

Anemia: Aproximaciones diagnósticas y terapéuticas

A. Alcalá / P. Fontecha / P. Mesa / F. Gámez

Introducción

El tratamiento medicamentoso de la anemia ha despertado un aumento en su interés por varias razones: avance global de la Medicina, valoración de la calidad de vida del paciente, incorporación de nuevas drogas al arsenal terapéutico clásico y mayor recelo al empleo de hemoderivados por el riesgo real de transmisión de enfermedades infecciosas.

Concepto de anemia

La anemia es un signo de laboratorio, un síndrome y una o varias enfermedades. Si nos atenemos al primer concepto, es anemia en un varón toda determinación de Hb inferior a 13 gr/dL, a 12 gr/dL en la mujer y a cifras inferiores a 11 gr/dL si se encuentra embarazada.

Clasificación de la anemia

En la práctica clínica, la anemia se clasifica a partir de dos criterios: a) el tamaño eri-

El objetivo de este trabajo estriba en actualizar los diversos recursos terapéuticos puestos a concurso de las anemias. Es obvio que ello requiere previamente una cualificación diagnóstica específica, la que permitirá el empleo racional del hematínico adecuado a cada caso. Nuestro arsenal terapéutico frente a las anemias se ha ampliado recientemente, añadiéndose a los fármacos clásicos (hierro, B12 y fólico, B6, esteroides) medicaciones nuevas como la eritropoyetina recombinante, agentes inmunosupresivos, globulinas antitímocítica y antilinfocítica, etc., que posibilitan un abordaje terapéutico cada vez más efectivo.

En el capítulo final de este trabajo se analizan las anemias estudiadas en el Servicio de Hematología del Hospital «Ciudad de Jaén» durante dos años recientes (junio'94-junio'96), subrayando la relevancia de las anemias como problema sanitario de primera magnitud.

trocitario (clasificación morfológica) y b) la capacidad eritropoyética (clasificación fisiopatológica).

Clasificación morfológica:

La apreciación del tamaño y contenido hemoglobínico de los eritrocitos a partir del frotis de sangre teñido ha sido durante años uno de los estudios básicos de la anemia en el laboratorio. A fin de obviar el carácter subjetivo in-

herente al examen morfológico, WINTROBE propuso, hace ya muchos años, el empleo de los llamados «índices eritrocitarios» obtenidos por el cálculo matemático a partir del recuento eritrocitario, el hematocrito y la concentración de hemoglobina.

La utilidad clínica de estos índices no se hizo efectiva hasta que COULTER introdujo en 1956 el principio de la electroconductividad para el recuento rápido y fiable de las células sanguíneas en suspensión. Gracias a ello, los índices eritrocitarios son hoy día suministrados por la mayoría de autoana-

Palabras clave: Clasificación de las anemias. Hematínicos. Eritropoyetina recombinante. Sueros antitímocito y antilinfocito

Fecha de recepción: Marzo 1997

lizadores hematológicos y sus valores normales varían ligeramente con la edad pero no con el sexo. Entre ellos, el más utilizado es el volumen corpuscular medio (VCM), sobre el que se basa la moderna clasificación morfológica de las anemias. Así, de acuerdo con el valor del VCM una anemia puede clasificarse en tres grandes grupos: normocítica (VCM: 82-98 fl.), macrocítica (VCM > 98 fl) y microcítica (VCM < 82 fl). El VCM presenta una correlación muy estrecha con la hemoglobina corpuscular media (HCM), que informa sobre el contenido medio de hemoglobina de cada eritrocito. En consecuencia, las anemias microcíticas suelen acompañarse siempre de una disminución del HCM, lo que corresponde al criterio morfológico de hipocromía, y las anemias macrocíticas de un aumento de la HCM.

La concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH) es siempre el resultado de un cálculo matemático realizado a partir del VCM y de la HCM, por lo que sus variaciones suelen ser muy pequeñas. Por ello, a excepción de ciertas enfermedades que presentan aumentos característicos de la CCHM (esferocitosis hereditaria, y xerocitosis congénita), la utilidad práctica de este parámetro resulta muy escasa.

A pesar de la ventaja que supone la determinación sistemática del VCM, éste es un valor medio que no informa sobre la homogeneidad de la población eritrocitaria. Para obviar este inconveniente algunos autoanalizadores modernos suministran, además del VCM, su grado de dispersión o ampli-

tud de la curva de distribución eritrocitaria (ADE o RDW).

Clasificación fisiopatológica

Cuando el VCM es normal, el recuento de reticulocitos constituye un criterio imprescindible para la orientación fisiopatológica del proceso. Cuando la médula presenta una capacidad regenerativa normal (pérdida de eritrocitos por hemorragia o hemólisis) debe existir una relación inversa entre disminución de hemoglobina y aumento del número de reticulocitos (anemia regenerativa). En caso contrario, la capacidad regenerativa de la médula ósea se halla disminuida (anemia arregenerativa).

Con estos elementales datos de laboratorio y los que proporcione la historia clínica, pondremos en marcha los diversos protocolos analíticos que desembocarán en el diagnóstico de anemia concreto, único modo de instaurar un tratamiento específico que conduzca a un éxito terapéutico.

Diagnóstico de la anemia

El síndrome anémico se define como el conjunto de signos analíticos y presencia de síntomas clínicos: palidez, taquicardia, astenia, irritabilidad...

