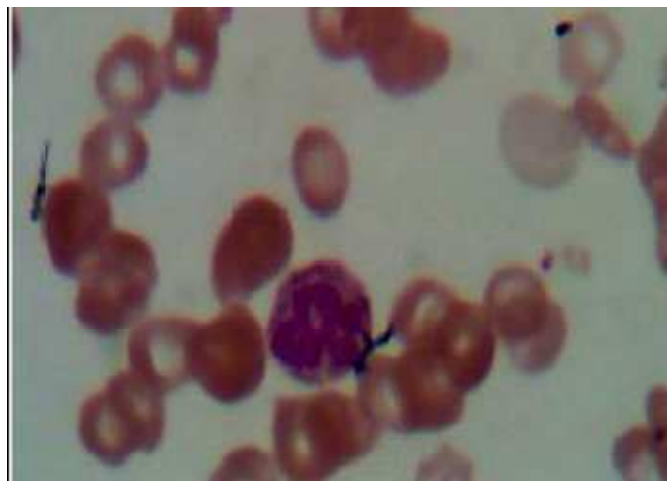


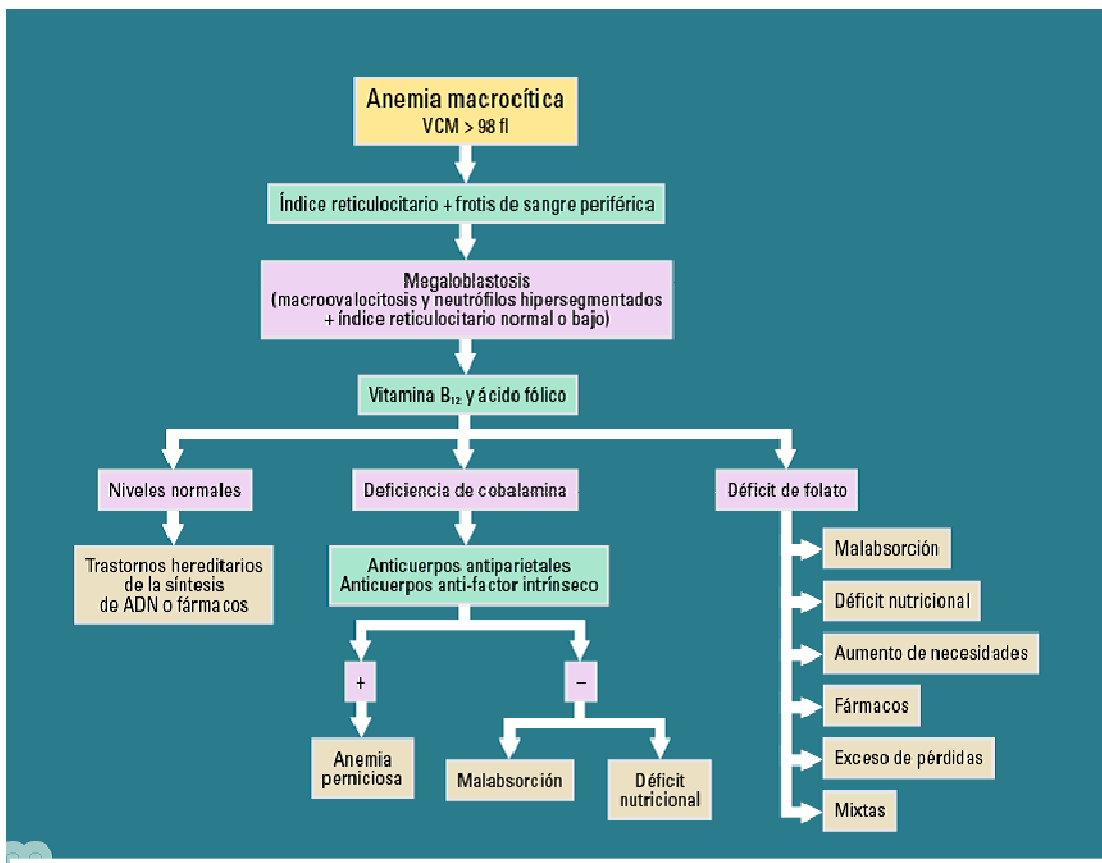
Fig. 17 Frotis de sangre periférica Se observan eritrocitos aumentados de tamaño, y neutrófilo polisegmentado.<sup>34</sup>

