

24 311



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**ANEMIAS POR DEFICIENCIA DE
HIERRO Y VITAMINA B₁₂**

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de
CIRUJANO DENTISTA
presenta

ESTELA GUADALUPE SANCHEZ QUEZADA

MEXICO, 1962



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.

PRESENTACION

Para obtener el Título de Cirujano Dentista en la Facultad de Odontología de la UNAM es necesario elaborar una Tesis, ésta puede ser un problema para algunos pasantes y un verdadero motivo de alegría y satisfacción para otros, con firmeza puedo asegurar que me encuentro entre éstos últimos.

Realizar un trabajo de esta naturaleza es sinónimo de libertad, al elegir el tema, al escoger las fuentes de información, el tiempo de la investigación y redacción, la cantidad de libros consultados, todo, lo determinamos nosotros mismos con la valiosa ayuda de nuestro asesor de tesis, así, hemos realizado una investigación bibliográfica acerca de las dos anemias más frecuentes en nuestro país.

Este fue el principal motivo por el cual decidí desarrollar un tema aparentemente ajeno a mi carrera, el segundo motivo es la fisiología, ciencia que siempre me ha gustado y que presenta una íntima e intrínseca relación con la sangre; el primer capítulo habla exclusivamente de

ésta, de sus funciones y propiedades, el segundo capítulo habla de un componente ella y que es el principal afectado por las anemias: los glóbulos rojos o eritrocitos, el tercer capítulo integra a la fisiología con la patología— pues presenta a las anemias en forma general, el cuarto y quinto capítulos presentan las anemias por deficiencia de hierro y de vitamina B₁₂, después se presentan las conclusiones y, finalmente, los libros consultados.

El método utilizado para la realización de esta tesis es el de investigación bibliográfica por medio de fichas— de trabajo que ya en la redacción final recibe el nombre— de Índice.

Agradezco la ayuda brindada no sólo para la realización de esta tesis, sino durante el último año de la carrera al Jefe de Enseñanza de la Clínica Periférica Aragón C. D. José A. Aguilar Argüelles, quien desinteresadamente ha brindado a varias generaciones sus conocimientos sus consejos su tiempo con el único fin de formarnos un — criterio y responsabilidades propios, doy también las gracias al C. D. Ramón por hacerme ver la gran importancia que presenta nuestra carrera, finalmente gracias

a todos los profesores que cátedra a cátedra me condujeron
por un largo camino hasta formar completamente mi profesión.

INDICE

Presentación

1. Generalidades de Sangre	1
1.1. Composición de la sangre	1
1.1.1. Plasma	2
1.1.1.1. Sólidos disueltos ...	2
1.1.1.2. Gases	3
1.1.2. Elementos celulares	3
1.1.2.1. Glóbulos blancos	5
1.1.2.2. Plaquetas	8
1.2. Propiedades de la sangre	10
1.2.1. Peso específico	10
1.2.2. Presión osmótica	11
1.2.3. Viscosidad	11
1.2.4. pH	12
1.2.5. Equilibrio ácido básico de la sangre	14
1.3. Funciones de la sangre	15
1.3.1. Transporte de gases	16

11. Eritrocitos

2.1. Generación del eritrocito	17
2.1.1. Estructura de la médula ósea ...	20
2.1.2. Eritropoyesis	26
2.1.3. Eritropoyetina	31
2.2. Características del eritrocito	34
2.2.1. Dimensión, forma, número, compo- sición, fragilidad, crenación, -- hemólisis	34
2.3. Composición de la hemoglobina	44
2.3.1. Síntesis de la hemoglobina	46
2.3.2. Función de la hemoglobina	51
2.4. Demolición del eritrocito	54
2.4.1. Destrucción extravascular	55
2.4.2. Destrucción intravascular	57

111. Anemias

3.1.	Definición	63
3.2.	Clasificación	69
3.2.1.	Clasificación etiológica	69
3.2.1.1.	Anemias por pérdida de sangre	73
3.2.1.2.	Anemias por maduración deficiente	74
3.2.1.3.	Anemias por hemólisis alteradas	80
3.2.2.	Clasificación morfológica	85
3.2.2.1.	Macrocíticas	88
3.2.2.2.	Normocíticas	90
3.2.2.3.	Microcíticas-hipocrómicas	93

1V. Anemias por deficiencia de hierro 98

4.1.	Metabolismo del hierro	102
4.2.	Definición	107
4.3.	Patogenia	108
4.4.	Manifestaciones clínicas	111
4.5.	Datos de laboratorio	113
4.6.	Tratamiento	118
4.7.	Pronóstico	124

V. Anemia por deficiencia de Vitamina B₁₂ 125

5.1.	Metabolismo de la vitamina b ₁₂	126
5.2.	Definición	133
5.3.5.	Patogenia	136
5.4.	Manifestaciones clínicas	138
5.5.	Datos de laboratorio y diagnóstico diferencial	141
5.6.	Tratamiento	145
5.7.	Carencia de vitamina b ₁₂ y anemia perniciosa	149
5.7.1.	Manifestaciones clínicas	152
5.7.2.	Exámenes de laboratorio	153
5.7.3.	Diagnóstico diferencial	154
5.7.4.	Tratamiento	155

5.7.5. Evolución y pronóstico 156

Conclusiones

Bibliografía

CAPITULO I

GENERALIDADES DE SANGRE

Siendo la anemia una enfermedad eminentemente hematólógica, no la podríamos estudiar sin referirnos, no sólo a los eritrocitos, elementos sanguíneos que son afectados directamente en dicha enfermedad, sino también a las plaquetas y glóbulos blancos o leucocitos que acompañan a aquéllos en su recorrido a través de nuestro organismo y, por supuesto al medio en que se desplazan: el plasma.

A éstas células y al líquido que las acompaña me referiré en el presente capítulo, dejando el estudio de los -- glóbulos rojos o eritrocitos para el siguiente, en donde se hablará ampliamente sobre éstas maravillosas células.

1.1. Composición de la sangre

La sangre es un líquido complejo que contiene alimentos absorbidos del tubo digestivo, oxígeno tomado de los pulmones, productos de desecho producidos por la actividad celular, hormonas que viajan a sus órganos blancos, anticuerpos y otras sustancias.

Al microscopio se nota que lo que a simple vista parecía un líquido perfectamente homogéneo es en realidad una-

suspensión de un enorme número de pequeños cuerpos o corpúsculo en un líquido que se llama plasma, por lo que ahora nuestra definición de sangre es: un conjunto de células similares especializadas en el desempeño de ciertas funciones, lo que expresa que la sangre es un tejido. Con una centrifuga es posible separar los corpúsculos pues son más pesados que el líquido.

1.1.1. Plasma

El plasma es un líquido amarillo claro que representa alrededor del 50 por 100 del volumen sanguíneo total. Se obtiene centrifugando sangre completa, los elementos formes se sedimentan en el fondo del recipiente y el plasma queda por encima de ellos.

El plasma está constituido por: agua en un 90 por 100 y el 10 por 100 restante por sólidos disueltos y gases.

1.1.2.1. Sólidos disueltos

Los sólidos disueltos son: las tres proteínas de la sangre, que representa del 6 al 8 por 100 del plasma, son la albúmina sérica -alrededor de 4.5 por 100-, las globulinas séricas -2 por 100- y el fibrinógeno -0.3 por 100-. Estas proteínas dan a la sangre su viscosidad, y en menor --

proporción la presión coloidosmótica. El fibrinógeno desempeña un papel fundamental en la coagulación. De las tres variedades de globulinas -alfa, beta y gamma-, la globulina gamma está relacionada con la inmunización del organismo contra células y sustancias extrañas.

Suministros para las células: glucosa -alrededor de 0.1 por 100-, grasas y sustancias grasosas, ácidos amino-dos y sales.

Productos celulares: enzimas, anticuerpos y hormonas

Productos de desecho de las células: entre éstos tenemos a la urea y al ácido úrico.

1.1.1.2. Gases

El oxígeno, nitrógeno y bióxido de carbono son los gases que la sangre transporta desde los alveolos, en los pulmones, hasta las células en los tejidos.

1.1.2. Elementos celulares

Los elementos celulares son dos: los glóbulos blancos o leucocitos y los glóbulos rojos o eritrocitos; existe un tercer elemento: las plaquetas, ésta no son células, sino fragmentos ovoideos de citoplasma, es decir son fragmentos de células grandes que se encuentran en la médula ósea pe-

ro de éste elemento y de los eritrocitos, hablaremos más adelante.

Las células hemáticas representan una categoría de células libres del tejido conectivo, al llamarlas libres Ham se refiere a que:

no se encuentran unidas entre sí o con otras clases de células y no se sostienen en posición mediante sustancia intercelular, como la mayor parte de las células del tejido conectivo.¹

El tejido conectivo es el más ampliamente distribuido de todos los otros tejidos, lleva a cabo una función casi pasiva es decir, sostiene a nuestro organismo. Este tejido es variadísimo; las formas más importantes son las de tejido fibroso blanco, elástico, amarillo areolar, adiposo el hueso, el cartilago y la dentina.

Algunos autores consideran a la sangre como un tejido especial, pero otros como Ham, a quién mencioné en párrafos anteriores, la incluyen dentro de los tejidos conectivos.

La principal característica estructural de todas las variedades de este tejido, es el pequeño número de células incluidas en una gran masa de sustancia intercelular iner-

1. Ham W. Arthur. Tratado de Histología. 7a. ed. (México, Interamericana, 1975), p. 235

te, esta sustancia es formada por las mismas células y parece ser su principal función.

Las células sanguíneas se forman en los tejidos hematopoyéticos y de ahí se dirigen o entran al torrente circulatorio en donde quedan suspendidas en el plasma sanguíneo son de dos tipos: rojas y blancas.

Las células blancas se denominan leucocitos -leucos = blanco-. Aunque los leucocitos trabajan hasta que abandonan la sangre y entran en el tejido conectivo, de tal forma que los leucocitos son células sanguíneas en el sentido que usan la sangre como medio de transporte. En el siguiente apartado hablaremos más ampliamente de esta células.

1.1.2.1. Glóbulos blancos o leucocitos

Existen cinco clases de leucocitos. Se clasifican en dos tipos morfológicos, los de uno tienen citoplasma granuloso, los del otro tienen citoplasma no granuloso así los leucocitos se clasifican como granuloso y no granuloso.

Dentro de los leucocitos granuloso existen tres tipos de leucocitos: los leucocitos granuloso acidófilos -llamados así porque sus gránulos se tiñen con colorante ácido-

como la eosina, de ahí que también se les llama eosinófi--
los-. Los que tienen gránulos que se tiñen con avidez con
colorantes basófilos se llaman leucocitos granuloso basó-
filos o sólo basófilos. Los leucocitos que tienen gránu--
los que no se tiñen mucho con colorantes ácidos ni con ba-
sófilos se denominan leucocitos granuloso neutrófilos.

Existen dos clases de leucocitos no granuloso. Unos
se demoninan linfocitos porque se encuentran en la linfa-
lo mismo que en la sangre, los más grande y menos numero-
so se denominan monocitos.

Los neutrófilos constituyen del 60 al 70 por 100 de -
los leucocitos, en números cerrado se consideran normales
de 3 000 a 6 000. Los neutrófilos maduro tienen un nú---
cleo segmentado con los segmentos separados por un filamento,
el citoplasma es abundante y tiene gránulos. Estos --
linfocitos intervienen en forma muy activa en los procesos
inflamatorio, pero su única función completamente compro-
bada es la de fagocitar.

Los eosinófilos constituyen del 1 al 3 por 100 de los
leucocitos, en números redondo se consideran normales de-
150 a 450 por mm^3 de sangre. Al igual que los neutrofilos

estos leucocitos trabajan al abandonar el torrente circulatorio, interviniendo en los fenómenos anafilácticos, en enfermedades alérgicas y se cree que fagocitan complejos antígeno-anticuerpo. También se encuentran eosinófilos cuando hay infestaciones con gusanos parásitos grandes y cuando existen tumores de diversa índole.

Los basófilos sólo existen en número de 0.5 por 100. Parecen intervenir en problemas de alergia y situaciones de alarma, pues contienen gránulos con heparina e histamina por lo que el aumento de basófilos en sangre es un signo diagnóstico útil en ciertas enfermedades.

Después de los neutrófilos, los linfocitos son los leucocitos más comunes que se encuentran en un frotis sanguíneo. Hay aproximadamente de 2 000 +- 1 000. Estos linfocitos intervienen en las reacciones inmunológicas su función primaria es reaccionar con antígenos y así iniciar una respuesta inmunitaria. Existen linfocitos en el bazo, los ganglios linfáticos y otros tejidos linfáticos.

Existen dos clases de linfocitos: linfocitos T -dependientes del timo-. que participan en las reacciones inmunitarias mediadas por células y linfocitos B -derivados-

de la médula ósea- que dan origen a células plasmáticas y- se encargan de efectuar reacciones de anticuerpos humora-- les, son los segundos en número representan alrededor del- 20 a 25 por 100 de todos los glóbulos blancos.

Los monocitos constituyen del 3 al 8 por 100 del núme- ro total de leucocitos; son células inmaduras hasta que pe- netran en los tejidos en donde maduran a macrófagos. La- función de éstas células es fagocitar no sólo a bacterias, - o cuerpos extraños sino que también fagocitan neutrófilos- muertos.²

1.1.2.2. Plaquetas o trombocitos

Como mencioné párrafos arriba, las plaquetas no son - células sino pequeños cuerpos esféricos u ovalados que pro- vienen del citoplasma de células muy grandes que se encuen- tran en la médula ósea; miden aproximadamente de 2 a 5 μ y se encuentran completamente cubiertas por una membrana celu- lar.

Las plaquetas intervienen en el mecanismo hemostático es decir, cuando se rompe la continuidad vascular -por he- rida, traumatismo, etc.- y se produce la salida de la san-

2. Cfr. Ibidem., pp. 245-247

gre del vaso sanguíneo se lleva a cabo un complejo mecanismo llamado hemostasia -suspensión del sangrado, la coagulación es la transformación de una proteína soluble en una - proteína insoluble- en el cual las plaquetas tienen un triple papel, a saber: adherencia, liberación y agregación.

La adherencia se presenta cuando el revestimiento de las células endoteliales pierde su continuidad por un lesión y quedan expuestas a la sangre las capas subendoteliales de la membrana basal y de la colágena lo que hace que las plaquetas se adhieran a dichos tejidos, una vez unidas las plaquetas a las fibras de colágena, aquéllas cambian, de forma y empiezan a liberar su contenido. Las secreciones más importantes son el ADP, el factor 3 de plaquetas - (PF-3) que es un fosfolípido y la serotonina -sustancia -- que actúa similar a la histamina en algunos aspectos, no en todos-.

El ADP facilita la fijación de más plaquetas, unas sobre otras, y esta agregación de plaquetas y más plaquetas forma un tapón plaquetario que rellena la solución de continuidad en la pared del vaso. Por la presencia de la serotonina, las plaquetas están relacionadas con las reacciones inmunológicas e inflamatorias desencadenadas por la --

presencia de sustancias extrañas a la corriente sanguínea.

Las plaquetas se encuentran en la sangre en número de 250 000 a 300 000 por mm^3 , y tienen una longevidad de 95-días.

1.2. Propiedades de la sangre

Como todo tejido de nuestro cuerpo, la sangre posee ciertas propiedades que la hacen característica y única, - estas propiedades son indispensable para que la sangre cumpla sus diversas funciones. Las propiedades pueden alterarse por muchas y diversas causas y en la mayoría de los casos provocan problemas al organismo, incluso lo llevan hasta la muerte si el pH sanguíneo variara más allá de 7.8 -- alcalosis, o por debajo de 7 acidosis.

1.2.1. Peso específico

El peso específico, o densidad, es la relación entre el peso de un cierto volumen de sustancia y el peso del mismo volumen de agua. El peso específico de la sangre varía de 1.052 a 1.061, es decir que es más pesada que el agua.³

El peso específico de la sangre depende en gran parte del número de glóbulos rojos, pues si se colocan en un tubo de vidrio sangre y se le añade un producto anticoagulante

3. Schottelius, Fisiología. 17a. ed. (México, Interamericana, 1975), p. 191

los glóbulos rojos descienden a la parte inferior del tubo por su mayor peso específico.

1.2.2. Presión osmótica

La presión osmótica de la sangre es de 5 100 mm de Hg o 6.7 atmósferas. "La presión osmótica es la presión necesaria para interrumpir completamente la ósmosis"⁴ -ósmosis es el paso de una sustancia menos concentrada a otras más-concentradas a través de una membrana semipermeable-, y se debe principalmente a distintas sales disueltas en la sangre, las proteínas ejercen también una ligera presión osmótica.

La presión osmótica de la sangre varía un poco pues - la composición de ella cambia continuamente por aumento o pérdida de agua, alimentos disueltos y productos de desecho.

1.2.3. Viscosidad

La viscosidad de una sustancia se refiere a la atracción mutua entre sus moléculas, que ofrece resistencia al flujo.⁵

La viscosidad de la sangre es tres veces mayor que la

4. Giese Arthur, Fisiología General. 2a. ed. (México, Intamericana, 1965), p. 195

5. Schotellius, ob. cit., p. 191

del agua, midiendo ambas en el viscosímetro de Ostwald, que es el aparato más usado para este fin.

Todo lo que aumente o disminuya el número de glóbulos sanguíneos o la cantidad de proteína, modifica la viscosidad en el mismo sentido. El valor de la viscosidad es muy importante pues mientras mayor sea ésta, más lentamente pasará el líquido por los tubos y mayor será la fuerza necesaria para su propulsión; por el contrario, si la sangre está diluida, por ejemplo en algunas anemias, la sangre -- fluirá más rápidamente.

Cuando la concentración de hematíes disminuye a la mitad de la normal, la viscosidad es sólo dos veces la del agua; cuando la concentración se eleva aproximadamente 70 - por 100 por arriba de la normal, la viscosidad puede ser -- incluso 20 veces la del agua. Por éstas razones, el flujo de sangre por los vasos de pacientes anémicos cuya concentración de eritrocitos es baja, como veremos más adelante, es muy rápida; la velocidad de circulación es lenta en pacientes en quienes hay exceso de hematíes -policitemia-.

1.2.4. pH p(otencial) de H(hidrógeno)

El pH es la concentración de ion hidrógeno por virtud

de la cual se expresa el grado de acidez o alcalinidad de una sustancia.

Un ácido se define como cualquier sustancia que libera iones H o protones cuando se disocia en solución; se llama base a cualquier sustancia que fija o quita iones H a los protones de una solución, produciendo iones hidroxilo.

Puesto que en el agua la concentración de iones hidrógeno es igual a la de iones hidroxilo, el agua se considera neutra. La disociación del agua se representa con la siguiente ecuación:



En 1 000 g de agua, existe 0.000 000 1 gramos de H^+ o sea 1×10^{-7} lo mismo para los iones OH^- , su valor sería 1×10^{-7} , por lo tanto el pH del agua es siete, es decir es neutra.

Por lo tanto, un pH inferior a siete significa una concentración de iones hidrógeno mayor que la que existe en el agua, esta solución se considera ácida, por el contrario cuando disminuyen los iones H y aumentan los iones OH, la solución se considera alcalina o básica.

El pH de la sangre es del orden de 7.4 con variación normal entre 7.3 y 7.5, si el pH de la sangre cae a 7, se

produce acidosis, coma y muerte; para un pH de 7.8 la muerte sobreviene por tetania.

1.2.5. Equilibrio ácido básico de la sangre.

La reacción adecuada entre las diferentes sistemas amortiguadoras, en la sangre y el organismo entero, se denomina equilibrio ácido básico. Si aumenta o disminuye la cantidad de H_2CO_3 , sin que aumente o disminuya el $NaHCO_3$, se modifica el pH. Los tejidos son muy sensibles a estos cambios. Un descenso del pH por debajo de 7.2 se llama acidosis, produce grandes alteraciones y como mencioné antes, puede tener como resultado la muerte.

Un aumento del pH por encima de 7.5 significa alcalosis; puede producir convulsiones y es incompatible con la vida. La acidosis metabólica es consecuencia de la producción por los tejidos de un exceso de ácido -como el ácido láctico-, o de la incapacidad de los riñones para excretar el H, o de una hipoventilación con el consecuente CO_2 aumentado. La alcalosis puede provenir de la ingestión de una cantidad muy alta de bicarbonato, o de la pérdida de secreciones digestivas, en caso de vómitos intensos o cuando hay una hiperventilación. Para mantener una relación correcta entre ácidos y bases, el organismo dispone de va-

rios mecanismos en los cuales intervienen los pulmones y los riñones.

1.3. Funciones de la sangre

La sangre es capaz de realizar diversas y vitales funciones, la mayoría de los autores, como Schotellius y Keidel, en sus fisiologías, los agrupan en tres:

Funciones de transporte

1. Alimentos, del tubo digestivo a las células, sustancias tales como vitaminas, hormonas, enzimas del sitio donde son reproducidas hasta su órgano blanco.

2. Gases tales como oxígeno, bióxido de carbono, nitrógeno.

3. Productos de desecho de las células a los órganos de excreción, residuos metabólicos.

4. Color producido en los tejidos más activos, a todo el resto del cuerpo. Enfria órganos como el hígado y músculos, donde se produce exceso de calor y calienta la piel cuya pérdida del mismo es considerable,

Equilibrio ácido-básico en el interior de las células

Reacciones inmunológicas, pues la sangre circulan los leucocitos, así como las inmunoglobulinas que están listas

para actuar contra cualquier agente invasor.

La función que más interesa en esta tesis es la función de transporte de gases.

1.3.1.. Transporte de gases

Los eritrocitos transportan al oxígeno, gracias a la hemoglobina pues ésta posee un enlace químico -lo veremos más ampliamente en el capítulo 3- que le permite fijar el oxígeno formándose oxihemoglobina.

Al pasar por los capilares del pulmón la sangre venosa que regresa de los tejidos, recibe oxígeno alveolar, y aumenta la tensión de este gas en el plasma. Mientras mayor sea la tensión de oxígeno en el plasma, más cerca de la saturación con oxígeno estará la hemoglobina.

En los tejidos el oxígeno disuelto pasa del plasma al líquido intersticial y luego a las células, disminuye entonces la tensión de O_2 en el plasma por lo que la oxihemoglobina no puede ya retener todo su oxígeno; por lo tanto se libera oxígeno del glóbulo, pasa al plasma, al líquido intersticial y por último a las células.

CAPITULO II

ERITROCITOS

Teniendo como definición que las anemias son una alteración en "la cantidad de hemoglobina que hay en la sangre circulante ... de manera que perturbe el transporte de -- oxígeno, ..." ¹, nos lleva a pensar de inmediato en los eritrocitos, que son las células que transportan a la hemoglobina, por lo que es necesario estudiar más a fondo la estructura, composición, etc., de dichas células; empezaré a describir en donde se forman, quién les da su origen, -- sus características, etc., y después veremos a su principal componente, la hemoglobina, encargada directa de llevar el oxígeno a los tejidos.

2.1. Generación del eritrocito

Los tejidos hematopoyéticos (hemato, sangre; poiesis, formación) recibieron su nombre porque son los tejidos en los que se forman las diversas células de la sangre en la vida posnatal. En el hombre los tejidos hematopoyéticos se dividen en dos tipos principales:

1. Arthur W. Ham. Ob. cit., p. 267

1. Tejido mieloide (médula ósea)
2. Tejido linfático ²

El tejido linfático está formado por: nódulos linfáticos distribuidos de manera general siempre debajo de membranas epiteliales húmedas de recubrimiento, ganglios linfáticos formados por tejido linfático a lo largo de los vasos linfáticos y a través de los cuales drena la linfa; bazo, órgano situado en la parte superior izquierda del abdomen y timo, situado por debajo del esternón a nivel del cuello.