El primer paso una vez confirmada la existencia de anemia, consistirá en realizar una buena historia clínica y exploración física junto con un análisis sanguíneo que incluya de forma obligada parámetros hematimétricos generales, destacando el VCM, examen morfológico de frotis sanguíneo, recuento de reticulocitos y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Como pruebas opcionales

Cuadro 1

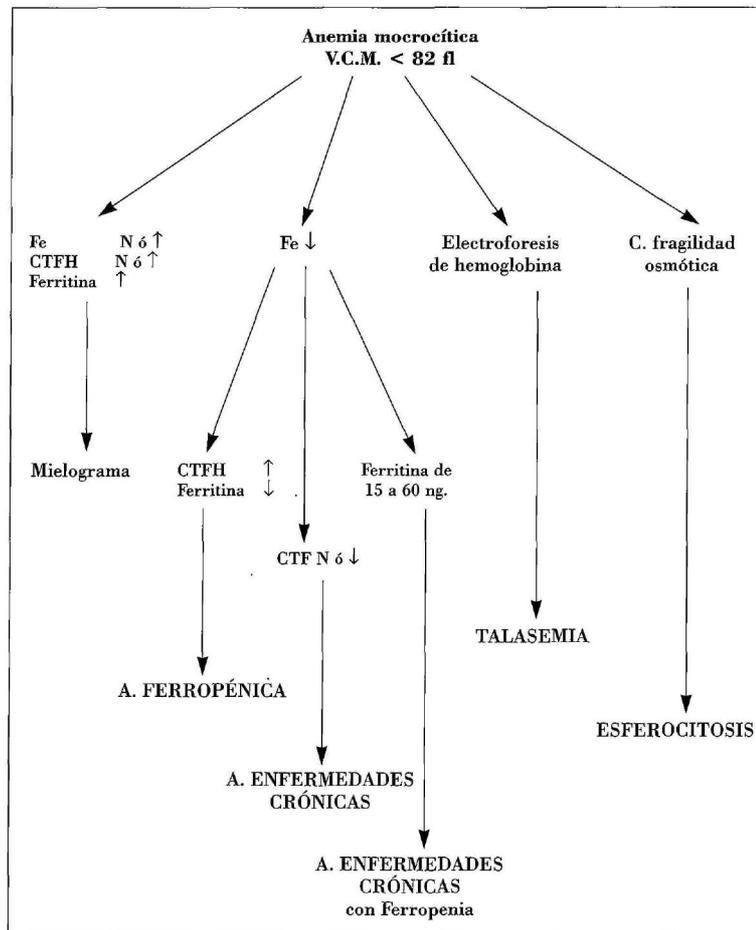
	VCM disminuido	VCM normal	VCM aumentado
ADE normal	Microcítica simple: α - β talasemia	Normocítica	Macrocítica simple: Aplasia medular
ADE aumentada	Microcítica con anisocitosis: Ferropenia δ - β talasemia	Normocítica con anisocitosis: Enfermedad crónica Hipotiroidismo	Macrocítica con anisocitosis: Anemia megaloblástica

podrían realizarse mielograma y/o biopsia ósea.

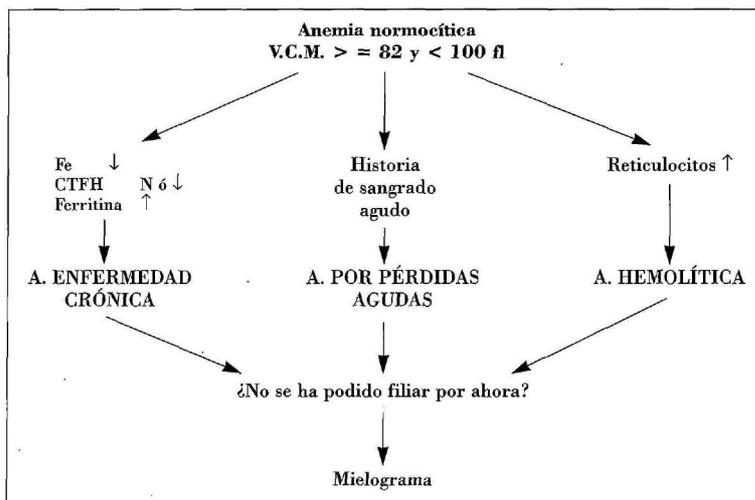
Una vez obtenidos estos datos, lo más práctico en la mayoría de los casos es comenzar clasificando la anemia en normocítica, mi-

crocítica o macrocítica, atendiendo al valor del VCM. Una vez establecido el tipo de anemia según esta clasificación, seguiremos el protocolo que el especialista en Hematología considere indicado.

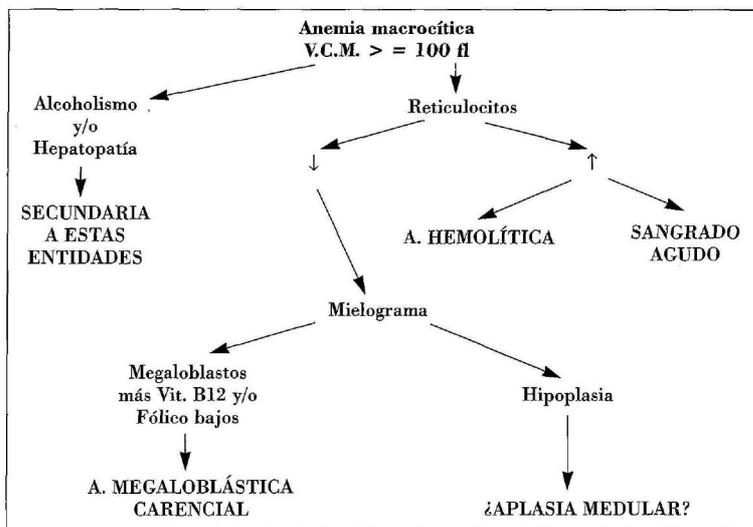
Cuadro 2



Cuadro 3



Cuadro 4



Anemias de presentación más frecuente

Sin pretender ser exhaustivos, destacaremos las anemias de presentación más frecuente, sobre las que describiremos más detalladamente las distintas opciones terapéuticas para su resolución. En ocasiones, el tratamiento de la anemia requerirá el concurso de más de un medicamento, circunstancia que jamás justifica el uso de asociaciones medicamentosas manufacturadas que deberían estar proscritas por favorecer el enmascaramiento del tipo de anemia o, en el mejor de los casos, aumentar el coste del tratamiento.

