

Anemias

Punto Farmacológico

SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: definición y clasificación

III. Epidemiología

IV. Anemia ferropénica

- Etiología
- Aspectos clínicos
- Tratamiento

V. Anemia megaloblástica

- Anemia por déficit de vitamina B₁₂
- Anemia por déficit de ácido fólico
- Tratamiento

VI. Otras anemias

- Anemia de las enfermedades crónicas
- Anemias sideroblásticas
- Anemias hemolíticas

VII. El papel asistencial del farmacéutico

VIII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Las anemias constituyen un heterogéneo grupo de enfermedades de elevada prevalencia a nivel mundial, siendo su causa principal el déficit de hierro. Se estima que alrededor de una cuarta parte de la población mundial sufre anemia de cualquier grado de severidad, estando el déficit de hierro detrás de más de la mitad de los casos. La importancia a nivel sanitario de las consecuencias que provoca la carencia de este mineral ha suscitado la designación del **26 de noviembre** como **Día Mundial del Déficit de Hierro**.

Las mujeres en edad reproductiva, los niños y los adolescentes son los grupos demográficos en los que se observa una mayor prevalencia y son también los grupos en los que las consecuencias de este déficit pueden resultar más deletéreas. En las mujeres en edad reproductiva, porque las pérdidas hemorrágicas asociadas a la menstruación pueden hacer de esta enfermedad un problema persistente; también porque en el embarazo la anemia aumenta el riesgo de complicaciones y de problemas en el desarrollo fetal. Por otra parte, en niños y adolescentes, porque presentan unas necesidades incrementadas de hierro como consecuencia de los requerimientos fisiológicos para el desarrollo físico y cognitivo que se produce en estas edades.

No obstante, a pesar de que el déficit de hierro es la principal causa de anemia a nivel mundial y también en países como España, la anemia puede estar ocasionada por múltiples factores, como déficits vitamínicos (de vitamina B₁₂ y ácido fólico, principalmente); enfermedades crónicas, sobre todo las que cursan con inflamación; el cáncer, tanto por el curso de la propia enfermedad

como por efecto del tratamiento quimioterápico; determinados defectos congénitos; la exposición a tóxicos como el alcohol, metales pesados, etc. En definitiva, una gran variedad de situaciones que hacen de la anemia una enfermedad muy frecuente y que en muchas ocasiones pasa desapercibida.

En este sentido, el reconocimiento precoz de los síntomas más característicos del síndrome anémico, como fatiga, debilidad muscular, palidez mucocutánea, palpitaciones, taquicardia o vértigos, entre otros, es fundamental para realizar un diagnóstico temprano e instaurar un tratamiento. Este tratamiento dependerá de la etiología concreta de la anemia, y tendrá por objetivo corregir el problema de base por el que ésta se origina, así como revertir las consecuencias fisiológicas producidas por la disminución de la concentración de hemoglobina.

El informe que aquí se presenta pretende contribuir a incrementar el interés y educación sanitaria en torno a este grupo de enfermedades a nivel social y, de manera especial, entre los farmacéuticos, que disponen de una posición privilegiada para contribuir a reducir el impacto social e individual que la anemia provoca. En este Punto Farmacológico, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos busca hacer especial hincapié en la anemia provocada por el déficit de hierro con motivo de la celebración de este Día Mundial, detallando las características de la enfermedad y de su tratamiento y prevención, así como el importante papel que el farmacéutico puede ejercer a este respecto.

INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como anemia aquella *afección caracterizada por una disminución del número de glóbulos rojos o de la concentración de hemoglobina dentro de estos*. Constituye actualmente una de las causas más frecuentes de consulta clínica, estimándose que alrededor de un 30% de la población mundial padece anemia en diversos grados. Esta prevalencia es más elevada en países subdesarrollados y afecta en mayor medida a las mujeres en edad fértil y a los niños. Aproximadamente la mitad de los casos de anemia se deben a un déficit de hierro, bien por una ingesta insuficiente o bien debido a un aumento en las pérdidas, que pueden ser fisiológicas, como ocurre en la menstruación, o patológicas, entre las que destacan las pérdidas por hemorragias digestivas. No obstante, otros estados carenciales como el déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico representan también causas frecuentes de anemia, tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados como España. Las anemias por estados carenciales se presentan tras un periodo más o menos largo de ingesta insuficiente, durante el cual la disponibilidad de uno o varios nutrientes no ha podido cubrir los requerimientos para la síntesis de hemoglobina o de eritrocitos.

Otros procesos que pueden desencadenar una anemia son algunas enfermedades infecciosas o crónicas. Por ejemplo, en enfermedades que cursan con un estado de inflamación crónica la elevación de determinadas citocinas proinflamatorias puede interferir en el metabolismo normal del hierro, provocando un “secuestro” en los depósitos fisiológicos (ferritina y hemosiderina) y una reducción de la vida media de los eritrocitos, que en condiciones normales es de 120 días. Además, ciertas infecciones bacterianas, parasitarias (como la malaria) o por virus (como el del VIH) pueden provocar también una mayor destrucción de glóbulos rojos. Por otro lado, determina-

das alteraciones en la estructura de la globina son consecuencia de fallos genéticos: las llamadas *hemoglobinopatías* pueden cursar con anemia debido a una menor estabilidad del eritrocito y a una menor capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno.

La **hemoglobina** es una proteína presente en alta concentración en el eritrocito y se encarga del transporte de oxígeno hacia los tejidos, así como de llevar el dióxido de carbono desde los tejidos hacia los pulmones para su eliminación mediante la respiración. Estructuralmente, está compuesta por cuatro cadenas de proteínas globulares denominadas *globinas*, a cada una de las cuales se une un grupo *hemo*, cuya estructura está conformada por un anillo tetrapirrólico denominado protoporfirina IX, que en su centro une un catión de hierro divalente (Fe²⁺). Cabe recordar que existen varios tipos de globinas, que se designan con las letras del alfabeto griego. Su variabilidad condiciona, en consecuencia, la existencia de varios tipos de hemoglobina, siendo la hemoglobina A (HbA), que cuenta con dos cadenas α y dos cadenas β , la predominante en el adulto, en una proporción aproximada del 97%; en el feto, en cambio, predomina la HbF ($\alpha_2\gamma_2$), que tiene mayor afinidad por el oxígeno y permite el correcto aporte de este gas al feto a través de la sangre materna, reduciéndose sus niveles rápidamente a los pocos días del nacimiento.

Sin embargo, más allá de las formas fisiológicas de la hemoglobina, existen determinadas formas patológicas en las que se altera la capacidad de transporte de oxígeno o que generan mayor labilidad – inestabilidad – en el eritrocito. Son principalmente las **talasemias**, enfermedades hereditarias en las que se produce un defecto genético que impide la formación de alguna de las cadenas de la hemoglobina (habitualmente la globina α o la globina β), y, adicionalmente, otros defectos en las cadenas de globina debidos

a mutaciones puntuales en alguno de los genes que las codifican que produce hemoglobinas inestables. La más conocida es la hemoglobina S, HbS, que produce la anemia falciforme o drepanocítica, llamada así porque los glóbulos rojos adquieren una forma similar a una hoz y tienen una mayor tendencia a romperse.

La anemia se manifiesta clínicamente con unos rasgos característicos, que son consecuencia tanto de la hipoxia celular como, especialmente, de los mecanismos de compensación que se ponen en marcha en respuesta a tal hipoxia. Así, los síntomas propios del síndrome anémico incluyen astenia, laxitud, debilidad muscular generalizada, intolerancia al esfuerzo, cefalea, acúfenos, vértigos, dificultad para concentrarse y pérdida de memoria, disnea o palpitaciones. Dependiendo de la gravedad y de la causa concreta, estos síntomas pueden aparecer con mayor o menor intensidad y pueden acompañarse de signos visibles durante la exploración médica como palidez mucocutánea (piel, conjuntivas, mucosas, lecho ungueal), soplo sistólico en ápex, taquicardia y signos de insuficiencia cardíaca.

