



# Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha

Vol I, Núm 2, 2.000

<b>Sumario:</b>	<b>ANEMIAS</b>	
Introducción:		Página 1
Anemias ferropénicas:		Página 1-4
Anemias megaloblásticas:		Página 5-7

## ANEMIAS: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

**Autor: Retamal González, A**

\*Médico de Familia, C.S. Cardenete; Cuenca

### INTRODUCCIÓN

Abordaremos los tipos de anemias que son más habituales en el ámbito de la Atención Primaria. Anemia por déficit de hierro y anemia megaloblástica por déficit de folato y/o de cianocobalamina. En nuestro medio también son frecuentes las anemias por trastornos crónicos, no desarrollamos el tratamiento de éstos pues consiste en el tratamiento de la enfermedad subyacente en general.

En España la prevalencia de anemia ferropénica en adolescentes y varones adultos es inferior al 1%, mientras que en mujeres en edad fértil es del 4-5%, y en lactantes y preescolares llega a ser del 7-12%. Un médico de atención primaria diagnostica aproximadamente entre 25-40 casos nuevos de anemia cada año, de los que el 75% serán debidos a déficit de hierro (1). La terapia sustitutiva de hierro tiene muchas diferencias con el resto de los elementos minerales, por sus peculiaridades farmacocinéticas y la influencia de la tolerancia intestinal (2).

Las cobalaminas (vitamina B<sub>12</sub>), integradas por ciano-, hidroxil- y metilcobalamina, facilitan la maduración de los glóbulos rojos, así como las funciones neurológicas y la síntesis de ácidos nucleicos. Su deficiencia, o hipovitaminosis B<sub>12</sub> produce anemia megaloblástica. El ácido fólico (vitamina B<sub>9</sub> o B<sub>11</sub>) participa también en la maduración de los glóbulos rojos y la síntesis de ácidos nucleicos y su deficiencia produce una anemia similar a la de la vitamina B<sub>12</sub>.

### ANEMIAS FERROPÉNICAS

El hierro (Fe) es un catión necesario para la síntesis de la hemoglobina en cuyo grupo prostético figura un átomo de hierro como elemento fundamental en la molécula. De ahí que sean necesarias cantidades adecuadas para que pueda realizarse con eficacia la eritropoyesis y el transporte de oxígeno. También es un constituyente esencial en muchos procesos metabólicos del organismo, fundamentalmente de óxido-reducción (3). Las causas que pueden desembocar en una anemia ferropénica son (4):

\*Aporte insuficiente (lactantes y estados de desnutrición).

\*Aumento de las necesidades (embarazo).

\*Absorción deficitaria (gastrectomía, síndromes de malabsorción).

*El factor etiológico, más habitual, es la pérdida de sangre (gastrointestinal, genital, pulmonar, parasitosis, etc.)*

El hierro se absorbe a lo largo de todo el intestino delgado, aunque principalmente en duodeno y la porción superior del yeyuno proximal por un proceso de transporte activo (5). Se absorbe en forma ferrosa (Fe<sup>++</sup>). En la dieta occidental media, el varón ingiere 15-20 mg de hierro diarios y 10-15 mg/día la mujer, de los cuales se absorben de 1-2 mg/día en el varón y algo más en la mujer fértil.

El hierro en nuestro organismo está en equilibrio dinámico. Las pérdidas de hierro dependen de cada individuo. Un individuo sano necesita diariamente 1-2 mg de hierro para compensar las pérdidas por descamación de la piel y de las células de la mucosa.

La mujer necesita más por sus pérdidas menstruales, también los donantes de sangre.

Debemos entender el problema de la ferropenia como una serie de estadios evolutivos de deficiencia de hierro cuyo destino final es la anemia, lo que esquematizamos a continuación (se acompaña de las pruebas de laboratorio más recomendadas para cada estadio, los valores de referencia corresponden al Hospital Virgen de la Luz, Cuenca).

### A. DEPLECIÓN DE DEPÓSITOS (5)

Primero se produce la depleción de depósitos de hierro, durante la cual se pierden las reservas pero sin compromiso del aporte de hierro para la eritropoyesis.

□ **Determinación de la ferritina sérica.** Es el método fundamental para el estudio de la depleción de depósitos. Se considera que las reservas de Fe están exhaustas cuando la ferritina sérica es inferior a 12 ng/ml. La presencia de inflamación, neoplasias, etc., aumenta los niveles de ferritina, lo que dificulta su interpretación en estas situaciones.