Anemia ferropénica

Es el tipo de anemia de presentación más frecuente en todas las series revisadas. Se produce por una eritropoyesis deficiente por falta o disminución de hierro medular. Su morfología típica es microcítica e hipocroma. Existe una baja producción de reticulocitos con IPR (índice de producción reticulocitaria) inferior a 2, IST (índice de saturación de transferrina) menor del 15% y niveles de ferritina sérica inferiores a 15 microgramos/L.

Anemia de enfermedad crónica

Es el tipo de anemia más frecuente en pacientes hospitalizados. Se presenta en caso de infecciones crónicas (tuberculosis, neumonía, osteomielitis...), procesos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal...), procesos tumorales y situaciones de daño tisular como grandes quemados, fracturas extensas..., condiciones muy dispares pero que presentan en común un fracaso en la reutilización del hierro: éste queda bloqueado en el sistema mononuclear fagocítico, impidiéndose la hemoglobinización de los eritroblastos.

Son anemias normocromas normocíticas, aunque a veces adoptan morfología microcítica e hipocroma. La sideremia y la transferrina, ambas descendidas, dan como resultante un IST en los límites inferiores de

la normalidad. La ferritina se encuentra en niveles normales o aumentados. En el aspirado medular el hierro macrofágico, examinado mediante la tinción de PERLS, muestra cantidades normales o aumentadas, mientras que los sideroblastos se encuentran disminuidos o ausentes.

Estas anemias son hiposiderémicas, pero no ferropénicas y se caracterizan por una anómala distribución del hierro o disferismo. Por lo tanto, el tratamiento con hierro en estos pacientes no sólo es ineficaz sino que puede agravar la enfermedad.

Anemia megaloblástica

Son anemias arregenerativas, debidas a la síntesis defectuosa del DNA de los eritroblastos ante la carencia de vitamina B12, de ácido fólico o de la interferencia en su metabolismo. Se sospecha ante la presencia de macrocitosis periférica superior a 100 fl en ausencia de historia previa de alcoholismo. La sospecha se mantiene si se hallan rasgos megaloblásticos en el aspirado medular y se confirman tras comprobar disminución de la vitamina B12 circulante y del folato sérico o eritrocitario.

Las causas que con mayor frecuencia producen déficit de vitamina B12 son:

- déficit de aporte (vegetarianos estrictos);
- déficit de absorción intestinal (enteropatía primaria, déficit de factor intrínseco, síndrome de asa ciega...);
- interferencias metabólicas.

En el déficit de ácido fólico concurren las siguientes circunstancias:

- aporte dietético deficiente;
- defecto en la absorción intestinal;
- requerimientos aumentados.
- interferencias metabólicas o administración de antifólicos (metotrexato, trimetoprim, triamterene...).

Anemias hemolíticas

Se producen por un acortamiento de la vida media del hematíe por una destrucción excesiva (hemólisis) y es típica la existencia de

una hiperregeneración medular para compensar las pérdidas.

Se clasifican en congénitas (esferocitosis hereditaria, hemoglobinopatías y enzimopatías) o de etiología adquirida (por anticuerpos, por complemento, por trauma mecánico, tóxicos directos, agentes físicos, químicos, venenos...).

En las anemias hemolíticas congénitas el tratamiento será puramente sintomático y se tendrá en cuenta el aumento de consumo de factores de maduración que el incremento de eritropoyesis demanda.

En el caso de las anemias hemolíticas adquiridas, las producidas por anticuerpos calientes son las tributarias de mayores recursos terapéuticos: esteroides, inmunosupresores... como se describirá más adelante.

Anemias sideroblásticas

Son un conjunto de anemias refractarias a tratamiento convencional, caracterizadas por deficiente utilización del hierro del organismo para sintetizar grupos hem. Se diagnostican al detectar más de un 15% de sideroblastos en anillo en el aspirado medular. Como consecuencia de la imposibilidad de incorporar hierro a la hemoglobina, se sobrecarga el hierro de depósito favoreciéndose la aparición de hemosiderosis y hemocromatosis.

La mayoría de los casos son adquiridos idiomáticos y se asimilan a la anemia refractaria simple del síndrome mielodisplásico. Existen casos secundarios a alcoholismo, intoxicación por plomo, déficit de piridoxina y secundaria a fármacos como el cloramfenicol o isoniacida.

Anemia aplásica y aplasia pura de células rojas

Son anemias de presentación poco frecuente pero de alta gravedad y están producidas por una insuficiencia medular que puede afectar de forma global a las tres series hematopoyéticas (anemia aplásica o aplasia medular) o únicamente a la serie eritropoyética (aplasia pura de células rojas).

La aplasia medular puede ser congénita (enfermedad de Fanconi) o adquirida por tóxicos, medicamentos, radiaciones, infecciones y, en raros casos, secundaria a embarazo.