El tejido mieloide es el objeto de estudio de este apartado; al principio de las investigaciones, se vió con claridad que contenía grandes cantidades de eritrocitos y leucocitos granulados en diversas etapas de formación y maduración y se demostró también que en el hombre, es el único sitio de reserva de las células sanguíneas por lo que se considera un tejido especializado para producir hematíes, leucocitos y plaquetas, a diferencia de los ganglios linfáticos, bazo y timo, que contienen abundancia de linfocitos.

2. Ibidem., p. 279

El tejido mieloide después del nacimiento queda limitado en las cavidades de los huesos; por eso se llama mieloide (mielos; médula). En el adulto hay dos tipos de médula ósea: la roja y la amarilla. La médula roja debe su color al gran número de glóbulos rojos que contienen en diversas etapas de su desarrollo así que este tipo de médula es la que produce activamente los glóbulos rojos. La médula amarilla debe su color a la gran cantidad de grasa que contiene, aunque conserva la potencia de producir glóbulos rojos, por lo que su color amarillo no indica que no trabaja activamente en la producción de hematíes.

En la vida extrauterina, la médula de la mayor parte de los huesos se forma amarilla, de manera que sólo se halla médula ósea roja en los huesos del cráneo, en las costillas y esternón, en las vértebras y en algunos huesos cortos, y en los extremos de los huesos largos. En todos los demás lugares la médula es amarilla. Si se presenta la necesidad urgente de aumentar la producción de glóbulos rojos, parte de la médula amarilla se convierte nuevamente en roja.

Las paredes incompletas de la vasculatura de la médula ósea normal permiten el intercambio libre de componentes del plasma, como proteínas plasmáticas, pero retienen - las células hemopoyéticas en desarrollo hasta que sus características los capacitan para salir a través de la pared sinusoidal. El medio proporcionado por el estroma normal es fundamental para el desarrollo del eritrocito, ya que el -- trasplante de médula ósea en pacientes "con mielofibrosis - es infructuoso a menos que el tejido fibroso sea primero extirpado por raspado." ³ Cuando una enfermedad afecta al estroma, o en la eritropoyesis medular se pierde la liberación ordenada, y la sangre circulante contiene elementos inmaduros y maduros.

2.1.1. Estructura de la médula ósea

Para comprender mejor la producción de los eritrocitos estudiaremos el tejido que le da su origen, su estructura, sus componentes, etc.

La más clara explicación de los componentes de la médula ósea la encontré en el Tratado de Histología de W. Ham

3. Robert S. Hillman et al. Manual de Hematología, (México, Manual Moderno, 1977) p. 1

veamos que nos dice:

El tejido mieloide está constituido por dos componentes principales: 1) Un estroma de tejido conectivo, que, aunque delicado, proporciona un lecho tridimensional en el cual hay gran abundancia de 2) células libres (sin fijar), que son células hemáticas en diversas etapas de formación y maduración. 4

Las células libres y las células del estroma proviene de diferentes fuentes, veamos la formación del estroma.

En cualquier futuro hueso, las células mesenquimatosas empiezan a diferenciarse en células cartilaginosas, que forman sustancia intercelular a su alrededor pronto se observa cartílago con los contornos de hueso que se formará ahí, a poco en su parte interior la sustancia intercelular se calcifica. Entre tanto las células mesenquimatosas que rodean al cartílago, se han distribuido alrededor de él por lo que esa membrana se llama pericondrio; las células más profundas de ésta se vuelven células formadoras de hueso y depositan hueso alrededor del cartílago, ahora el nombre de pericondrio cambia a periostio pues está en contacto ya con hueso. En algunos puntos del periostio, a través de un agujero crecen juntas células osteógenas jun-

4. Ham, ob. cit., p. 279

to con capilares llegando hasta el centro del cartilago.

Así han llegado a la cavidad medular dos clases de células, osteógenas y las células endoteliales de los capilares. Algunas de estas últimas células son relativamente - indiferenciadas y, por lo tanto, capaces de diferenciarse - en células grasosas, reticulares, fibrosas, etc.

Así hay tres clases de células que entran en lo que - será la cavidad medular del hueso en formación:

- 1) Células osteógenas
- 2) Células endoteliales
- 3) Células perivasculares de potencialidad considera-
ble. Estas últimas son las formadoras del estroma de la -
médula como sigue:

Los vasos sanguíneos producen un armazón para el delicado estroma de la médula ósea. Algunas células perivasculares se vuelven fibroblásticas y forman colágena alrede--
dor de los vasos sanguíneos más grandes sostenidas así, --
los vasos sanguíneos proporcionan el armazón principal de--
sostén para la médula ósea.

A continuación, como medio de conexión entre los lados arterial y venoso de la circulación, en la médula hay una cantidad de conductos tubulares cubiertos por células endoteliales, llamadas sinusoides.

Así el estroma de la médula ósea está constituido por una armazón de arterias con ramas que pasan hacia el exterior por las paredes del hueso. La sangre de los vasos arteriales se libera en los sinusoides por los que se desliza para alcanzar una vena.

Tipos de células que constituyen el estroma

1. Células osteógenas. Muchas células osteógenas se quedan diseminadas por el estroma de la médula, así como revistiendo la superficie de la pared ósea de la cavidad medular. Esto se comprueba trasplantando médula ósea del adulto hacia cualquier sitio del cuerpo, la cual formará hueso.

2. Fibroblastos y células grasosas. Las células perivasculares que están relacionadas con los capilares del periostio parecen estar no comisionadas, así que pueden dar origen a tipos de células diferentes, se cree que algu

nas originan los fibroblastos y otras originan células grasas.

3. Células reticulares. Se cree que otras células - perivasculares más forman células reticulares que producen las fibras reticulares.

Resumiendo: en la cavidad de un futuro hueso crecen tres tipos de células a través de la yema perióstica para formar el estroma medular; éstas son: 1) células osteógenas 2) células endoteliales y 3) células perivasculares (mesenquimatosas no comisionadas). Estas células dan origen a fibroblastos, células grasas, etc. Todos estos tipos celulares se consideran constituyentes del estroma. El sostén principal del estroma está constituido por su armazón de vasos sanguíneos y su unión con el revestimiento de la cavidad medular.

Formación de células hemáticas en el estroma del tejido mieloide. El estroma de la médula ósea está taponado con células libres que representan a las células hemáticas de diversas clases en etapas diferentes de desarrollo. Esto indica que unas células preceden a otras en su formación,

es decir, que para establecer que clase de célula da origen a otra depende de encontrar grupos de células muy semejantes en muchos aspectos, pero de todos modos ligeramente distintas entre sí. Por lo tanto, se piensa que una de las dos es, o bien el precursor inmediato o el descendiente de la otra. Este método de establecimiento de los linajes celulares y de la maduración celular es digna de confianza cuando el citoplasma manifiesta especialización creciente a lo largo de la maduración, así se ha podido encontrar células que ilustran cambios sucesivos que ocurren en ellas conforme se convierten en eritrocitos y en las clases de leucocitos granulosa de la sangre. fig. 1

Como no hay bases para establecer los linajes celulares por medio de la morfología celular Houssay menciona dos teorías acerca del origen de las células hemáticas:

En cuanto al origen primero de las células de la sangre hay dos teorías. La unicista (monofilética) y la pluralista (polifilética). La primera sostiene que ciertas células del mesénquima dan origen a una célula sanguínea primitiva la cual produce luego a todas las células de la sangre. Las principales teorías pluralistas son dos: la dualista y la trialista. La dualista acepta que hay una serie mieloide, {...} que deriva de una célula originaria, la cual da origen a los lina-

jes de eritocitos y de granulocitos; y una serie linfoide producida en órganos linfáticos y que da lugar a linfocitos y monocitos...⁵

Fueron necesarios muchos estudios, investigaciones, experimentos, utilizando radiaciones, trasfusiones de sangre, marcadores cromosómicos; realizados por muchos investigadores de los cuales Ham menciona a Osmond y Everrte, Till y McCulloch y Becker, entre otros, para concluir en que todos los tipos de células hemáticas se derivan de un ancestro común (teoría unicista). Esta célula libre se llama Unidad Formadora de Clonas (UFC), así que estas investigaciones apoyan la existencia de una célula con potencialidad de originar a los elementos sanguíneos ya maduros

La célula pluripotencial constituye una reserva generadora de células que puede responder a un empobrecimiento de células primordio "comprometidas"; ésta célula aún no se conoce morfológicamente pero forma parte de una afluencia precursora autoperpetuante y específica para cada línea celular (eritrocítica, granulocítica, etc.).

2.1.2. Eritropoyesis

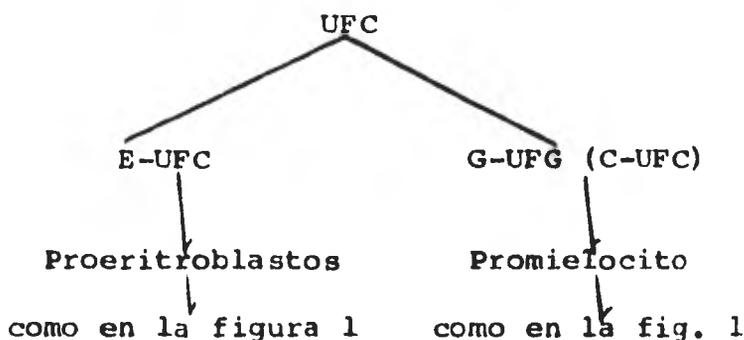
Existe una UFC por cada mil células nucleadas en médula

5. Bernardo, Houssay. Fisiología humana, (México, Intera-
mericana) p. 691

la lo que hace difícil poder estudiar su morfología aunque se sabe que es una célula más o menos pequeña.

El uso de cultivos ha demostrado, {...} que se derivan dos tipos de células comisionadas a -- partir de la UFC, una la C-UFC (G-UFC), que -- puede proliferar y diferenciarse en células de la serie granulocítica {...} y la E-UFC, que -- puede proliferar y diferenciarse en células de la serie granulocítica.⁶

Basándonos en los anterior un esquema del "linaje" del eritrocito quedaría así:⁷



El proeritroblasto es una célula de 12 a 15 μ de diámetro, la cromatina es granulosa fina y el núcleo contiene dos nucleolos, existe el retículo citoplásmico y el aparato de Golgi; conforme va madurando ya no se desarrollan el RE y el Aparato de Golgi pero aparecen más ribosomas en esta etapa existen algunos haces de microtúbulos distribuí

6. Ham, ob. cit., p. 293

7. Ibid., p. 294

dos hacia la periferia de la célula.

El proeritroblasto puede proliferar y al diferenciarse, sus descendientes se llaman eritroblastos basófilos éstos son un poco más pequeños que los proeritroblastos. Los núcleos son más pequeños y su cromatina está más condensada, su citoplasma es más basófilo porque contiene más RE rugoso. La característica sobresaliente del citoplasma es que ahora tiene más polirribosomas para la síntesis de la proteína del eritrocito; es mínimo el desarrollo de los otros organitos que se observan de ordinario en el citoplasma de las células.

Luego los eritroblastos basófilos se vuelven eritroblastos policromatófilos, esta policromatofilia se debe a los polirribosomas que son basófilos, que se combinan con los colorantes acidófilos que pigmentan ahora a la hemoglobina -a partir de este momento usaremos indistintamente hemoglobina o su abreviatura Hb-, que se está sintetizando en los polirribosomas. El núcleo es más pequeño que en la célula inmediata anterior.

Los eritrocitos policromatófilos se someten a uno o a dos destinos diferentes: a veces, cuando aumenta la actividad eritroide porque se necesitan más eritrocitos, el núcleo del eritrocito policromatófilo se vuelve picnótico -- característica clásica de lisis nuclear_, y es expulsado -- mientras el citoplasma sigue siendo policromatófilo. Esto da como resultado un eritrocito policromatófilo; a este eritrocito se le llama también reticulocito porque cuando los polirribosomas que contiene aún el citoplasma se manifiestan como si tuviera la forma de un retículo.

El otro camino a seguir por los eritroblastos policromatófilos es que conforme siguen dividiéndose pierden su basofilia citoplasmática --ya que cada vez disminuye más la cantidad de ribosomas-. Cuando la célula se encuentra en estas condiciones se denomina normoblasto porque va a dar origen a un eritrocito normocítico. El núcleo es esférico y pequeño; en condiciones normales se pierde por expulsión y es fagocitado por los macrófagos del estroma.

Trastornos que influyen en la cantidad de eritrocitos
Como se comprenderá, la formación continua de eritrocitos-

a partir de células precursoras depende del funcionamiento normal de la médula ósea y del estímulo de la eritropoyetina -proteína de la que se hablará en el siguiente apartado-.

Los trastornos de formación de eritrocitos pueden deberse a disminución del número de células madres {...} , como en anemias aplásticas o hipoplásticas, o anomalías en la maduración de la célula madre eritropoyética especializada, como en la aplasia de hematíes. En las leucemias agudas y crónicas, el trastorno de diferenciación de células madres afectará en forma adversa la eritropoyesis. {...} . La eritropoyesis se reduce en forma cuantitativa en infecciones agudas y crónicas, por trastornos inflamatorios crónicos, como artritis reumatoide, y en la insuficiencia renal. Es influenciada {...} por la deficiencia de vitamina B ácido fólico, hierro y proteína. La deficiencia de cualquiera de estas sustancias produce trastornos de la división celular y formación de megaloblastos, macroeritroblastos, macrocitos, eritrocitos hipocrómicos-microcíticos.

Distribución de los eritrocitos

Los eritrocitos cuando entran a la circulación se distribuyen en forma uniforme por todo el interior de los vasos sanguíneos aunque esta distribución es influenciada por el bazo pues éste capta a los reticulocitos no maduros. Cuando sufren alguna patología como esplenomegalia, aumenta el número de glóbulos capturados.

8. Paul B., Besson. Tratado de Medicina Interna. 9a. ed., (México, Interamericana, 1977) II tomo p. 1668

2.1.3. Eritropoyetina

La producción de glóbulos rojos debe ser muy precisa- para que siempre exista un número adecuado de oxigenación- celular, para ello, son necesarios tres factores: 1) debe existir una cantidad adecuada de hierro --como veremos en un capítulo posterior-, 2) el tejido productor de eritroi- des debe funcionar bien y finalmente 3) debe existir una - estimulación adecuada de las células pluripotenciales.⁹ Pa- ra éste último factor existe una sustancia que actúa en -- cuanto es necesaria una mayor producción de eritrocitos -- -por ejemplo por necesidad de oxígeno en las grandes altu- ras- y cuyo nombre es eritropoyetina.

La eritropoyetina es una glucoproteína relativa- mente resistente al calor con un peso molecular de 40 000 a 70 000. Se ha demostrado en forma- experimental que la eritropoyetina estimula la- célula madre eritroide para que ocurra la mito- sis y que acelera la velocidad de división celu- lar de eritroblastos en desarrollo.¹⁰

Pero antes de ver cómo actúa la eritropoyetina, vere- mos que se sabe de ella.

El descubrimiento de la eritropoyetina se debió a que

9. Cfr. Schotellius, ob. cit., p.198

10. Beeson, loc. cit.

esto sucedía porque porque existía una sustancia que recibió el nombre de eritropoyetina como respuesta relativa a la falta de oxígeno en la sangre.

La eritropoyetina se produce en riñón y estimula de varias maneras a la médula ósea. Es muy difícil de aislar evaluar, marcar y estudiar en forma fisiológica; Schotellius en su Fisiología y Hillman en su Hematología afirman -- que es producida por el riñón y Beeson en su Medicina Interna sugiere que su principal sitio de formación o liberación es el riñón pues la destrucción o extirpación de los riñones se asocia a eritropoyesis menos intensa.¹¹

sin embargo, seguramente otros órganos y tejidos se encargan de la formación de eritropoyetina, porque la eritropoyesis continúa en pacientes anéfricos y se ha apreciado eritropoyetina en su suero.¹²

Factores que regulan la eritropoyesis

La hipoxia es el estímulo principal para la liberación de eritropoyetina también estimula su proyección la enfermedad cardíaca cianótica, la enfermedad pulmonar crónica; las concentraciones de eritropoyetina plasmática son

11. Cfr. Schotellius, op. cit., p. 199; Beeson, loc. cit.

12. Beeson, loc. cit.

altas en todas las formas de anemia, exepcto las que son -- consecuencia de enfermedad renal. Los andrógenos aumentan la concentración de Hb, en parte al estimular la produc--- ción de eritropoyetina y los estrógenos bloquean el efecto de esta sustancia. El mecanismo sensor renal también responde a cambios en la saturación de oxígeno arterial y en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

Formas de estimulación de la eritropoyetina

La eritropoyetina actúa sobre la médula ósea de varias maneras según el Manual de Hematología de Hillman el efecto más importante es:

...sobre las células primordio comprometidas para aumentar el número de células eritroides inmaduras sujetas a maduración y, por lo tanto, el número de células producidas. Otros efectos producidos incluyen reducción del tiempo de maduración {...} aumento en la síntesis de hemoglobina {...}, y una liberación prematura de reticulocitos medulares. 13

El aumento de eritropoyetina como respuesta a la hipoxia a la anemia es demostrable en aproximadamente seis horas, el aumento de reticulocitos aparece en uno o dos días y la respuesta máxima de la médula ósea se presenta-

13. Hillman, ob. cit., p. 28

a los seis u ocho días.

Producción máxima de eritrocitos

Con anemia crónica la médula se expande en los huesos largos y en ocasiones en los sitios extramedulares. En anemias congénitas graves, la cavidad de la médula ósea de los huesos en desarrollo se agranda lo suficiente para producir deformaciones visibles, manifiestas en cráneo -giba frontal, cráneo en torre y maxilares prominentes-.

2.2. Características del eritrocito

Forma. La forma normal del eritrocito es la de un -- disco bicóncavo, no tiene núcleo, aparato de Golgi, mito-- condrias, RE ni centriolo; de ahí su nombre habitual de -- glóbulo.

En algunas enfermedades aparecen en la circulación eritrocitos de forma alterada por lo que éstos en una muestra de sangre tienen valor diagnóstico.

El eritrocito es muy deformable, adopta la forma de -- disco bicóncavo sobre todo por tensiones físicas inheren--

tes a la membrana, producto de la relación entre su superficie y el volumen celular. La deformabilidad del eritrocito explica la baja viscosidad de la sangre a velocidades de flujo altas, a pesar de que hay muchos hematíes en sangre, incluso es posible que estas células pasen por capilares de microcirculación, algunos de 3 μ de calibre.

La forma del eritrocito depende de la constitución molecular del complejo coloidal homogéneo que lo llena, esto hace que la célula sea blanda y elástica, un cambio de la constitución química de la Hb puede hacer que los hematíes tomen otras formas.

La forma bicóncava proporciona una superficie 20 o 30 por 100 mayor que la de una esfera que contuviera la misma cantidad de hemoglobina, además si tuvieran forma de esfera, la distancia que un gas debiera atravesar para alcanzar la superficie desde el interior sería mayor, por lo tanto, la forma bicóncava es ideal para la rápida absorción y liberación de gases. Los bordes redondeados del eritrocito lo protegen de los traumatismos; su estructura elástica le permite deformarse en lugar de romperse cuando

choca contra las bifurcaciones de los capilares.

La morfología del eritrocito en los frotis de sangre, -proporciona abundantes datos relacionados con la eritropoyetina por ejemplo, nos da una valoración de la estimulación de eritropoyetina, detección de trastornos en la arquitectura de la médula ósea, e identificación de enfermedades específicas debido a alteraciones irregulares en la forma de la célula.

La alteración de la maduración nuclear se caracteriza por un aumento en el tamaño del glóbulo sin un cambio en la concentración de Hb de éste. Los defectos en la maduración citoplásmica -deficiencia de hierro, defectos de globina-, muestran varios grados de microcitosi s e hipocromía de acuerdo a su gravedad.

Los eritrocitos puede tomar diversas formas, lo que proporciona un indicio de una enfermedad, entre aquéllas tenemos: eliptocitos (ovalocitos), esferocitos, eritrocitos espinosos (células espinosas), acantocitos, células en dianas, etc.

Dimensiones. La mayor parte de los eritrocitos tienen 7.2μ de ancho y casi todos se diferencian como máximo en 0.5μ más o menos.

Los cambios de volumen nos indican si las células son mayores o menores de lo normal. Las células menores de 6μ reciben el nombre de microcitos (mikros = pequeños), las células de 9 a 12μ se llaman macrocitos (makros = grande). Las desviaciones de volumen que se observan en algunas enfermedades de la sangre suelen ser en más o en menos cuando las células son menores, el proceso se denomina microcítico cuando son mayores, macrocítico. En algunos procesos pueden coincidir microcitos y macrocitos.

Número. Se cuentan los glóbulos rojos con hematocitómetro o cámara cuenta glóbulos. El número promedio de glóbulos en la sangre es de 5.4 millones/ mm^3 en el hombre; en la mujer, esta cifra es de 4.8 millones/ mm^3 ; en el recién nacido se pueden encontrar valores muy superiores. Las variaciones individuales pueden ser considerables, en hombres sanos, entre los 19 y 30 años los valores varían entre 4.7 - y 7.1 millones/ mm^3 ; en la mujer, entre 4.3 y 5.3 millon/ mm^3

El hematócrito nos enseña que los glóbulos rojos ocupan alrededor del 45 por 100 del volumen total de sangre, y el plasma el 55 por 100 restante. Este valor aumenta -- cuando la sangre se concentra a consecuencia de pérdida importante de líquido por la piel, los intestinos o los riñones, la dilución de la sangre por entrada abundante de líquido -por ejemplo después de una hemorragia- se acompaña de disminución del hematócrito cuando existe dificultad para oxigenar la sangre, los eritrocitos se hacen más numerosos.

El número total en el cuerpo es de 25 000 millones lo que representa una superficie de 3 550 m² o sea, 1 600 veces más que la superficie del cuerpo.

Composición. Más de la mitad del eritrocito es agua -60 por 100-, el resto son sólidos. Aproximadamente el 33 por 100 es de la proteína conjugada hemoglobina; se dice que es conjugada porque está formada por la proteína globina unida a un pigmento llamado hemo. También lo forman la hemocupreína, la ergotoneína, glutatión; minerales como el cobre, el zinc; las enzimas como la anhidrasa y la elinina

entre los lípidos se encuentran cefalina, lecitina, colesterol, etc., existen otras enzimas, minerales y sustancias secundarias, importantes para el metabolismo interno de la célula, éste mantiene funcionando a la célula aunque ésta sea incapaz de crecer o multiplicarse. Fig. 2

Hemólisis. "La presión osmótica del plasma es igual a la de los eritrocitos, por lo tanto, se dice que el plasma es isotónico (iso = igual; tonos = tensión) con relación a ellos." ¹⁴ así es que los glóbulos rojos no tienen a absorber agua desde el mismo o viceversa.

Los eritrocitos son bastante resistentes a ligeros cambios de presión osmótica, pero si la solución en la cual se bañan es suficientemente hipotónica, adoptan formas esféricas y se hinchan, también la membrana se altera y es incapaz ya de retener el líquido que contenía escapando éste al medio que lo rodea, a éste fenómeno se le llama hemólisis (lysis = solución). La hemólisis también puede producirse en otros medios, por ejemplo en algunos productos químicos, el veneno de serpiente, etc.