El diagnóstico de la anemia se fundamenta en la determinación de la **concentración de hemoglobina en sangre periférica**, independientemente del número de hematíes. En la población adulta, los niveles se consideran normales cuando están por encima de 13 g/dl en el hombre y por encima de 12 g/dl en la mujer. En la población infantil, estos valores varían según la edad: desde los 6 meses a los 6 años el límite inferior se sitúa en 11 g/dl, y desde los 6 a los 14 años en 12 g/dl. Esta determinación y otras complementarias se realizan en laboratorio fundamentalmente a partir de dos tipos de técnicas: el hemograma y el frotis de sangre periférica.

El hemograma permite determinar tanto la concentración de hemoglobina como otros parámetros de utilidad en la caracterización del perfil hematológico del paciente. Estos parámetros incluyen:

- Volumen corpuscular medio (VCM): es el tamaño medio de los eritrocitos, que determina la clasificación de la anemia como microcítica, macrocítica o normocítica.
- Hemoglobina corpuscular media (HCM): es el valor medio de la cantidad de hemoglobina contenida en el eritrocito, que permite clasificar la anemia como hipocrómica, hiperocrómica o normocrómica.
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): es la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño del eritrocito.
- Índice de distribución eritrocitaria (IDE): mide la heterogeneidad en el tamaño de los hematíes (o anisocitosis) y es relevante a la hora de distinguir entre una anemia ferropénica y una talasemia.

Por su parte, el frotis de sangre periférica consiste en la extensión de una gota de sangre, que puede teñirse con determinados colorantes para su posterior observación microscópica, que permitirá distinguir la morfología y el grado de coloración de los eritrocitos, así como la presencia de otros elementos formes y de precursores del eritrocito como los reticulocitos. El recuento de estos reticulocitos, que también puede abordarse con contadores automáticos, es un dato de gran interés, pues sirve de indicador de la actividad eritropoyética de la médula ósea y permite clasificar las anemias en regenerativas o arregenerativas (**Tabla 1**), de acuerdo a un criterio fisiopatológico. Las anemias regenerativas son aquellas en las que se produce un aumento de la eritropoyesis como respuesta compensatoria a la anemia, lo que hace aumentar el número de reticulocitos en sangre periférica e indica que la anemia no es consecuencia de una afectación de la médula ósea. En cambio, en las anemias arregenerativas no se da tal aumento compensatorio, por lo que se debe sospechar de un fallo a nivel de la médula ósea.

Tabla 1. Clasificación fisiopatológica de las anemias. Tomada de (Gómez Canga-Argüelles C *et al.*, 2020).

Tipo	Causa
Anemia regenerativa	<ul style="list-style-type: none"> Anemia posthemorrágica. Anemia hemolítica congénita: membranopatías, hemoglobi-nopatías, enzimopatías. Anemia hemolítica adquirida: inmune, tóxica, mecánica, hi-peresplenismo.
Anemia arregenerativa	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencias medulares: anemia aplásica, síndromes mielo-displásicos, mielofibrosis, infiltración tumoral de la médula ósea. Anemias carenciales: déficit de hierro, vitamina B₁₂ y/o ácido fólico. Anemia inflamatoria (por mala utilización del hierro). Hipotiroidismo y otras deficiencias hormonales.

También, en función del VCM, se puede distinguir entre anemias microcíticas, normocíticas y macrocíticas.

- Las anemias microcíticas son aquellas en las que el VCM es inferior a 82 fl y es habitual que en un frotis se observe asimismo hipocromía. En la anemia ferropénica, en la anemia sideroblástica y en las talasemias es característica la microcitosis.

- En las anemias normocíticas el valor de VCM se sitúa entre 82 y 100 fl. Un tamaño normal de los eritrocitos es común en las anemias secundarias a enfermedades crónicas y en las anemias hemolíticas.

- En las anemias macrocíticas se observa un tamaño aumentado de los glóbulos rojos, con un VCM superior a 100 fl. Los casos más habituales se deben a la carencia de vitaminas que son esenciales en el proceso de maduración del eritrocito, fundamentalmente la vitamina B₁₂ y el ácido fólico.

El abordaje de la anemia se enfocará, por tanto, a alcanzar los niveles de hemoglobina considerados normales en función de la edad y el sexo de paciente. Debido a la diversidad de causas¹ que pueden oca-

sionar la anemia, el tratamiento variará en consecuencia: según la etiología concreta, podrá estar orientado a suplementar la ingesta de determinados nutrientes, a estimular la producción endógena de precursores hematopoyéticos, a tratar una enfermedad de base, etc.

En definitiva, las anemias constituyen un grupo de enfermedades de vasta heterogeneidad, tanto a nivel etiopatogénico como en lo que respecta a su terapéutica. Por este motivo, la presente revisión se centrará en aquellos tipos de anemia que se han considerado de mayor relevancia por razón de la prevalencia de la enfermedad, así como de la disponibilidad de tratamientos farmacológicos, destacando sobre otras la anemia ferropénica y la anemia megaloblástica.

¹ Mientras que un estudio bioquímico detallado del paciente puede ayudar a comprender el mecanismo implicado en la anemia (déficit de hierro, de ácido fólico, de vitamina

B₁₂, pruebas hepáticas), la investigación de la causa concreta que genera la anemia requerirá de estudios más exhaustivos, por ejemplo, a nivel ginecológico, a través de una endoscopia, la investigación de patologías crónicas, etc.

EPIDEMIOLOGÍA

La disponibilidad de datos epidemiológicos globales sobre anemia es bastante limitada. De acuerdo a un estudio llevado a cabo por la OMS, en el año 2011 más del 40% de los niños, el 38% de las mujeres embarazadas y el 29% de las mujeres en edad fértil presentaban anemia, afectando a aproximadamente 800 millones de niños y mujeres a nivel global (OMS, 2015).

En el marco del grupo de estudio *Global Burden Diseases, Injuries and RiskFactors*

(GBD) se llevó a cabo una revisión de los datos disponibles sobre anemia en 2013 (Kassebaum *et al.*, 2016). Se estima que en ese año la población afectada por anemia se acercaba a los 2.000 millones de personas en todo el mundo, de los cuales 75 millones serían casos de anemia severa y más de 900 millones corresponderían a anemias moderadas, así clasificadas en función de los niveles de hemoglobina (Tabla 2).