Una vez confirmada la existencia de anemia megaloblástica, el siguiente paso es diferenciar si ésta es consecuencia de la deficiencia de folatos y/o de cobalamina mediante la determinación de los valores séricos disminuidos. Los límites normales de cobalamina son en suero de 200 a 900pg/ml, valores inferiores a 100 indican deficiencia significativa. La concentración normal de ácido fólico oscila entre 6 y 20 ng/ml, valores iguales o inferiores indican deficiencia.<sup>20,23</sup>

En ocasiones puede ser necesaria la determinación de los valores séricos de homocisteína y ácido metilmalónico. Si la anemia megaloblástica es secundaria a una deficiencia de cobalamina, se debe realizar el test de Schilling y la determinación de anticuerpos antifactor intrínseco.

El test consiste en la administración de 1000 µg de cianocobalamina por vía intramuscular para saturar las células intestinales. Posteriormente se administra a las 24 horas cianocobalamina marcada con cobalto-58 por vía oral. Se determina la eliminación urinaria de cobalto-58 a las 24 horas: una eliminación baja menor del 5% sugiere malabsorción de vitamina B12 sin que se pueda distinguir entre los diferentes procesos que la provocan. Posteriormente puede realizarse una segunda parte de la prueba en la que se administra el complejo vitamina B12-Factor Intrínseco, lo que permitirá distinguir la anemia perniciosa de otras causas de malabsorción. Esta prueba está cada vez más en desuso por la escasa información que aporta, sus importantes limitaciones, por la dificultad en encontrar el reactivo vitamina B12-Factor Intrínseco marcado que no está disponible en el mercado y porque la información que aporta no modifica el manejo clínico del paciente.<sup>17</sup>

La determinación de anticuerpos anti FI (sensibilidad: 66%; especificidad: 95%) y el nivel sérico de gastrina permiten el diagnóstico del 90-95% casos. Anticuerpos anti-células parietales (sensibilidad: 80%; especificidad: baja, y entre un 3-10% de las personas sin anemia perniciosa lo tienen elevado). Los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína plasmáticos, ambos aumentan precozmente cuando existe un déficit de vitamina B12, incluso antes de la aparición del síndrome anémico.<sup>13</sup>



Anemias macrocíticas con cambios megaloblásticos en el frotis de sangre periférica<sup>21</sup>

## TRATAMIENTO

Al inicio del tratamiento es importante confirmar el diagnóstico de anemia perniciosa y evitar la administración de folatos en monoterapia, puesto que puede corregir la anemia, pero agrava las lesiones neurológicas. El tratamiento tiene tres objetivos: <sup>17</sup>

- a) Corregir la anemia.
- b) Prevenir y estabilizar las alteraciones neurológicas.
- c) Normalizar los niveles de Vitamina B12.

Existen varios regímenes de tratamiento dentro de los cuales encontramos los siguientes:

1. 1.0g al día por vía intramuscular de cianocobalamina durante 2 semanas. A los 5- 7 días se empieza a observar reticulocitosis y a las 2-3 semanas se aprecia la corrección de las alteraciones hematológicas y bioquímicas, por lo que se disminuye la dosis a 1.0g por semana durante 1-2 meses, hasta que se corrija la clínica y los parámetros analíticos.
2. En el caso de la anemia perniciosa o en la gastrectomía el tratamiento es de por vida, con una dosis de cianocobalamina intramuscular al mes. La hiperhematopoyesis inmediata puede provocar hipopotasemia en los primeros días, así como un consumo lento de hierro, por lo que conviene monitorizar el potasio y dar suplementos de hierro. En algunos casos se puede producir fiebre por hipermetabolismo. En los casos en los que esté contraindicado el tratamiento intramuscular, como en los hemofílicos, se podrá administrar por vía oral, siempre y cuando no tenga ausencia de FI, ni presente síntomas de



malabsorción, gastrectomía o patología que afecte gravemente la absorción, así como en los casos de déficit de vitamina B12 por la dieta o en tratamiento profiláctico en vegetarianos estrictos.