Tabla 1. Valores normales de ferritina sérica

Varón adulto	30-300 ng/ml
Mujer adulta	15-40 ng/ml

□ **Análisis del contenido de hierro en el sistema mononuclear fagocítico (SMF).** Es una prueba, no habitual en atención primaria. En anemias asociadas a infecciones y tumores el hierro plasmático y de los tejidos puede ser normal y sin embargo se queda en el SMF sin llegar a los hematíes.

### B. APORTE DEFICIENTE MEDULAR (4, 5)

Este estadio es la eritropoyesis con deficiencia de hierro durante el cual está reducido el aporte de hierro a los eritroides sin que aparezca anemia.

□ **Disminución de la saturación de la transferrina.** El mejor criterio individual de aporte deficiente es una cantidad menor al 16 %. Una saturación superior al 20 % excluye ferropenia. El problema es que es una cifra algo variable (ritmo circadiano, menstruación, etc.). Otros parámetros de aporte deficiente son: sideremia baja, transferrinemia o capacidad total de fijación de Fe altos y receptor sérico de transferrina alto (6).

Fórmula para calcular el Índice de saturación de la transferrina (IST) = sideremia / transferrinemia x 100

□ **Aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre.** La protoporfirina eritrocitaria libre es un producto de la síntesis del hemo que se acumula en situación de déficit de hierro. Niveles superiores a 100 mcg/dl indican claro defecto de aporte a la médula eritropoyética. La información es similar a la que da el índice de saturación de transferrina, aunque más estable. Se puede alterar en otros trastornos de la síntesis del hemo (por ejemplo, saturnismo).

□ **Estudio de los índices eritrocíticos.** El más sensible es el volumen corpuscular medio (VCM), especialmente en los niños – bajo.

Otros índices clásicos son:

\*Hemoglobina corpuscular media (HCM) – disminución: microcitosis.

\*Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) – disminución: hipocromía.

\*Amplitud de distribución de eritrocitos (ADE o RDW), este valor mide el grado de anisocitosis de hematíes en sangre periférica. Según algunos autores constituye un índice discriminatorio útil entre anemia ferropénica y talasemia –  $\geq 15\%$  en anemia ferropénica.

Según los índices eritrocitarios las anemias se clasifican en *microcíticas y/o hipocrómicas* (VCM < 83 fl y/o HCM < 27 pg), es el caso de anemia ferropénica, talasemia,...; *macrocíticas* (VCM > 97 fl): anemias megaloblásticas, alcoholismo,... y *normocíticas* (VCM = 82-97 fl): la mayoría de las enfermedades crónicas, aplasia medular,...

Tabla 2. Valores normales de índices eritrocitarios

Metabolismo del hierro	
Sideremia	37-145 mcg/dl
Tranferrinemia	200-360 mg/dl
IST	17-48%
Índices eritrocitarios	
VCM	82-97 fl
HCM	27-33 pg
CMHC	33-36 %
ADE	11,6-13,7 %
Protoporfirina eritrocitaria libre	
0,28-0,64 :mol/l (16-36 mcg/dl) de hematíes	

□ **Recuento de sideroblastos en médula ósea.** Proporciona información sobre la estructura y celularidad de la médula así como de la proliferación y maduración de los precursores.

### C. ANEMIA FERROPÉNICA ESTABLECIDA

□ **Reducción de la tasa de hemoglobina.**

Tabla 3. Valores normales de hemoglobina

Varones	8,1-11,2 mmol/l (13-18 g/dl)
Mujeres	7,4-9,9 mmol/l (12-16 g/dl)

□ **Prueba terapéutica.** Posiblemente sea la medida más sensible de esta fase de la ferropenia. Consiste en iniciar la suplementación con Fe y determinar la respuesta hemoglobínica a las tres o cuatro semanas. Un aumento de 1 g/dl se considera significativo y si es de 2 g/dl, definitivo.

### HIERRO VÍA ORAL

El tratamiento de la anemia ferropénica, debe ser en forma de hierro oral en la mayor parte de los casos, ya que es eficaz, seguro y económico. En la tabla 4 se resumen los aspectos más interesantes relacionados con el suministro oral de las sales de hierro.

**Tabla 4.** Tratamiento con Fe vía oral.

P. Activo	Presentación Comercial	P.V.P.	Cantidad Hierro Elemento Unidad	DDD (mg)	Coste DDD
<b>Ascorbato</b>	275 mg 60 cáp Ferro Semar <sup>®</sup>	686	37,8 mg/cáp	200	60,49
<b>Ferroso (Fe<sup>++</sup>)</b>	275 mg 100 cáp Ferro Semar <sup>®</sup>	1.034	37,8 mg/cáp	200	54,71
<b>Ferroglicina Sulfato (Fe<sup>++</sup>)</b>	30 mg/ml 25 ml sol Glutaferro <sup>®</sup>	488	30 mg/ml	200	130,13
<b>Lactato Ferroso (Fe<sup>++</sup>)</b>	157,1 mg 30 vial bebibles 12 ml Cromatonbic Ferro <sup>®</sup>	856	37,5 mg/vial	200	152,17
<b>Sulfato Ferroso (Fe<sup>++</sup>)</b>	270 mg 30 gg Tardyferon <sup>®</sup>	489	80 mg/gg	200	40,75
	525 mg 30 comp Fero -Gradumet <sup>®</sup>	339	106 mg/comp	200	21,32