Tabla 2. Valores de severidad de anemia (g/dl) por edad, sexo y condición de embarazada usados en el GBD. Tomada de (Kassebaum *et al.*, 2016)

Grado de severidad de la anemia según niveles de hemoglobina (g/dl)			
Grupo etario	Leve	Moderada	Severa
Menores de 1 mes			
Niños	13,0-14,9	9,0-12,9	< 9,0
Niñas	13,0-14,9	9,0-12,9	< 9,0
1-5 meses de edad			
Niños	10,0-10,9	7,0-9,9	< 7,0
Niñas	10,0-10,9	7,0-9,9	< 7,0
5-14 años de edad			
Niños	11,0-11,4	8,0-10,9	< 8,0
Niñas	11,0-11,4	8,0-10,9	< 8,0
15 o más años de edad			
Hombres	11,0-12,9	8,0-10,9	< 8,0
Mujeres no embarazadas	11,0-11,9	8,0-10,9	< 8,0
Mujeres embarazadas	10,0-10,9	7,0-9,9	< 7,0

Los datos muestran un impacto desigual de la anemia si se toman en consideración variables como la edad, el sexo y la geografía. Así, los niños resultan ser el grupo de población más afectado y, además, el que menos ha mejorado sus datos respecto a 1990. En este sentido, los datos de la OMS (2015) sobre prevalencia de anemia en niños de entre 6 y 59 meses muestran que el 60% de los niños africanos padecían esta enfermedad en 2011, frente al 7% de los niños norteamericanos o al 19% de los europeos. Considerando exclusivamente la anemia severa, de los 9,6 millones de casos que estima la OMS para este grupo de edad, 5,2 millo-

nes se localizarían en el continente africano. Según dicho informe, el 50% de los casos de anemia a nivel global podría corregirse mediante suplementos de hierro, un porcentaje que es algo menor en zonas pobres, debido a que en estos casos las carencias nutricionales suelen ir más allá de la deficiencia exclusiva de hierro.

En cuanto a la tendencia general a nivel poblacional, los datos del GBD muestran una reducción entre 1990 y 2013 de la prevalencia de anemia desde el 33 hasta el 27%. En el caso de los países en vías de desarrollo, esa proporción habría dismi-

nuido desde el 38% hasta el 29% y, en los países desarrollados apenas se observan cambios, con una prevalencia más o menos estable alrededor del 19%. Los datos de España en este estudio están en consonancia con la media de los países desarrollados, con una prevalencia en el año 2013 del 19,4% de la población.

El desarrollo y la optimización de programas nacionales de nutrición ha permitido mejorar los niveles de anemia principalmente en el sur, este y sureste asiático y en el África subsahariana oriental. Estos programas son de vital importancia, puesto que la principal causa de anemia a nivel global es la deficiencia de hierro, que podría solventarse en una alta proporción de casos con unas pautas nutricionales adecuadas. No obstante, la anemia es una enfermedad compleja y, aun considerando únicamente las carencias nutricionales, la propia OMS considera insuficiente la suplementación con hierro para abordar el problema, por lo que incluye asimismo la vitamina A y otros micronutrientes en las recomendaciones que emite para apoyar la acción de los distintos Estados, especialmente para aquellos en vías de desarrollo donde estas carencias nutricionales son frecuentemente severas (OMS, 2017). Sea como fuere, en estos entornos la mejora en la nutrición de la población no se puede considerar de manera separada de otros factores que impactan tanto en la capacidad de absorción del hierro como en las pérdidas por hemorragia. Así, numerosas infecciones y enfermedades inflamatorias reducen la capacidad de absorber el hierro y pueden hacer inútil la simple suplementación; por ejemplo, infecciones como la malaria afectan de

manera específica a los glóbulos rojos, provocando su destrucción y pudiendo conducir a anemias graves.

Para el caso específico de las mujeres en edad fértil, la OMS propuso el objetivo de reducir los niveles de anemia en un 50% en 2025, respecto a los niveles de 2011 (OMS, 2014), cuando más de 500 millones de mujeres de entre 15 y 49 años padecían anemia. Para ello, emitió una serie de recomendaciones a los Estados Miembros para la prevención, el control y el tratamiento de la anemia en mujeres. Algunas de tales recomendaciones son práctica habitual en España, como la suplementación con –al menos– hierro y ácido fólico durante el embarazo, y se orientan sobre todo a la prevención de la anemia y de los riesgos asociados a esta enfermedad durante el embarazo. Sin embargo, la mayoría están más enfocadas a los países en vías de desarrollo y, por ejemplo, incluyen la suplementación con hierro y ácido fólico a todas las mujeres en edad fértil que vivan en zonas donde la prevalencia de anemia supera el 20%.

Tal como se puede desprender de lo anterior, las mujeres embarazadas son consideradas un grupo de especial riesgo por lo que respecta a las anemias, tanto por un aumento de los requerimientos nutricionales como por la mayor tendencia a la aparición de complicaciones durante el embarazo, como parto prematuro, bajo peso al nacer o un aumento en la mortalidad peri y neonatal (Means *et al.*, 2020).

ANEMIA FERROPÉNICA

La anemia ferropénica se produce como consecuencia de un **déficit de hierro**, ya sea por un aumento de las pérdidas o por un aporte insuficiente a través de la dieta. Este desequilibrio entre la absorción y la eliminación de hierro provoca que se vayan consumiendo las reservas corporales y que disminuya la disponibilidad para incorporarse a la hemoglobina.

El **hierro** es un micronutriente esencial que interviene en el transporte de oxígeno, en la respiración celular, en la síntesis de ADN y en muchos otros procesos fisiológicos, incluyendo la propia eritropoyesis (proceso de formación de glóbulos rojos o eritrocitos), puesto que los eritroblastos basófilos, precursores del eritrocito, internalizan por pinocitosis la ferritina presente en la sangre para incorporar el hierro a la hemoglobina que se sintetiza en los ribosomas de la célula (Figura 1). Este proceso está regulado y estimulado por una hormona, la eritropoyetina (EPO), que se sintetiza en el riñón y es activada en el hígado; su producción se ve estimulada por la hipoxia tisular.

Este proceso está regulado y estimulado por una hormona, la eritropoyetina (EPO), que se sintetiza en el riñón y es activada en el hígado; su producción se ve estimulada por la hipoxia tisular.

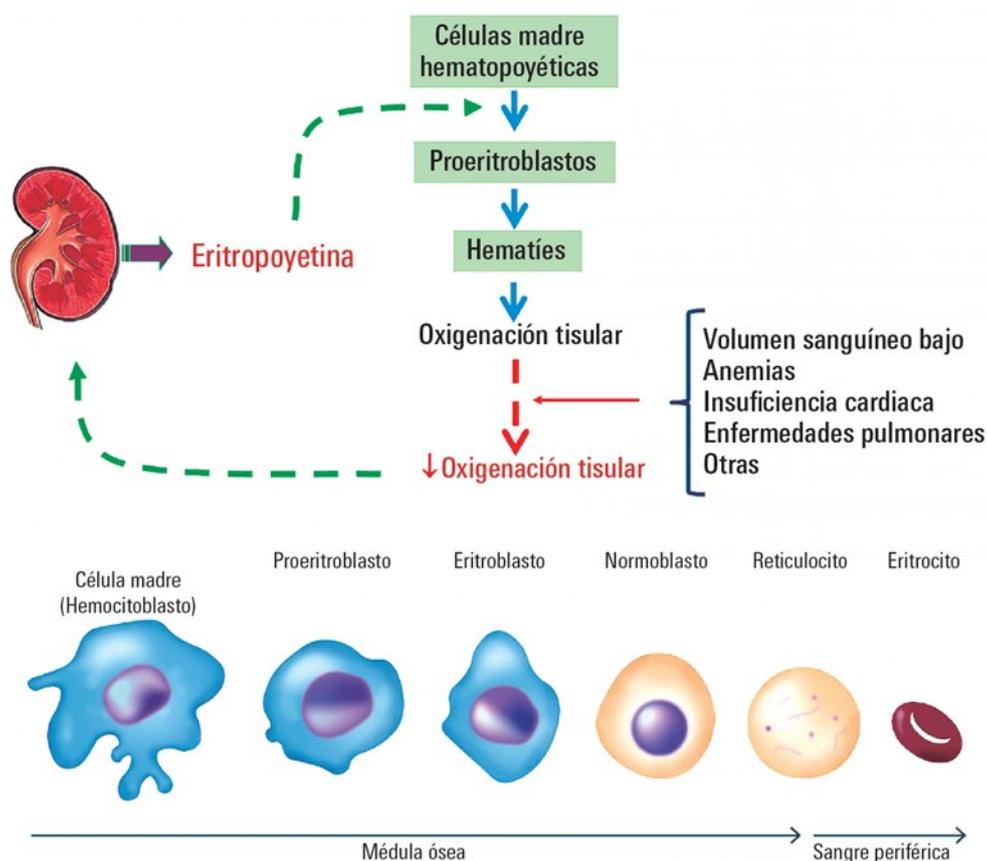


Figura 1. Proceso de eritropoyesis. Tomada de (Gómez *et al.*, 2020).