3. En la administración de cianocobalamina por vía oral hay que tener en cuenta la absorción pasiva y la eliminación por vía biliar de la misma, por lo que conviene administrar 2 comprimidos de 1.0g al día, lo que supone un mayor coste económico y una peor calidad de vida del paciente frente a la administración intramuscular.<sup>16,17,20</sup>

Preparados vitamínicos disponibles en el mercado<sup>17</sup>

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Dosis
<i>Cianocobalamina</i>	Optovite B12® Cromatonbic B12®	Ampollas de 2 ml con 1000 µg	1 amp/día durante 7 días, seguir con 1 amp/mes
<i>Hidroxicobalamina</i>	Megamilbedoce®	Ampollas de 10 mg	1 amp/día durante 7 días, seguir con 1 amp/mes
<i>Ácido fólico</i>	Acfol® Acido fólico aspol® Zolico®	Comprimidos de 5 mg Comprimidos de 10 mg Comprimidos de 0.4 mg	1 comp/día
<i>Ácido folínico</i>	Lederfolin® Folidan® Folnato cálcico® Cromatonbic folínico®	Comprimidos de 15 mg Ampollas de 50 y 350 mg Ampollas 1000 µg/vial	1 comp o amp/ día 1-5 viales diarios

Se ha demostrado, que la administración de cobalamina por vía oral es eficaz, en dosis altas, debido a su absorción por difusión pasiva.

Sin embargo a la hora de elegir la opción de tratamiento, se debe de tomar en cuenta que el tratamiento por vía oral no asegura la administración completa de la dosis, por el mal cumplimiento por parte del paciente.

Posiblemente la aceptación, del tratamiento por el paciente es mayor con una inyección intramuscular mensual, que la toma diaria de varios comprimidos de por vida.

En algunos pacientes, la inyección intramuscular tiene el inconveniente de la dificultad de su administración, por la necesidad de precisar personal de enfermería, el dolor que produce la inyección y el mayor precio que el de administración oral.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN CAVIDAD ORAL

La participación del cirujano dentista en el diagnóstico de esta condición se basa en los cambios en las membranas mucosas orales, que han sido reportados en 50% -60% de todos los pacientes con anemia megaloblástica. Estos cambios orales pueden ocurrir en ausencia de la anemia sintomática o macrocitosis, ya que pueden preceder a muchos indicadores de deficiencia de vitamina B12.<sup>9, 16</sup>

Las manifestaciones de la anemia perniciosa, en cavidad oral son diversas; muchos de los pacientes con esta enfermedad no diagnosticados acuden al cirujano dentista en primera instancia, por lo que es obligación del odontólogo como profesional de la salud tener todos los conocimientos para saber diagnosticar y dar un tratamiento correcto y oportuno.<sup>47</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas en boca encontramos:

- Lengua edematosa, depapilada, lisa; algunas veces presenta sensación de ardor, dolor, pérdida del gusto y parestesia.<sup>46,47</sup>
- Síndrome de boca urente.<sup>47,48,49</sup>
- Lesiones eritematosa generalmente en bordes de la lengua.<sup>30</sup>
- Aftas recurrentes.
- Queilitis angular.
- Resequedad en labios.
- Palidez en la mucosa bucal.<sup>31</sup>
- Gingivorreas.<sup>52</sup>
- Disfagia.



Fig.18 Lengua edematosa y queilitis angular.<sup>34</sup>



Fig. 19 Aftas en labio inferior.<sup>47</sup>

El odontólogo general, que es consciente de los valores normales de la sangre, puede interpretar anomalías, y ordenar análisis de sangre antes de que el paciente sea referido al especialista correspondiente.

Con los datos obtenidos de la historia clínica, signos y síntomas, podemos llegar a un diagnóstico correcto, independientemente de los resultados hematológicos, y por lo tanto dar el tratamiento oportuno.

Sin embargo, los pacientes deben ser referidos a un hematólogo para corroborar el diagnóstico y continuar con un tratamiento adecuado.

Como ya se ha mencionado el tratamiento es la administración de vitamina B<sub>12</sub>, siguiendo el régimen indicado remiten en su totalidad todos los síntomas en cavidad oral.<sup>47,</sup>

## **MANEJO ODONTOLÓGICO**

El tratamiento del cirujano dentista a nivel odontológico, va dirigido principalmente a aliviar las molestias en cavidad oral, durante el tiempo en que se restauran los tejidos blandos afectados, después de la aplicación del tratamiento sistémico para anemia perniciosa, además de la prevención por medio de instrucciones de higiene oral.