14. Ham, ob. cit., p. 264

Fragilidad. La fragilidad de los eritrocitos es la suceptibilidad hacia la hemólisis; los eritrocitos tienen fragilidad diferente, así por ejemplo, pueden prepararse solu-ciones salinas de diferente concentración que sólo hemolice unas cuantas células así que para hemolizar a más glóbulos- es necesario disminuir más todavía la concentración de la solu-ción.

La fragilidad de los eritrocitos se altera en algunas- enfermedades, las pruebas de fragilidad tiene, pues, valor- diagnóstico.

Crenación. Los eritrocitos son permeables al agua, -- así que si se sumergen en una solución hipertónica -concen-tración salina de una solución mayor que la de los eritroci- tos, hyper = arriba-, sucede que

parte del agua de las células pasa a la solución por lo que se encogen de una forma característi- ca presentando una silueta dentada, por lo tanto se ha denominado a éste fenómeno crenación, y a- a los glóbulos, crenocitos, (crena = muesca) ¹⁵

Recuento de eritrocitos

Existe un método bastante común para el recuento de e-

15. Ibidem., p. 265

eritrocitos, la técnica es la siguiente: se diluye y mezcla sangre completa en una pipeta con líquido para recuento de eritrocitos y se utiliza una parte para que se esparza en un tipo especial de laminilla de cristal en la que hay cuadros medidos. Sobre ella se coloca un cubreobjetos especial que separa una distancia conocida de los cuadros medidos, se cuentan el número de células que se ven en varios cuadros y si se puede hacer un cálculo del número de eritrocitos por mm^3 de sangre. El número de eritrocitos ya se ha mencionado en un apartado anterior.

Metabolismo. El metabolismo del eritrocito está más limitado que el de la mayoría de las células del cuerpo ya que hay poca capacidad para metabolizar los ácidos grasos y los aminoácidos y no hay mitocondrias para el metabolismo oxidativo. La energía se genera casi exclusivamente a través de la descomposición de glucosa.

El metabolismo del eritrocito puede subdividirse en la vía anaerobia o de Embden-Meyerhof y las tres vías auxiliares, la vía oxidativa, la vía de la reductasa de la metahemoglobina y la vía de Luebering-Rapaport que actúan de di

ferentes maneras para mantener la función de la Hb. Todos estos procedimientos son necesarios para que el eritrocito transporte oxígeno y para mantener las características físicas requeridas para su supervivencia en la circulación.

La función principal de la vía de Embden-Meyerhof es la formación de ATP, que se utiliza para conservar el contenido normal de cationes en los eritrocitos gracias a procesos de transporte y conserva la composición de lípidos y forma celular.

Función de los glóbulos rojos

El oxígeno no es muy soluble en el agua, ni tampoco en el plasma sanguíneo, así es que si la "sangre" sólo contuviera plasma, al atravesar los pulmones únicamente disolvería una parte del oxígeno que necesitan las células del cuerpo.

Pero la sangre es capaz de captar cantidades relativamente grandes de oxígeno en los pulmones gracias a la Hb contenida en los glóbulos rojos, ya que ésta posee la propiedad de combinarse con el oxígeno para constituir el com-

compuesto llamado oxihemoglobina del cual hablaremos ampliamente más adelante, de tal manera que los eritrocitos pueden absorber oxígeno suficiente al pasar a través de los pulmones para abastecer de éste elemento a las células del cuerpo.

Así la función de los eritrocitos es transportar oxígeno de capilares pulmonares a capilares generales de los tejidos y contribuir al transporte de bióxido de carbono a los pulmones.

Killman nos explica otra función de los glóbulos rojos que parecería redundante mencionar aquí pero que es importante: nos dice el por qué debe estar la Hb contenida en los eritrocitos; los mamíferos somos los que mayor cantidad de Hb contenemos por unidad de sangre, así que:

Si esta cantidad de proteína estuviera libremente contenida en el plasma, habría en el hombre 20 gr de proteína en 100 cm³ de sangre {...} La presión osmótica de las proteínas de tal sangre sería por lo menos tres veces mayor que la del plasma normal {...}. Aumentaría la viscosidad y la presión sanguínea y, con ella, el trabajo del corazón. ¹⁶

16. W. D. Keidel, Fisiología, (España, Salvat, 1971) p. 27

2.3. Composición de la hemoglobina

Aproximadamente el 33 por 100 del glóbulo rojo es de una proteína conjugada, la Hemoglobina (Hb), recibe éste nombre porque está formada por una proteína simple: la globina, unida a un pigmento llamado hemo. Las proteínas conjugadas constan de proteínas simples unidas a una porción no proteínica que se llama en general grupo prostético; en el caso de la Hb el grupo prostético es un pigmento, en el caso de las fosfoproteínas -por ej. la casína de la leche- el grupo prostético es el ácido fosfórico que se une a la proteína simple serina.

Aunque sólo el cuatro por ciento de la Hb está formada por el pigmento -el 97 por 100 restante es de polipéptidos de globina-, su combinación con la globina constituye un cuerpo coloreado, por lo que se admite que la Hb es un pigmento, así es que Keidel describe dos pruebas con valor diagnóstico para el color de la Hb: el coeficiente de color que se obtiene dividiendo "la cantidad de Hb de 100- cm^3 de sangre por el número de hematíes existentes en 100- cm^3 de sangre".¹⁷ el resultado se expresa en μgr y el in

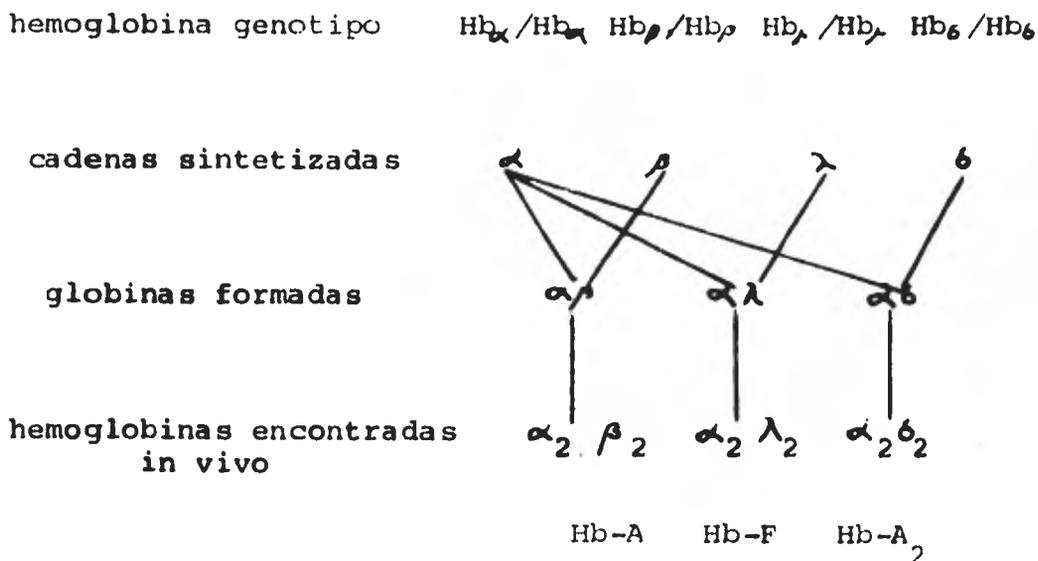
17. Ibid., p. 55

dice de color.

La molécula de hemoglobina es aproximadamente esférica de peso molecular de 64 000 y está formado por dos cadenas de polipéptidos α y dos cadenas polipéptidas β , todas las cadenas se unen formando un tetramero, a ésta formación se le llama globina. Cada globina fija cuatro moléculas de hemo, formándose así la hemoglobina definitiva.

En los sujetos adultos, 97 por 100 de la Hb está formada por dos cadenas α y dos β y se llama hemoglobina A, - la Hb A₂ está formada por dos cadenas α y dos δ , constituye el 2 por 100 de la Hb total y la hemoglobina F. la forman dos cadenas α y dos γ , y constituye el 1 por 100 -- restante. Este último tipo de Hb es de importancia funcional durante el desarrollo fetal, su persistencia indica un trastorno genético en la producción de hemoglobina A, ya que es substituído por la hemoglobina A al comenzar al síntesis de cadenas α al término del embarazo.

A continuación reproduzco el esquema de las hemoglobinas normales de las que habla Keidel y colaboradores:



Para que el eritrocito contenga concentraciones normales de hemoglobina es necesario que se sintetizen en forma equilibrada cadenas α y β y los grupos hemo por los eritrocitos de médula ósea.

La síntesis deficiente de hemoglobina en el eritrocito puede producirse por insuficiencia o desequilibrio de la síntesis de cadenas de polipéptidos, o por trastornos de síntesis del hemo, que por lo general se deben a falta de hierro y por trastornos en la síntesis de porfirina.

2.3.1. Síntesis de hemoglobina

Los eritrocitos completamente formados, han perdido sus núcleos así como todos los componentes citoplasmáticos en realidad los eritrocitos maduros son sólo discos bicón-

cavos de membrana celular llenos de hemoglobina.

En sus diferentes etapas de desarrollo la célula posee núcleo, cuyo DNA dá la información al citoplasma que contiene gran cantidad de ribosomas libres de ahí que: "casi toda la información proporcionada por el DNA del núcleo se relaciona con la síntesis de hemoglobina".¹⁸ La que al final -- del desarrollo del glóbulo será el único componente principal que quede en el citoplasma, así que los ribosomas libres y los polirribosomas son los sitios de formación de síntesis de hemoglobina -recordemos que la función de los ribosomas es sintetizar las proteínas del citoplasma de cualquier célula-, que es sintetizada 65 por 100 antes que el núcleo sea expulsado y 35 por 100 en la etapa de reticulocito.

Veamos ahora cómo y dónde se lleva a cabo la síntesis de la hemoglobina basándonos en lo que anota Hillman en su Manual de Hematología:

El hierro es liberado por la proteína de transporte específico, transferrina, en la membrana de la célula inmadura, donde el hierro es fijado y la transferrina regresa al plasma. La mayor parte del hierro que entra a la célula es-

18. Ham, ob. cit., p. 107

tá destinado a la síntesis de hemoglobina y llega a la mitocondria donde es introducido en el anillo de protoporfirina para formar el hemo.¹⁹

de lo que se comprende que el hemo es más que un complejo de porfirina del hierro, -si llega exceso de hierro a la célula se deposita en el citoplasma en forma de puntos, la cantidad de éstos difiere del valor de hierro plasmático y el hierro requerido por la célula- la porfirina se forma de un precursor que se encuentra dentro de la mitocondria - que se llama ácido delta aminolevulínico (AAL), -formado por el ácido aminado glicina y la succinil coenzima A, en presencia de fosfato de piridoxal, -del complejo vitamínico B-, y luego, en el citoplasma, se combinan dos AAL para formar profobilinógeno (PBG), se unen cuatro moléculas de éste compuesto que son convertido en uroporfirinógeno y coproporfirinógeno y, nuevamente dentro de la mitocondria, forman la protoporfirina a la que se le agrega el hierro y forman así el hemo. Hillman muestra un esquema representativo de lo antes explicado y que reproduzco en la figura 3.

Las cadenas polipeptídicas de la globina son producidas en los ribosomas citoplasmáticos de los eritrocitos, ca
10. Hilman, ob. cit., p. 5

dena polipeptídica alfa se une con una de las otras tres - cadenas (beta, gama, delta) para formar un dímero y finalmente un tetrámero. En el apartado anterior se explicaron hemoglobinas encontradas in vivo, por lo que no se anotan aquí.

Síntesis de la hemoglobina en la célula eritroide

Como la hemoglobina suministra oxígeno a los tejidos, es importantísimo que existan en la sangre una cantidad su ficiente de ésta proteína. La concentración media es del orden de 16 gr/100 ml de sangre en el hombre, y 14 gr/100-ml en la mujer; al nacer el nivel es más alto, aproximadamente 23 gr/100 ml. La cantidad presente en la sangre sue le medirse con un aparato llamado hemoglobínómetro, en el cual se compara el color de una muestra de sangre con una-escala patrón de color, la intensidad del color indica la-cantidad de hemoglobina. fig. 4

Una vez formado el hemo y la globina, se unen cuatro-pigmentos a una globina quedando la molécula de hemoglobina así:

2.3.2. Función de la hemoglobina

La importancia de la función de la hemoglobina se puede comprender mejor por los siguientes hechos: en estado de reposo, una persona necesita aproximadamente 250 ml de oxígeno por minuto, un litro de sangre puede transportar alrededor de 2 ml de oxígeno disuelto físicamente, por medio de la circulación llegarían a los tejidos aproximadamente 50 ml o sea, muchísimo menos que las necesidades mínimas. Por su contenido de hemoglobina, un litro de sangre puede transportar casi 200 ml de oxígeno es decir, una cantidad mucho mayor a las necesidades habituales.

El oxígeno del aire se disuelve en la sangre y se une al hierro de la hemoglobina (hemo), como las valencias del hierro (Fe^{++}) no cambian, el oxígeno es transportado como molécula así es que en lugar de oxidación se habla de oxigenación y entonces a la hemoglobina combinada con el oxígeno se le llama oxihemoglobina. Si lo queremos representar químicamente tenemos: $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{Hb O}_2$

Cada molécula de oxígeno puede combinarse con 0 a 4 moléculas de oxígeno, una sobre cada hemo.

Con la hemoglobina pueden combinarse otros gases, también se combina con la hemoglobina el bióxido de carbono, pero la unión en este caso es con la globina, y no con el hemo. El compuesto resultante es la carbominohemoglobina.

De hecho, la combinación con monóxido de carbono es mucho más potente y estable que con el oxígeno, esto quiere decir que cualquier hemoglobina que se combine con monóxido de carbono ya no puede utilizarse para transportar oxígeno. El monóxido de carbono no tiene olor (existe en el gas de las estufas y en los vapores de combustión de los automóviles) por lo que es muy peligroso.

El comportamiento de la hemoglobina cambia al ir cambiando la concentración relativa del oxígeno es una mezcla de gases. Presiones altas con oxígeno, como en el aire de los pulmones, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno aumenta bruscamente, o sea, la Hb se combina más fácilmente con el oxígeno, formándose HbO_2 . En las presiones "bajas" de oxígeno, como en los tejidos, la afinidad por el oxígeno disminuye por lo que el compuesto HbO_2 se desdobra, esto significa que la Hb cumple muy bien su ta--

rea de recoger y liberarlo en los tejidos. Veamos ahora cómo es este cambio de afinidades de parte de la Hb por el oxígeno y el bióxido de carbono.

Cuando los grupos hemo descargan oxígeno, las cadenas de la globina son separadas de las cadenas permitiendo la entrada de 2,3-difosfoglicerato DFG -que es un tipo de fosfato orgánico- y se establecen puentes de sal entre las cadenas del hemo, resultando una afinidad menor de la Hb por el oxígeno.

Por el contrario, con la captación de oxígeno, los enlaces de sal se rompen, se unen las cadenas beta a las alfa expulsando DFG y la afinidad de la Hb por el oxígeno aumenta progresivamente. figura 5

La afinidad de la Hb por el oxígeno se representa por el término P_{50} , "el cual designa la presión parcial de oxígeno a la que la hemoglobina es saturada a la mitad bajo condiciones normales in vitro de temperatura y pH normales." 19

19. Hillman, ob. cit., p. 8

La afinidad de la Hb por el oxígeno depende de tres tipos de enlaces diferentes, encontrados en el eritrocito: iones H^+ , CO_2 y fosfatos orgánicos, pero también es afectado por posibles alteraciones en la secuencia de los aminoácidos de la molécula de Hb -por ej. en la hemoglobina fetal.

Cuando el hierro de la Hb se encuentra en estado férrico (Fe^{+++}), el compuesto que se forma se llama metahemoglobina, ésta no se combina ni con oxígeno ni con monóxido de carbono aunque puede fijar fácilmente el cianuro y varios aniones. Algunos fármacos pueden originar la metahemoglobina, existe también metahemoglobinemia hereditaria.

2.5. Demolición del eritrocito

Como los glóbulos rojos no tienen núcleo, envejecen rápidamente, aproximadamente viven 120 días. Los esfuerzos que tienen que soportar los más viejos en la sangre durante la circulación pueden romperlos. La membrana del glóbulo pierde flexibilidad al envejecer y éste fenómeno es causa parcial de su fragmentación. Un ascenso ligero de la temperatura del medio modifica la estructura de la membrana y aumenta su fragilidad.

Conforme la célula envejece, ciertas enzimas gloculíticas reducen su actividad, la membrana se pierde, la flexibilidad de la célula disminuye, cuando éstos cambios han alcanzado su punto crítico, el eritrocito ya no es capaz de atravesar la microvasculatura y es fagocitado por el tejido reticuloendotelial formado por células fagocitarias que revisten los vasos sanguíneos y linfáticos, mientras éstas células trabajan, las del bazo están estratégicamente situadas de tal manera que son las localizadoras más sensibles de una anomalía del eritrocito, la sangre al entrar a la pulpa roja esplénica pasa a una circulación más lenta en donde el volúmen del plasma está reducido, exponiendo así a los eritrocitos a la acción fagocítica de las células del RE. Los eritrocitos jóvenes en buenas condiciones regresan a la circulación, los ya anormales son eliminados.

Después de que esto sucede, la destrucción del eritrocito es destruido por los lisosomas de las células de RE en lo que se llama destrucción extravascular e intravascular.

2.5.1. Destrucción extravascular o retículo endotelial

En ésta la molécula de Hb del eritrocito se desdobra -

en sus dos componentes: el hemo y la globina. El hierro- que hasta ese momento formó parte del pigmento, regresa a- la tranferina plasmática para ser utilizada por la médula- ósea, y sus aminoácidos -la proteína globina- son reuni- dos de nuevo al "almacen" de proteínas del cuerpo.

El hierro se separa del hem -como mencionamos antes- y se transforma mediante una serie de etapas, en un compues- to llamado bilirrubina -producto de excreción final del- desdoblamiento de la Hb y que consittuye el pigmento amari- llo característico de la bilis- que es trasportada por la albúmina plasmática al hígado, donde son conjugados a glu- corónidos y excretada junto con la bilis.

El hem que pasa al plasma es fijado por una proteína- de transporte, formando un compuesto llamado hemopexina y - sigue así hasta el hígado donde es transformado en bilirru- bina por los hepatocitos.

El glucorónido de bilirrubina en el intestino es ade- más convertido en urobilinógeno a través de la acción de - las bacterias.

Este tipo de hemólisis extravascular es típico de los trastornos hemolíticos, defectos de la membrana, en el metabolismo, en la estabilidad de la Hb o con enfermedades reticuloendoteliales. Para evaluar si se trata de un trastorno en este tipo de hemólisis son necesarias varias pruebas y - y técnicas sofisticadas para señalar con precisión el defecto.

2.5.2. Destrucción intravascular

Esta vía representa una vía auxiliar del catabolismo y contribuye en menos del 10 por 100 a la destrucción del eritrocito.

La Hb liberada directamente en el torrente sanguíneo - sufre descomposición en sus cadenas alfa y beta que se unen a la globulina plasmática haptoglobina; este complejo es retirado de la circulación por captación de hepatocitos y entonces es procesado de una manera semejante a la descrita - en al apartado anterior.

Mediciones de destrucción

Las mediciones directas de la destrucción de eritrociti-

tos son mucho menos precisas y más difíciles de efectuar - que las mediciones de producción.

Existen dos términos que nos llevan a la confusión, - pero que, sin embargo, son fácilmente distinguibles, a saber: "rapidez de destrucción", que se relaciona con la -- longevidad del eritrocito, e "índice de destrucción", el - cual se refiere al número total de células destruidas por día. Cuando se analiza el tipo de destrucción de una anemia, la longevidad de los eritrocitos y el número de células que muere cada día -índice de destrucción- no son - necesariamente iguales.

Las mediciones de la velocidad de destrucción -longevidad- pueden llevarse a cabo en el hombre determinando - la rapidez de desaparición de sus propios eritrocitos marcados con ^{51}Cr .