El hierro presente en el cuerpo humano de un adulto supone unos 3-4 gramos en condiciones normales. Aproximadamente dos tercios de la cantidad total se encuentran en el grupo hemo de la hemoglobina, alrededor de una cuarta parte

forma parte de los depósitos de reserva, ferritina y hemosiderina, y el resto se reparte entre la mioglobina y determinadas enzimas, con solo una mínima parte encontrándose como hierro libre. El metabolismo y la eliminación del hierro en

condiciones fisiológicas (Figura 2) están sometidos a un control estricto que condiciona unas pérdidas diarias muy escasas, de alrededor de 1-2 mg al día, salvo en las mujeres durante la menstruación. A su vez, el hierro de la dieta se absorbe con dificultad a nivel del duodeno y del yeyuno proximal, pero en una dieta normal la cantidad de hierro es unas diez veces superior a la necesaria para com-

pensar las pérdidas y existen mecanismos reguladores de la absorción. Así, la actividad de la hepcidina, una proteína fundamental en la homeostasis del hierro se ve inducida cuando las reservas de este mineral son altas y es capaz de inhibir a la ferroportina, proteína encargada de transportar el hierro desde los enterocitos hasta la circulación.

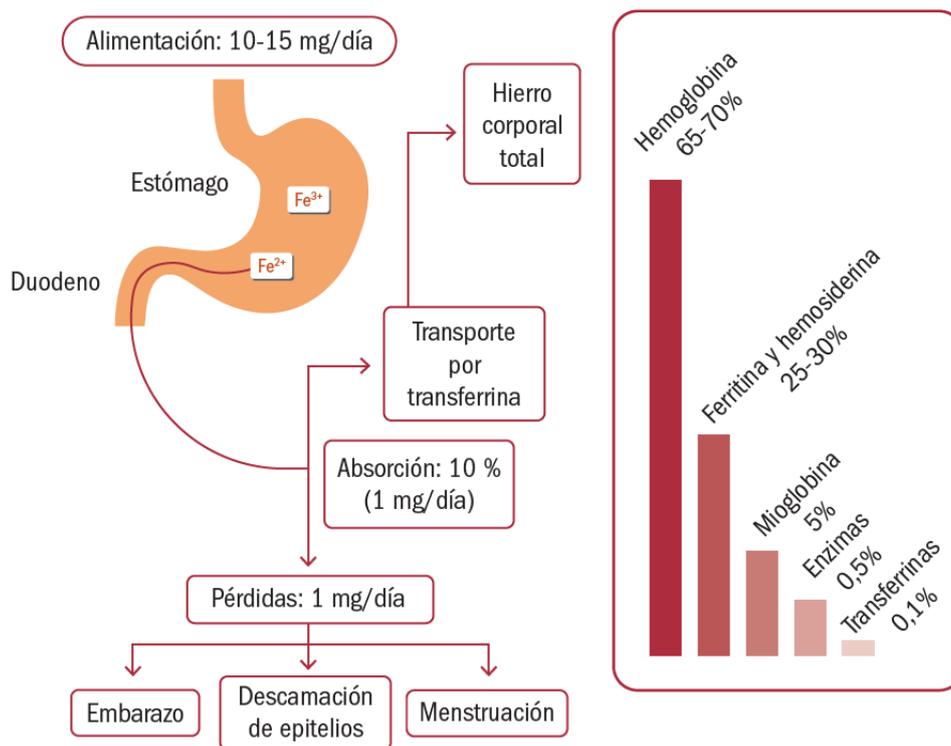


Figura 2. Metabolismo del hierro. Tomada de (Gómez *et al.*, 2020).

Al margen de esta regulación, la absorción de hierro está condicionada por su grado de oxidación, de modo que el contenido en el grupo hemo de la hemoglobina, que se encuentra como Fe^{2+} , se absorbe con mayor facilidad que el hierro no hemo, que habitualmente se encuentra como Fe^{3+} y asociado a compuestos que dificultan su absorción, como el ácido oxálico (presente en espinacas, acelgas, coles, entre otros vegetales) y el ácido fítico (presente en los cereales integrales y en las legumbres, especialmente en lentejas y garbanzos). El Fe^{2+} se puede absorber directamente gracias a la

acción de la proteína transportadora de hemo 1 (HCP 1), mientras que la forma férrica requiere de la intervención previa de una ferroreductasa que lo transforme en la forma ferrosa. En este proceso, la actividad de la reductasa depende también de la presencia de protones, por lo que la absorción de este tipo de hierro se ve favorecida por el ácido gástrico, mientras que el consumo de antiácidos o la hipoclorhidria pueden reducir la absorción.

ETIOLOGÍA

El equilibrio entre la eliminación y la absorción de hierro es relativamente frágil y numerosas situaciones comunes pueden ocasionar un déficit de este elemento metálico (Tabla 3). Quizá la más evidente es la menstruación en el caso de las mujeres en edad fértil, que condiciona unas pérdidas (de sangre) que implican que los depósitos de reserva sean menores en este grupo de edad, haciendo más

fácil la aparición de una anemia. Pero también pérdidas digestivas por úlcera péptica o duodenal, el consumo crónico de medicamentos que aumentan el pH del tracto digestivo o la tendencia a una menor secreción ácida –normal a mayor edad– son factores relativamente comunes en nuestro entorno y que pueden desembocar en una anemia ferropénica. E incluso dietas desestructuradas, como puede ocurrir en veganos estrictos.

Tabla 3. Etiología mayoritaria de la anemia ferropénica según grupos de riesgo; se incluyen también las técnicas diagnósticas más adecuadas para su estudio. Tomada de (Hernández García MT et al., 2017).

Grupo de riesgo	Causa	Estudios
Mujeres en edad fértil	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdidas ginecológicas. - Menometrorragias. - Embarazo. - Lactancia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Examen ginecológico. - Cuantificación de ferritina regularmente.
Hombres adultos y mujeres posmenopáusicas	Pérdidas hemorrágicas de origen digestivo benignas o malignas. Causa más frecuente de ferropenia después de las pérdidas de origen ginecológico.	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopia digestiva bidireccional, sangre oculta en heces - Cápsula endoscópica - Ocasionalmente laparotomía exploradora asistida con endoscopia.
Bebés prematuros de madre ferropénica	Repleción insuficiente de hierro en etapa fetal.	Suplementos de hierro.
Adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de las necesidades. - Menstruación. - Dietas de adelgazamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuantificación de ferritina. - Suplementos de hierro.
Edad > 50 años	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdidas hemorrágicas de origen urológico. - Hematuria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Examen urológico completo. - Estudio de HPN.
Mayor incidencia en hombres	Pérdidas hemorrágicas de origen pulmonar.	Examen del aparato respiratorio.
Cualquier grupo	<ul style="list-style-type: none"> - Malabsorción de diversa etiología. - Malnutrición: vegetarianos, veganos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar gastritis atrófica, enfermedad celiaca, <i>Helicobacter pylori</i>, etc. - Resecciones gástricas o de intestino delgado.
Cualquier grupo	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdidas por destrucción o hemólisis. - Donación sanguínea continuada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prótesis valvulares. - HPN. - Estudios de hemólisis. - Cuantificación de ferritina.
Cualquier grupo	Ferropenia de causa desconocida.	Todos los estudios negativos.