Anemia del alcoholismo

La gran importancia social que el alcoholismo tiene en nuestros días, hace preciso incluir esta etiología entre las causas más frecuentes de anemia. En un 30% de alcohólicos se detecta anemia refractaria sideroblástica por interferencia directa del alcohol con distintas fases metabólicas de la síntesis del hem. El alcohol induce asimismo un componente de hemólisis relacionado con alteraciones lipídicas de la membrana del hematíe y su intoxicación se traduce en una alteración del citoplasma que aparece vacuolado en el eritroblasto.

Aunque el listado de los distintos tipos de anemias puede ser inagotable, las descritas hasta ahora nos servirán de introducción de los principales medicamentos antianémicos que describiremos seguidamente.

- Folatos: Acido fólico y ácido folínico.
- Cobalamina: Vitamina B12.
- Hierro.
- Eritropoyetina recombinante.
- Esteroides.
- Inmunosupresores.
- Anabolizantes.
- Globulinas antilinfocítica y antitumoral.
- Ciclosporina.
- Piridoxina: Vitamina B6.

Folatos: Acido fólico y ácido folínico

Se conocen como folatos una gran variedad de derivados del ácido fólico. Dicho término está destinado a desaparecer desde que se reconoció que el ácido fólico era precursor de la sustancia bioquímicamente activa in vivo o ácido folínico.

La carencia de folatos es frecuente en subgrupos de población: infancia, embarazadas y senilidad, que unido a las carencias inducidas yatrogénicamente por la acción antifolática de algunos medicamentos, configuran un grupo nada desdeñable.

Acido folínico

Su estructura química corresponde a la fórmula del formil tetrahidrofólico. Se presenta en forma de sal, folinato de calcio, con propiedades físicas de polvo blanco amarillento, inodoro, soluble en agua, sensible al calor y a la luz y de peso molecular 473. Es sintetizado en el hombre por bacterias intestinales en mínima cantidad, siendo por tanto indispensable el aporte exógeno en forma de poliglutamatos.

Bajo la acción de una conjugasa presente en el enterocito, los poliglutamatos se hidrolizan en ácido pteroil monoglutámico, que gracias a dos reducciones posteriores, pasa a ácido dihidrofólico y tetrahidrofólico. La adición de diversos radicales monocarbonados a los nitrógenos 5 y 10 del ácido pteroil del ácido tetrahidrofólico da lugar a los coenzimas N5-formil-tetrahidrofólico (ácido folínico) y ácido N5-metil-tetrahidrofólico que constituye la principal forma de depósito sobre todo el hígado.

Metabolismo y farmacocinética:

La absorción del ácido folínico a dosis fisiológicas tiene lugar en el intestino delgado proximal. A dosis elevadas puede realizarse de forma pasiva a lo largo de todo el intestino delgado. La absorción del ácido es rápida y a los 10 minutos se detecta en sistema porta, se distribuye tras ligarse a una proteína transportadora y posteriormente se transforma en N5-metil-THF, principal forma de depósito. Su eliminación es renal, incrementándose la eliminación urinaria en casos de sobredosificación.

La administración parenteral produce máximos séricos algo más precoces que vía oral, que es la vía de elección, reservándose la parenteral en el rescate de altas dosis de metotrexate.

Actividad fisiológica:

El ácido folínico es indispensable para la síntesis de las bases púricas y pirimidínicas que constituyen los ácidos nucleicos de las células. Su carencia da lugar a repercusiones clínicas múltiples. Sobre el sistema hematopoyético, la síntesis defectuosa de DNA, conduce a eritropoyesis ineficaz con muerte prematura intramedular de los eritroblastos defectuosos. En médula ósea se aprecian cambios megaloblásticos que pueden afectar asimismo a precursores mieloides con presencia de metamielocitos gigantes. En sangre periférica la presentación de anemia arregenerativa se acompaña de macrocitosis y otros fenómenos diseritropoyéticos, como ovalocitosis, policromasia y anisocitosis. En serie blanca es muy característica la presencia de una pequeña cantidad de macropolicitos (polinucleares neutrófilos con más de cinco segmentos).

Dosificación:

El tratamiento de las anemias megaloblásticas se establece en 15 mg/día (vía oral) de ácido folínico durante 15 días, debiendo establecer pautas de mantenimiento en procesos crónicos o situaciones fisiopatológicas que así lo requieran.

Modalidad terapéutica preventiva a la misma dosis debe establecerse durante el embarazo, en las anemias hemolíticas crónicas, durante el tratamiento con metotrexate, cotrimoxazol, zidovudina y pentamida.

Recientemente, se encuentran disponibles para su uso clínico, isómeros ópticos levógiros de ácido folínico o levofolinato de calcio, resultado de haber separado de mezcla racémica el isómero dextrógiro sin actividad biológica y, al parecer, con efectos negativos por competición de los dos isómeros a nivel del sistema de transporte de membranas y por interferencia de la forma dextrógiro en la formación intracelular de derivados poliglutamatos, en la medida en que ambos isómeros son substratos de la folil-poliglutamato sintetasa.

Desde el punto de vista práctico, la administración de levofolinato de calcio reduce en un 50% la dosis a administrar de ácido fólico, con posiblemente mejores resultados.