El tratamiento para las aftas a nivel local consiste, en el uso de antisépticos como Digluconato de Clorhexidina, en concentración de 0.20 % como colutorio o en forma de gel al 1%. El colutorio se usará para realizar enjuagues tres veces al día tras las comidas y el gel se aplicará tres veces al día sobre las lesiones; evita la sobre infección de la úlcera acelerando su curación. También se utilizan antibióticos como la tetraciclina, 250 mg de tetraciclina disueltos en 10 ml de agua. La solución se mantiene en la boca como enjuague.<sup>48,50,52</sup>

Los corticoides tópicos: en la actualidad son la mejor ayuda en el tratamiento de la estomatitis aftosa. Se usan en forma de colutorios, pomadas, geles, aerosoles, o comprimidos que se disuelven en la boca.

El tratamiento para el síndrome de boca urente, consiste en la aplicación de Capsaicina tópica (salsa de tabasco diluida), 16 gotas diluidas en 60 ml de agua, la intensidad del dolor disminuye. El Clorhidrato de benzidamida al 0.15%, tres veces al día durante cuatro semanas.<sup>48</sup>

Los tratamientos quirúrgicos, solo se deben realizar en casos de extrema urgencia y se debe tener en cuenta las indicaciones necesarias previas al tratamiento con interconsulta, para realizar una evaluación antes de realizar cualquier intervención quirúrgica; suspender medicamentos 24 a 48 horas antes de proceder. Preventivamente, el estomatólogo debe orientar una correcta higiene bucal, aplicar enjuagues antisépticos en estos pacientes inmunodeprimidos propensos a procesos infecciosos. Tener en cuenta todas las complicaciones que se pudieran presentar, tanto para prevenirlas como para saber enfrentarlas. Por lo que debemos tener en el consultorio dental los medicamentos indicados para controlar las posibles hemorragias, siendo ésta la complicación que con más frecuencia se presenta. Entre estos medicamentos tenemos: ácido Aminocaproico, ácido Tranexámico, espuma de Fibrina, tapones de Trombina Tópica, entre otros.<sup>50,52</sup>

## CONCLUSIONES

El cirujano dentista como profesional de la salud es capaz, en base a los conocimientos previos, de diagnosticar correctamente la anemia perniciosa. Tomando en cuenta una detallada historia clínica, signos y síntomas característicos de este padecimiento, como lo son el síndrome anémico y los datos neurológicos, podemos sospechar de anemia perniciosa, pudiendo llegar a un diagnóstico certero, independientemente de los resultados hematológicos, que somos capaces de interpretar.

Más del 50% de todos los casos reportados de anemia perniciosa presentan datos clínicos en boca, por lo que es de nuestra entera competencia saber interpretar, diagnosticar y dar un correcto tratamiento.

El tratamiento por vía oral, en dosis altas, es eficaz. Sin embargo a la hora de elegir la opción de tratamiento, se debe de tomar en cuenta que el tratamiento por vía oral no asegura la administración completa de la dosis, por el mal cumplimiento por parte del paciente y a los trastornos gastrointestinales que no permitan una correcta absorción de la vitamina. Para algunos pacientes, la inyección intramuscular tiene el inconveniente de la dificultad de su administración, por la necesidad de precisar personal de enfermería, el dolor que produce la inyección.

En México son pocos los casos reportados, sin embargo se sabe que la cifra de casos va en aumento debido a las crecientes enfermedades gastrointestinales debidas al estrés que se viven en las grandes ciudades como la nuestra.

Es por esta razón que debemos de estar preparados, para atender a estos pacientes, ya que si bien son raros los casos en México, no nos excluye que podamos atender en nuestra consulta odontológica alguno de estos enfermos.

En los pacientes con anemia perniciosa, cualquier procedimiento dental deberá postergarse y manejar al enfermo mediante tratamiento paliativo con medicamentos destinados para cada padecimiento en particular. Es recomendable el control de los problemas bucales derivados de esta enfermedad como ardor, sensibilidad, aftas y dolor antes de proceder a otra etapa del tratamiento odontológico.