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

Sin embargo, en países en vías de desarrollo las carencias nutricionales son uno de los factores predominantes en la aparición de la anemia ferropénica, aunque las dietas deficitarias en hierro son también comunes en España y en los países de nuestro entorno. En estos casos, los grupos más vulnerables son los niños menores de 2 años, los adolescentes y las mujeres en edad fértil. En el caso de los niños menores de 2 años, el déficit de hierro puede ser especialmente nocivo puesto que este elemento es esencial en esta etapa de rápido crecimiento y de desarrollo de las funciones cognitivas. Algo similar ocurre en el caso de los adolescentes, donde las necesidades se ven incrementadas para consolidar el crecimiento propio de esta etapa de la vida. Por su parte, las mujeres embarazadas requieren de un aporte adicional de hierro para el aporte al feto y las posibles pérdidas durante el nacimiento. En situaciones de embarazo en mujeres adolescentes, se combinan dos situaciones de aumento de las necesidades, lo que aumenta la necesidad de seguimiento y, según indica la OMS, se tiene conocimiento de que, debido a las implicaciones sociales del embarazo en este grupo de edad, la atención prenatal es menor en estos casos, aumentando los riesgos de sufrir anemia severa (OMS, 2014).

En España, la prevalencia de anemia ferropénica en adolescentes y varones adultos es inferior al 1%, en mujeres en edad fértil es del 4-5%, y en lactantes y preescolares llega a ser del 7-12%. En el grupo de población anciana, la prevalencia se estima en torno al 0,4%, siendo las personas mayores de 80 años el subgrupo más afectado.

ASPECTOS CLÍNICOS

Con frecuencia, la anemia ferropénica resulta prácticamente asintomática hasta que los valores de hemoglobina son muy bajos, por lo que es probable que la anemia se descubra de manera casual en un análisis de sangre rutinario o realiza-

do por otro motivo. En cualquier caso, entre los **signos y síntomas** más frecuentes se encuentran: fatiga, debilidad muscular, palidez mucocutánea, cefalea, taquicardia, dificultad para la concentración, acúfenos o vértigos. Existen algunos signos característicos, especialmente en anemias persistentes, como una curvatura en las uñas denominada coiloniquia o la pérdida de las papilas gustativas, que dan un aspecto liso a la lengua. En los niños, el déficit de hierro puede ocasionar un retraso en el crecimiento y en el desarrollo psicomotor, así como una tendencia a la ingesta de materiales no comestibles, como tierra o papel, un trastorno denominado *pica*.

Sin embargo, el déficit de hierro puede tener consecuencias aun cuando no existan manifestaciones clínicas de anemia. Por este motivo es de especial relevancia el diagnóstico precoz, sobre todo en poblaciones vulnerables, como niños, mujeres embarazadas y ancianos. Los valores de referencia de hemoglobina que considera la OMS para diagnosticar la anemia apenas se han modificado desde los años 60 del siglo pasado.

Junto a estos valores, el análisis de una muestra de sangre puede aportar otros datos que pueden orientar el diagnóstico. En la **Tabla 4** se muestran los valores medios aproximados de un **hemograma** normal en el adulto, teniendo en cuenta que distintas instituciones (OMS, instituciones sanitarias nacionales, etc.) fijan unos valores de referencia que pueden diferir entre sí. En una anemia ferropénica establecida, habitualmente se producirá un descenso del hematocrito por debajo del 40% en varones y del 35% en mujeres; el volumen corpuscular medio (VCM) suele situarse por debajo de 80 fl y la hemoglobina corpuscular media (HCM), por debajo de 27 pg. En este sentido, la anemia ferropénica es el ejemplo más habitual de anemia microcítica e hipocrómica, por lo que en un frotis de sangre se observarán glóbulos rojos pequeños e hipopigmentados, en consonancia con los valores obtenidos en el

hemograma. La ferritina sérica se encontrará disminuida.

Tabla 4. Valores normales en un hemograma. Tomados de (Gómez *et al.*, 2020).

Parámetro	Hombres	Mujeres
Hematíes ($10^{12}/l$)	4,6	4,9
Hemoglobina (g/dl)	14,5	14
Hematocrito (%)	43	41
HCM (pg)	30	30
VCM (fL)	88	90

El análisis de la historia clínica del paciente puede apuntar hacia una causa clara de la anemia, por ejemplo, en una paciente que refiera pérdidas abundantes de sangre durante la menstruación. No obstante, en la mayor parte de los casos la causa no suele quedar clara simplemente con la historia clínica y los datos del hemograma, debiéndose completar el diagnóstico con pruebas adicionales que ayuden a dirimir la causa y permitan establecer un tratamiento que corrija la anemia. En este sentido, se deben considerar las pérdidas de sangre por vía digestiva como origen más probable en varones adultos y en aquellas mujeres en edad fértil en las que no se produzca un sangrado menstrual abundante; en tales casos se debe descartar la presencia de úlcera gástrica por gastroscopia o, en caso de que la historia sugiera otro posible origen, una endoscopia dirigida a otras localizaciones del aparato digestivo, como en casos de posible enfermedad celíaca. En determinados casos, especialmente en los adultos a partir de los 50 años, o antes si existen antecedentes familiares, se debe considerar la posibilidad de poliposis colónica o cáncer de colon, bien mediante el análisis de sangre en heces o bien mediante colonoscopia.

En otros casos serán la historia clínica y los datos de laboratorio los que, en conjunto, orienten el diagnóstico hacia otras posibles causas de anemia microcítica.

En ese **diagnóstico diferencial** deben considerarse principalmente:

- Anemia de las enfermedades crónicas: aparece una baja concentración de hierro circulante (sideremia baja), ferritina elevada y un índice de saturación de transferrina (IST)² bajo. Por lo general, en las enfermedades crónicas existe también un estado de inflamación crónica que puede determinarse mediante los valores de determinados reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) o el fibrinógeno.

- Beta-talasemia *minor* o rasgo talasémico: es característica la combinación de la microcitosis con un número elevado de eritrocitos. La confirmación en laboratorio se puede realizar analizando la elevación de HbA₂, un tipo de hemoglobina $\alpha_2\delta_2$ que es minoritaria en condiciones normales en el adulto (alrededor del 2% de la hemoglobina total), pero se eleva en la beta-talasemia al estar impedida la síntesis de cadenas β .

- Anemia sideroblástica: la ferritina suele estar elevada, al contrario de lo que ocurre en la anemia ferropénica. La confirmación se establece por la observación de sideroblastos en médula ósea mediante la *tinción de Perls*³.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la anemia ferropénica no se debe iniciar hasta que la deficiencia de hierro esté confirmada por datos de laboratorio. Antes de instaurarlo es importante conocer la causa para asegurar el éxito del tratamiento y evitar recaídas. Por ejemplo, si se ha diagnosticado al paciente de úlcera gástrica ocasionada por la infección por *Helicobacter pylori* y

² La transferrina es la proteína que transporta el hierro en el plasma. El IST normal es del 20-45%.

³ La tinción de Perls es una de las técnicas más empleadas en la determinación de las reservas de hierro medular que se encuentran en forma de hemosiderina. Se trata de una tinción que emplea ferrocianuro potásico y ácido, dando lugar a la formación en el tejido de ferrocianuro férrico, también conocido como azul de Prusia, que permite la visualización de las reservas.

se sabe que el paciente presenta pérdidas de sangre significativas por esta causa, además de la suplementación oral con sales de hierro será fundamental tratar la úlcera con el tratamiento específico oportuno.