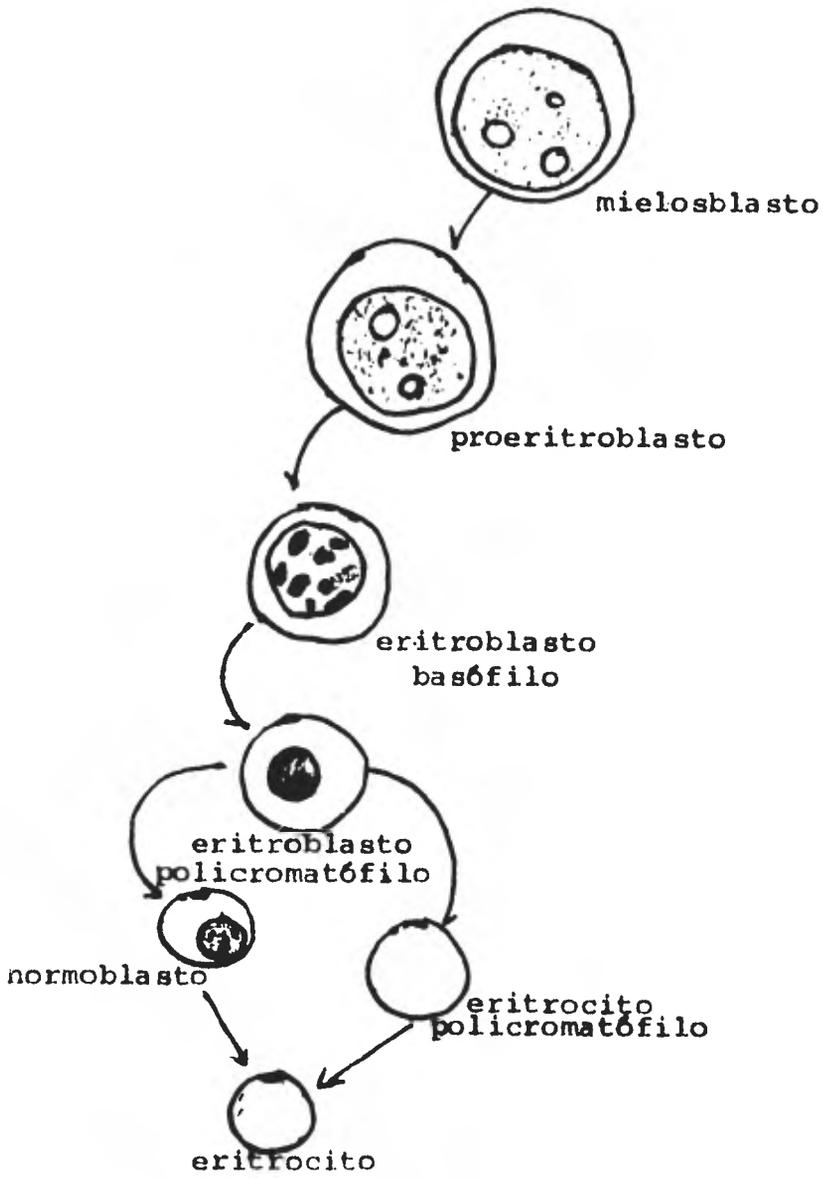


fig. 1 Ham, ob. cit., p. 284

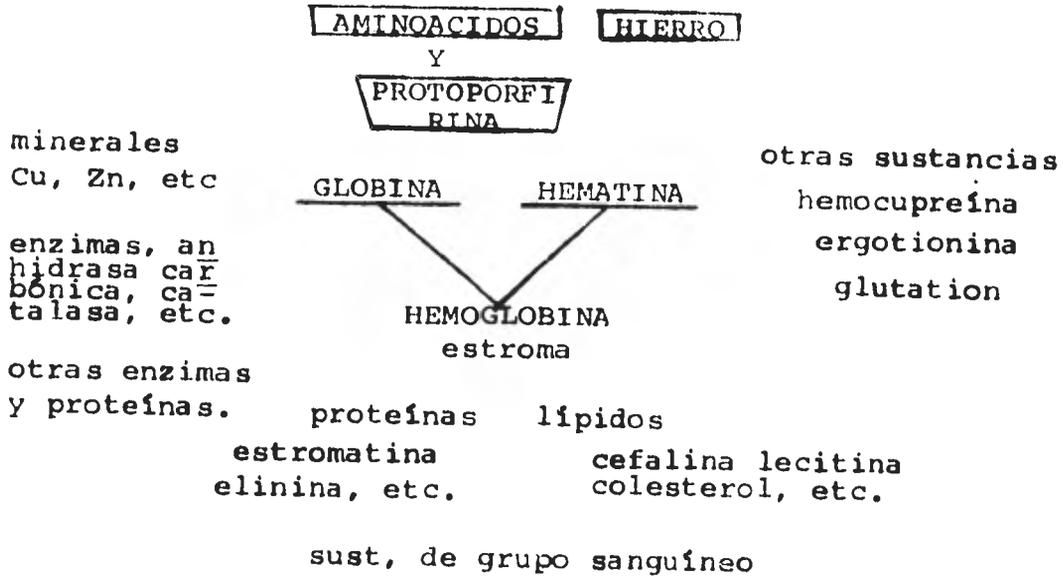


fig. 2 Wintrobe, Maxwell. Hematology Clinical. 6a. ed. (Buenos Aires, 1969) p. 835

FIGURA 3

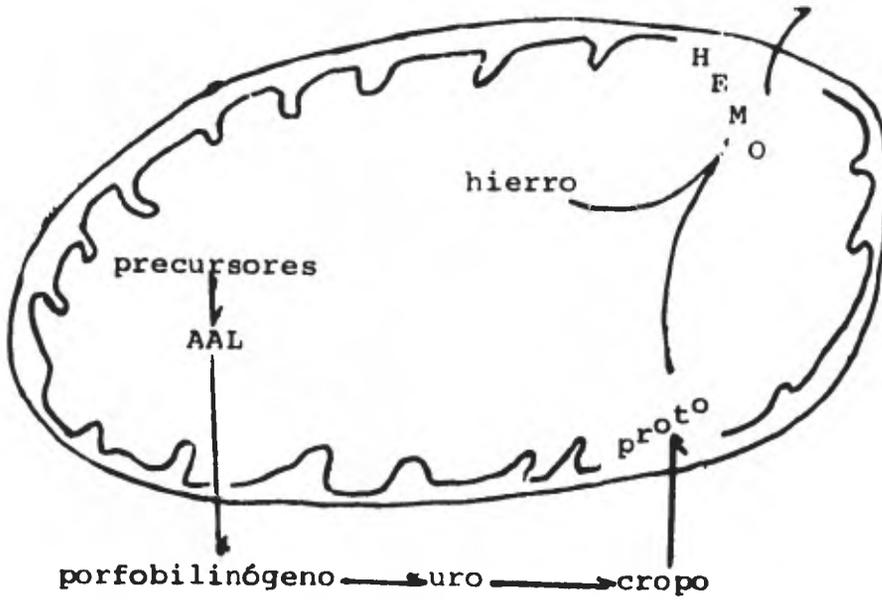
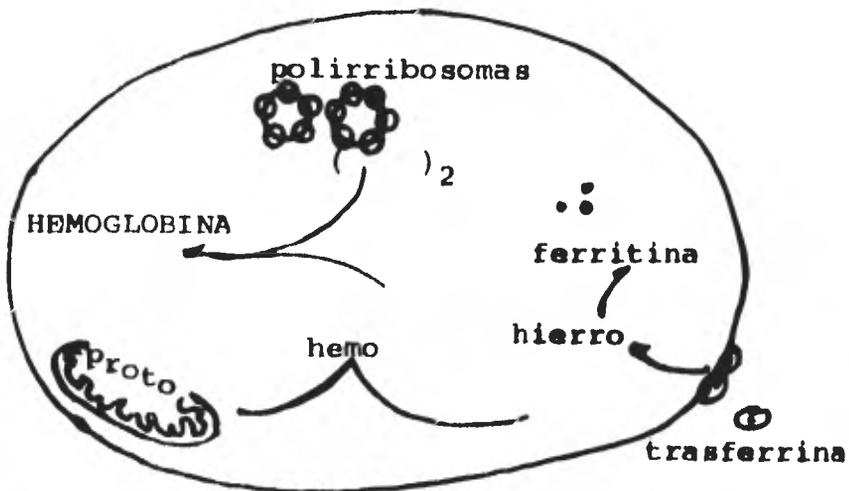
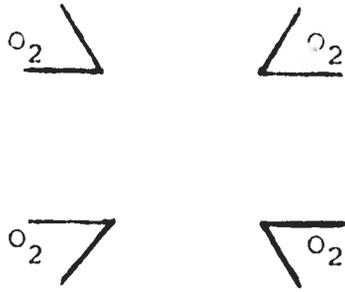


FIGURA 4

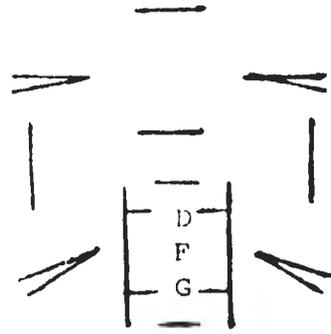


Cfr. Hillman, ob. cit., p. 5

FIGURA 5



Oxihemoglobina



Desoxihemoglobina

CAPITULO III

ANEMIAS

El objeto del presente capítulo es presentar una visión general acerca de una de las enfermedades más comunes en nuestro país; la anemia. Estudiaremos a groso modo la etiología, síntomas, manifestaciones, diagnóstico y tratamiento de ella, así como la manera en que se clasifican no sólo para su estudio, sino también para conocer su etiología y diagnosticarlas correctamente.

3.1. Definición

"Desde el punto de vista fisiológico, la anemia puede considerarse como una reducción de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre." ¹ Como el oxígeno es transportado por el eritrocito en combinación con la hemoglobina, "podemos definir en forma sencilla y práctica a la anemia como una disminución de la concentración de hemoglobina en sangre por debajo de los límites que se consideran normales en sujetos de la misma edad y sexo." ²

1. Beeson, ob. cit., p. 1666

2. Loc. cit.

Definir a la anemia es estos términos nos hace pensar en varias suposiciones, la primera en que la concentración de Hb en sangre no toma en cuenta la influencia de cambios en el volumen plasmático, ni proporciona información sobre la concentración de hemoglobina dentro de los eritrocitos, -aunque esta cifra se puede calcular si se conoce el número de hematíes y el hematócrito-, la segunda y más importante nos hace creer que la concentración de Hb es el único factor del cual depende la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos y como sabemos, influye para la afinidad del oxígeno el pH y temperatura de la sangre, CMH, CHCM, -concentración de fosfatos orgánicos (DPG) y en grado menor el ATP, siendo éstos dos últimos producto del metabolismo del eritrocito.

Así, las concentraciones fisiológicas de la anemia --son resultado de la concentración de Hb en sangre y de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Veamos ahora una tercera definición:

La anemia es: un estado caracterizado por una disminución de la concentración de hemoglobina o del número de hematíes, el descenso de - estos valores puede ocurrir aisladamente o -- bien en combinación. {...} El trastorno fi-

siológico causado por la anemia consiste en una disminución en la capacidad de trasportar oxígeno de la sangre y en una reducción del oxígeno disponible en los tejidos. ³

Efectos fisiológicos de la anemia

La anemia afecta la función circulatoria de dos maneras, primero al disminuir la oxigenación tisular, disminuye la facilidad sanguínea de trasportar oxígeno y puede -- llevar hasta la muerte, el segundo efecto es la menor viscosidad de la sangre, que depende, como vimos anteriormente casi completamente de la concentración de eritrocitos; -- al disminuir la viscosidad, disminuye también la resistencia circulatoria. Por ello, la viscosidad baja permite un flujo muy rápido de sangre por la circulación periférica, -- favorece el gasto cardíaco y la dilatación y sobrecarga -- del corazón, en consecuencia, uno de los resultados de la anemia suele ser la insuficiencia cardíaca, por la sobrecarga que implica.

Sintomatología general de la anemia

En la anemia leve, se refleja disnea, palpitación y sudación -- los cuales ordinariamente acompañan al ejerci--

3. Carl Smith, Hematología Pediátrica, (Salvat, 1969) p.63

cio- en la anemia moderada, estos síntomas se manifiestan más y se asocian con fatiga excesiva. La anemia grave produce disnea importante de esfuerzo y de reposo, aumento de gasto cardíaco, hipersensibilidad al frío, secundaria a la disminución de la circulación sanguínea cutánea y pérdida del apetito. Puede ocurrir debilidad general, desvanecimientos y ocasionalmente síncope. Los síntomas del SNC incluyen dolor de cabeza, insomnio, incapacidad para concentrarse, etc.

Antes de la aparición de otros signos y síntomas clínicos de anemia puede existir dolor lingual aunque los estudios clínicos mostraron que los síntomas y signos linguales son menos frecuentes de lo que se pensaba antes; puede existir queilitis angular, los pacientes pueden mostrar cicatrización lenta después de las maniobras quirúrgicas bucales, se nota mejor la palidez en el paladar blando y la lengua.

Diagnóstico

El médico debe decidir primero basándose en la concentración de Hb, en la información general obtenida en la --

historia clínica y en el examen físico si hay anemia presente y si puede ser fácilmente explicable o necesita mayores explicaciones, en éste último caso, se debe realizar un estudio sistemático con el fin de conocer la naturaleza de la anemia en cada paciente.

Al aplicarse pruebas de laboratorio sencillas, la anemia puede ser clasificada en base a su causa, como un estado hemolítico o hipoproliferativo o como el resultado de una anomalía de maduración. Esta clasificación se hace por valoración del frotis de sangre, de los índices del eritrocito y de la cuenta de reticulocitos. Más adelante hablaremos ampliamente del diagnóstico en las anemias.

Principios del tratamiento

Como en todos los trastornos, los principios del tratamiento de anemia depende sobre todo de que se reconozca la causa y se corrija de forma adecuada.

Cuando se detecte anemia aplástica o hipoplástica, deberá cesar la exposición al agente o agentes y nunca administrar cualquier fármaco. Por lo general, las principales

medidas de sostén por medio de transfusiones sanguíneas. Se mejora la eritropoyesis por medio de esteroides andrógenos. La insuficiencia renal y las deficiencias endócrinas deberán tratarse en forma adecuada.

La causa de anemia megaloblástica (que veremos más adelante) exige un tratamiento de restitución con vitamina-B₁₂ o con ácido fólico, sin embargo, no deberán administrarse ninguna de éstas vitaminas a menos de que sea inequívocamente recomendable. En caso de anemia microcítica-hipocrómica -causada por deficiencia de hierro según veremos después-, el cual puede bajar por ingestión inadecuada, -necesidades mayores durante el embarazo o por pérdidas de sangre, debe tenerse cuidado de no confundir la anemia por deficiencia de hierro con talasemia o anemia sideroblástica -anemia que presenta sideroblastosis es decir, precursores nucleados de eritrocito que presentan hemoglobina defectuosa-, trastornos en los cuales se presentan microcitos.

En las anemias secundarias que se producen por trastornos infecciosos o inflamatorios, se corrige la anemia si -

se trata la enfermedad causal, lo mismo sucede en las anemias mielotísicas que se producen por infiltraciones de médula ósea. En las anemias hemolíticas es recomendable el tratamiento por corticoesteroides, según la clase de hemólisis que se presente, en ocasiones es útil la esplenectomía cuando se comprueba que el bazo es el destructor de -- los hematíes. La anemia debida a pérdida aguda de sangre y las anemias que no pueden tratarse con sustancias hematínicas específicas o que son rebeldes a éstos fármacos, requieren de transfusiones sanguíneas.

3.2. Clasificación

Las anemias pueden clasificarse según la etiología -- que las produce o por el aspecto morfológico y las anomalías cuantitativas del tamaño de los eritrocitos, en el -- primer caso se llama clasificación etiológica y al segundo caso se llama clasificación morfológica. Hablemos ahora -- de ésta última clasificación:

En el primer capítulo ya se mencionó lo que son macrocitos y microcitos; si los glóbulos rojos en cualquier anemia son muy grandes, se dice que la anemia es macrocítica,

si los glóbulos rojos son menores que lo normal la anemia será microcítica y si tienen el tamaño normal, la anemia es normocítica.

En un frotis de sangre se observan los tamaños y formas de los glóbulos rojos, así, podemos hablar de que los eritrocitos por ser bicóncavos, la zona central es más delgada que en la periferia así, en la preparación, la parte central se ve clara y la periferia se tiñe bastante bien, entonces se puede hablar de normocitos. En algunas anemias sólo disminuye el número de hematíes, pero éstos son normocrómicos entonces se habla de anemias normocrómicas.

En anemias más comunes, los eritrocitos presentan zonas pálidas centrales -hasta cierto punto normales- y zonas periféricas un poco pálidas, eso indica que no hay suficiente pigmento en la Hb dentro del eritrocito, por lo que las células así alteradas se llaman hipocrómicas -poco color- y entonces la anemia se llamará anemia hipocrómica.

En otro tipo de anemia, hay menos células que el número

ro normal, pero los eritrocitos parecen estar repletos de hemoglobina, por lo que se llaman glóbulos hiperocrómicos, -- sin embargo es dudoso que los hematíes estén excesivamente llenos, lo que sucede es que las células suelen ser mayores y entonces se tiñen más intensamente.

La clasificación de anemias en base a la morfología es tá respaldada no sólo por el frotis, sino por mediciones -- cuantitativas del tamaño celular, es decir volumen corpuscular medio, de la Hb corpuscular media y de la concentra-- ción corpuscular media de hemoglobina, estos datos propor-- cionan indicios útiles de los procesos etiológicos que causan la anemia.

En algunas anemias, las células de forma anormal se -- clasifican más específicamente, por ejemplo, cuando los eri trocitos tienden a adoptar diversas formas, por ejemplo los eliptocitos u ovalocitos en los pacientes con ovalocitosis hereditaria, eritrocitos espinosos llamados también células espinosas o acantocitos que se deben a un daño en la membra na de los hematíes cuasada a su vez por enfermedad hepática trastorno de lípidos o enfermedad renal.

La anemia, considerada desde el punto de vista etiología gico puede ser consecuencia de un incremento de la destrucción o pérdida hemática, o bien de un descenso del grado de producción eritrocitaria. Las pérdidas hemáticas son causadas por hemorragias agudas o crónicas, o bien por un incremento de la hemólisis debida a un déficit intracorpúscular- o a factores extracorpúsculares. El trastorno en la formación de Hb de los hematíes generalmente se debe a la carencia de las sustancias necesarias para su síntesis.

A continuación se cita la clasificación etiológica que expone Smith:

1. Pérdidas hemáticas: hemorragias agudas y crónicas
2. Destrucción hemática aumentada
 - a) Insuficiencias intracorpúsculares o intrínseca generalmente hereditarias.
 - 1) Esferocitosis hereditaria, talasanemia, anemia de células falciformes, hemoglobinopatías hereditarias.
 - 2) Anemia hereditaria no esferocítica, eliptocitosis, estomatocitosis.
 - 3) Anemia hemolítica debida a déficits enzimáticos
 - b) Factores extracorpúsculares
 - 1) Anticuerpos isoaglutininas
 - 2) Anemias hemolíticas sintomáticas
 - 3) Anemia de Lederer, hemogloburia de las marchas, hemoglobinuria paroxística
 - 4) Causas varias tales como bacterias (cl. wel

chii, paludismo), agentes químicos (cobre, plomo, fármacos oxidantes), y físicos (hiperesplenisismo).

3. Producción disminuida o alterada

a) déficit de sustancias necesarias para la formación de Hb y de eritrocitos: hierro, vitamina-B₁₂, ácido ascórbico, proteínas.

b) Inhibición o depresión de la médula ósea

1) Infección, agentes físicos, químicos, productos metabólicos.

2) Depresión ideopática y aplásica.

c) Interferencia mecánica e invasión de células anormales, leucemia, enfermedad de Hodking, metástasis.

d) Varios, infección, insuficiencia renal, hipotiroidismo. ⁴

3.2.1.1. Anemias por pérdida de sangre, aguda y crónica

La anemia hemorrágica aguda se produce por pérdidas de grandes volúmenes de sangre a causa de: traumatismos, lesiones ulcerosas, vasos sanguíneos anormales o defectos de la coagulación. La cantidad de sangre por traumatismos es menospreciada, pero por ejemplo cuando un paciente tiene tres o más fracturas, la pérdida de sangre temprana promedio es de 2 000 ml aproximadamente, el sangrado interno es difícil de reconocer hasta que el hematócrito desciende.

Las manifestaciones clínicas son invariables sin importar la causa porque dependen del volumen de sangre que

se pierda. Dependiendo de la sangre perdida se presentan los siguientes síntomas: 500 ml de sangre producen efectos ligeros en la circulación, 1 000 ml si el paciente está acostado no existen cambios pero si trata de sentarse o caminar aparecerá taquicardia, a veces desciende la presión arterial, si existe temor perderá el conocimiento, 1 500 a 2 000 ml, baja la presión arterial, disminuye el gasto cardíaco, pulso rápido y filiforme, existe también inquietud, sed, disnea, postración, palidez con piel fría.

El tratamiento deberá ocuparse de detener la hemorragia y restablecer el volumen de sangre, el paciente debe estar caliente y tranquilo y deberá administrarse lo antes posible la transfusión de sangre, expansores del plasma o solución isotónica por vía parenteral, la selección de cualquiera de éstas sustancias depende de la concentraciones de hemoglobina del paciente. La pérdida crónica de sangre casi siempre origina deficiencia de hierro, que si es intensa, provoca anemia microcítica-hipocrómica.

3.2.1.2. Anemias por maduración deficiente

En el apartado 3.2. presentamos una clasificación --

etiología de las anemias que se adecúa muy bien al objetivo de esta tesis, sin embargo reproducirse la clasificación etiológica que presenta Beeson y McDermott y que es más completa.

I. Causas sobre todo por trastornos de producción

A) Trastornos de proliferación y diferenciación de células madre.

1. Anemia aplásica: idiopática; por lesiones físicas o químicas (radiación, benceno, plomo o fármacos citotóxicos o de otro tipo)

2. Aplasia de eritrocitos únicamente

3. Anemia de la insuficiencia renal crónica

4. Insuficiencia endócrina (de hormona hipofisarias, tiroideas, suprarrenales o testiculares).

B) Trastornos de proliferación y maduración de eritroblastos diferenciales

1. Síntesis defectuosa de DNA (vit. B₁₂, ácido fólico y trastornos de la purina y pirimidina)

2. Síntesis defectuosa de Hb

a) Síntesis defectuosa de globina

b) Síntesis defectuosa del hem

c) Anemia sideroblástica

3. Falta de ingestión de proteínas

4. Anemia de infecciones crónicas o enfermedades inflamatorias o neoplásicas

5. Anemia mielotísicas por infiltración de médula ósea o substitución por otro tipo de tejido (leucemias, mielofibrosis, enfermedad de Hodgking)⁵

En los siguientes párrafos hablaremos de las anemias por proliferación y maduración más comunes y de las que

5. Beeson, ob. cit., p. 1668

la bibliografía menciona constantemente.

Anemia aplástica. Se trata de un grupo de trastornos de la sangre -pancitopenia-, el grado de ésta indica la gravedad del trastorno y puede variar durante el curso de la enfermedad.

La enfermedad puede ser hereditaria o adquirida (idiotópica) o producida por agentes físicos, químicos, infecciones, inmunológica, neoplásica (en cuyo caso será secundaria). Los síntomas varían según su origen por ejemplo la aplasia aguda causada por radiación ionizante ocurre rápidamente y entonces la granulocitopenia y trombocitopenia son graves.

Síntesis defectuosa de DNA causada por deficiencia de ácido fólico. La deficiencia de éste ocurre con la ingestión inadecuada, trastornos de la absorción y requerimientos de ácido fólico por el cuerpo, en éste último caso es necesario administrar 1 mg del ácido por día.

Para que se presente este tipo de anemia, es necesario

suspender la ingesta durante tres meses, hasta entonces las reservas del cuerpo responderán a la demanda.

Los síntomas más frecuentes son: palidez, pulso largo - pero débil, imposibilidad de hacer ejercicio, taquicardias, - pérdida de apetito, languidez y desvanecimiento.

Anemia por síntesis defectuosa de globina. La anomalía en la síntesis de globina más común es un trastorno cuantitativo ya sea en la producción de la cadena alfa o beta, como por ejemplo en las talasemias, éstas difieren en gravedad dependiendo de cada paciente. En este trastorno, los eritrocitos se fragmentan, aparecen punteados y tienen un aspecto hipocrómico en el frotis de sangre. Los pacientes pueden presentar Hb fetal o HbH (β 4) se pueden presentar otros --- trastornos tales como Hb E, Hb Lapore, etc.

No se conoce un tratamiento para mejorar la síntesis de eritrocitos, el tratamiento de sostén consiste en transfusiones de eritrocitos y tratamiento para el hiperesplenismo. El diagnóstico se basa en anemia microcítica sin deficiencia - de hierro, otros miembros de la familia afectados, eritropo-

poyesis inefectiva y anomalías de la Hb.

Anemia sideroblástica. Los trastornos de la síntesis de porfirina origina este tipo de anemia. El rasgo característico es la presencia de sideroblastos en los precursores del eritrocito -los sideroblastos son gránulos de hierro visibles en las células en formación-. Algunos pacientes presentan hipocromía general y microcitosis, en otros hay macrocitosis.

Los estudios con microscopio electrónico han demostrado que el hierro se acumula en forma de férritina dentro -del citoplasma o permanece fuera de él acumulado en la --tranferrina, la síntesis defectuosa se debe a que no se incorpora hierro a la protoporfirina para formar el hemo.

El tratamiento consiste en eliminar primero los agentes químicos o medicamentos que pueden ser la causa. Si no se encuentra la causa específica debe administrarse piridoxina por vía bucal -recuérdese que es necesaria la --presencia de fosfato de piridoxal como coenzima para sintetizar AAL-.

Anemias de infecciones crónicas. Esta anemia es por lo regular leve y no progresiva, es normocítica y normocrómica y se caracteriza por una disminución del hierro plasmático, una mayor captación del hierro por la transferrina y números bajos de sideroblastos.

Se presenta asociada a diversas enfermedades tales como cáncer, linfomas, trastornos del tejido conectivo, trastornos hepáticos, renales o endócrinos e infecciones crónicas virales. Los síntomas son sobre todo los de la enfermedad subyacente, el paciente incluso llega a acostumbrarse aunque ocurren grados ligeros de fatiga, disnea y palpitaciones. El único tratamiento eficaz es tratar de corregir la enfermedad causante, como la anemia es leve y no -- progresiva, quizá no sea necesario tratar de curarla, aunque si se presenta el caso es necesaria la trasfusión de eritrocitos concentrados, en ningún caso se trata de estimular la eritropoyesis.