Para los pacientes con anemia perniciosa, no es recomendable que sean sometidos a ningún tratamiento quirúrgico, hasta después de ser administrado el tratamiento sistémico y posteriormente hasta que desaparezcan los síntomas del cuadro anémico del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graner John L., **Addison, a pernicious anemia and adrenal insufficiency**, Can Med Assoc, Vol. 133, Nov 1, 1985. pp. 855- 860
2. Blackwell Science Ltd, **Historical Review, A History of Pernicious Anemia**, British Journal of Hematology 2000, pp 407-415
3. Jácome Roca Alfredo, **La historia de las enfermedades órganoespecíficas. La conexión endocrina**, Rev.Colomb.Reumatol. Vol. 16 No. 3, Sep 2009, pp. 276-299
4. Ortiz-Hidalgo Oscar, **George H. Whipple. Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1934. La enfermedad de Whipple, la anemia perniciosa y otras contribuciones a la medicina**, Gac Méd Méx Vol. 138 No. 4, 2002, pp. 371-376
5. Junqueira, Luiz Carlos, **Histología básica**, 5ª edición, Editorial Masson, Barcelona 2002, pp. 221-253
6. Cormack David H., **Histología de HAM**, 9ª edición, Editorial Harla, México 1988
7. <http://biometriahematica.blogspot.com/2010/05/la-hemoglobina.html>  
Consultado en internet el día 01 de febrero del 2012 a las 3:35 hrs.
8. Murcia+Salud El portal sanitario de la región de Murcia.  
<http://www.murciasalud.es/toxiconet.php?iddoc=172106&idsec=4014>  
Consultado el día 01 de febrero del 2012 a las 3:45 hrs.
9. Harrison, **Tinsley Randolph, Principios de Medicina Interna**, New York, Editorial McGraw Hill
10. Gartner Leslie P., **Histología: texto y atlas**, Editorial McGraw-Hill, México 1997, pp196-223
11. Sistemas del cuerpo humano.  
<http://kateoviedo.wordpress.com/tag/tejidos-sanguineos/>  
Consultado en internet el día 19 de febrero de 2012 a las 14:13 hrs.



12. Ganong William F., **Fisiología médica**, 20<sup>a</sup> edición, Editorial Manual Moderno, México 2006 pp. 499-512
13. Anatomía de sistema cardiovascular.  
<http://www.anatomiahumana.ucv.cl/morfo2/sangre.html>  
Consultado en internet el día 15 de febrero del 2012 a las 14:17 hrs.
14. Atlas de hematología.  
<http://www.iqb.es/hematologia/atlas/eritropoyesis.htm>  
Consultado el día 19 de febrero del 2012 a las 13:42 hrs.
15. Jinich Horacio, **Tratado de medicina interna Academia Nacional de Medicina**, Editorial Manual Moderno, México 1987, pp 403-416
16. De Paz R., Hernández-Navarro F., **Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa**, Nutr. Hosp., 2005, 433-435
17. Bilbao Garay J., **Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales**, Sistema Nacional de Salud, Vol. 30 N°3, 2006, 67-75
18. De Paz R., Canales M.A., **Anemia megaloblástica**, Med. Clin., 2006, 185-188
19. Romero Valdez Jorge, **Anemia megaloblástica: revisión bibliográfica**, Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N°177, Enero 2008
20. Reinoso Pérez F.L., Rivas Pollmar I., **Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas**, Medicine 2008, 1326-33
21. Bastos Oreiro M., Reinoso Pérez F.L., **Protocolo diagnóstico de las anemias macrocíticas**, Medicine. 2008;10(20):1368-70
22. Chamorro Fernández AJ, **Síndrome constitucional, epigastralgia e ictericia como forma de presentación de la Enfermedad de Biermer**, Med. Clin., 2006: 105-106
23. Mette Hvas Anne, **Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update**, Hematologica/the hematology journal | 2006; 91(11)