Paralelamente al tratamiento etiológico y farmacológico, se acepta como conveniente una recomendación de pautas higiénico-dietéticas para lograr aumentar el aporte de hierro en la dieta. Una dieta equilibrada debe incluir vegetales de hoja verde, pescado, crustáceos, carne,

yema de huevo y legumbres.

En cuanto a los medicamentos disponibles frente a la anemia ferropénica, los usados en el **tratamiento sustitutivo por vía oral** son de elección en la mayor parte de los casos debido a su alta eficacia y bajo coste. En la **Tabla 5** se detallan todos los medicamentos disponibles en España a partir de hierro monocomponente para el tratamiento de la anemia ferropénica por vía oral.

Tabla 5. Medicamentos disponibles en España por vía oral para el tratamiento de la anemia ferropénica. Actualizada a partir de (INFAC, 2018).

	Denominación comercial®	Forma farmacéutica	Contenido por envase	Contenido equivalente en hierro por unidad de dosificación	Coste (€) por unidad de dosificación
Sales ferrosas (Fe²⁺)					
Sulfato de hierro (II)	Fero-Gradumet	Comprimidos de liberación prolongada	30 comprimidos	105 mg	0,109
Sulfato de hierro (II)	Tardyferon	Comprimidos	30 comprimidos	80 mg	0,083
Gluconato de hierro (II)	Losferron	Comprimidos efervescentes	30 comprimidos	80 mg	0,351
Lactato de hierro (II)	Cromatonbic ferro	Solución oral	30 viales	37,5 mg	0,192
Ferroglicina sulfato	Ferro Sanol y Ferbisol	Cápsulas gastroresistentes	50 cápsulas	100 mg	0,271
Ferroglicina sulfato	Glutaferro	Gotas orales en solución	25 mililitros	30 mg/ml	0,281
Sales férricas (Fe³⁺)					
Ferrimanitol ovoalbúmina	Profer, Ferroprotina y Kilor	Granulado para solución oral	30 sobres	40 mg	0,479
Ferrimanitol ovoalbúmina	Profer, Ferroprotina, Kilor y Syron	Granulado para solución oral	15 sobres	80 mg	0,937
Ferrimanitol ovoalbúmina	Profer, Ferroprotina, Kilor y Syron	Comprimidos dispersables	30 comprimidos	40 mg	0,479
Hierro proteínsuccinilato	Ferrocure, Ferplex y Lactoferrina	Solución oral	20 viales bebibles	40 mg	0,626

En la administración oral de sales de hierro, se debe tener en cuenta la limitada capacidad de absorción intestinal del hierro, que se estima en unos 25 mg diarios. Usualmente se recomienda administrar entre 100 y 200 mg diarios en el adulto y 3-6 mg/kg en los niños, dividiendo la dosis diaria en varias tomas

para optimizar la absorción. El tratamiento debe mantenerse hasta normalizar la concentración de hemoglobina y prolongarse al menos durante 3 meses más para conseguir la repleción de los depósitos de hierro. Por lo general, las sales ferrosas se absorben mejor que las férricas y la toma en ayunas mejora la

absorción. Las formas de liberación prolongada son mejor toleradas, pero de menor absorción por su liberación en yeyuno.

El tratamiento habitualmente es efectivo, pero la adherencia puede verse truncada por la baja tolerancia con la que cuentan los preparados de hierro por vía oral debido a los efectos secundarios, especialmente de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer gastritis, dolor abdominal, hiperacidez, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Se debe advertir al paciente de que las heces pueden presentar un color oscuro.

Aunque no están autorizados como medicamento en España, pero sí como **complementos alimenticios**, existen otros

compuestos de hierro en forma liposomal y sucrosomial que presentan una buena absorción y menores efectos secundarios a nivel gastrointestinal. Por otra parte, se pueden encontrar distintas sales de hierro como componente de suplementos multivitamínicos, con aportes de hierro elemento muy variables.

Además de los preparados orales, están comercializados algunos **medicamentos** para el tratamiento de la anemia ferropénica para administración por **vía parenteral**, aunque su número es muy inferior al de los preparados orales (**Tabla 6**) y su uso también es menos habitual, quedando restringido a situaciones específicas.

Tabla 6. Medicamentos disponibles en España para el tratamiento por vía parenteral de la anemia ferropénica.

Denominación comercial	Compuesto	Forma farmacéutica	Cantidad de hierro por ml
Feriv®	Hierro (III) hidróxido-sacarosa	Solución inyectable o concentrado para solución para perfusión	20 mg
Venoferr®	Hierro (III) hidróxido-sacarosa	Solución inyectable o concentrado para solución para perfusión	20 mg
Ferinject®	Hierro (III) carboximaltosa	Solución inyectable y para perfusión	50 mg

El hierro (III) hidróxido-sacarosa es un complejo polinuclear de hidróxido de hierro (III) con sacarosa (30%) que permite un intercambio competitivo rápido de hierro entre el complejo y las proteínas selectivas fijadoras de hierro (Macdougall IC *et al.*, 2020). Por su parte, la carboximaltosa férrica es un complejo de hierro (III) que permite una fácil cesión del hierro a la ferritina y a la transferrina, haciendo más rápida la reconstitución de los compartimentos orgánicos de hierro. Tras la administración, el complejo es internalizado por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, donde se degrada, quedando disponible para su posterior cesión a la transferrina (Scott, 2018). En pacientes con anemia ferropé-

nica, la utilización efectiva del hierro aportado con este preparado es superior al 90%. Esta mayor capacidad de la carboximaltosa férrica para reponer las reservas de forma rápida puede suponer una ventaja frente a los preparados de hierro (III) hidróxido-sacarosa, tanto en lo que respecta al beneficio clínico y a la comodidad para el paciente como en cuanto al coste total del tratamiento (Lyseng-Williamson *et al.*, 2009).

La administración parenteral en forma de inyección intravenosa lenta o en perfusión únicamente está indicada en caso de que exista una necesidad de suministro rápido de hierro, en pacientes que no toleren la terapia con hierro oral o que

no se adhieren al tratamiento, en caso de que la absorción por vía intestinal esté impedida o muy dificultada, como en el caso de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y en casos de enfermedad renal crónica cuando los preparados orales de hierro sean ineficaces.

En términos de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes a la administración parenteral de estos medicamentos son las alteraciones transitorias del gusto (sabor metálico), hipotensión, taquicardia, urticaria, exantema, fiebre, temblores y, quizás las de mayor incidencia, las molestias gastrointestinales. Aunque no es frecuente, se debe vigilar al paciente durante la administración y después de que esta finalice debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves, por lo que su uso se restringe al ámbito hospitalario, teniendo en cuenta la disponibilidad de personal que pueda actuar rápidamente en caso de reacción anafiláctica. Con el uso de carboximaltosa férrica también se ha descrito la aparición de osteomalacia hipofosfatémica con riesgo de fracturas, por lo que se debe indicar a los pacientes que busquen asistencia en caso de advertir un empeoramiento en la fatiga con mialgias y dolor óseo.

Conviene recordar que la utilización de suplementos de hierro está contraindicada en anemias con aumento de los depósitos de hierro (por ejemplo, la talasemia) y en otros trastornos que cursan con sobrecarga férrica como la hemocromatosis. Existen estudios en los que se ha detectado una disminución de la absorción de hierro cuando se administra con antiácidos (hidróxido de aluminio, hidróxido magnésico, bicarbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato magnésico), con posible inhibición de su efecto, por formación de complejos poco absorbibles. Por otra parte, los preparados de hierro pueden disminuir la absorción de fármacos como las hormonas tiroideas, las quinolonas, las tetraciclinas, el eltrombopag, la levodopa, la metildopa

o la penicilamina. En estos casos, es conveniente espaciar la administración de la sal de hierro.