Anemias mielotísicas por infiltración de médula ósea o substitución por otro tejido. Este tipo de anemias ocurre cuando la médula ósea es invadida extensamente o susti

tuida por células leucémicas, células de mieloma, células plasmáticas, carcinomas y linfomas. A menudo se origina hematopoyesis extramedular para continuar con la formación de células hemáticas.

La anemia puede ser leve o grave, por las manifestaciones clínicas se demuestra la enfermedad causal que origina la invasión, sin embargo se debe sospechar anemia -- mielotísica cuando existan eritrocitos nucleados en sangre y anemias normocítica sin que existan otros trastornos de la hematopoyesis.

El diagnóstico diferencial se obtiene realizando -- biopsia de médula ósea y por supuesto identificando la enfermedad subyacente. El tratamiento varía según la causa del trastorno, posiblemente sean necesarias transfusiones de sangre.

3.2.1.3. Anemias por hemólisis alteradas

La anemia hemolítica se reconoce principalmente por una cuenta elevada de reticulocitos, ésta es una medida de la producción efectiva de eritrocitos, pero no hay mé-

todo conveniente o confiable para cuantificar la destrucción del eritrocito. En este tipo de anemias la destrucción del eritrocito estimula la producción de los mismos - pues habitualmente es de 3 a 8 veces más de lo normal, de modo que un índice de 3 o más se toma como prueba de hemólisis exesiva.

Para este trastorno se han redactado varias clasificaciones, anotamos aquí la clasificación que presenta Hillman puesto que es bastante completa.

- I. Fagocitosis retículo endotelial
 - a) hemólisis autoinmunitaria
 - b) anemias de cuerpos de Heins
 - c) anomalías de la membrana ATP
 - d) anomalías glucolíticas
- II. Fragmentación
 - a) coagulación intravascular
 - b) vasculitis (daño arterial)
 - c) anemia drepanocítica
 - d) prótesis valvular cardíaca
- III. Hemólisis extravascular
 - a) exotoxina
 - b) complemento autoinmunitario
 - c) medicamentos, agua, calor. ⁶

I. Hemólisis reticuloendotelial. La destrucción de eritrocitos por el sistema reticuloendotelial predomina virtualmente en todas las anemias hemolíticas, sin embargo, hay poca destrucción en el compartimiento vascular, lo que

6. Hillman, ob. cit., p. 62

ocasiona una considerable dificultad para llegar a un diagnóstico específico.

Anemia hemolítica autoinmunitaria, es identificada -- por la prueba de Coombs positiva que indica la adherencia de la inmunoglobulina o del complemento a la superficie -- del eritrocito, el sistema RE los reconoce y fagocita. Los trastornos inmunitarios generales como lupus eritematoso, artritis reumatoide, sarcoide, periartiritia, etc. se asocian con la producción de anticuerpos contra eritrocitos y otros tejidos.

La anemia hemolítica autoinmunitaria crónica pone en amenaza la vida del paciente algunos viven dos años, otros presentan la enfermedad continuamente y otros más curan -- con tratamiento, éste consiste en esteroides, esplenectomía y medicamentos citotóxicos.

Anemias de cuerpos de Heins. Esta anemia se presenta cuando la Hb es anormalmente vulnerable a la destrucción oxidativa porque la glucólisis oxidativa está alterada, el signo de daño oxidativo es la presencia de cuerpos de Hein

que son pequeñas partículas sin Hb dentro de los eritrocitos.

Anemias hemolíticas por anomalías en la membrana y en el metabolismo. Los trastornos congénitos de la membrana y de los sistemas metabólicos del eritrocito constituyen una tercera categoría de anemias hemolíticas extravasculares. El antecedente familiar sugiere una lesión intrínseca de la membrana o del metabolismo como una alteración de la proteína de la membrana que causa esferocitosis hereditaria, la fragilidad y la autohemólisis son de utilidad. - Una alteración en la vía de Embden-Meyerhof causan superficies irregulares existiendo en estos eritrocitos autohemólisis.

Hemólisis de fragmentación. Aquí hay una destrucción mecánica de eritrocitos circulantes con liberación de Hb, - los eritrocitos fragmentados se ven en un frotis de sangre dicha fragmentación puede ser causada por rigidez aumentada de la célula impuesta por la hemoglobina drepanocítica o por el resultado de fagocitosis de cuerpos de Heinz.

Más a menudo, la hemólisis por fragmentación es debida a superficies vasculares anormales, como en la hipertensión, enfermedad autoinmunitaria o ciertas infecciones.

La coagulopatía se debe a depósitos de fibrina en las paredes del vaso, lo que puede producir fragmentación del eritrocito. Las prótesis de válvula también pueden destruir a las células hemáticas.

Hemólisis intravascular. Esta hemólisis es reconocida por la presencia de cantidades visibles de Hb libre en plasma u orina -hemoglobinuria y hemoglobinemia-. El traumatismo de caminar sobre pavimento duro, o la introducción en la circulación de agua destilada usada como medio de irrigación puede producir hemoglobinuria pero poca anemia. La lesión de complemento con destrucción extensa tanto intra como extravascular es producida por lesiones intrínsecas del eritrocito, y por sus anticuerpos; la toxina alfa -producida por cl. welchii- contiene una enzima que actúa sobre la lipoproteína de la membrana del eritrocito.

La hemólisis intravascular grave repentina sin causa-

aparente es particularmente sugestiva de una hemólisis autoinmunitaria dependiente de complemento o infección.

Tratamiento general para las anemias hemolíticas. En el tratamiento de las anemias hemolíticas, la identificación del agente etiológico específico puede llevar a la curación al eliminar el medicamento agresor o por medio del tratamiento específico en el caso de las infecciones. Los procesos autoinmunitarios generalmente pueden ser tratados con glucocorticoides y agentes inmunosupresores o por esplenectomía. Si es necesario en pacientes con hipoxia o con aporte inadecuado de oxígeno es necesaria la transfusión de sangre. La esplenectomía sólo está indicada cuando la esplenomegalia progresiva destruye tanto a células normales como a las anormales.

3.2.2. Clasificación morfológica

La clasificación morfológica de la anemia es muy útil para el diagnóstico ya que clasificarla según las dimensiones y la cantidad de hemoglobina en los hematíes orienta la investigación hacia un grupo ya definido de factores causales o de síndromes y excluye a otros.

Las dimensiones y el contenido hemoglobínico de los eritrocitos puede determinarse utilizando las siguientes fórmulas que nos calculan el volumen de cada hematíes, la cantidad de hemoglobina en cada hematíes y la concentración corpuscular de Hb.

Constantes del eritrocito (índice de Wintrobe)

Volumen corpuscular medio VCM. Este índice representa el volumen medio de un único hematíe, el resultado se expone en micras cúbicas.

$$\frac{\text{hematócrito \%} \times 10}{\text{no. de g.r. millones / mm}^3}$$

Ej. número de g.r.:	5 millones
hematócrito:	45 %
VCM:	$45 \times 10 \div 5 = 90 \mu^3$

Un volumen corpuscular medio mayor de $94 \mu^3$ indica la existencia de macrocitos; de 80 a $94 \mu^3$ normocitos, valores inferiores a $80 \mu^3$ indica la existencia de microcitos. Deben considerarse los cambios fisiológicos antes de suponer anomalías en el desarrollo de la célula, por ejemplo el VCM puede estar alto debido a un gran número de reticulocitos ya que éstas células jóvenes son más grandes -

que las células maduras. Pueden ocurrir macrocitosis $95 \mu^3$ debido a una mayor estimulación de eritropoyetina. La microcitosis -menor de $80 \mu^3$ -, indica anomalía en la síntesis de hemoglobina.

Hemoglobina corpuscular media HCM

Es un índice que nos indica la cantidad media -peso- de Hb en cada uno de los hematíes, el resultado se expresa en μ micro gramos.

$$\frac{\text{Hb g/100 cm}^3 \times 10}{\text{no. de g.r. millones/mm}^3}$$

Media normal HCM = 27 a 32 μg

Un valor normal de HCM indica normocromo

Un valor inferior de HCM indica hipocromo

Un valor superior de HCM indica hipercromo

Concentración corpuscular media de hemoglobina CCMH

$$\frac{\text{Hbg/100 cm}^3 \times 10}{\% \text{ hematócrito}} \quad \text{o} \quad \frac{\text{HCM} = 33 \pm 2 \text{ g/erit en}}{\text{VCM}} \quad \frac{7}{100 \text{ ml}}$$

de los anteriores índices podemos obtener un porcentaje -- del VCM y CCMH según el tipo morfológico de cada anemia.

tipo	VCM	CCMH
1. macrocítica	> 94	> 30
2. normocítica	80-90	> 30
3. microcítica simple	< 80	> 30
4. microcítica-hipocrómica	< 80	< 30

lan defectos en la maduración citoplásmica -deficiencia de hierro, defectos de globina- en el frotis todas las células pueden estar afectadas aunque algunas veces sólo una porción de ellas están afectadas. Además de la valoración del tamaño de la célula y del contenido de Hb se observan cambios característicos en la forma de la célula que indica una enfermedad específica, por ejemplo, se pueden observar eliptocitos, es decir, las células se encuentran ovaladas, esferocitos que resultan de la pérdida de la membrana del eritrocito, los eritrocitos espinosos debidos a daño en la membrana, células en diana, resultado de un aumento en la membrana celular.

3.2.2.1. Anemias macrocíticas o megaloblásticas

Si el paciente presenta eritrocitos muy aumentados en su volumen -mayor de $100 \mu^3$ -, es poco probable que se haya producido hemorragia aguda así como hemorragia crónica, a veces la causa del trastorno es una hemólisis crónica, pero la causa más frecuente de la anemia macrocítica es la deficiencia de vitamina B₁₂, o de ácido fólico, también existe una leve macrocitosis en anemias aplásicas, en el mixedema y en la anemia hemolítica.

Deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂. Como las deficiencias de estos dos factores pueden ocasionar cuadros hematológicos idénticos, se hablará aquí de ambos. En esta alteración, la macrocitosis está asociada con leucopenia --disminución de leucocitos--, trombocitopenia -disminución del número normal de plaquetas-, el frotis revelará también anisocitosis -anomalías en la forma- y poiquilocitosis intensa -fragmentos pequeños de eritrocitos-, además de reticulocitos, lo que revela un intento por evitar la anemia, además si el paciente presenta síntomas de clorhidria ante una inyección de histamina -es decir, estos paciente segregan ácido clorhídrico después de una inyección de histamina con anemia macrocítica es muy probable entonces que se trate de anemia perniciosa -anemia por deficiencia de factor intrínseco y factor extrínseco-.

Cuando la carencia de ácido fólico es la causa de la anemia macrocítica suele deberse a dieta inadecuada, malabsorción, etc., dieta pobre en dicho ácido es rara aunque --puede presentarse en niños muy pequeños, durante el embarazo, en personas con dietas caprichosas y en alcohólicos.

Anemia aplástica. En ésta anemia es frecuente encontrar microcitos ligera o moderada, puede acompañarse de leucopenia y trombocitopenia o puede aparecer sola. El número de reticulocitos en sangre es normal, rara vez se presenta con poiquilocitosis o anisocitosis.

Mixedema. Es frecuente una anemia macrocítica ligera o moderadamente intensa en pacientes con este trastorno, - es decir, el número de glóbulos rojos es del orden de 3 millones sobre milímetros cúbicos. No suele existir otra anomalía celular; la eritropoyesis en médula ósea es normoblástica, si es que el diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico y análisis de laboratorio -como metabolismo basal, captación de yodo y medición de T_3 , T_4 y hormona estimulante del tiroides-, en plasma.

Anemia hemolítica. Cuando se trata de hemólisis de tipo extracorpúscular no es raro encontrar anemia macrocítica.

3.2.2.2. Anemia normocítica

En pacientes que presentan anemia normocítica -VCM 80

90 μ^3 - hay que pensar en hiperhemólisis, pérdida aguda de sangre y producción insuficiente de la misma, veamos cada una de ellas.

Pérdida aguda de sangre. La anemia que sigue a una pérdida aguda de sangre casi siempre es normocítica, y la hemorragia se detecta por la historia clínica, la leucocitosis y trombosis -aumento de leucocitos y de plaquetas, respectivamente- puede hacer sospechar que la hemorragia es reciente.

Hiperhemólisis. Se encuentran cuatro reticulocitos en cada 100 glóbulos rojos, éstos en los frotis teñidos --muestran procesos hemolíticos en forma de glóbulos rojos nucleados -formas tempranas del eritrocito-, policromatofilia, células en diana -aumento de la membrana del eritrocito en relación al contenido del mismo, por lo que resulta un aplastamiento de la célula-, basofilia punteada -aparecen en un frotis normal, el reticulocito presenta una basofilia punteada más que difusa- o esferocitos -células microcíticas-hipercrómicas CHCM aumentada debida a pérdida de membrana del eritrocito y de electrolito intracelular-.

Si se comprueba que la anemia es de tipo hemolítico - es necesario efectuar otras pruebas para determinar la índole del trastorno.

Producción deficiente de sangre. La anemia que se -- produce en diversas enfermedades crónicas suele ser normocítica o hipocrómica, si la anemia depende de una disminución de eritropoyesis o de una hiperhemólisis sólo está -- disminuído el número de eritrocitos. En la anemia aplástica el frotis revela normocitosis -aunque a veces existe una leve macrocitosis- se encuentra también trombocitope--nia, reticulocitopenia -disminución de reticulocitos-, --pancitopenia -disminución de todos los elementos celula--res sanguíneos.

También se observa anemia normocítica en algunos pa--cientes con anemia leve por deficiencia de hierro, esto ocurre como etapa intermedia en el curso de una grave deficiencia de hierro -caracterizada por anemia microcítica -hipocrómica-.⁸

8. Beeson, ob. cit., p. 1661

3.2.2.3. Anemia microcítica-hipocrómica

Anemia microcítica simple, en ella el VCM es menor de $80 \mu^3$ casi siempre se observa acompañando a diversas enfermedades crónicas en donde los granulocitos -leucocitos y plaquetas suelen ser normales, el hierro sérico y la capacidad de fijación del mismo están disminuidas.

Anemia microcítica-hipocrómica. El VCM es menor de $80 \mu^3$ casi siempre significa deficiencia de hierro. Los eritrocitos en frotis teñidos tiene aumento de la palidez central y muestran poiquilocitosis y anisocitosis considerable así como eliptocitos, los leucocitos y plaquetas son normales.

Existen otras enfermedades que pueden confundirse con la deficiencia de hierro por ejemplo la anemia por deficiencia de piridoxina y la anemia sideroacrética -anemia con sobrecarga de hierro- y que también son hipocrómicas-microcíticas pero a diferencia de la anemia por deficiencia de hierro, en éstas la concentración en suero de hierro está aumentada así como las reservas del metal. En las talasemias los eritrocitos presentan la misma morfología

pero el trastorno se distingue gracias a la historia clínica familiar.

3.3. Diagnóstico

Aunque en un paciente anémico resulta imposible establecer un diagnóstico completo, sin embargo en la mayoría de los casos se puede clasificar la anemia según su mecanismo responsable: producción deficiente, pérdida de sangre, o aumento de hemólisis, esto se logra mediante métodos de laboratorios relativamente simples. El método más simple y seguro para aquellos pacientes es la determinación del hematócrito.⁹

sin embargo este método no es infalible pues " pueden obtenerse valores equívocos si se utiliza una cantidad inadecuada de anticoagulante, o si la centrifugación fue imperfecta." 10

La investigación sistemática del paciente en que se sospecha anemia casi siempre proporciona la información necesaria para un buen diagnóstico y un tratamiento adecuado la investigación sistemática debe incluir por lo menos las siguientes preguntas que según Leavell y colaboradores casi siempre la respuesta establece un diagnóstico completo y según -

9. Leavell T. Hematología clínica, 4a. ed. Interamericana,
10. Ibidem., p. 61

Smith estas mismas cinco preguntas son sólo una pequeña parte de la historia clínica, y agrega examen físico y diversas pruebas de laboratorio; de éste último actor hablaremos más tarde.

1. Sufre anemia este paciente?
2. Cuáles son las características morfológicas de la anemia?
3. Cuál es el mecanismo de producción de ésta?
4. Cuál es la causa o la enfermedad fundamental responsable de la anemia?
5. Cuál es el mejor tratamiento? ¹¹

La respuesta a la primera pregunta a veces no puede lograrse sólo con interrogatorio o examen físico por las razones que antes expusimos, así es que para responder a esta pregunta es necesario realizar examen de laboratorio. La respuesta a la segunda pregunta nos la dá una buena historia clínica, el exámen físico o algunas pruebas de laboratorio; la respuesta a la tercera pregunta se ha explicado ya en apartados anteriores.

La presencia de anemia no es detectado entonces con precisión en el examen físico, la coloración de la piel del paciente depende tanto del espesor de la piel, de la distribución de la sangre y de la pigmentación de melanina como de la concentración de hemoglobina. El paciente mixe

11. Ibid., p. 60

dematoso -pacientes en los que sus tejidos conectivos, piel se engruesa con un edema de tipo duro, son pacientes obesos, pierden su pelo, tiene palabra lenta y mental y físicamente, son muy apáticos- tienen palidez porque la sangre de la --- piel es particularmente obscurecida por el líquido subcutá-- neo, el paciente con piel atrofiada o con vasodilatación cu-- tánea puede tener color normal.

Además muchas personas tienen una concentración de hemo-- globina que es funcionalmente normal para ellos, pero que es definida, en comparación con los datos de la población gene-- ral, como anemia, otras tienen un valor de Hb funcionalmente por abajo de lo normal para ellos aún cuando caigan dentro - de los límites normales que la población general posee. Me-- diante datos mínimos de laboratorio es posible llegar a un - diagnóstico con cierta rapidez, a pesar de la dificultades - aparentes.

1. Historia clínica y examen físico
2. Estudios hemáticos fundamentales: hemograma com-- pleto, reticulocitos, interpretación de la exten -- sión hemática,
3. Clasificación etiológica
 - a) Pérdidas hemáticas
 - b) Destrucción sanguínea aumentada y hemólisis-- de origen intra y extracorpúscular
 - c) Invasión o infiltración de la médula ósea

- d) Déficit de materias primas para la formación de Hb y g. r.
- 4. Mielograma
- 5. Examen radiológico
- 6. Estudio de los factores hereditarios
- 7. Respuesta terapéutica al hierro, ác. fólico y vitamina B
- 8. Procedimiento de laboratorio especializados
 - a) Esenciales
 - 1) Prueba de guayco en heces
 - 2) Bilirrubina sérica
 - 3) N. ureico en sangre
 - 4) Prueba de Coombs
 - 5) Fragilidad eritrocitaria
 - 6) Electroforesis de la HB
 - b) Auxiliares
 - 1) Acidez gástrica
 - 2) Urobilina fecal
 - 3) Siderina y capacidad de saturación de la transferrina
 - 4) Fe en médula ósea
 - 5) Radio isótopos para el diagnóstico
 - a) Cromo radiactivo (Cr^{51})
 - b) Hierro radiactivo (Fe^{59})
 - c) Vitamina B_{12} radiactiva ¹²

La gran cantidad de términos incluidos ilustra el amplio espectro de información que puede obtenerse y sobre los procedimientos técnicos más sencillos necesarios para establecer el diagnóstico. En circunstancias normales son suficientes para llegar a un diagnóstico correcto los siguientes datos: Historia clínica, examen físico y estudios hemáticos fundamentales.

CAPITULO IV

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

Abriremos éste capítulo con la historia del Hierro en medicina, según el trabajo de Foulter,¹ la presencia de -- hierro en sangre fue descubierta por Lemery y Geofrey en -- 1713 este descubrimiento se hizo tiempo después de haberse descrito la anemia por deficiencia de hierro y de haberse utilizado este elemento para terapéutica. La anemia por deficiencia de hierro fue descrita primeramente por Johannes-Lange de Basilea en 1554, con el nombre de "De morbo virgineo"; más tarde se llamó clorosis, Lange señalaba "que la - enfermedad era peculiar de vírgenes y, describía el cambio del color rojo-rosa de los pómulos al color pálido, la pulsación de los vasos temporales, la disnea al bailar o subir escaleras".²

Sydenham utilizó el hierro por primera vez como medio-terapéutico en 1889 y Hayem descubrió que la anemia presentaba eritrocitos menores y con una cantidad menor que la normal de hemoglobina.

1. Leavel Throrup. ob. cit., p. 125

2. Loc. cit.

Goodman presenta una historia mucho más amplia que re-
 produzco íntegra por considerarla de interés para este tra-
 bajo.

El empleo empírico del hierro para tratar la ane-
mia data de la antigüedad. El preparado calcina-
do de hierro de la medicina hindú antigua conoci-
do por Lauha Bhasma, se preparaba tostando lámi-
nas de hierro que a continuación, machacadas has-
ta obtener un polvo fino, se maceraban en una --
 mezcla de aceite, suero de leche, vinagre, orina
 de vaca y leche. Los médicos griegos empleaban
 hierro para curar la debilidad, síntoma sobresa-
 liente de la anemia, con el fin de proporcionar-
 al paciente la fortaleza del hierro. Se creía -
 que Marte, el dios de la guerra, había dado fuer-
 za al metal, y los alquimistas llamaron marte al
 hierro. Los pacientes con palidez notable be---
 bían agua en la que se habían dejado oxidar espa-
das viejas, y Celso recomendó que el crecimiento
 del bazo se tratara con agua de las herrerías en
 la que se hubiera templado el hierro al rojo --
 blanco. Decía que los animales que tomaban esta
 agua tenían el bazo anormalmente pequeño.

Probablemente fue Sydenham el primer médico que -
 empleó el hierro de una manera que puede aprobar
 se notablemente. En 1681 escribió refiriéndose-
 al tratamiento de la clorosis: Yo fortifico la -
 sangre y el espíritu que en ella se contiene dan-
 do un calibeato (sic) durante 30 días. Esto ha-
ría bien con seguridad. Para la sangre gastada-
 o débil es un espolazo, por medio del cual los -
 espíritus animales, antes postrados o rendidos -
 por su propio peso, se levantan y excitan. El e-
fecto del acero en la clorosis prueba claramente
 lo que he dicho. El pulso se hace fuerte, y la-
 cara, ya no pálida y con aspecto de muerto, toma
 ma un color encendido y fresco.