(Datos extraídos del Nomenclator, marzo 2.000)

<b>Alimentos ricos en hierro (2,7,8)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se absorbe el 5-10% del hierro de la dieta, en pacientes con deficiencia la absorción aumenta a un 10-30%.</li> <li>Más importante que la cantidad de hierro en el alimento es la naturaleza del mismo. Se absorbe peor el de los alimentos vegetales, la mejor fuente son las proteínas animales, vísceras, mejillones, almejas, legumbres secas, espinacas, almendras, huevo (yema), bacalao seco y la mayor parte de los cereales.</li> </ul>												
<b>Aspectos clave en el manejo del hierro oral (7,9)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Son preferibles las sales ferrosas a las férricas por su mejor absorción.</li> <li>Las cantidades que se manejan son siempre de hierro elemento.</li> <li>Lo ideal es administrar el hierro en ayunas.</li> <li>No administrar con otros preparados "vitamínicos", puede no estar adecuada la cantidad de hierro.</li> <li>Produce coloración negruzca de heces, que no es motivo para interrumpir el tratamiento.</li> <li>El efecto adverso más frecuente son molestias gastrointestinales. <b>Depende del contenido de hierro del preparado que se utilice, y no del tipo de sal.</b></li> </ul>												
<b>Indicaciones y dosis (9,10)</b>	<p>Dosis promedio: 100-200 mg/día de hierro elemento (2-3 mg/kg/día), en una dosis, a ser posible en ayunas, salvo intolerancia. Si esto ocurre, se puede comenzar con dosis bajas y administrar con mayor frecuencia, e ir incrementando según tolerancia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapéuticas (anemia o ferropenia)</th> <th>Adultos</th> <th>Niños</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>En general: 3-6 mg/kg/día, divididos en tres dosis.</td> <td>Los niños que pesan 15-30 kg pueden tomar la mitad de la dosis de los adultos.</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Profilácticas</th> <th>Adultos</th> <th>Niños</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>30-60 mg/día. <i>No hacer profilaxis por sistema en embarazadas: seleccionar a la paciente (desnutridas, más de un feto, etc.).</i></td> <td>1 mg/kg/día. Gemelos, pretérmino, recién nacidos de bajo peso, hemorragia placentaria, ferropenia materna, patología intestinal, nutrición no adecuada.</td> </tr> </tbody> </table>	Terapéuticas (anemia o ferropenia)	Adultos	Niños		En general: 3-6 mg/kg/día, divididos en tres dosis.	Los niños que pesan 15-30 kg pueden tomar la mitad de la dosis de los adultos.	Profilácticas	Adultos	Niños		30-60 mg/día. <i>No hacer profilaxis por sistema en embarazadas: seleccionar a la paciente (desnutridas, más de un feto, etc.).</i>	1 mg/kg/día. Gemelos, pretérmino, recién nacidos de bajo peso, hemorragia placentaria, ferropenia materna, patología intestinal, nutrición no adecuada.
Terapéuticas (anemia o ferropenia)	Adultos	Niños											
	En general: 3-6 mg/kg/día, divididos en tres dosis.	Los niños que pesan 15-30 kg pueden tomar la mitad de la dosis de los adultos.											
Profilácticas	Adultos	Niños											
	30-60 mg/día. <i>No hacer profilaxis por sistema en embarazadas: seleccionar a la paciente (desnutridas, más de un feto, etc.).</i>	1 mg/kg/día. Gemelos, pretérmino, recién nacidos de bajo peso, hemorragia placentaria, ferropenia materna, patología intestinal, nutrición no adecuada.											
<b>Duración del tratamiento (11)</b>	En anemia ferropénica hay que corregir el defecto eritropoyético y restaurar los depósitos de hierro. <i>Las anemias moderadas suelen remitir en 6 semanas, pero se aconseja prolongar el tratamiento 4-6 meses para restaurar las reservas.</i>												
<b>Interacciones (3,7)</b>	<p><b>Aumenta su absorción</b> Ácido ascórbico: la administración con hierro, aumenta un 30 % la absorción de éste.</p> <p><b>Disminuye su absorción</b> Fármacos: antiácidos, antiulcerosos, calcio, bicarbonato, tetraciclinas, fluoroquinolonas. Alimentos: huevo, leche o derivados, fitatos (pan, cereales), té, calcio, salvado, fibras vegetales.</p>												