En el caso concreto de la anemia ferropénica, durante el embarazo se recomienda la **administración profiláctica** de suplementos de hierro oral con independencia de los niveles basales de hemoglobina, habitualmente en combinación, al menos, con ácido fólico. Si ya existe anemia (durante la gestación es importante realizar una detección de la anemia ferropénica y de la ferropenia para evitar sus importantes consecuencias e instaurar precozmente el tratamiento), se puede recurrir a la administración de hierro parenteral –en dosis semanales de 1 g, y siempre durante el 2º o 3º trimestre del embarazo– con el objetivo de corregir rápidamente el déficit de hierro y reducir los efectos adversos gastrointestinales de las formas orales, lo cual es especialmente interesante puesto que las náuseas y los vómitos son comunes durante el embarazo. Reponer el déficit de hierro en las gestantes mejora la actividad y bienestar materno, disminuye la morbimortalidad asociada al parto y evita el retraso del desarrollo en el recién nacido.

Finalmente, es preciso mencionar que se dispone de un fármaco quelante para el tratamiento de la sobrecarga de hierro: **deferoxamina** (Desferin®). Actúa formando complejos primordialmente con iones trivalentes de hierro; posee menor afinidad por iones divalentes. Forma el complejo ferrioxamina, el cual se excreta totalmente, favoreciendo así la eliminación del hierro en la orina y las heces y reduciendo los depósitos patológicos en los órganos. La deferoxamina no elimina el hierro de la transferrina o de la Hb, ni el de otras sustancias que contengan un grupo hemo.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

El rasgo más característico de las anemias megaloblásticas, y que también ha servido para darles nombre, es la presencia de células sanguíneas con un tamaño superior al normal. Aunque es característica la macrocitosis, es decir, el aumento de tamaño de los glóbulos rojos, también se puede observar un aumento de tamaño de los precursores mieloides y de los megacariocitos.

La causa principal es el **déficit de vitamina B₁₂, de ácido fólico** y, en determinadas ocasiones, **de ambos a la vez**. A nivel molecular, este déficit provoca una síntesis intranuclear anómala del ADN, que altera la hematopoyesis; la anemia megaloblástica se expresa activando la apoptosis, la hemólisis (intra- y extravascular) causante de la hematopoyesis ineficaz y el acortamiento de la vida media de los hematíes.

El tamaño de los glóbulos rojos es una de las principales características diferenciales de la anemia megaloblástica respecto a la anemia ferropénica, que es típicamente una anemia microcítica. Un segundo rasgo diferencial en cuanto a la clínica es que los signos y síntomas pueden tardar años en aparecer incluso en ausencia total de ingesta o de absorción, puesto que las pérdidas son muy escasas, especialmente en el caso de la vitamina B₁₂, y existen reservas tisulares.

Las manifestaciones clínicas, debidas fundamentalmente al fallo en la síntesis del ADN en tejidos de elevada regeneración celular (como la médula ósea y las mucosas, en especial del tracto gastrointestinal), son, igual que la instauración del déficit, de aparición lenta y progresiva: años en el caso de la vitamina B₁₂ y meses en el caso del ácido fólico. La ausencia de signos y síntomas clínicos en los déficits leves o iniciales hace que la

incidencia real del déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico sea desconocida. Es más frecuente en personas mayores de 65 años, y se debe sospechar en los pacientes con baja ingesta calórica, en los vegetarianos y en los veganos estrictos, en los que es recomendable determinar los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ y ácido fólico.

ANEMIA POR DÉFICIT DE VITAMINA B₁₂

Las reservas de vitamina B₁₂, que se localizan principalmente en el hígado, son de 2-5 mg. La vitamina B₁₂ está presente en los productos de origen animal y una dieta equilibrada aporta entre 5 y 7 µg diarios, lo que supera el requerimiento mínimo para compensar las pérdidas, que es de solo 1-2 µg/día y de hasta 3 µg/día en embarazadas.

Tras la ingesta, los ácidos y la pepsina liberan la vitamina B₁₂ de los alimentos, permitiendo su unión transitoria a las proteínas R o haptocorrinas en el estómago. En el duodeno, las proteasas pancreáticas digieren la haptocorrina, que entonces se unirá a otra proteína sintetizada por las células parietales gástricas, denominada factor intrínseco (FI). En el íleon terminal, el complejo formado por la vitamina B₁₂ y el FI se une a un receptor (receptor Cubam o cubilina) y es internalizado mediante un proceso que requiere la presencia de calcio y un pH alcalino, liberando la vitamina en el citoplasma de los enterocitos. Posteriormente, la vitamina B₁₂ libre se une a la transcobalamina de tipo II (TC-II), que la transporta a los diferentes tejidos (**Figura 3**).

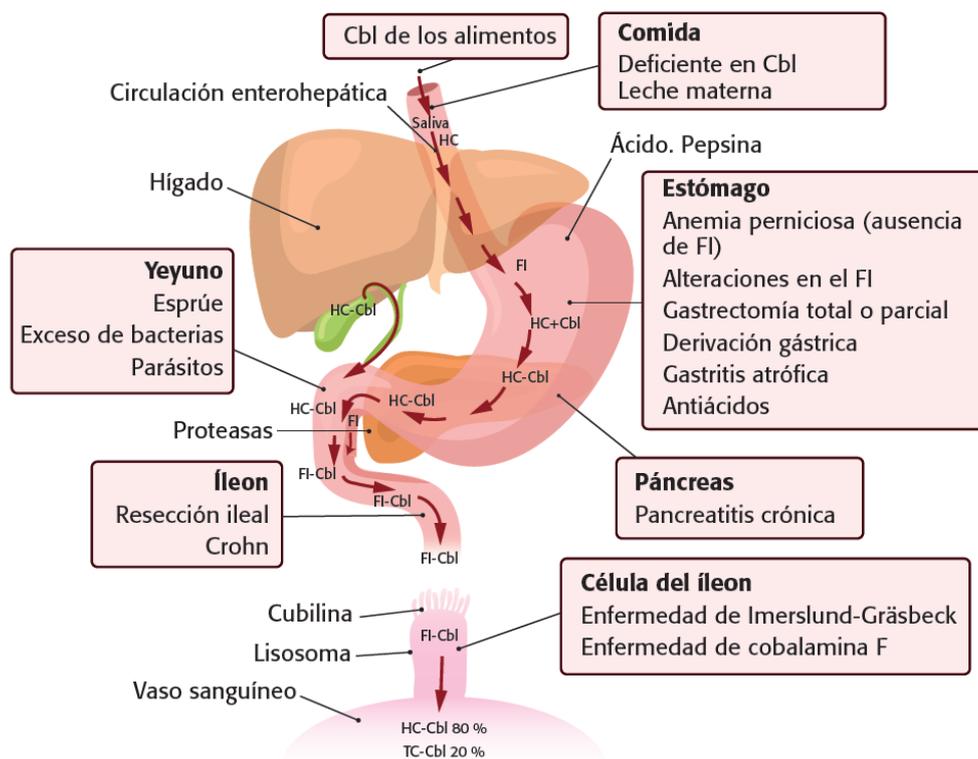


Figura 3. Absorción de la vitamina B12 y factores etiológicos del déficit de vitamina B12. Tomada de (Blanquer *et al.*, 2017).