Sydenham prescribía "acero en sustancia" o "lima-
dura de hierro o acero maceradas en vino frío --
 del Rin", la dosis era de 0.5 a 1.0 g de hierro-

En 1713 Lemery y Goeffy demostraron que el hierro existía en la sangre (cenizas), y en 1746 Menghini demostró que los alimentos ricos en hierro aumentaban el contenido de este elemento en sangre. En 1832, el médico francés Pierre Blaud reconoció la naturaleza de la clorosis cuando escribió que la enfermedad "se origina en una formación defectuosa de la sangre, que resultaba un líquido imperfecto, o la materia colorante es tan defectiva que no basta para estimular al organismo y mantener el ejercicio regular de sus funciones". Blaud descubrió que los fracasos del tratamiento de la clorosis se debían al empleo de dosis muy pequeñas de hierro... Las píldoras originales de Blaud consistían en una mezcla de partes iguales de sulfato ferroso y carbonato de potasio y proporcionaba una dosis suficiente para que el enfermo recibiera de 0.4 a 1.6 g de carbonato ferroso al día. En 1842 cuando se descubrieron métodos para examinar la sangre de manera apropiada. Andral y colaboradores observaron que la administración de hierro aumentaba el número de hematíes cuando había anemia. Hasta la última década del siglo pasado, el tratamiento de la anemia siguió los lineamientos señalados por Sydenham y Blaud, y era comparable con las formas modernas de tratamiento. Después, las enseñanzas de Bunge, Quinck von Noorden y otros produjeron un cambio radical en la aplicación del hierro, incluso se aceptó que se necesitaban dosis muy pequeñas. Los fracasos clínicos al administrar éstas desacreditaron el tratamiento y sólo hasta la segunda década de nuestro siglo volvió a darse importancia a las enseñanzas de los antiguos médicos.

La única aplicación importante del hierro en la medicina moderna es el tratamiento de las anemias por deficiencia de hierro. La administración de hierro en personas normales sirve sólo para aumentar la "reserva de hierro" del cuerpo y no para aumentar los eritrocitos o la hemoglobina por encima de sus límites fisiológicos normales.³

3. Goodman, G. Farmacología Terapéutica. 5a. ed. (México, Interamericana, 1980) p. 1100

El hierro es un elemento esencial en muchos de los procesos fisiológicos del cuerpo. Se combina con protoporfirina para formar hemo y con proteínas para originar enzimas - como catalasa, citocromo y peroxidasa. Como el hierro tiene un papel muy importante para la síntesis de Hb es necesario conocer el metabolismo ferruginoso para comprender y -- trar muchos de los problemas que la anemia plantea en la -- práctica.

Distribución y tipos de hierro en la naturaleza. El hierro se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo en el que existe en forma iónica o inorgánica -su enlace es - "flojo, débil") y no ionica u orgánica -débilmente enlazado-. El 70 por 100 del hierro total del cuerpo humano es hierro funcional o esencial, es decir hierro que se halla - en la Hb, en la mioglobina y en enzimas intracelulares como catalasa y citocromo, y el 30 por 100 restante es hierro almacenado o no esencial, se encuentra así en la hemosiderina y en la ferritina.

La cantidad total de hierro en el cuerpo adulto depende del volumen de éste y la concentración de Hb circulante,

la cantidad total normal varía entre 3.0 y 5.0 g; mioglobina, catalasa y citocromo 300 mg; plasma 3 a 4 mg; hierro - almacenado 600 a 1200 mg.

Fuentes dietéticas de hierro. La cantidad total de - hierro en la dieta sólo es un factor que determina su utilidad, es más importante la facilidad con la cual es absorvido. La dieta diaria normal contiene de 10 a 30 mg de -- hierro. Los alimentos con gran cantidad de hierro son las vísceras: hígado y corazón, la levadura de cerveza, el germen de trigo, la yema de huevo, las ostras y algunas semillas y frutas secas, los alimentos que siguen en cantidad de hierro son casi todas las carnes, pescado y aves de corral, verduras y cereales; los elementos que contienen poco hierro son la leche y sus derivados así como todas las hortalizas verdes. Los utensilios de cocina que son de -- hierro aumentan mucho el contenido de ese metal.

4.1. Metabolismo del hierro

Absorción del hierro. El adulto normal absorbe del 5 al 10 por 100 de hierro de los alimentos, los adultos con deficiencia de hierro absorben del 10 al 20 por 100 de esa

misma dieta, se absorbe 1 mg de hierro de la dieta diaria de un adulto normal y los adultos con anemia grave por deficiencia de hierro absorbe de 4 a 5 mg de hierro pero no más. Veamos cómo y dónde se efectúa la absorción.

El control de la absorción de hierro lo tiene el intestino delgado que es donde se efectúa la absorción y la excreción del hierro, la primera puede ocurrir en toda la longitud del tubo digestivo, pero es mayor en el duodeno donde el contenido de la luz intestinal es ácido o neutro, y se hace progresivamente menor conforme se aleja de ese sitio. El hierro ferroso (Fe^{++}) sin importar la cercanía al duodeno.

Muchos factores influyen en el proceso de absorción, la presencia de alimento afecta la absorción del hierro -- por efecto mecánico de masa, la proporción hierro y fósforo puede intervenir negativamente así como la hipoplasia eritroide, malignidad, infecciones, enfermedades inflamatorias y las secreciones pancreáticas, las reservas ferruginosas altas, la disminución de la eritropoyesis y el exceso de oxígeno dificultan también la absorción del elemento

en cambio algunas sustancias como el ácido ascórbico, estimula la absorción, el azúcar, cisteína, otros ácidos aminos y algunas mucoproteínas, los fosfatos, carbonatos, favorecen la absorción, entre las alteraciones orgánicas que estimulan la absorción se encuentra la deficiencia de hierro, aumento de la eritropoyesis, anoxia de las grandes alturas, ingestión de cantidades excesivas de hierro, la anemia hemolítica, hipoxia, cirrosis y las últimas etapas del embarazo.

Existen varios conceptos para explicar la regulación de absorción de hierro, uno de ellos nos dice⁴ que cuando el hierro ferroso penetra en la luz del intestino y está en equilibrio con el ion férrico que se encuentra en las células de la mucosa, ya no se absorbe más de aquél; cuando el contenido férrico disminuye por el paso del hierro de la ferritina de la mucosa al torrente sanguíneo, el hierro férrico pasa de la luz al interior de la mucosa, en donde nuevamente se acumula aquel en forma de ferritina -proteína más hierro-. No todo el hierro de la ferritina pasa al torrente circulatorio, las células de la mucosa, en donde se encuentra dicha proteína sólo viven

4. Cfr., Leavell, ob. cit., p. 115

algunos días después de los cuales se descaman, caen a la luz del intestino y el hierro ahí almacenado se pierde.

Muchos experimentos indican que en la célula de la mucosa hay un mecanismo para captar hierro hacia ella y otro mecanismo para transportar hierro de la célula hacia el plasma; estos mecanismos constituyen un proceso metabólico activo "en dos etapas; captación por la mucosa y transferencia a superficie serosa -o hacia el torrente sanguíneo- ambos procesos necesitan un metabolismo oxidativo".⁵

Trasporte. La transferrina, una beta-globulina, transporta el hierro después de absorbido; la transferencia es sintetizada en el hígado y se distribuye tanto en los espacios intravascular, así como en el plasma sanguíneo. La unión a los sitios receptores de la transferrina es al azar, sin embargo la liberación del mismo en los receptores es por medio de selección y así la transferrina cede una parte de su contenido a los eritroblastos, la otra a las células del parénquima hepático.

5. Ibidem., p. 117

Almacenamiento. El hierro excedente es almacenado en forma de ferritina y hemosiderina, los sitios principales de almacenamiento o de hierro son las células hepáticas, células reticuloendoteliales de médula ósea, bazo y músculo o esqueleto. El hierro depositado proviene de la dieta y de la destrucción de los eritrocitos. La reserva media en hombres adultos es de 750 mg y en mujeres 300 mg; el hierro almacenado está disponible para que lo emplee la médula ósea y en caso necesario es movilizado rápidamente para sintetizar hemoglobina.

Excreción. La excreción es igual que la absorción -- porque el hierro liberado de la hemoglobina es conservado y reutilizado, así es que el hierro se conserva en el cuerpo de manera tenaz; el cuerpo excreta una cantidad pequeñísima de hierro aproximadamente 0.5 a 1 mg al día, esta excreción ocurre por las uñas, pelo, orina, heces --debido a la descamación de células de la mucosa intestinal--, bilis y sudor. Puede excretarse un total de 4 mg de hierro excesivo al día por todas las vías cuando el paciente está desechando una sobrecarga de dicho elemento.

Necesidades. La absorción de hierro debe equilibrar-

la excreción para que las reservas se conserven equilibra--das, pero para mantener este equilibrio se deben comprender los diferentes estados fisiológicos para conocer las necesii correspondientes.

Existe una mayor necesidad por pérdidas menstruales - -se pierden mensualmente 25 a 60 ml de sangre y con ella u- na pérdida adicional de 2 a 30 mg de hierro-, embarazo -en- total 500 a 1500 mg-, lactantes, crecimiento en la niñez y- adolescencia.

Estas necesidades de hierro muy frecuentemente no son- cubiertas con el hierro de la dieta -el hierro dietético - absorbe menos bien- así es que el hierro adicional debe administrarse para lograr valores normales de sangre.

4.2. Definición

La anemia por deficiencia de hierro se produce cuando- al aporte de hierro es inadecuado para sostener una buena eritropoyesis. Se caracteriza por hipocromía y microcitosis de los glóbulos rojos, valor disminuído en plasma y en transferrina y vaciamiento de sus reservas de hierro en médula - ósea y otras partes del cuerpo. Junto a estos factores ca-

racterísticos, se añan todos los signos y síntomas físicos y fisiológicos que producen anemia.

La frecuencia de este tipo de anemias es alta, probablemente es la causa más común de anemia, en Africa y Asia más del 50 por 100 de la población está afectada. Existen cifras variables de deficiencia de hierro pues al realizar los estudios y estadísticas se utilizan diferentes criterios utilizando y tomando en cuenta la edad, sexo, estado económico y factores ambientales, sin embargo existen una diferencia notable en todas las poblaciones afectadas estudiadas: menos del 3 por 100 de los hombres están afectados, del 10 al 30 por 100 de las mujeres presentan síntomas de deficiencia de hierro y del 10 al 60 por 100 de las mujeres embarazadas y lactantes en el primer año sufren anemia por deficiencia de hierro.

4.3. Patogenia

Ocurre deficiencia de hierro por: Ingreso dietético - tético de hierro inadecuado. Aunque raramente es la sola causa de deficiencia de hierro, aunque puede ser factor contribuyente en algunos estados, sobre todo en crecimiento de

de niños y embarazo. La anemia durante la primera y segunda infancia resulta por falta de hierro en la comida ya -- que la cantidad de éste ingerido no cubre las necesidades -- que reclama el crecimiento, las reservas de hierro de la madre tienen poco o ningún efecto sobre el desarrollo de -- anemias del niño ya que el feto puede obtener el hierro necesario aún cuando la madre esté carente de hierro. La anemia grave "clorosis" es rara en la adolescencia pero no -- así la anemia moderada o ligera.

El embarazo es causa común de esta anemia su frecuencia varía en diversas partes del mundo sin embargo es alta ya que aún en los pueblos bien alimentados el 25 por 100 -- de las futuras madres sufren de anemia, y es que no sólo -- incluye la cantidad de hierro ingerida, sino la cantidad -- del mismo en las reservas de hierro ingerida, sino la cantidad del mismo en las reservas al comienzo del embarazo -- las cuales pueden variar de acuerdo al estado económico, -- el número de embarazos previos y la presencia o no de enfermedades.

También existe una restricción inadecuada de hierro dietético por motivos religiosos, culturales y estéticos --

-mujeres jóvenes que no quieren aumentar de peso, en edad a avanzada influye la falta de dientes o las dentaduras inadecuadas reducen el ingreso de alimentos ricos en hierro.

Malabsorción o difícil absorción. Debidas por ejemplo a gastrectomías parciales, diarreas crónicas, pacientes con anarclorhidria y síndromes de malabsorción.

Pérdidas de sangre. La causa más frecuentes de anemia por deficiencia de hierro en ambos sexos es la pérdida crónica, en ocasiones difícil de diagnosticar cual es el sitio donde se produce la hemorragia, por lo general en hombres - el sitio que con mayor frecuencia ocasiona sangrado es a nivel de tubo digestivo ya sea por úlcera, hernia o lesiones benignas y malignas. En la mujer la causa más frecuente es la pérdida sanguínea menstrual -que por razones hormona -- les, anticonceptivos- que oscila entre los 25 y 50 ml pero que puede llegar a los 500 ml al mes y por supuesto, en el embarazo. CAusas más frecuentes de anemia se deben a donaciones repetidas de sangre -en países como en México mu--- chas personas donan repetidamente su sangre por razones económicas-, gusanos y parásitos intestinales, hemólisis intra

vascular crónica y prótesis cardíacas.

4.4. Manifestaciones clínicas

La anemia por deficiencia de hierro se acompaña de -- síntomas muy diversos, algunos pacientes no se percatan de su mal estado de salud a pesar de una anemia intensa que - se puede descubrir por examen al azar o porque, alarmados, van a consultar a su médico pues han observado hemorragia-rectal; otros que no han observado hemorragia pero visitan al médico por padecer debilidad, fatiga fácil, disnea de - esfuerzo y palpitaciones; otros buscan ayuda por síntomas- de lesión en tubo digestivo como úlcera por ejemplo, pero- en todos los casos la anemia es la última en determinarse- ya que los síntomas de ésta aparecen insidiosamente, inclu- so el desarrollo gradual de ésta deficiencia permite una a daptación a ella.

Los pacientes con deficiencia de hierro a veces su--- fren disfagia -dificultad al deglutir-, glositis -infla- mación de la lengua- inflamación de toda la boca, atrofia de las papilas linguales, queilitis -fisuras en los ángu- los de la boca-, en la deficiencia intensa y duradera las-

uñas son quebradizas con forma de cuchara -coiloniquia-, fragilidad, pérdida del aspecto lustroso, líneas longitudinales y aplanamiento. Estos cambios epiteliales pueden reflejar un ingreso crónico insuficiente de hierro. Son frecuentes las quejas gastrointestinales como pirosis, flatulencia, náuseas, eructos y estreñimiento. En ocasiones aparece un gran deseo de comer harían de maíz, hielo, almidón para planchar y otras sustancias. El bazo puede ser palpable pero esta esplenomegalia desaparece cuando se corrige la deficiencia de hierro.

La anemia grave muchas veces origina dilatación cardíaca, aparición de soplos, insuficiencia cardíaca congestiva sobre todo en muchachos jóvenes y personas de edad avanzada que sufren al mismo tiempo alguna cardiopatía, algunos pacientes presentan embotamiento y hormigueo. Los lactantes muchas veces muestran gran irritabilidad y dificultad para alimentarse.

La coloración peculiar verdosa de la piel de muchachas jóvenes "clorosis" ha desaparecido, la disfagia resultante de membranas esofágicas, glositis, coiloniquia y anemia --

por deficiencia de hierro recibió los nombres de síndrome de Paterson-Kelly o de Plummer-Venson, la mayoría de los pacientes que mostraban este síndrome presentaban deficiencia de hierro, o la había sufrido con anterioridad.

4.5. Datos de laboratorio

Diversas técnicas de laboratorio permiten identificar a la anemia por deficiencia de hierro. En un frotis sanguíneo teñido muestra eritrocitos pequeños -microcitos- con VCM de $80 \mu^3$; incompletamente llenos de Hb -hipocromía- presentan aumentos de la palidez central, otros eritrocitos tienen color normal, algunos muestran policromatofilia si la eritropoyesis es activa; HCM menor de 30 -microgramos y CCMH menor de 30 por 1000 con muchas variaciones de volumen -anisocitosis- y de forma -poiquilocitosis-, ésta es muy intensa y es frecuente observar "formas de cigarro" alargados. En ocasiones hay glóbulos rojos nucleados. No se presentan anomalías de leucocitos, en ocasiones existe ligera leucopenia y neutrófilos hipersegmentados. En algunos pacientes puede existir trombocitopenia que puede superar el millón de plaquetas por milímetro cúbico, más raro es encontrar trombocitopenia, ambos valores

se corrigen después de terapéutica ferruginosa. El número de reticulocitos es normal, la concentración plasmática de hierro es menor de 80 gramos por 100 ml, la saturación de la transferrina es casi siempre menor del 10 por 100. La fragilidad osmótica de los eritrocitos está disminuída, reflejando disminución de la concentración de Hb, la longevidad de los eritrocitos es normal, aunque se ha señalado su pervivenci abreviada.

En pacientes con deficiencia menos intensa de hierro, la anemia no siempre es hipocrómica y microcítica, puede ser también hipocrómica-normocítica, o normocrómica-normocítica; en tales casos pueden ser muy útiles otros exámenes de laboratorio para establecer el diagnóstico como mediciones del aporte de hierro, mediciones del hierro sérico y capacidad de enlace total de hierro.

El exámen de médula ósea muestra:

- a. Suficiencia de la muestra
- b. Número y tipo de megacariocitos
- c. Células ~~n~~normales -células neoplásicas, células del plasma, etc.
- d. Apreciación visual de la proporción normoblasto y granulocito
- e. Manifestaciones de maduración anormal.
Eritrocitos: defecto de maduración nuclear o-

o citoplasmática, hiperplasia de los mismos, algunas anomalías de los normoblastos como - citoplasma raído, formación de "vacuolas", - multiplicidad del núcleo, aparición de yemas en el propio núcleo y mitosis anormales.

Leucocitos: megaloblastosis, leucemia, reducción en la reserva de granulocitos de la médula ósea. ⁶

Diagnóstico diferencial. Para establecer éste es necesario comprobar primero si existe una deficiencia de hierro y después en descubrir su causa, la deficiencia de hierro- que ha ocasionado unas células microcíticas-hipocrómicas, - debe distinguirse de la talasemia y de la deficiencia de - piridoxina, aquélla se caracteriza por antecedentes fami-- liares, aparición . de células en diana y aumento del núme- ro de reticulocitos, el bazo está aumentado de volumen, -- hay aumento de Hb fetal y de HbA₂, la última se caracteri- za porque aunque la anemia es microcítica-hipocrómica el - hierro en suero está elevado y la administración de éste - no alivia la anemia.

El medio más seguro y sencillo para distinguir esta a nemia de otros procesos es la demostración de ausencia o - exceso de hierro en las preparaciones de médula ósea pero-

en ocasiones la anemia es incipiente o ha sido corregida parcialmente, entonces es factible la demostración de fijación de un nivel bajo de hierro en suero, la cantidad normal fluctuante es de 70-150 g/100 ml, debiéndose tener en cuenta el ciclo diurno del hierro plasmático en donde el grado alto habitualmente es en la mañana por lo que la muestra sanguínea debe obtenerse en la mañana. Otra prueba de laboratorio con gran valor diagnóstico es la cantidad de proteína transferrina, se mide como la capacidad de enlace total del hierro (CETH), se considera que hay eritropoyesis deficiente en hierro cuando la saturación de la transferrina cae a valores del 15 por 100 o menos; tinción de hierro de la médula ósea, en ésta prueba -partículas de médula ósea teñidas-, se observan las reservas de hierro, éstas aparecen como aglomerados y gránulos finos únicos de color azul en el citoplasma de las células reticuloendoteliales. Las reservas normales -500 a 1 500 mg de hierro movilizable- son fácilmente visibles, la sobrecarga de hierro pueden observarse como una coloración azul denso, ésta valoración es sumamente importante para distinguir al paciente con deficiencia absoluta de hierro -reservas ausentes de hierro-. La presencia de gránulos de hierro visi---

bles en los precursores del eritrocito -sideroblastos- - refleja tanto el valor del aporte de hierro como el estado de síntesis de Hb en los individuos normales, 30 a 60 por-100 de los normoblastos contiene de 1 a 4 pequeños gránulos de hierro, el porcentaje de estos sideroblastos cae a menos de 10 cuando el hierro sérico disminuye debido a deficiencia verdadera de hierro. La protoporfirina del eritrocito también es de valor para detectar la eritropoyesis deficiente en hierro, ya que el valor de aquélla aumenta - por arriba de 100 μ g/ 100 ml de eritrocitos cuando el aporte de hierro cae por abajo de lo normal. ⁷

Una vez comprobada la existencia de una deficiencia de hierro, se debe descubrir su causa. En los lactantes y niños pequeños la causa puede ser una dieta inadecuada, pero en los adultos es necesario buscar la causa de la pérdida hemática usando rayos X para ver el estado del aparato intestinal, -ya se mencionó que en la mayoría de los casos es ahí donde ocurren las hemorragias-. En la mujer so todo en edad reproductora debe investigarse si los antecedentes de hemorragia vaginal y de embarazo son los causan-

7. Cfr. Hillman, *íbidem*.

tes de la anemia.

4.6. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son substituir la falta de hierro y corregir si es posible la causa. Actualmente existen muchos preparados que contienen hierro pero son -- las sales ferrosas administradas por vía bucal las que con mayor frecuencia se utilizan. Las dosis elevadas de ácido ascórbido o de ácido succínico aumentan la absorción de -- hierro pero en muy pequeñas proporciones y no justifican el gasto. El uso de Cu, Co, Mb y diferentes vitaminas del complejo B no son beneficiosas, pudiendo llegar a enmascarar el diagnóstico.

Dosis. Como la absorción del hierro depende de la dosis administrada, debe darse la mayor dosis que se tolere sin efectos colaterales para la mayoría de los pacientes -- bastan 300 mg de sulfato ferroso para iniciar la regeneración máxima de Hb. Estos preparados de hierro se dan en -- dosis iguales en las comidas o después de las mismas, la -- ventaja de aumentar la absorción de sales de hierro tomándolas con el estómago vacío queda anulada por los efectos--

secundarios indeseables de irritación gastrointestinal, pero si aparecen éstos -aproximadamente en una décima parte del total de pacientes-, la dosis se reduce a las dos tercios o a la mitad, algunos pacientes toleran hasta el doble de la dosis común y por lo tanto puede dársele así. Entre los efectos secundarios molestos se presentan náuseas, dolor epigástrico, calambres abdominales, diarreas y vómitos. Ningún preparado está exento de causar irritación --gástrica o intestinal.

Duración del tratamiento. La duración del tratamiento debe ser de unos seis meses ya que la restauración de las reservas de hierro es un proceso lento. El tratamiento antes indicado producirá la absorción de unos 45 mg de hierro al día, 1350 mg al mes, durante el primer mes, -entonces mejora rápidamente la anemia; unos 25 mg al día o 1550 mg durante los dos siguientes meses y de 5 a 10 mg al día, 255 mg del cuarto al sexto mes, en total unos 3 500 -mg para el llenado de las reservas en seis meses. ⁸

La administración oral de hierro produce generalmente

8. Cfr. Goodman, ob. cit., p. 1105

una coloración intensamente negra de las heces, la ingestión de preparados líquidos de hierro puede producir una coloración negrusca de los dientes, el cepillado de éstos después de cada administración reduce este efecto, aunque dicha tinción es temporal.

Los lactantes y niños pequeños se tratan con preparados de hierro líquido, los primeros han de recibir de 60 a 90 mg de hierro al día en agua, jugos de frutas, etc. Hay sulfato ferroso en gotas concentradas que contienen 15 mg de hierro en 0.6 ml; como jarabe con 30 mg por 5 ml o como elixir con 44mg de hierro por 5 ml. Los niños ya mayorcitos pueden tomar la mitad de las tabletas de hierro para adultos, los niños preadolescentes pueden recibir las mismas dosis de hierro que los adultos.

Respuesta. La respuesta a las dosis adecuadas de hierro a un paciente con anemia ferropénica son previsibles, - se observa una sensación inicial de bienestar en 48 horas, - los niños muchas veces dejan de presentar irritabilidad y - comen mejor, esta respuesta se observa antes de ningún cambio en los valores hemáticos y se ha atribuido la función -

celular de gran importancia.