Cobalamina: Vitamina B12

La vitamina B12 es una cobalamina y su molécula consta de tres partes diferenciadas, un grupo macrocíclico plano formado por cuatro grupos pirrólicos reducidos con un átomo de cobalto en su interior, formando una estructura molecular en anillo o corrima, un nucleótido y un radical libre que según el tipo de molécula determina las diferentes formas de cobalamina: CN para cianocobalamina, OH para hidroxicobalamina y CH₃ para la metilcobalamina. Las dos primeras son estables y constituyen las formas terapéuticas más usadas. La metilcobalamina junto con la 5-deoxiadenosilcobalamina son formas enzimáticas fisiológicamente activas en el hombre.

Metabolismo y farmacocinética:

La vitamina B12 ingresa con los alimentos de origen animal. En el estómago se une a la proteína R que procede de saliva y mucosa gástrica, formando un complejo que pasa al intestino donde, por acción de las enzimas pancreáticas, liberan la vitamina B12 que se une rápidamente con el factor intrínseco, glicoproteína de 45.000 daltons de p.m., sintetizado y liberado por las células parietales gástricas.

La absorción tiene lugar en las microvellosidades del íleon, por receptores específicos, más abundantes en las proximidades de la válvula ileocecal. Tras liberarse en el enterocito, la vitamina pasa al sistema porta transportada por la transcobalamina II.

En situación fisiológica, pequeñas cantidades de vitamina, precisan ineludiblemente la acción del factor intrínseco, pero cuando alcanzan la luz intestinal grandes cantidades, del orden de 1 mg o más, la cobalamina pasa la barrera entérica por simple difusión.

Actividad fisiológica:

La función metabólica de la vitamina B12 más importante sobre el ciclo celular se ejerce mediante la metilcobalamina, relacionada con el transporte de unidades de carbono; su acción consiste en que el radical metilo del N⁵-metiltetrahidrofólico pasa a metilar la homocisteína, regenerándose metionina, que además de impedir la acumulación de homocisteína y con ello sus efectos tóxicos, genera tetrahidrofólico necesario para recibir nuevas unidades de carbono, colaborando en importante misión de los folatos.

Precisamente la remetilación del tetrahidrofolato a N⁵, 10 metiltetrahidrofólico permite la formación de timidilato a expensas de uridilato, proceso clave para la síntesis de ADN y la división celular.

Los efectos sobre la eritropoyesis son superponibles a los indicados en la anemia megaloblástica por déficit de fólico. Por dicha razón se conocen ambos, vitamina B12 y ácido fólico como factores de maduración celular.

Dosificación terapéutica: tratamiento:

En la anemia megaloblástica, incluyendo la anemia perniciosa, los objetivos del tratamiento son cubrir las necesidades diarias (5 microgramos) y repleccionar los depósitos (2-5 mg). A tal fin son igualmente eficaces la hidroxil y la cianocobalamina.

En el Vademecum Internacional editado por Medicom no figura ningún preparado que contenga únicamente hidroxicobalamina, figurando, sin embargo, al menos en 15 asociaciones.

Respecto a la cianocobalamina sólo existen dos preparados simples: B12 Latino Depot de Syntex y Optovite B12 1000 de Normon. Son 61 los preparados farmacéuticos en los que aparece la cianocobalamina en asociación con otras vitaminas del complejo B, hematínicos, ácido fólico, diversas sales de hierro, aminoácidos, lactobacillus, bebidas hiperproteicas... todo ellos en cantidades mínimas. La excesiva proliferación de pre-

parados tan dispares, cuanto menos produce enmascaramiento de megaloblastosis con graves repercusiones clínicas.

Somos partidarios de recomendar la vía intramuscular a la dosis de 1.000 gammas/día la primera semana; 1.000 gammas trisemanales las dos semanas posteriores y 1.000 gammas mensuales de forma indefinida. Durante los primeros diez días debe monitorizarse el potasio, por peligro de hipopotasemia producida por eritropoyesis acelerada, y la sideremia, pues se puede enmascarar una ferropenia latente.

En casos de lesión neurológica el tratamiento intensivo inicial se prolongará durante 6 meses. La administración vía oral de dosis muy elevadas puede forzar la absorción de pequeñas cantidades. Sólo debe reservarse a pacientes en los que la vía intramuscular se encuentra contraindicada: hemofilia A y B, trombopenias intensas, anticoagulantes orales y hemopatías graves.

Hierro

El hierro es un elemento que se encuentra distribuido en todas las células del organismo y se utiliza tanto para el metabolismo de la propia célula, formando parte de las enzimas de óxido-reducción (catalasas, peroxidasas, reductasas) como formando parte de la molécula de hemoglobina, cumpliendo misiones muy específicas en el transporte de oxígeno, y es utilizado como reserva junto a las proteínas ferritina y hemosiderina.

Metabolismo del hierro

Los 4 gr aproximados de hierro del organismo se distribuyen así: 2,5 gr en forma de compuestos funcionales (hemoglobina, mioglobina, grupos hem), 1,2 gr en compuestos de almacenamiento (ferritina y hemosiderina) y una pequeña cantidad (5 mg) unida a la transferrina. Esta proteína transportadora es una beta globulina de 80.000 daltons de peso molecular y dos radicales para fijar hierro. Su concentración en suero es de 230 mg/dL y se utiliza en clínica para medir el estado metabólico del hierro. Índices

de saturación de transferrina menores de 16% nos indican deficiencia de hierro.