<b>Contraindicaciones</b> (11)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No asociar hierro con otros compuestos con acción terapéutica propia (por ejemplo cobalamina o fólico), pues la respuesta terapéutica no es fácilmente interpretable.</li> <li>▪ Hemosiderosis postransfusional y hemocromatosis.</li> <li>▪ Pueden agravarse trastornos gastrointestinales previos: colitis ulcerosa, enteritis regional, úlcera péptica.</li> </ul>
<b>Intoxicación</b> (3,9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es suficiente una dosis de 1 ó 2 g de hierro para provocar la muerte.</li> <li>▪ Inducir el vómito si hay hierro en el estómago. El hierro presente en la parte alta del tubo digestivo puede precipitarse mediante lavado con solución de bicarbonato de sodio. Cuando la concentración plasmática de hierro es mayor de 500 mcg/dl se administrará deferoxamina.</li> <li>▪ Se debe recordar a las madres que no dejen al alcance de los niños el hierro del tratamiento.</li> </ul>

## HIERRO VÍA PARENTERAL

relacionados con la administración de hierro por vía parenteral.

En la tabla 5 se resumen los aspectos más interesantes

**Tabla 5.** Tratamiento con Fe vía parenteral

P. Activo	Presentación Comercial	P.V.P.	DDD (mg)	Coste DDD
Sorbitol hierro (Fe <sup>+++</sup> )	100 mg/2 ml 10 amp Yectofer <sup>®</sup>	508	100	50,8

(Datos extraídos del Nomenclator, marzo 2.000)

<b>Aspectos clave en el manejo del hierro parenteral</b> (7,9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En general, son medicamentos "poco cómodos", pues son fuente de problemas (anafilaxia, pigmentación de piel). Antes de poner la inyección completa, administrar una pequeña cantidad y esperar para comprobar una posible reacción.</li> <li>▪ En estos preparados la cantidad de hierro por unidad es exactamente la cantidad de hierro elemento.</li> <li>▪ En general, son poco utilizados en atención primaria.</li> <li>▪ Se pueden administrar vía IM (hierro sorbitol y hierro dextrano) y vía IV (hierro dextrano). La vía IV es excepcional.</li> <li>▪ No administrar hierro parenteral conjuntamente con la vía oral, espaciar un mes como mínimo ambas vías de administración.</li> <li>▪ La administración IM tiene que ser mediante la técnica "en Z", para evitar pigmentaciones crónicas de piel.</li> <li>▪ <b>Nunca utilizar hierro parenteral para profilaxis.</b></li> </ul>				
<b>Indicaciones y dosis</b> (3)	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"><b>Adultos</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se usan los preparados parenterales sólo en situaciones extraordinarias, como intolerancias graves al hierro oral, malabsorción o necesidad de hierro con efecto rápido.</li> <li>▪ 100 mg/día. La dosis total que se debe administrar, se calcula mediante la siguiente fórmula: = (déficit de Hb × peso en kg × 2,2) + 1000 (incluye 1000 mg de reserva).</li> <li>▪ No administrar nunca más de 100 mg de hierro sorbitol en una misma inyección (sí se podría con el hierro dextrano).</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"><b>Niños</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1,5 mg de hierro elemento/kg/día.</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>Adultos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se usan los preparados parenterales sólo en situaciones extraordinarias, como intolerancias graves al hierro oral, malabsorción o necesidad de hierro con efecto rápido.</li> <li>▪ 100 mg/día. La dosis total que se debe administrar, se calcula mediante la siguiente fórmula: = (déficit de Hb × peso en kg × 2,2) + 1000 (incluye 1000 mg de reserva).</li> <li>▪ No administrar nunca más de 100 mg de hierro sorbitol en una misma inyección (sí se podría con el hierro dextrano).</li> </ul>	<b>Niños</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1,5 mg de hierro elemento/kg/día.</li> </ul>
<b>Adultos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se usan los preparados parenterales sólo en situaciones extraordinarias, como intolerancias graves al hierro oral, malabsorción o necesidad de hierro con efecto rápido.</li> <li>▪ 100 mg/día. La dosis total que se debe administrar, se calcula mediante la siguiente fórmula: = (déficit de Hb × peso en kg × 2,2) + 1000 (incluye 1000 mg de reserva).</li> <li>▪ No administrar nunca más de 100 mg de hierro sorbitol en una misma inyección (sí se podría con el hierro dextrano).</li> </ul>				
<b>Niños</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1,5 mg de hierro elemento/kg/día.</li> </ul>				
<b>Efectos adversos</b> (3)	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"><b>Locales</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor.</li> <li>▪ Pigmentación pardusca.</li> <li>▪ Muy raramente degeneración maligna (sarcoma).</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"><b>Generales</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reacción anafiláctica.</li> <li>▪ Bloqueo aurículo-ventricular.</li> <li>▪ Taquicardia ventricular.</li> <li>▪ Fibrilación ventricular.</li> </ul> </td> </tr> </table> <p>Son efectos adversos muy raros.</p>	<b>Locales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor.</li> <li>▪ Pigmentación pardusca.</li> <li>▪ Muy raramente degeneración maligna (sarcoma).</li> </ul>	<b>Generales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reacción anafiláctica.</li> <li>▪ Bloqueo aurículo-ventricular.</li> <li>▪ Taquicardia ventricular.</li> <li>▪ Fibrilación ventricular.</li> </ul>
<b>Locales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor.</li> <li>▪ Pigmentación pardusca.</li> <li>▪ Muy raramente degeneración maligna (sarcoma).</li> </ul>				
<b>Generales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reacción anafiláctica.</li> <li>▪ Bloqueo aurículo-ventricular.</li> <li>▪ Taquicardia ventricular.</li> <li>▪ Fibrilación ventricular.</li> </ul>				

## ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

La vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico son esenciales en la dieta. Sus déficits provocan una disminución de la síntesis de ADN. En estos cuadros la multiplicación celular de los precursores eritroides es lenta, pero su crecimiento es normal, por lo que suelen ser células grandes con un incremento en la proporción de ARN

a ADN. Los folatos son necesarios para la síntesis de DNA y RNA, actúan fundamentalmente en la síntesis de hematíes y otras células. La vitamina B<sub>12</sub> interviene en el metabolismo del folato, y su **deficit causa, una alteración del metabolismo del folato** (3, 12).

Resumimos en las tablas 6 y 7 los aspectos más importantes en la terapéutica de éstas anemias.

**Tabla 6.** Aspectos del tratamiento de anemias megaloblásticas por déficits de folato o cobalamina

	Ácido fólico	Vitamina B <sub>12</sub>
<b>Absorción</b> (12)	Duodeno y yeyuno proximal	Primero se une a un factor de unión R gástrico, que se encuentra en las secreciones (jugo gástrico, saliva, leche, bilis), en duodeno se digiere este complejo y la cobalamina se une al factor intrínseco (FI). Este complejo evita la proteólisis intestinal y llega a íleon distal, donde se absorbe. Puede haber disminución en la absorción de B <sub>12</sub> por sobrecrecimiento bacteriano, secundaria a la apropiación de la vitamina por las bacterias.
<b>Metabolismo y eliminación</b> (3, 12)	En la mucosa intestinal y el hígado se reduce y metila casi todo el ácido fólico absorbido, formando metil tetrahidrofólico. Se excreta por bilis como metiltetrahidrofólico. Se reabsorbe la mayor parte en el intestino (circulación enterohepática).	En el plasma se une a una proteína de transporte o transcobalamina II (TC II). De aquí, se almacena en hígado y otras partes del cuerpo.
<b>Depósitos corporales</b> (12)	5-20 mg (la mitad en el hígado).	4 mg (la mitad, aproximadamente, en el hígado).
<b>Necesidades mínimas diarias</b> (12)	50 mcg/día, aunque puede estar aumentado <b>varias veces</b> durante los períodos de demanda metabólica incrementada como el embarazo. Se necesita <b>poco</b> tiempo para aparecer un déficit si se interrumpe aporte o aumentan las necesidades.	2,5 mcg. A la vista de los mínimos requerimientos diarios, se necesita <b>mucho</b> tiempo (3-6 años) para llegar a déficit si se interrumpe aporte.
<b>Alimentos que los contienen</b> (9,12)	Frutas y verduras. La cocción prolongada puede destruir hasta el 90 % del fólico. Puede ser sintetizado en el organismo por <b>nuestra flora intestinal</b> .	Productos de origen animal (carne y productos lácteos). <b>No es sintetizado por nuestro organismo</b> y debe aportarse con la dieta.
<b>Aspectos clínicos del déficit</b> (12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Causa más frecuente de déficit en nuestro medio: <b>alcoholismo</b>. Normalmente son enfermos con tendencia a desnutrición.</li> <li>▪ Las manifestaciones son las mismas que la deficiencia de cobalamina, pero <b>NO hay alteraciones neurológicas</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La causa más frecuente en nuestro medio es la <b>anemia perniciosa</b>. Las manifestaciones son las de la deficiencia de cobalamina: debilidad, mareo, palpitaciones,...</li> <li>▪ <b>Pueden existir alteraciones neurológicas</b>, que a menudo no remiten totalmente con el tratamiento y además pueden aparecer con un hematocrito e índices eritrocitarios normales. El signo más temprano es la alteración de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores.</li> </ul>
<b>Aspectos diagnósticos</b> (12, 14)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Aumento de VCM (&gt; 100 fl), como consecuencia de trastornos en la síntesis de DNA. Marcador más frecuente, hasta un 20 % cursa con VCM normal.</li> <li>2) Presencia de macroovalocitos en sangre.</li> <li>3) Hipersegmentación de neutrófilos.</li> <li>4) Estudio de médula ósea</li> <li>5) Los niveles séricos de fólico y vitamina B 12 no son muy fiables para el diagnóstico.</li> </ol>	
	Nivel sérico: > 3,1 ng/ml	Nivel sérico: 223-1132 pg/ml