Si no hay respuesta al hierro administrado por la boca, es necesario pensar en: 1) el paciente no tomó el hierro -- prescrito, 2) el paciente no tenía anemia por deficiencia de hierro, hay que valorar de nuevo al paciente, 3) la pérdida de sangre era mayor que la formación de la misma, 4) una incción, inflamación o proceso maligno interfirieron contra el el hierro, 5) el paciente no puede absorber el hierro o 6) se administró un preparado que no era eficaz. ⁹

Preparados. Entre las sales ferrosas tenemos: sulfato ferroso Feosol, se trata de una sal hidratada: $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, contiene 20 por 100 de hierro, es inodoro y tiene sabor salino, se expende en píldoras o tabletas con cubierta para protegerlas de la humedad, ya que ésta oxida a los gránulos o -- cristales que contiene el hierro, las tabletas oficilaes de sulfato ferroso contienen 300 mg de dicho metal. El sulfato ferroso desecado es un polvo blanco grasáceo que contiene no menos de 80 por 100 de la sal. El jarabe de sulfato ferroso contiene 40 mg de la sal.

9. Cfr. Beeson, ob. cit., p. 1704

El fumarato ferroso es sal en polvo sin agua, granular de color pardo rojizo, contiene 33 por 100 de hierro, casi no tiene sabor a diferencia del sulfato ferroso, no requiere mezclarse con glucosa para no oxidarse, se presenta en tabletas con 200 mg de sal, la dosis media para el adulto es de 600 a 800 mg diarios, en porciones divididas.

El gluconato ferroso Fergon, y el lactato ferroso dan también buenos resultados, el gluconato contiene 12 por 100 de hierro, el lactato 19 por 100; la dosis eficaz de ambos es aproximadamente igual a la del sulfato.

La administración parenteral del hierro está reservada a algunos pacientes que presentan síndrome de malabsorción, por que se niegan a tomar hierro por boca enfermos con hemorragia crónica rebelde que pierden más hierro del que puede substituirse por vía bucal, se dispone de dos preparados satisfactorios para uso parenteral: el dextrán con hierro Imferon y el sorbitex con hierro Jectofer, contiene 50 mg por cada ml. El sorbitex con hierro deberá administrarse únicamente por inyección intramuscular, pero el dextrán puede darse por vía IM o IV; se administran de-

2 a 4 ml al día.

La cantidad total de hierro necesaria para alcanzar el valor hemoglobínico normal y llenar los depósitos se calcula así:

$$\text{Hb normal g/100 ml} - \text{Hb del paciente} \times 0.255 =$$

dosis de hierro en gramos

Cuando se administran inyecciones diarias se observa a las 48 horas después de haberse iniciado el tratamiento hemáticos recientemente formados repletos de Hb, a las 24 horas el recuento de reticulocitos alcanza su máximo valor.

La terapéutica para grupos con tendencia a desarrollar deficiencia de hierro, -lactantes, mujeres embarazadas y -donadores de sangre- deben ser tratados de manera diferente. Los lactantes deben cubrir sus necesidades con el enriquecimiento de los alimentos. Casi todas las mujeres embarazadas deberán tomar hierro durante la última mitad de su embarazo, basta una tableta de sulfato ferroso -60 mg de -hierro al día-. Para donadores de sangre la dosis de hierro depende del ritmo de donación -de 1 a 3 tabletas diarias-.

10. Cfr. Goodman, ob. cit., p. 1108

4.7. Pronóstico

El pronóstico se realiza en base al trastorno fundamental que provoca la anemia, por ejemplo es muy diferente en un paciente con carcinoma que sangra del tubo digestivo, -- que en otro paciente que padece hemorroides; los pacientes raramente mueren de anemia, fallecen por la causa fundamental.

La recidiva después del tratamiento es frecuente, la - tercera parte de las mujeres y la cuarta parte de los hom-- bres la presentan, esto demuestra la importancia de identificar la causa u origen de la ferropenia.

CAPITULO V

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁₂

Tanto la vitamina B₁₂ como el ácido fólico son esencia para procesos metabólicos normales. Una deficiencia de --- cualquiera de estas sustancias provoca anemia de tipo megaloblástico, acompañada de anomalías en la maduración de granulocitos y origina macrocitosis en la mucosa de boca, estómago, intestino y vagina, una cantidad inadecuada de vitamina B₁₂ también origina graves trastornos del sistema nervioso. Una deficiencia de este tipo se manifiesta sobre todo en las células que intervienen en la eritropoyesis, existe un retraso en la división celular y en la maduración de los precursores del eritrocito, la cromatina del núcleo está -- dispersa, el citoplasma aumenta de volumen. Estas anomalías morfológicas y la importancia del metabolismo de DNA y RNA en el crecimiento celular y en la división celular sugieren que una función principal de estas vitaminas guarda relación con el metabolismo del DNA y RNA. El conocimiento de la vitamina B₁₂ es incompleto, pero se conocen diversos detalles a cerca de su aparición natural, su absorción, su transporte y su almacenamiento, los cuales veremos más adelante.

Fuentes naturales de la Vitamina B₁₂. La fuente natural y única del compuesto en la naturaleza es la síntesis por microorganismos, falta casi por completo en los productos vegetales, salvo si están contaminados por microorganismos. Su existencia en los tejidos animales procede de los alimentos o se debe a la síntesis microbiana en el tubo digestivo. En el hombre la síntesis de esta vitamina tiene lugar en el intestino grueso sitio en el que no se absorbe.

Las fuentes ricas en vitamina B₁₂ con más de 10 µg/100 g son el hígado, riñón y corazón, ostras y almejas -que toman del agua de mar grandes cantidades de microorganismos que sintetizan vitamina B₁₂-, contienen cantidades moderadamente altas, 3 a 10 µg/100 g la leche descremada en polvo, cangrejos, salmones y sardinas; cantidades moderadas de 1 a 3 µg/100 g en productos lácteos líquidos, crema y queso.

5.1. Metabolismo de la Vitamina B₁₂ (cianocobalamina)

El nombre sistemático de la vitamina B₁₂ es cianuro de alfa-(5,6-dimetilbencimidazolil) cobamina, pero el nombre -permisible y más fácil de usar es el de cianocobalamina.

Hay una familia entera de cobalaminas naturales y semi sintéticas, según el grupo que reemplaza al radical cianuro la vitamina B_{12b} es uacuocobalamina pues la molécula de cianuro ha sido sustituida por agua; la vitamina B_{12a} hidroxicobalamina es otra forma de la vitamina B_{12b}, ambas se convierten en B₁₂ por agregación del cianuro, existen otros tipos de cobalaminas pero no suelen obtenerse en el comercio ya que no poseen ventaja sobre la vitamina B₁₂ y son menos estables que ella.

La vitamina B₁₂ tiene un peso molecular de 1 355 y una fórmula $C_{63}H_{88}O_{14}N_{14}Co$, el desglosamiento de ésta fórmula - es compleja, posee un núcleo de tipo porfirina que contiene un átomo central de cobalto unido a un radical cianuro, y una estructura de tipo nucleótido, ligada a la porción porfirínica por un grupo aminopropanol.

La vitamina B₁₂ fue descubierta en 1948 por Smith y Rickers, ésta es la vitamina más compleja de las que se conocen hasta ahora y la única que contiene cobalto; logró sintetizarse en 1968 después de una investigación de 11 años - de trabajos coordinados, efectuados por 99 científicos en -

16 países diferentes.

Funciones metabólicas. Las cobalaminas intervienen en muchos sistemas metabólicos en el hombre. son esenciales para el crecimiento y la nutrición normales. para la hematopoyesis normal, para la producción normal de todas las células epiteliales y para conservar la mielina del sistema nervioso. Dondequiera que se efectúe síntesis de nucleoproteínas, dondequiera que las células se reproduzcan se necesitará cobalamina. Una razón de la lesión neurológica en los pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ es su imposibilidad para elaborar la parte líquida de la lipoproteína de la vaina de mielina. La vitamina B₁₂ interviene en la síntesis de las proteínas por su papel en la síntesis del aminoácido metionina, ésta interviene en la elaboración de algunos lípidos.

Necesidades. En un adulto, la necesidad diaria mínima es del orden de 0.1 µg, la ingestión diaria de 0.6 a 1.2 µg sostendrá una moderada reserva de vitamina B₁₂, pero para que se absorba de 60 a 80 por 100 de la vitamina ingerida con los alimentos, el ingreso diario recomendado es de 2 µg para los adultos; 0.3 µg para los lactantes y 2.5 a 3 µg -

para la mujer embarazada. ¹

Absorción. La vitamina B₁₂ se absorbe con rapidez en los sitios de inyección intramuscular y subcutánea, la concentración plasmática del compuesto alcanza su máximo dentro de la hora siguiente a la inyección.

Absorción en el tubo digestivo. Hay dos elementos de absorción de las cobalaminas, el más importante es mediada por el factor gástrico intrínseco de Castle y es saturado por 1.5 a 3 μ g de B₁₂, la interferencia en este mecanismo produce la gran mayoría de las anemias megaloblásticas por carencia de vitamina B₁₂. El otro mecanismo de absorción de la vitamina es independiente del factor intrínseco y opera sólo en presencia de cantidades de vitamina B₁₂ mucho mayores que las que existen en la dieta común. Los dos mecanismos de absorción se conjugan en el hombre según la ingestión dietética diaria de dicha vitamina.

El mecanismo fisiológico de la absorción de la vitamina B₁₂ mediado por el factor intrínseco es especial porque la vitamina B es la única sustancia nutritiva del hombre que necesita una secreción de la mucosa gástrica para facilitar su absorción. ²

1. Goodman, ob. cit., p. 1119
2. Loc. cit.

Esta vitamina es liberada en el estómago y en el intestino delgado de las proteínas con las que está enlazada. El proceso de separación de la vitamina B₁₂ se facilita por la acidez gástrica y también por diversas enzimas secretadas en el tubo digestivo. La vitamina B₁₂ se une a continuación al factor intrínseco secretado por las células parietales del estómago. Al llegar al íleon el complejo formado por la vitamina y el factor intrínseco -FI- se enlaza a los receptores de la superficie ileal. Esta unión necesita calcio. Después de pasar varias horas en la mucosa del íleon, la vitamina es transportada por el torrente circulatorio al hígado y otros sitios.

El complejo B₁₂-FI resiste a la digestión, es una unión que puede impedir la utilización de la vitamina por las bacterias del intestino antes de producirse la absorción, ésta se logra por alguna interacción entre las células de la mucosa y el complejo de la vitamina B y el FI.

El papel de los iones de calcio parece ser fijar el FI a las células de la mucosa, la vitamina primero se fija a uno de los lugares activos del FI y luego el otro lugar activo de dicho factor se fija a la célula de la mucosa; -

el receptor está localizado en las microvellosidades de las células del íleon, se ha dicho que la molécula de If penetra en la célula por pinocitosis o por otros medios pero otros datos indican que el factor intrínseco no es absorbido cuando la vitamina B₁₂ penetra en la célula.

Una vez absorbida la vitamina B₁₂ se transporta en el plasma unida principalmente con proteínas. En el plasma la vitamina B₁₂ es fijada por la transcobalamina II -Tc II- - proteínas de movilidad. La vitamina penetra lentamente en la sangre desde el intestino, aparece tres o cuatro horas después de una comida, la absorción alcanza el máximo al cabo de ocho a doce horas y sigue durante 24 horas más.

Distribución, almacenamiento, transporte, destino y excreción. La vitamina B₁₂ absorbida es transportada por la sangre hacia el hígado y otros órganos. El hígado contiene cantidades que varían de 50 a 90 por 100 de las reservas corporales totales del adulto normal, estas reservas varían entre 1 y 10 mg en el adulto. No hay pruebas de que exista un catabolismo importante de la vitamina B₁₂ en el hombre.

Como las necesidades diarias del adulto son un poco me

nores de 1 μ g y como no aparecen los signos hematopoyéticos neurológicos de deficiencia de la vitamina B₁₂ hasta que las reservas del hígado disminuyen por debajo de 0.1-mg se entiende por qué han de pasar meses e incluso años antes de que ocurra una recaída clínica si se suspende el tratamiento y por qué han de transcurrir de tres a seis años para que el organismo padezca deficiencia de vitamina-B₁₂ después de cesar la secreción gástrica de FI.

Trasporte. La vitamina B₁₂ absorbida se une principalmente a una beta globulina específica y forma la transcobalamina II y en menor cantidad a una alfa globulina específica con la que forma transcobalamina I y a una interalfa glucoproteína transcobalamina III, la B₁₂ unida a -- transcobalamina II casi instantáneamente es liberada en hígado, médula ósea y otros tejidos. La vitamina B₁₂ unida a transcobalamina I circula como un almacén de reserva la transcobalamina II puede considerarse proteína de transporte y la transcobalamina I como proteína de almacenamiento.

Excreción. Se secretan más o menos de 3 a 8 μ g de vitamina cada día, principalmente con la bilis, pero tam-

bién con el jugo gástrico, secreción pancreático y otras fuentes, toda esta vitamina se vierte en el tubo digestivo y es resorbida por el mecanismo del factor intrínseco. La excreción urinaria diaria normal de vitamina B₁₂ oscila entre 0 y 0.25 g, en las personas normales solo se excreta la cantidad de vitamina que se encuentra unida a proteína.

5.2. Definición de anemia por deficiencia de vitamina B₁₂

La anemia megaloblástica (del griego megos=grande y blastos=gérmen) se caracteriza por una morfología común -- que consiste en grandes células germinales en la médula ósea y en sangre periférica y por un defecto bioquímico en donde existe una síntesis lenta de DNA.

Desde el punto de vista clínico, la causa casi siempre es por deficiencia de vitamina B₁₂, de ácido fólico o de ambos. La anomalía básica afecta a todas las células proliferantes, por lo que pueden encontrarse megaloblastos no sólo en el sistema hematopoyético sino también en los epitelios bucal, bronquial, gástrico, yeyunal y vaginal, afecta también a los granulocitos -polimorfonucleares hipersegmentados- plaquetas gigantes y presenta eritrocitos macrovalocitos, pero es el diagnóstico diferen--

cial de la causa y por ello, el tratamiento adecuado.

Como en todas las avitaminosis puede ocurrir deficiencia de B₁₂ por ingestión, absorción o utilización insuficientes, por aumento de las necesidades o por aumento de la excreción, factores que pueden estar solos o combinados

El megaloblasto se caracteriza morfológicamente por el gran tamaño de su núcleo y de su citoplasma, con un aumento mayor del último. "La anormalidad básica es la reducción de la capacidad para duplicar el complemento nuclear de DNA a fin de que la célula se divida con elaboración secundaria de RNA citoplásmico tras esta obstrucción"³ en un momento dado están en proceso de duplicar su complemento de DNA. El carácter principal de la anemia megaloblástica es la "detención de la maduración, conocida también como disociación o asincromía nuclear citoplásmica, esto significa que una célula tiene un núcleo joven y un citoplasma viejo."⁴ La detención de la maduración hace que en la médula ósea se acumulen precursores megaloblásticos de los eritrocitos, células mieloides gigantes y pre-

3. Ibidem., p. 1119

4. Loc. cit.

cursores de las plaquetas, estos precursores anormalmente grandes generan descendientes grandes que aparecen en la sangre periférica como macroovalocitos, leucocitos polimorfonucleares con núcleo hipersegmentado y plaquetas gigantes. Además de tratarse de una anemia por hematopoyesis ineficaz, la anemia megaloblástica es una anemia hemolítica ya que los macroovalocitos tienen una vida corta.

Clasificación etiológica por deficiencia de Vit B₁₂

- A) Ingestión inadecuada
 - 1. Dieta deficiente (sin microorganismos ni productos animales que son las únicas fuentes de B₁₂)
 - a) vegetarianismo estricto (sin ingestión de carne, mariscos, huevos o leche y sus derivados.
 - b) alcoholismo crónico (no hay B₁₂ en alcohol destilado)
 - c) pobreza, creencias religiosas (hinduismo, adventistas) dietas
- B) Absorción inadecuada
 - 1) Trastorno gástrico que produce secreción inadecuada o inexistencia de FI
 - a) Anemia perniciosa Addisoniana
 - b) Gastrectomía
 - c) Lesiones que destruyen la mucosa gástrica
 - d) Inhibidor del FI en la secreción gástrica
 - 2) Trastornos del intestino delgado
 - 3) Competencia por vitamina B₁₂ por parásitos bacterias intestinales
 - 4) Enfermedad pancreática
- C) Utilización inadecuada

cursores de las plaquetas, estos precursores anormalmente grandes generan descendientes grandes que aparecen en la sangre periférica como macrovalocitos, leucocitos polimorfonucleares con núcleo hipersegmentado y plaquetas gigantes. Además de tratarse de una anemia por hematopoyesis ineficaz, la anemia megaloblástica es una anemia hemolítica ya que los macrovalocitos tienen una vida corta.

Clasificación etiológica por deficiencia de Vit B₁₂

- A) Ingestión inadecuada
 - 1. Dieta deficiente (sin microorganismos ni productos animales que son las únicas fuentes de B₁₂)
 - a) vegetarianismo estricto (sin ingestión de carne, mariscos, huevos o leche y sus derivados.
 - b) alcoholismo crónico (no hay B₁₂ en alcohol destilado)
 - c) pobreza, creencias religiosas (hinduismo, adventistas) dietas
- B) Absorción inadecuada
 - 1) Trastorno gástrico que produce secreción inadecuada o inexistencia de FI
 - a) Anemia perniciosa Addisoniana
 - b) Gastrectomía
 - c) Lesiones que destruyen la mucosa gástrica
 - d) Inhibidor del FI en la secreción gástrica
 - 2) Trastornos del intestino delgado
 - 3) Competencia por vitamina B₁₂ por parásitos bacterias intestinales
 - 4) Enfermedad pancreática
- C) Utilización inadecuada

- D) Necesidades mayores
 - 1) Hipertiroidismo
 - 2) Aumento de la intensidad de la hematopoyesis
 - 3) Lactancia
 - 4) Parasitismo
 - a) por feto
 - b) por tumor maligno
- E) Excreción mayor
 - 1) TC II inadecuada
 - 2) Enfermedades hepáticas
- F) Destrucción mayor
 - 1) Por dosis farmacológicas de ásc. asecórbico⁵

Frecuencia. La anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina dietética de B₁₂ es frecuente en vegetarianos- porque la proteína animal es la única fuente de la vitamina, ocurre rara vez en sujetos que comen carne ya que ésta vitamina es casi indestructible por cocción. La anemia -- perniciosa -anemia megaloblástica que se produce por se-- creción inadecuada de FI y de la cual hablaremos más ade-- lante- guarda relación con la edad, entre mayor sea el pa-- ciente mayor es la frecuencia de la aparición de esta ane-- mia, cuando no se toma en cuenta aquélla, no hay suscepti-- bilidad específica, sexual o racial.

5.3. Patogenia

La patología de la anemia megaloblástica se engendra-

por síntesis lenta de DNA y se observa en todas las células proliferantes, por lo general, las células capaces de reproducirse están en estado de reposo la mayor parte del tiempo pero cuando se reproducen, rápidamente aumentan al doble su contenido de DNA, se dividen y pasan de nuevo al estado de reposo; a diferencia de éstas células normales, son pocas - las células megaloblásticas en estado de reposo, porque casi todas han aumentado lentamente al doble su cantidad de DNA pero se detienen en la fase de síntesis, así la cantidad de DNA que se observa es casi de dos unidades, al microscopio, las células megaloblásticas tienen núcleos mayores - que los ordinarios y mayor contenido de DNA, no obstante la síntesis de DNA es defectuosa.

No sólo la deficiencia de vitamina B₁₂ produce la anemia megaloblástica, también la produce la deficiencia de ácido fólico, el grado de la anemia producida por la falta - de uno de los dos factores depende de la cantidad del otro factor, la anemia megaloblástica es condicionada también -- por las cantidades de muchos otros factores en el cuerpo como la piridoxina, la serina, la histidina, la timina y la metionina. Otro factor que interviene en la gravedad de es

ta anemia es el hierro, la deficiencia de hierro -como vi-
mos anteriormente- produce microcitos la cual oculta la
megaloblastosis, los precursores eritroides de la médula ó-
sea están a mitad del camino entre los normoblastos y los-
megaloblastos, y se les llama megaloblastos intermedios.

En la sangre periférica puede haber anemia dimorfa -con -
microcitos y macrocitos-, anemia normocítica -en que pre-
domina la deficiencia de hierro- o anemia macroovalocíti-
ca -cuando no prevalece la deficiencia de hierro-. Se --
produce anemia megaloblástica si es bloqueada la síntesis-
de nucleoproteínas por falta congénita de una enzima nece-
saria para esta síntesis, pero esto sucede muy rara vez.

5.4. Manifestaciones clínicas

Por lo regular se parecían uno o más síntomas presen-
tes de anemia de desarrollo gradual y lentamente progresi-
va: el paciente se cansa con mayor facilidad, hay debili-
dad, astenia, dificultad respiratoria, en ocasiones lipoti-
mias -en especial al levantarse rápidamente de una posi-
ción recumbente o sentada-, cefaleas, palpitaciones o des-
mayos.

Si el paciente sufre deficiencia de vitamina B₁₂ y su

dieta es adecuada quizá no sufra anemia y se parecen única mente datos morfológicos ligeros de megaloblastosis, pero algunas manifestaciones de parestesia -entorpecimiento y hormigueo en manos y pies- sugieren un problema neurológico o neuropsiquiátrico, si alguno de estos problemas se asocian con deficiencia de vitamina B₁₂ se tratará de una enfermedad combinada de aparatos y sistemas, esto ocurre en forma lenta y continuada y se debe a una degeneración de las columnas posteriores y laterales de médula espinal de ordinario los síntomas son parestesias simétricas -en torpecimiento, hormigueo, sensaciones tipo quemaduras- en manos, pies o ambos.

Los trastornos subjetivos, como irritabilidad, pérdi da de la memoria e insomnio son síntomas de poca utilidad en el diagnóstico diferencial, para realizar éste se deben buscar primero las causas y luego clasificar a la etiología para dar un acertado tratamiento.

La piel tiene un tinte cetrino por la combinación de palidez debida a la anemia e ictericia de poca intensidad por el componente hemolítico del trastorno. Addison en 1855 describió a la anemia perniciosa de la manera siguien

te:

El paciente está palido, la esclerótica toma un tinte perlino y el físico es fofo y no emaciado, el pulso es blando y comprensible, en ocasiones con una elevación brusca, ligera cuando se produce excitación. Hay creciente indisposición para el ejercicio y ocurren sensaciones de desvanecimiento o dificultad respiratoria, se producen palpitaciones, toda la superficie corporal es blanquecina, lisa y de aspecto céreo la bios encías y lengua parecen exagues; la sustancia sólida se hace cada vez más flácida, ocurre pérdida del apetito, languidez y desvanecimiento, probablemente aparece un ligero grado de edema en la región de los tobillos. La debilidad se hace extrema, el paciente no puede levantarse de la cama: en ocasiones hay confusión mental se aprecia postración y algún grado de torpor (sic) y, por último, el paciente muere. Sin embargo hasta el último momento, y después de una enfermedad de quizá varios meses de duración, la masa del físico y la obesidad a menudo presentan contraste en forma sorprendente con los trastornos y agotamiento que por lo demás se observan. ⁶

Los trastornos subjetivos, como irritabilidad, pérdida de la memoria e insomnio son síntomas de poca utilidad en el diagnóstico diferencial. En aproximadamente un tercio de los pacientes que sufren anemia megaloblástica hay esplenomegalia aún en ocasiones sólo puede observarse por radiografía, tal vez haya también hepatomegalia ligera.