De las proteínas fijadoras de hierro (apoferritina, apolactoferrina y apoferritina) esta última es la mayor y más compleja. Consta de 24 subunidades de p.m. de 20.000 formadas por 4 cadenas polipeptídicas en forma de hélices largas y un asa interhelicoidal. Se sintetizan en todas las células, principalmente en las que almacenan hierro (hepáticas y sistema reticuloendotelial). La apoferritina puede alcanzar los 90.000 daltons al saturarse de hierro, siendo su función principal el depósito de hierro intracelular, de forma no tóxica. Una pequeña porción de ferritina circulante en plasma, 20-100 mcg/L, expresa aproximadamente la cantidad de hierro en los depósitos (1 mcg/L de plasma = 10 mg de hierro de reserva). A pesar de ser un buen indicador de las reservas de hierro, la molécula de ferritina contiene poco hierro.

La hemosiderina es un compuesto amorfo e insoluble que se encuentra en células del sistema retículo-endotelial, procede de la degradación de la ferritina y en situación de carencia de hierro puede revertir a ferritina.

Tratamiento de la ferropenia:

La anemia ferropénica y sus antecedentes (ferropenia prelatente y ferropenia larvada) son siempre consecuencias de balance negativo externo del metabolismo del hierro y se produce al superar la suma del consumo y eliminación al ingreso proporcionado por la dieta.

El estado carencial de hierro no es posible tratarlo sólo con dieta, aún incrementando la ingesta de carne, alimento más rico y de mayor biodisponibilidad de hierro, y siempre habrá que recurrir al tratamiento oral con sales ferrosas o férricas en la mayoría de los pacientes.

La dosis eficaz se establece en 100-200 mg de hierro elemental diario en adultos y 8 mg/kg y día en los niños.

Aunque la ingesta en ayunas mejora la absorción, la tolerancia aumenta si los pre-

parados de sales de hierro se administran con las comidas, siempre que eviten los fitatos (salvado de cereales) y polifenoles del té, café, vegetales, legumbres y frutas.

La asociación de hierro a ácido ascórbico, succinato y fructosa, aumenta la absorción, pero el aumento de efectos colaterales y/o el coste desaconseja su uso. Los preparados entéricos aumentan la tolerancia pero pueden dificultar la absorción.

La duración del tratamiento puede llegar a extenderse a seis meses, los primeros corregirán la anemia y los tres últimos se destinan a rellenar los depósitos.

En niños se preconiza el uso de hierro líquido, que puede oscurecer los dientes, efecto que puede evitarse dirigiendo las gotas a la base de la lengua. En niños mayores, se administrarán preparados pediátricos ajustando la dosis al peso correspondiente. En la adolescencia, en especial en niñas con menarquias precoces y abundantes se deberá tomar actitud especialmente activa y supervisar la terapia.

El empleo de la vía parenteral debe ser excepcional y reservada a lesiones del aparato digestivo, malabsorción, intolerancia a la vía oral y situaciones de pérdidas hemorrágicas crónicas en las que el ritmo de pérdidas sea de tal magnitud que la vía oral no sea capaz de compensar la deplección.

A nuestra disposición se encuentran dos preparados, hierro sorbitol y hierro dextrano, de uso intramuscular, que por ser coloides son captados por células del sistema mononuclear fagocítico que liberan lentamente el metal a la sangre. La absorción de hierro sorbitol (Yectofer) es más rápida que la del hierro dextrano (Imferon) aunque un 25% se elimina por orina.

Por vía intravenosa no existe ningún preparado disponible en nuestro país, aunque puede conseguirse un preparado de gluconato sódico que contiene un complejo de sodio-hierro-gluconato comercializado con el nombre de Ferrlecit. Se administra en perfusión lenta, diluido en forma de suero fisiológico. Entre sus efectos adversos se in-

cluyen flush facial, vértigo, náuseas, disnea, hipotensión y colapso.

Eritropoyetina recombinante

La eritropoyetina es una glicoproteína que regula los estadios tardíos de la producción eritrocitaria. De forma fisiológica es producida por las células yuxtatumulares renales y hepáticas y su síntesis es regulada por un sistema de receptores de membrana sensibles a la presión de oxígeno.

La EPO humana aislada en orina está formada por un 30% de carbohidratos, de los cuales el ácido siálico es fundamental y responsable de la actividad biológica de esta hormona.

Tiene un peso molecular de 34 kd y su movilidad electroforética se establece entre la albúmina y alfa2 globulinas.

La r-EPO humana, obtenida por tecnología genética es idéntica en su composición a la obtenida en orina de pacientes anémicos. No se han comunicado hasta la actualidad casos de anticuerpos circulantes anti-EPO recombinante en pacientes en tratamiento. La concentración plasmática en el hombre sano es de 0,01 a 0,03 unidades/mL, multiplicándose por 100.000 durante la hipoxia o anemia. Se aprecia muy disminuida en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Farmacocinética y mecanismo de acción:

La r-EPO administrada por vía venosa se elimina a ritmo constante con una cinética de primer orden y una vida media de circulación de 4 a 13 horas en pacientes con IRC, manteniendo dosis terapéuticas de al menos 24 horas. Por vía subcutánea en los mismos pacientes, las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre las 5 y 24 horas de su administración, descendiendo lentamente. En voluntarios sanos la semivida de la r-EPO es un 20% más corta que en la IRC.

La EPO estimula la proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides tardíos (CFU-E) y colabora en la diferenciación de los precursores eritroides más

primitivos (BFU-E). Además favorece la maduración de eritroblastos basófilos a ortocromáticos y estimula la denucleación temprana de la serie, induciendo movilización de reticulocitos a la sangre periférica a las 24 horas de iniciado el tratamiento.

Indicaciones terapéuticas:

Inicialmente el tratamiento con r-EPO se centró en pacientes anémicos con bajo nivel de EPO endógena como son pacientes con insuficiencia renal crónica. Se ha observado mejoría de la anemia en pacientes con síndromes mielodisplásicos y altos niveles de EPO endógena, y en la actualidad se observa un interés creciente en el tratamiento de la anemia del cáncer y enfermedades crónicas.