**Tabla 7:** Tratamiento farmacológico de anemias megaloblásticas por déficit de folatos y/o cianocobalamina

P. Activo	Presentación Comercial	P.V.P.	DDD (mg)	Coste DDD
<b>Ácido Fólico</b>	5 mg 25 comp Acfol <sup>®</sup>	531	10	42,48
	10 mg 50 cáp Ácido Fólico Aspol <sup>®</sup>	337	10	6,74
<b>Cianocobalamina</b>	100 mcg/1 ml 5 amp Cromatonbic <sup>®</sup> B12	311	0,02	12,44
	100 mcg/1 ml 10 amp Cromatonbic <sup>®</sup> B12	417	0,02	8,34
	100 mcg/1 ml 12 amp Reticulogen Fortificado <sup>®</sup> B12	1.080	0,02	18
	250 mcg/1 ml 5 amp Cromatonbic <sup>®</sup> B12	416	0,02	6,65
	250 mcg/1 ml 10 amp Cromatonbic <sup>®</sup> B12	497	0,02	3,97
	1.000 mcg/2 ml 3 amp Lifaton <sup>®</sup> B12	255	0,02	1,70
	1.000 mcg/2 ml 5 amp Optovite <sup>®</sup> B12	388	0,02	1,55
	1.000 mcg/2 ml 8 amp Cromatonbic <sup>®</sup> B12	532	0,02	1,33

(Datos extraídos del Nomenclator, marzo 2.000)

	Ácido fólico	Cianocobalamina
<b>Aspectos clave en el manejo</b> (3, 12, 15)	<ul style="list-style-type: none"> <li>En atención primaria raramente se usan preparados parenterales. El ácido folínico <b>NO</b> aporta ventajas respecto al fólico, salvo si éste no puede utilizarse como en el caso de déficit de tetrahidrofolato reductasa.</li> <li>Normalmente se usa como aporte a pacientes desnutridos o junto a tratamientos determinados.</li> <li>Descartar también anemia por déficit de cobalamina, para evitar empeorar síntomas neurológicos.</li> <li>No se aconsejan tratamientos unidos a otros complejos vitamínicos sino administrado como medicación única.</li> <li><b>Respuesta brillante al tratamiento.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalmente, el tratamiento es parenteral.</li> <li>El "paciente típico" es un paciente con algún problema digestivo/absortivo que requiere medicación continua.</li> <li><b>Respuesta extraordinariamente brillante al tratamiento.</b></li> <li>También está comercializada la hidroxicobalamina cuya ventaja es una mayor duración de acción, la desventaja es que el preparado existente proporciona dosis muy superiores a las precisas y debe fraccionarse o desecharse.</li> </ul>
<b>Indicaciones y dosis</b> (3, 13, 16, 17, 18, 19)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Anemia</b></li> <li><b>Adultos:</b> 5 mg/día oral, durante 4 meses. Si malabsorción, 15 mg/día. Si no responde, vía parenteral. En anemias ferropénicas graves es conveniente añadir ácido fólico al tratamiento durante la 1ª semana debido al incremento de eritropoyesis.</li> <li><b>Niños:</b> 1-5 mg/día, asociado a vitamina C. Aconsejable asociar hierro para evitar depleción férrica por tratamiento con fólico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La mayoría de las ocasiones de déficit de cianocobalamina es por déficit absortivo, luego normalmente se administra parenteral.</li> <li>En ausencia de manifestaciones neurológicas: 250-1.000 mcg cada 48 horas vía intramuscular durante una o dos semanas, luego 250 mcg a la semana hasta normalización de hemoglobina. Mantenimiento 1.000 mcg al mes.</li> <li>Si hay manifestaciones neurológicas 1.000 mcg cada 48 horas y continuar hasta que se produzca mejoría.</li> <li>Debe recomendarse con fines profilácticos en todos los pacientes sometidos a gastrectomía o resección ileal.</li> <li>Vía oral en los muy raros casos de déficit dietético (vegetarianos estrictos), pero no hay preparados orales monocomponente, sólo está disponible en multivitamínicos.</li> </ul>
<b>Otras indicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Embarazo planificado.</b> En mujeres que hayan tenido un hijo con defectos del tubo neural, la administración debe empezar un mes antes de la gestación y durante los tres meses siguientes, aconsejándose una dosis de 5 mg/día dividida en dos tomas. En mujeres sin antecedentes, para intentar evitar posibles defectos del tubo neural: 0,4-0,8 mg/día, durante el mismo periodo.</li> <li>En defectos del metabolismo de tetrahidrofólico, en tratamientos con <b>inhibidores de dihidrofolato reductasa</b> (metotrexate,...), se administra folínico parenteral.</li> </ul>	