24. Emmanuel Andrès, ***Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients***, CMAJ • Aug. 3, 2004; 171 (3)
25. Ramírez A, Pacheco B, Astiazaran H. ***Vitamina B12 y folato en adultos mayores urbanos no institucionalizados***, Arch. Latinoam. Nutr 2006; 56: 135-141
26. Díaz Menéndez A., ***Déficit de vitamina B12 en el consumo de omeprazol***, Revista Sociedad Madrileña de medicina de familia y comunitaria N°1 Vol13 junio 2011
27. Seguí Díaz Mateu, ***La metformina reduce los niveles de vitamina B12: ¿qué implicaciones tiene en la práctica clínica?***, Update en Diabetes Vol. 1, N° 4, Diciembre 2010, pp40-41.
28. Rodrigo Pueyo María, ***Vitamina B<sub>12</sub> en el vegetarianismo. Criterios para su diagnóstico***, Medicina naturista, Vol. 1 N°2:120-130
29. González-Carrillo ML, ***Prevalencia de anticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco en pacientes con anemia perniciosa***, Rev Mex Patol Clin, Vol. 55, Supl. 1, pp S5-S30 • Octubre - Diciembre, 2008
30. Córdoba Soriano J, ***Síndrome Anémico. Carcinoide Gástrico tipo 1 (Papel de la Ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico y tratamiento)***, Revista Clínica de Medicina de Familia, Vol. 3, Núm. 3, 2010, pp. 217-219
31. Jordi Graells, MD, ***Glossitis with linear lesions: An early sign of vitamin B12 deficiency***, J Am Acad Dermatol, March 2009 pp 498-500
32. Ruiz Oscar, ***Alteraciones dermatológicas en pacientes con anemias carenciales***, An Fac Med Lima 2006; 67(1)
33. Contreras Zúñiga Eduardo, ***Anemia perniciosa: descripción de un caso***, Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología 2008 pp 83-88

34. Berríos Enrique, **Anemia perniciosa: ¿precanceroso o paraneoplásico?**, Rev Arch Col Med 2009; 2(1): 87-90
35. Gómez Franco Ricardo, **Degeneración combinada subaguda, neuropatía periférica y neuropatía óptica en un paciente con anemia perniciosa. Reporte de un caso en el Hospital Universitario San Ignacio**, Universitas Médica 2004 Vol. 45 N° 3
36. Barboza Julia, **Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B12**, Folia dermatol. Perú 2006; 17 (3): 145-148
37. Bichara, Frida E.; **Determinación del tipo de anemia y su relación con la ingestión alimentaria y marcadores bioquímicos en pacientes con cáncer cérvico uterino**, Rev Chil Nutr Vol. 36, N°4, Diciembre 2009
38. Valdivia Roldán Mario, **Gastritis y Gastropatías**, Rev. Gastroenterol. Perú; 2011; 31-1: 38-48
39. V. F. Moreira V., Garrido E., **Anemia megaloblástica y gastritis atrófica**, Rev Esp Enferm Dig (Madrid) Vol. 103. N.º6, pp. 332, 2011
40. Favrat Bernard, **Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial**, BMC Family Practice 2011, 12:2
41. Ayala Elizabeth, Frisancho Oscar, **Cambios histológicos del íleon distal en diarrea crónica asociada con anemia megaloblástica**, Rev. Gastroenterol, Perú, 2004:24:117-121
42. Campuzano Maya G., **Utilidad clínica del extendido de sangre periférica: los eritrocitos**, Medicina & Laboratorio, Volumen 14, Números 7-8, 2008
43. Martínez Julián, **La gastritis crónica atrófica corporal y la edad**, Rev Col Gastroenterol / 22 (1) 2007
44. Sánchez Hugo, Albala Cecilia, **Déficit de vitamina B-12 en adultos mayores: ¿Un problema de salud pública en Chile?**, Rev Med Chile 2010; 138: 44-52

45. Díez Rubén, **Manifestaciones gastrointestinales en pacientes con inmunodeficiencias primarias que cursan con déficit de anticuerpos**, GastroenterolHepatol.2010;33(5):347–351
46. Rebelo Pontes H., **Oral Manifestations of Vitamin B12 Deficiency: A Case Report**, JCDA September 2009, Vol. 75, No. 7
47. [www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/lesiones\\_rojas.asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/lesiones_rojas.asp)  
Consultado el día 13 de febrero del 2012 a las 3:54 hrs.
48. Ros Lluch N, **Síndrome de ardor bucal: Actualización diagnóstica y terapéutica**, Avances en Odontoestomatología Vol. 24 - Núm.5 – 2008
49. Álvarez Martínez Marta, **Tratamiento de las enfermedades en cavidad oral**, OFFARM, Vol. 22 Núm. 9 Octubre 2006, pp80-86
50. Jiménez Cecilia, **Lesiones rojas**, Acta Odontológica Venezolana Vol. 46 N° 1 / 2008
51. Herrmann Wolfgang, **Causes and Early Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency**, Dtsch Arztebl Int. 2008 October; 105(40): 680–685.  
Published online
52. Sanz-Sánchez I, Bascones-Martínez A. **Otras enfermedades periodontales. I: Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas**. Av Periodon Implantol. 2008; 20, 1: 59-66.