Según Williams, autor que sistematiza las indicaciones de la r-EPO en un grupo con producción disminuida de EPO, éstas serían:

- enfermedad renal;
- enfermedad crónica: infección, inflamación, neoplasia;
- prematuridad y ancianidad;
- y otro grupo en el que se aprecia producción de eritropoyetina normal:
- supresión de médula ósea por quimioterapia;
- mielodisplasia;
- autodonación;
- cirugía mayor y testigos de Jehová.

En nuestro medio, ya consolidadas las indicaciones y resultados en la IRC, se aprecia un especial interés en los pacientes anémicos por quimioterapia antitumoral, especialmente en los que reciben cisplatino, en los síndromes mielodisplásicos y en los transplantados de médula ósea.

En los pacientes neoplásicos los factores predictivos de respuesta serían:

- Obtención de > 40.000 reticulocitos/microL tras 4 semanas de tratamiento.
- Ferritina sérica < 400 mcg/L.
- Escasa utilidad del nivel basal de EPO.
- Déficit en 2 gr de Hb antes de comenzar quimioterapia.

En los pacientes anémicos por síndrome mielodisplásico, la r-EPO aumenta la Hb y el recuento de reticulocitos en un 20%, aumentando la proporción de respuestas eritroides al combinar el uso de eritropoyetina con factores estimulantes de colonias G-CSF o GM-CSF.

Tras el trasplante de médula ósea el tratamiento con r-EPO mejora el prendimiento eritropoyético reduciendo el número y frecuencia de las transfusiones, favoreciendo la reaparición precoz de los reticulocitos, acortando por tanto la duración del procedimiento y reduciendo los efectos adversos de las transfusiones.

De todas formas, sólo la perspectiva histórica y la finalización de estudios clínicos actualmente en marcha, definirán el auténtico papel de esta citoquina.

Otros medicamentos antianémicos

Los medicamentos descritos (fólico, vitamina B12, hierro y eritropoyetina) son los de mayor significado clínico por su amplio uso; no obstante, otros medicamentos son igualmente necesarios en anemias de presentación algo más restringida.

Siguiendo con el esquema de anemias de presentación más frecuente incluido en la introducción, debemos reflexionar brevemente sobre medicamentos frente a anemias hemolíticas, anemias aplásicas, hepatopatías crónicas y alcoholismo...

Esteroides

Es la terapéutica de elección en las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) por anticuerpos calientes. La dosis de elección es de 60-80 mg/día. Dosis superiores a 1,5 mg/kg/día no tienen mayor efecto. La duración mínima es de 4 semanas pero si no se obtiene respuesta con más de 8 semanas, se considera fracaso terapéutico. Establecida la respuesta positiva, se procede a reducción progresiva de la dosis. La duración total del tratamiento deberá ser de 3-4 meses.

habiéndose descrito mayor tasa de recaídas en tratamientos de duración inferior. La mejor experiencia la hemos obtenido con prednisona y deflazacort. La eficacia clínica es similar, presentando el deflazacort efectos secundarios reducidos en el metabolismo óseo e hidrocarbonado.

Inmunosupresores

Indicados en pacientes afectados de anemia hemolítica autoinmune que requieren terapia esteroidea mantenida y en los que está contraindicada la esplenectomía.

El fármaco más utilizado es la azatioprina (Imurel). Es un derivado imidazólico de la mercaptopurina. La dosis inicial utilizada es de 2-2,5 mg/kg al día, con controles hematológicos periódicos y reducción de la dosis si aparecen citopenias. La vía intravenosa no es recomendable por su efecto irritante local.

Anabolizantes

En las formas menos graves de aplasia medular podemos observar respuestas positivas con esta medicación, estando demostrada la existencia de casos estrógeno-dependientes. La oximetolona a dosis de 2 mg/kg/día es el medicamento recomendado. Desde su desaparición en el mercado se ha sustituido por decanoato de nandrolona con resultados demostrables.

Suero antilinfocítico y antitimocítico

Se dispone en modalidad de uso hospitalario de una globulina equina antitimocítica obtenida a partir de plasma de caballos inmunizados con linfocitos T humanos: suero antitimocítico (ATG) y antilinfocítico (ALG). Sus efectos inmunomoduladores podrían ejercerse a través de la modificación de las poblaciones linfocitarias, cambios de la secreción de citoquinas o de factores estimuladores del crecimiento celular o incluso, a través de influir sobre la capacidad reproductiva de células hematopoyéticas resi-

duales que han resistido a la agresión medular.

La dosis de ATG (ATGAM) se establece en 10 a 30 mg/kg/día durante 8-14 días, continuando días alternos otras dos semanas. La eficacia de ATG/ALG oscila entre 37-76% de respuestas con una supervivencia a los 2 años del 50%.

Ciclosporina

En el tratamiento de la anemia aplásica, el empleo de ciclosporina sigue los mismos postulados inmunomoduladores descritos. Se pueden observar algunas respuestas a casos resistentes a ATG/ALG y viceversa. La ciclosporina (Sandimmun) es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos. Es un potente inmunosupresor que ha permitido un incremento notable en el campo de los trasplantes de riñón, corazón, pulmón, páncreas y médula ósea.

En el tratamiento de la anemia de la aplasia medular se ha descrito de forma reciente que la combinación de ciclosporina A con ATG podría aumentar el índice de respuestas.