<b>Interacciones</b> (3, 12, 15)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antagonismo con cotrimoxazol.</li> <li>▪ Inhibidores de dihidrofolato reductasa (metotrexate, pentamidina, trimetoprim, triamtereno y pirimetamina): déficit funcional de folato.</li> <li>▪ Anticonceptivos orales, sulfasalacina, difenilhidantoina, trimetoprim y pirimetamina inhiben la absorción de folato de la dieta.</li> <li>▪ Ácido fólico en grandes cantidades puede antagonizar en parte el efecto antiepiléptico del fenobarbital, primidona, fenitoína, succinimidas y fármacos relacionados, incrementando la frecuencia de crisis en niños susceptibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disminuyen la absorción oral: Aminoglucósidos, neomicina, colchicina, sales de potasio, anticonvulsivantes, biguanidas, cimetidina, colestiramina, zidovudina, ingesta de alcohol superior a las dos semanas,...</li> <li>▪ El ácido ascórbico destruye la vitamina B<sub>12</sub> en el tracto gastrointestinal de forma que deben administrarse con 1 h de separación.</li> <li>▪ El cloranfenicol antagoniza la acción hematopoyética de la vitamina B<sub>12</sub>.</li> </ul>
<b>Efectos adversos</b> (13, 20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raramente hipersensibilidad, molestias gastrointestinales. A dosis elevadas de forma sostenida: alteraciones del sueño, irritabilidad, depresión, síndrome confusional. En tratamientos prolongados, disminuye la concentración plasmática de vitamina B<sub>12</sub>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Son infrecuentes, aunque moderadamente importantes.</li> <li>▪ Ocasionalmente dolor en el punto de inyección, diarrea pasajera, urticaria, erupciones exantemáticas.</li> <li>▪ Raramente shock anafiláctico y muerte, por lo que se recomienda la administración de una dosis de prueba vía intradérmica, hipopotasemia.</li> </ul>
<b>Contraindicaciones y precauciones</b> (3, 15, 20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No dar en anemias por <b>déficit exclusivo de B<sub>12</sub></b>, porque puede potenciar las complicaciones neurológicas, aunque mejore la anemia. Antes de dar fólico hay que asegurarse que está específicamente indicado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alergia a la vitamina B<sub>12</sub> o al cobalto, atrofia hereditaria del nervio óptico.</li> <li>▪ Realizar un especial control en pacientes con gota porque puede ocasionar crisis gotosas en pacientes predispuestos.</li> <li>▪ Monitorizar los niveles séricos de potasio durante las primeras 48 h y, si fuera necesario, administrar un suplemento.</li> </ul>

## CONCLUSIONES

1. El hierro debe administrarse siempre que no haya contraindicaciones por vía oral.
2. El tratamiento de elección para uso oral es el sulfato ferroso en ayunas.
3. Hay que descartar deficiencia B<sub>12</sub> en los pacientes que tienen deficiencia de folato para evitar un empeoramiento de las lesiones neurológicas al administrar ácido fólico.
4. El ácido fólico no aporta ventajas respecto al fólico, salvo en déficit de tetrahidrofolato reductasa.
5. Se recomienda la administración de ácido fólico en embarazo planificado para prevenir los defectos del tubo neural del recién nacido, un mes antes de la gestación y durante los tres meses siguientes. La dosis a administrar variará según haya habido antecedentes o no de hijo con defectos en tubo neural.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arnalich F, Rodríguez D, Gómez J. Orientación diagnóstica y pautas de tratamiento de las anemias y estados ferropénicos. Farmacoterapia 1996; XII (6): 298-304.
2. Consejo General de Colegios oficiales de Farmacéuticos. Suplementos de hierro. Guía de prescripción 1998: 221-231.
3. Medicamentos para el tratamiento y profilaxis de las deficiencias de hierro y ácido fólico. En: Baos Vicente V, Arribas Blanco JM et al editores. Guía de uso de los medicamentos en atención primaria. 1 ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994: 149-155
4. Outeiriño Hernanz J, Outeiriño Pérez, JJ, Sánchez-Fayos Calabuig MP. Aproximación clínica al diagnóstico y tratamiento de las anemias carenciales. Rev Clin Esp 1994; 194(1): 48-55.
5. Gillman Robert S. Anemia ferropénica y otras anemias hipoproliferativas. En: Fauci Anthony S. Harrison: Principios de Medicina Interna. 14 ed. Madrid: McGraw-Hill – Interamericana de España; 1998. p.729-37.