6. Beeson, ob. cit., p. 1678

Con frecuencia la lengua es lisa o dolorosa, por megaloblastosis de células de la superficie papilar -glositis crónica atrófica- o roja y ulcerada -glositis aguda-.

A diferencia de otras anemias los que sólo están afectados los eritrocitos, en la megaloblástica se alteran todos los elementos figurados, los cambios morfológicos característicos de la médula ósea y de la sangre periférica ya han sido descritos. La leucopenia hace al paciente más susceptible a las infecciones, la trombocitopenia grave lo espone a la hemorragia, como esta anemia afecta a todas las células proliferantes puede haber diarrea o estreñimiento.

El 10 a 20 por 100 de los pacientes hay fiebre baja, ésta tiene relación con el aumento del metabolismo que ocurre en la anemia grave por el trabajo añadido que los músculos cardíaco y respiratorio deben ejecutar para mantener la oxigenación adecuada de los tejidos, también puede haber hiperpigmentación de la piel e incluso causar infertilidad.

5.5. Datos de laboratorio y diagnóstico diferencial

Los datos de laboratorio son, entre otros, anemia ma-

croovalocítica, leucopenia, trombocitopenia -con plaquetas gigantes-, medula ósea megaloblástica, hiperbilirrubinemia, niveles aumentados de He en suero y alta saturación de transferrina y pruebas de funcionamiento hepático y de absorción intestinal anormales.

El diagnóstico de deficiencia de vitamina B₁₂ se establece casi "inequívocamente cuando el nivel sérico de la vitamina es menor de 100 pg por ml -100 $\mu\mu$ g/ml-, los individuos normales tienen valores séricos de vitamina B₁₂ de 200 pg o más." ⁷

Para descubrir malabsorción de vitamina B₁₂ es necesario administrar por vía bucal de 0.5 a 2 μ g de vitamina -- marcada por ⁵⁶Co, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, o ⁶⁰Co y después evaluar la cantidad absorbida midiendo la cantidad de radiactividad en heces, orina, sangre en hígado o en todo el organismo, la prueba se divide en:

- 1) Administre por vía bucal B₁₂ marcada únicamente. Si la absorción es subnormal significa que hay insuficiencia gástrica o ileal.
- 2) Administre por vía bucal B₁₂ marcada además de concentrado de FI. Si la absorción es subnormal significa que hay un trastorno ileal y o insuficiencia gástrica concomitante.

3) Se lleva a cabo únicamente si la segunda fase es subnormal. Administre fármacos antimicrobianos durante un lapso adecuado y luego B₁₂ marcada. Si los resultados son normales puede pensarse que se trata de un caso de infección por bacterias captadoras de B₁₂.⁸

En los pacientes en los cuales las pruebas de laboratorio no hagan patente malabsorción gástrica o intestinal de B₁₂, deberá repetirse esas pruebas después del tratamiento con B₁₂. La deficiencia de vitamina B₁₂ es una enfermedad que produce un círculo vicioso de lesión gástrica o intestinal y, por esto, puede causar reducción secundaria de la secreción gástrica del FI o de la capacidad ileal de absorber B₁₂. Si se hacen de nuevo las pruebas después del tratamiento se podrá descubrir cual lesión fue secundaria es decir, consecuencia de deficiencia de B₁₂ y cual fue primaria, es decir, que no se produjo por deficiencia de B₁₂.

La cantidad de vitamina B₁₂ sérica puede medirse por análisis microbiológico utilizando para ello euglena gracilis pues esta bacteria requiere B₁₂ para su crecimiento.

La prueba para determinar deficiencia de FI o un de--

8. Ibidem.

fecto de absorción ileal se determina también por medio de la prueba de Schilling con FI exógeno en donde se administra B_{12} con ^{57}Co y una cápsula de FI de cerdo desecado y luego se reúne la orina de 24 horas y se obtiene sangre -- así se determina la radiactividad plasmática, que en un individuo normal el valor plasmático es mayor de 0.18 por -- 100 y la excreción urinaria es mayor de 7 por 100. ⁹

Otra prueba utilizada para establecer el diagnóstico de deficiencia de B_{12} llamada prueba clínica y que consiste en administrar una dieta desprovista de alimentos ricos en B_{12} , es decir, sin frutas frescas y legumbres no cocidas, jugos de fruta, nueces y otros alimentos. Después de 10 días de dar esta dieta, y mientras se le sigue administrando, se trata al paciente con 1 μg de vitamina B_{12} -- por vía parenteral; aproximadamente tres días después de -- tratamiento ocurrirá reticulocitosis que llegará a su punto culminante aproximadamente en 7 días, en forma gradual, aumentará la concentración de Hb y después de comenzar el tratamiento --7 días aproximadamente-- el número de células blancas y plaquetas.

5.6. Tratamiento

Tratamiento inmediato. Se recomienda en pacientes que sufren megaloblastosis asociada a anemia tan grave, que produce disnea, insuficiencia cardíaca y en ocasiones angina . Cuando se descubren estos síntomas, por lo regular se asocian a un hematocrito menor de 15 por 100. El tratamiento consiste en administrar eritrocitos concentrados en un brazo, y extraer una cantidad ligeramente menor de sangre total del brazo contralateral, debe vigilarse la presión venosa y extraer únicamente la cantidad de sangre total necesaria para impedir aumento de esta presión.

Después de una semana de tratamiento para transformar el estado crítico del paciente en salud relativa, deberá suspenderse todo tipo de tratamiento vitamínico para hacer un diagnóstico etiológico.

Tratamiento de sostén mensual. Debe llevarse a cabo por toda la vida en pacientes cuya absorción inadecuada de B₁₂ se debe a falta de secreción de FI o a lesión estructural o funcional no corregida de íleon. Se acostumbra administrar a los casos de lesión neurológica 250 g o más de vitamina B₁₂ una o dos veces a la semana durante varios me

ses y después dosis idénticas una o dos veces al mes durante otro año, la lesión neurológica causada por deficiencia de B₁₂ comienza como una incapacidad para producir mielina y después ocurre destrucción gradual del axón y de la célula nerviosa. Este procedimiento ocurre muy lentamente y es reversible si no ha ocurrido destrucción de la neurona.

Preparados, vías de administración y dosis. Existen diversos preparados inyectables y bucales para tratar esta anemia. El preparado de elección es la vitamina B₁₂ para inyección intramuscular o subcutánea profunda.

Inyección de cianocobalamina Rubramina. Este es un preparado que se obtiene del hígado y especialmente de cultivos de microorganismos específicos -bacterias y actinomicetos-. La vitamina es un polvo rojo oscuro, cristalino, soluble en agua, es muy estable a la temperatura ambiente en solución fisiológica salina estéril. Se expende en solución salina isotónica en envases de 1.5, 10 y 30 ml para inyección IM, cada ml contiene 30, 60, 100 o 1 000 µg de cianocobalamina. El preparado produce poco malestar en el sitio de la inyección y no provoca reacciones de hipersensibilidad.

Vitamina B₁₂ con FI concentrado. Este preparado se expende para uso bucal en cápsulas y tabletas. Es una mezcla de vitamina B₁₂ -factor extrínseco- y estómago, píloro o duodeno desecados de cerdo u otro animal usado para la alimentación del hombre. Contiene una actividad de vitamina B₁₂ equivalente a 15 g de cianocobalamina de 300-mg de FI intrínseco concentrado. El preparado es muy caro y puede costar varias veces el costo del tratamiento intramuscular; la estabilidad del preparado es buena. El único empleo válido de la vitamina B₁₂ bucal con FI concentrado es en pacientes cuya lesión primaria es la falta de secreción de FI suficiente y que rehúsan el tratamiento parenteral.

Inyección de hígado. Este preparado es una solución acuosa estéril de hígado de mamíferos, se expende en envases de 1 y 10 ml y contiene 10 a 20 g/ml de cianocobalamina, el preparado es caro y difícil de ingerir para muchos pacientes, su absorción es incierta, porque produce vómitos y diarea y no puede confiarse en ellos.

Cianocobalamina. Es caro y poco confiable, el empleo de dosis diarias grandes -100 a 1 000 g- de cianocobala-

mina bucal deberá aplicarse sólo en los pacientes que rechazan el tratamiento parenteral. No hay seguridad de que con este tratamiento por ingestión se restauran las reservas vitamínicas del organismo. ¹⁰

Reacción al tratamiento. Ocurre mejoría objetiva y subjetiva en unos cuantos días y sensación de bienestar a menudo un días después de comenzar el tratamiento, en el transcurso de 48 horas, la médula ósea se hace rápidamente normoblástica, la reticulocitosis empieza de dos a cinco días después de iniciado el tratamiento y llega a su punto culminante en cinco a doce días, también en este mismo lapso los leucocitos y plaquetas aumentan a su nivel normal., la concentración sérica de hierro disminuye rápidamente uno o dos días después de comenzar el tratamiento. Deberá observarse esta secuencia de sucesos realizando hematimetrías una vez cada dos días y posteriormente cada dos semanas durante el 2o. y 3er. mes. Si la recuperación hematológica no ocurre el diagnóstico es equivocado o existen complicaciones que suprimen la hematopoyesis.

10. Cfr. Goodman, ob. cit., pp. 1122-1125

5.7. Carencia de vitamina B₁₂ y anemia perniciosa.

Castle y Townsend comprobaron la relación existente entre la secreción gástrica anormal y el valor de la dieta hepática en el tratamiento de la anemia perniciosa. En una serie de experimentos demostraron que a los pacientes con anemia perniciosa les faltaba en el jugo gástrico una sustancia necesaria para la absorción de un factor que existía en la carne, esencial para una buena eritropoyesis. Se comprobó que este factor, que podía destruirse por el calor no era el ácido clorhídrico, así demostraron que el defecto primario en la anemia perniciosa es la insuficiencia del estómago para secretar una sustancia, probablemente una enzima-necesaria para la absorción de un elemento dietético esencial para una hematopoyesis normal, se postuló entonces que un "factor intrínseco" presente en el músculo de res, reaccionaba con un "factor intrínseco" secretado con el jugo gástrico normal, para formar un "factor de maduración eritrocítica" que era el principio activo que se acumulaba en el hígado. Después de aislada la vitamina B Castle y colaboradores sustituyeron el músculo de res por vitamina B₁₂, los resultados demostraron que la vitamina B₁₂ es ambas cosas; un "factor extrínseco" y un "factor de maduración eri-

trocítica". La función del FI seco es permitir la absorción de la vitamina B₁₂ de la dieta para utilizar en la mé dula ósea y almacenarla en el hígado.

La anemia perniciosa y la malabsorción son las dos causas más frecuentes de deficiencia de vitamina B₁₂. La malabsorción de ésta en el intestino delgado puede producirse por tres mecanismos diferentes. Uno es una enfermedad del intestino delgado, situación que suele poderse -- descubrir al demostrar anomalías del órgano con rayos X, -- otro es la deficiencia de la propia vitamina que en algunos pacientes provoca cambios en las células de la mucosa del intestino delgado perturbando su función; la malabsorción de éste tipo suele corregirse con tratamiento de vitamina B₁₂. El tercer mecanismo de absorción tiene lugar -- en presencia de anticuerpos para el FI; éstos bloquean la acción del FI. La anemia perniciosa con malabsorción coexistente se distingue de deficiencia de vitamina B₁₂ que resulta de malabsorción estimado por método inmunológico -- la cantidad de FI, sólo en pacientes con anemia perniciosa se demostró la existencia de anticuerpos contra el FI.

trocítica". La función del FI seco es permitir la absorción de la vitamina B₁₂ de la dieta para utilizar en la médula ósea y almacenarla en el hígado.

La anemia perniciosa y la malabsorción son las dos causas más frecuentes de deficiencia de vitamina B₁₂. La malabsorción de ésta en el intestino delgado puede producirse por tres mecanismos diferentes. Uno es una enfermedad del intestino delgado, situación que suele poderse descubrir al demostrar anomalías del órgano con rayos X, otro es la deficiencia de la propia vitamina que en algunos pacientes provoca cambios en las células de la mucosa del intestino delgado perturbando su función; la malabsorción de éste tipo suele corregirse con tratamiento de vitamina B₁₂. El tercer mecanismo de absorción tiene lugar en presencia de anticuerpos para el FI; éstos bloquean la acción del FI. La anemia perniciosa con malabsorción coexistente se distingue de deficiencia de vitamina B₁₂ que resulta de malabsorción estimado por método inmunológico: la cantidad de FI, sólo en pacientes con anemia perniciosa se demostró la existencia de anticuerpos contra el FI.

5.7.1. Manifestaciones clínicas

La anemia de Addison afecta a personas de ambos sexos sobre todo después de los 10 años de edad, el cuadro clínico es variable, los pacientes no tratados suelen quejarse de un comienzo insidioso con debilidad, anorexia, palidez, indigestión, embotamiento y hormigueo de las extremidades. En personas mayores son frecuentes la disnea, palpitaciones, vértigos y angina de esfuerzo, por acción de la anemia sobre el sistema circulatorio, puede haber inflamación de la lengua y diarrea, suele haber pérdida de peso, se han señalado signos subjetivos y objetivos de tipo neurológico en el 80 por 100 de los pacientes, en la mitad de ellos, tenían intensidad suficiente para causar cierto grado de invalidez. Las manifestaciones más comunes son parestesias incoordinación y trastornos de los sentidos de la posición con ausencia de reflejos. Los síntomas varían desde embotamiento y hormigueo en las extremidades, en las formas más leves hasta marcha insegura, dificultad para la locomoción en los pacientes más gravemente afectados.

Con frecuencia, los enfermos que sufren de anemia perniciosa presentan una variedad reversible de malabsorción,

secundaria a deficiencia de vitamina B₁₂ que puede deberse a insuficiente secreción gástrica de FI, a la presencia de anticuerpos contra dicho factor o también a desarrollo bacteriano en intestino. El aspecto del paciente es: pelo -- gris, piel cetrina, ligera ictericia de la esclerótica y atrofia de las papilas linfuales, el bazo suele estar aumentado de volumen y muchas veces es palpable; el examen neurológico revela anomalías de nervios periféricos, los primeros signos suelen ser pérdida de sensibilidad en las extremidades inferiores y trastornos de sensación tipo parestesia.

5.7.2. Exámenes de laboratorio

Es evidente en estos exámenes la anemia macrocítica - el número de eritrocitos varías desde menos de un millón - hasta cerca de valores normales; el VCM casi siempre es superior a 100 μ^3 , la HCM suele estar aumentada a más de 33 los frotis de sangre muestran gran anisocitosis y poiquilocitosis, con eritrocitos que parecen muy llenos de Hb, suelen haber macrocitos ovales, la leucopenia y la trombocitopenia son frecuentes, los leucotios varían de 3 000 a 4 000 por mm^3 hasta 1600 a 2 000 por mm^3 ; el número de plaquetas

es menor de 100 000 por mm^3 ;

La médula ósea es megaloblástica para todas la series de células, existen un aumento en la concentración plasmática de bilirrubina, aumento de hierro sérico, disminución del volumen sanguíneo.

5.7.3. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de anemia perniciosa en el paciente no tratado suele establecerse sin dificultad, la ratifica la presencia de una anemia macrocítica acompañada de aclorhidria resistente a la histamina y de médula ósea de tipo megaloblástico. Encontrar en la circulación un anticuerpo - contra el FI permite establecer el diagnóstico, al igual - que una cifra sérica de vitamina B_{12} inferior a 100 pg por ml. El diagnóstico se confirma por la administración parental de B_{12} que produce los cambios hematológicos característicos: conversión de tipo megaloblástico al tipo normoblástico en uno o dos días, aumento de los reticulocitos - en la primera semana y normalización de la cantidad de Hb - y el número de glóbulos rojos, en las semanas siguientes.

En ocasiones hay que distinguir la anemia perniciosa de otros procesos caracterizados por un tipo megaloblástii

co de eritropoyesis, los trastornos más frecuentes son la deficiencia de ácido fólico y otras carencias dietéticas y y la deficiencia de vitamina B₁₂ secundaria a fistulas, -- cortos circuitos y divertículos del intestino. En casos -- dudosos, para establecer el diagnóstico puede ser necesaa-- rio determinar la concentración sérica de B₁₂ o llevar a -- cabo alguna prueba de absorción de vitamina B₁₂ como la de Schilling descrita ya en párrafos anteriores.

5.7.4. Tratamiento

Como se duhi anteriormente las vías preferidas de administración son la subcutánea profunda o la intramuscular. La dosis de cianocobalamina en la anemia perniciosa depende del producto empleado, la vía de administración, la gravedad de la anemia, los factores complicantes como infec-- ción y lesiones neurológicas y al respuesta al tratamiento se recomienda la administración parenteral diaria de 1 μ g de cianocobalamina durante 10 días. El tratamiento ini -- cial con dosis de cianocobalamina mayores de 1 μ g al día -- conviene cuando el estado de deficiencia de vitamina B₁₂, está complicada por otra enfermedad debilitante como infec-- ción, insuficiencia hepática, uremia, etc., la dosis será--

entonces de 30 μ g de vitamina B al día por inyección IM. - Para sostener la normalidad hematológica completa, el tratamiento de sostén consistirá en 100 μ g de cianocobalamina al mes como mínimo.

5.7.5. Evolución y pronóstico

Si el paciente no ha sufrido trastornos neurológicos, el pronóstico es excelente, se recupera el estado anterior y su futura es tan bueno como el de las demás personas, con la posible excepción de una mayor tendencia al desarrollo de carcinoma gástrico, la frecuencia de éste en pacientes con anemia perniciosa es variable lo que indica la importancia de proceder a exámenes periódicos intentando descubrir el carcinoma en una etapa temprana.

Cuando hay complicaciones neurológicas, el pronóstico guarda relación con la extensión y la duración de éstas, - si aquéllos llevan pocos meses de existencia, el pronóstico es excelente, los reflejos tendinosos profundos suele reaparecer, muchos pacientes con ataxia grave e incapacitados para andar mejoran después de meses de tratamiento y - se recuperan suficientemente para reintegrarse a sus actividades a pesar de persistir anomalías neurológicas leves.

CONCLUSIONES

1. No existe en la actualidad ninguna razón para que un paciente fallezca por presentar anemia.

2. Esta por sí misma no es una enfermedad, sino consecuencia de alguna patología, por ejemplo en la deficiencia en la absorción de He o la vitamina B₁₂ es provocada -- por gastrectomías, neoplasias del intestino, incapacidad -- de las células de éste para producir factor intrínseco, -- etc., en otras anemias producidas por ejemplo por hemólisis alteradas se deben a alteraciones intrínsecas de la -- membrana, anticuerpos autoinmunitarios, etc., lo que disminuye la vida del eritrocito y la médula ósea no alcanza -- a producir los alimentos con la misma rapidez con que son destruidos; hemorragias debidas a traumatismos, vasos sanguíneos anómalos, alteraciones en la coagulación, etc.

3. Por lo tanto el tratamiento debe estar encaminado a reconocer primero la causa primaria y corregirla y después tratar a la anemia producida, salvo claro está, cuando ésta es tan aguda que pone en peligro la vida del paciente, por ejemplo en hemorragias en donde se debe cuidar primero el volumen sanguíneo y después aliviar la causa que originó a ésta.

4. El diagnóstico acertado debe basarse sistemáticamente en una correcta historia clínica, en un detallado examen físico y finalmente, en datos de laboratorio, entre éstos deben figurar: hematócrito, cuenta de glóbulos rojos y de reticulocitos, VCM, CMH, y realizando las pruebas pertinentes que la causa primaria exija.

5. En nuestro país la deficiencia de vitamina B₁₂ y de hierro se debe casi siempre a una dieta pobre, deficiente, a repetidos embarazos y, finalmente, a trastornos propios del aparato gastrointestinal. Las dos primeras causas hablan de una mala educación nutricional y familiar. El nivel de vida del mexicano podría elevarse bastante si en su mesa existieran el mismo número de "platos de arroz", que de verduras y frutas, equilibrando así las necesidades del organismo; pero para que esto suceda es necesario una correcta educación que bien puede empezar con una visita casi forzada al consultorio del C. D. por un dolor dental, - es entonces cuando nosotros tenemos el deber y la oportunidad de observar y conocer a nuestros pacientes y así darnos cuenta de sus deficiencias, esto claro, llevará tiempo pero los resultados serán satisfactorios cuando se observen los labios y carrillos, antes pálidos y opacos, ahora rosa

dos y frescos.

Así un moderno gabinete dental puede disponer de un cuarto especial para la educación dental y nutricional en donde se conjugan láminas de técnica de cepillado con alimentos balanceados no cariogénicos y de bajo costo.

Respecto a los embarazos repetidos, es difícil que el C. D. pueda intervenir para corregir una deficiencia - dietética, esta tarea atañe más al médico general y al ginecólogo, sin embargo, no son pocos los casos en que una paciente embarazada nos visite, ocasión propicia para recordarle una dieta adecuada y cuidados especiales para su estado y canalizándola al médico competente en caso necesario.

BIBLIOGRAFIA

1. Beeson, Paul, McDermott, Walsh. Tratado de Medicina Interna. 9a. ed. Tr. Alberto Folch P., México, Interamericana, 1977. 2323 p.
2. Burket W. Lester. Medicina Bucal, diagnóstico y -tratamiento. 3a. ed. Tr. Roberto Folch F., México, Interamericana, 1325 p.
- Farreras, Valentí. Medicina Interna. 9a. ed. Prol. C. Rozman. Barcelona, Madrid, 1978. 1081 p. II Tomo.
4. Giese, Arthur C. Fisiología General. 2a. ed. Tr. - Roberto Folch F., México, Interamericana, 1963, 557 p.
5. Goodman, Gillman. Farmacología Terapéutica. 5a. ed. Tr. Roberto Espinosa, México, Interamericana, 1980, 1412 p.
6. Guyton, Arthur. Fisiología Médica. 5a. ed. Tr. - Alberto Folch P., México, Interamericana, 1159 p.
7. Ham, Arthur W. Tratado de Histología. 7a. ed. Tr. Alberto Folch P., México, Interamericana, 1975. 935 p.
8. Hillman, Robert, Finch, Clement, et. al. Manual - de Hematología. Tr. José Luis González, México, Manual Moderno., 1977, 317 p.
9. Houssay, Bernardo. Fisiología Humana. México, Interamericana.
10. Keidel, W. D., et. al. Fisiología. Barcelona, -- Salvat, 1971 574 p.
11. Leavel Throrup. Hematología Clínica. 4a. ed. México, Interamericana, 640 p.
12. Schottelius, Byron, Schotteliud, Dorothy. Fisiología. 2a. ed. Tr. Roberto Folch F., México, Interamericana, 1975. 536 p.

13. Smith, Carl H. Hematología Pediátrica. Tr. Jorge Vives Puiggrós, Barcelona, Salvat, 1969. 741 p.
14. Toporek, Milton. Bioquímica. 2a. ed. Tr. Javier - Cobian, México, Interamericana, 396 p.
15. Wintrobe, Maxwell M. Hematology Clinical. 6a. ed. Buenos Aires, 1969. 1269 p.
16. Olea Franco, Pedro, Sánchez Del Carpio, Francisco. Manual de Técnicas de Investigación Documental. 4a. ed. Pro José Tapia Zúñiga, México, Esfinge, 1975. 231 p.
17. Pequeño Larousse Ilustrado. Miguel del Toro y Gisbert. México, Larousse, 1969.