Piridoxina: Vitamina B6

El tratamiento con altas dosis de vitamina B6 (600-900 mg/día) es obligatorio a título de prueba terapéutica en la anemia sideroblástica tras descartar los raros casos secundarios a alcoholismo, intoxicación por plomo o hiperconsumo de vitamina B6 por isoniacida.

Suelen ser sensibles a la piridoxina algunos casos de anemia sideroblástica congénita ligada al sexo y algunas de las adquiridas secundarias. Los casos que respondan serán mantenidos con terapia de sostén, ajustando la dosis en función de la respuesta.

Análisis de nuestra experiencia

La realización de estudios de anemia es práctica habitual en cualquier Servicio de Hematología, y de hecho constituye una de

las técnicas de laboratorio más solicitadas tanto desde el ámbito hospitalario como el extrahospitalario.

La evaluación de varios parámetros de forma global permitirá en algunos casos concretar el origen de la anemia detectada, o al menos, orientar la etiología, aunque en muchos otros casos los resultados no son concluyentes. Ello puede ser debido a que, en multitud de ocasiones, la muestra remitida al laboratorio no se acompaña de datos clínicos que podrían ser fundamentales a la hora de evaluar los resultados obtenidos. En muchos otros casos las muestras son remitidas en condiciones defectuosas o proceden de pacientes ya transfundidos, por lo que resulta difícil valorar el problema base, ya que éste puede quedar enmascarado por la sangre transfundida. Revisamos los estudios de anemia realizados en el Servicio de Hematología de Nues-

tro Hospital a lo largo de dos años (junio de 1994 a junio de 1996).

En total se recogieron 1.525 peticiones para la realización de estudios de anemia procedentes tanto de pacientes hospitalizados como de consultas externas y de los centros periféricos correspondientes a nuestra área sanitaria. En la mayor parte de los casos las muestras procedían de mujeres en edad fértil.

La entidad más frecuente detectada fue la anemia ferropénica seguida de las anemias propias de enfermedades crónicas de base. Nos resultó muy llamativo que el 13,7% de los estudios fueron etiquetados bajo la anotación «serie roja normal». En muchos casos el nivel de hemoglobina correspondía al rango normal para la edad y sexo del paciente. Aquí hemos de recordar que los valores hematimétricos varían de forma fisiológica a lo largo de la vida. En otros casos

Figura 1. Distribución de las anemias según diagnóstico

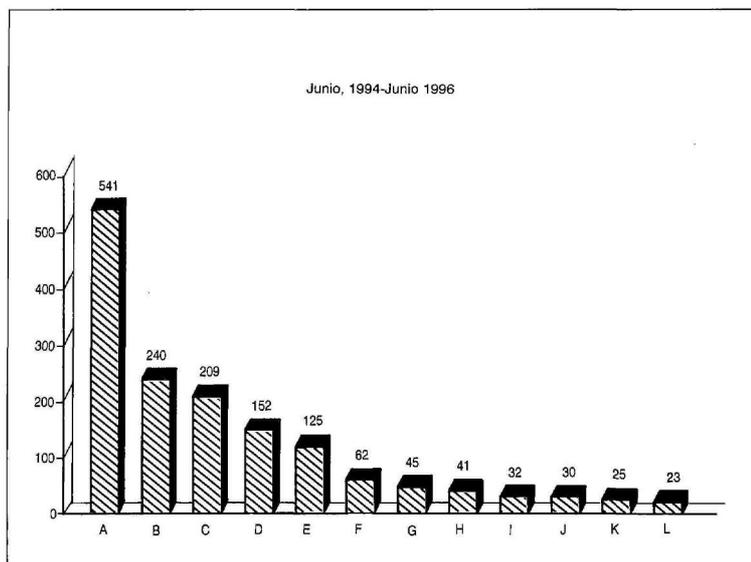


Figura 1 (bis)

A	Ferropénica
B	Enfermedad crónica
C	Estudio normal
D	Hemoglobinopatía
E	No concluyente
F	Macrofítica carencial
G	Mixta
H	Hemopatías malignas
I	Hemolítica no inmune
J	Macrofítica no carencial
K	Otras
L	Hemolítica autoinmune

se trataba de controles realizados a pacientes ya tratados de forma correcta y la situación previa de anemia ya solventada. El 8,19% de los estudios resultaron no ser concluyentes por las razones expuestas anteriormente.

Hemos clasificado los resultados según el diagnóstico con el que fueron remitidos al facultativo peticionario: anemia ferropénica, anemia propia de enfermedad crónica,

hemoglobinopatía (β talasemia, $\delta\beta$ talasemia, α talasemia, Hb C y metahemoglobina), anemia macrofítica carencial (déficit de vitamina B12 y/o ácido fólico), anemia macrofítica no carencial, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica no autoinmune, hemopatías malignas, anemia de etiología mixta, estudio no concluyente, estudio dentro de la normalidad y miscelánea (esferocitosis, eliptocitosis, hemocromatosis). Presentamos esquematizados los resultados en la Figura 1.

Como conclusiones podemos exponer que la anemia sigue siendo un problema de primera magnitud en nuestro ámbito sanitario, que no siempre el facultativo lleva a cabo un abordaje diagnóstico y terapéutico correcto pero a la vez que la ampliación del arsenal terapéutico y de las técnicas diagnósticas nos abre en la actualidad perspectivas esperanzadoras en beneficio de los pacientes. ◀

A. Alcalá, P. Fontecha, P. Mesa, F. Gámez,
Servicio Hematología y Hemoterapia
H.G.E. «Ciudad de Jaén».