6. Cook JD. The Measurement of Serum Transferrin Receptor. *The American Journal of the Medical Sciences* 1999;318(4): 269-276
7. Suplementos de hierro (acción sistémica). En: *Información de medicamentos para el profesional sanitario*. USPDI, 2ª ed española. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 1.995. p.230-16.
8. Frenving R, Henson A, Pronan D. ABC of clinical haematology. Iron deficiency anaemia. *BMJ* 1.997; 314:360-3
9. Robert S. Hillman. Fármacos con acción en la sangre y los órganos hematopoyéticos. En: Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9 ed. McGraw- Hill Interamericana;1.996. p.1399-1406
10. Anónimo. Routine iron supplements in pregnancy are unnecessary. *Drug Ther Bull* 1.994;3(4):30-31
11. Iron preparations oral. In: AHFS 97. *Drug Information*. Bethesda: American Society of Health- System Pharmacists; 1997. p. 1073-74.
12. Bernard M, Babior H, Franklin B. Anemias megaloblásticas. En: Wilson JD, Braunwald E, et al editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 12 ed. Madrid: McGraw-Hill – Interamericana de España; 1996. p. 1766-73.
13. Arribalzaga MK, Mur AM, Pardo A, Murga ML, Tornero O, Barrio V, et al. Sangre y líquidos corporales: Antianémicos. En: Villa Alcázar LF, editor. *Medimecum guía de terapia farmacológica*. 4 ed. Madrid: Adis International; 1999. p. 123-7.
14. Baik, H.W.; Russell, R.M. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 357-377.
15. Vitamin B<sub>12</sub>. In: AHFS 97. *Drug Information*. Bethesda: American Society of Health- System Pharmacists 1997. p. 2.820-22.
16. Anónimo. Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural. *Inf Ter Nac Salud* 1998; 22(6): 150-1.
17. Committee on Genetics. Ácido fólico para la prevención de los defectos del tubo neural. *Pediatrics* (ed. esp.) 1999; 48(2): 122-124.
18. Cyanocobalamin. In: Reynolds JEF editor. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. 31 th London. The Royal Pharmaceutical Society; 1.996. p. 1.386.
19. Christina HO, Gail Kauwell PA, Lynn Bailey B. Practitioners' guide to meeting the vitamin B-12. Recommended Dietary Allowance for people aged 51 years and older. *Journal of the American Dietetic Association* 1999; 99(9): 725-727.
20. Consejo General de Colegios oficiales de Farmacéuticos. *Vitamina B<sub>12</sub>. Guía de prescripción* 1998: 184-6.

**Consultores:** Álvarez Cueli LF, Cabrejas Sánchez A, González Gero MY, Muñiz Gavilán A, Romero Saiz A, Torrero López P, Villanueva Anguix A, Zarco Contreras A.

---

Fe de erratas: Boletín nº 1, Año 2.000:  
 - página 1: donde pone Autor: J. Ignacio, debe poner Autor: J. Ignacio Jaén Díaz  
 - página 4: Tabla III, en Terbutalina inhalado, Dosis Adultos, donde pone 0.25-0.5 mg/6 h, debe poner 0.25-0.5 mcg/6 h

---

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, González Gero MY, Heredia Checa C, Izquierdo María R, Lloret Callejo MA, Martínez Escudero JA, Montero Fernández MJ, Morales Garrido S, Muñiz Gavilán A, Ventura López P.

**Colaboración:** Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcazar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Gu adalajara, Puertollano, Talavera y Toledo.

**Edita INSALUD: Dirección Territorial de Castilla la Mancha:**

Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano Talavera y Toledo.

**Buzón de Correos:** Mª José Montero Fernández: c/Barcelona, 2 45005 Toledo. Teléfono: 925-25.99.11, Fax: 925-21.54.50. e-mail: mmontero@gapto08.insalud.es