La vitamina B₁₂ ejerce de cofactor en dos procesos enzimáticos fundamentales del metabolismo: por un lado, en la isomerización de la metilmalonil-CoA a succinil-CoA, de modo que un déficit de la vitamina provocará una acumulación de ácido metilmalónico y un aumento en su excreción renal; por otro, en la metilación de la homocisteína a metionina, por lo que se produce una hiperhomocisteinemia, especialmente en déficits prolongados, y una menor desmetilación de 5-metiltetrahidrofólico (5-MTHF) a THF, alterando la maduración nuclear por

defecto en la síntesis de ADN. El descenso en la síntesis de metionina y de 5-adenosilmetionina favorece la desmielinización de los axones y el fallo de su funcionamiento normal, con todas las consecuencias que ello conlleva sobre el sistema nervioso y el resto de sistemas orgánicos. En la **Figura 4** se puede observar la función de la vitamina B₁₂ en la síntesis de ADN y su interrelación con el ácido fólico.

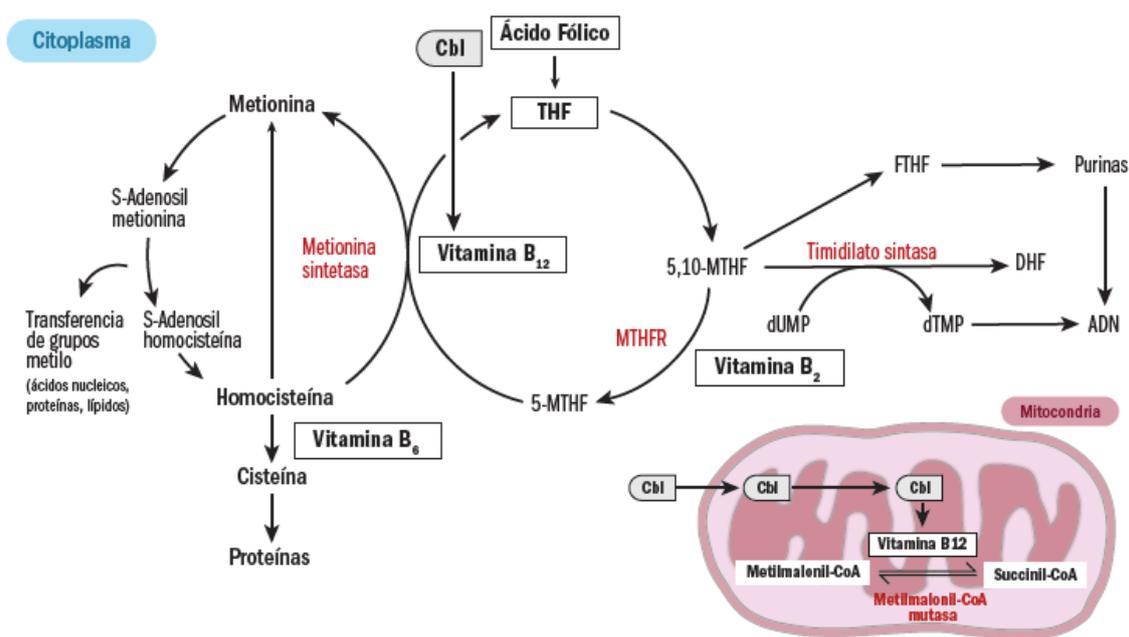


Figura 4. Papel de la vitamina B12 y el ácido fólico en la síntesis de ácidos nucleicos. Tomada de (Gómez *et al.*, 2020). ADN: ácido desoxirribonucleótido; Cbl: cobalamina; DHF: dihidrofolato; FTHF: formiltetrahidrofolato; dTMP: desoxitimidina; dUMP: desoxiuridina; 5,10-MTHF: 5,10-metilentetrahidrofolato; MTHF: metilentetrahidrofolato; MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa; THF: tetrahidrofolato.

Habitualmente el déficit está ocasionado por algún tipo de fallo en los mecanismos de absorción. Entre las **causas de malabsorción** podemos destacar la anemia perniciosa y una malabsorción multifactorial en pacientes de edad avanzada.

- La **anemia perniciosa** –también llamada *anemia de Addison-Bierner*– es una gastritis atrófica autoinmune que cursa con aclorhidria y un descenso de la síntesis de FI. En la enfermedad se generan anticuerpos anti-ATPasa gástrica de las células parietales, presentes en un 90% de los pacientes, y anticuerpos anti-FI (50-70%)⁴. Aunque puede afectar a todos los grupos etarios, la prevalencia aumenta con la edad, siendo especialmente frecuente a partir de los 65 años. En el paciente pueden coexistir otros trastornos de origen inmunitario, como diabetes *mellitus* tipo I, tiroiditis o vitíligo. Esta

patología aumenta el riesgo de desarrollar lesiones cancerosas, por lo que se recomienda realizar una gastroscopia en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

- En personas **mayores de 65 años** es habitual que coexistan, además de la anemia perniciosa, otros factores tales como un descenso en la producción de ácido clorhídrico (por gastritis o ingesta crónica de antiácidos), sobrecrecimiento bacteriano secundario al uso de antibióticos, fallos en la secreción exocrina pancreática, e infección por *Helicobacter pylori*, entre otros, que pueden provocar una malabsorción de vitamina B₁₂. Se estima que hay déficit de esta vitamina en una de cada cuatro personas mayores de 65 años.

No obstante, es habitual en países en vías de desarrollo y también, aunque en menor medida, en países de nuestro entorno, que el déficit de vitamina B₁₂ esté ocasionado por una ingesta insuficiente.

⁴ Aunque se desconoce el papel real de la infección por *Helicobacter pylori* en la anemia perniciosa, se cree que puede desencadenar la respuesta inmune contra el FI.

Mientras que en zonas con altas tasas de pobreza esto está provocado por la imposibilidad de acceder a recursos nutricionales de modo general, en nuestro medio la causa más frecuente es la adopción de dietas vegetarianas o, especialmente, veganas estrictas, en las que la presencia de forma normal de la vitamina B₁₂ puede ser nula, puesto que esta solo se encuentra en productos de origen animal; otra causa puede ser el alcoholismo. Además, el uso de medicamentos que reducen la secreción ácida de las células parietales, como los antihistamínicos anti-H₂ y, sobre todo, los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) puede reducir la absorción de la vitamina B₁₂, principalmente en tratamientos de larga duración.

Desde el punto de vista clínico, son signos y síntomas característicos del déficit de vitamina B₁₂ –más floridos en comparación con otros tipos de anemias– la inflamación de la lengua, la palidez cutánea con ictericia leve, la disminución de la capacidad de concentración y las alteraciones neurológicas (afectación del equilibrio), junto con síntomas propios del síndrome anémico (fatiga, cefalea o debilidad muscular). Las alteraciones neurológicas pueden ser graves e irreversibles, destacando la degeneración medular subaguda que provoca inestabilidad en la marcha y parestesias, así como demencia, irritabilidad y signos extrapiramidales por afectación periférica y degeneración axonal. Pueden aparecer también anosmia, osteopenia y osteoporosis.

En el diagnóstico es característico el aumento del VCM por encima de 100 fl, con hemoglobina disminuida y reticulocitos normales. Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ pueden no ser un buen indicador, porque solo una quinta parte se encuentra en plasma y puede no haber correlación entre el nivel plasmático y el resto de los depósitos corporales; en cualquier caso, niveles inferiores a 200 pg/ml pueden hacer sospechar de un déficit. La determinación de holotransco-

balamina parece ser más específica incluso en estadios precoces. También son de utilidad los niveles plasmáticos de ácido metilmalónico y de homocisteína, presentándose niveles elevados en casi el 100% de los pacientes. Por otro lado, en caso de sospecha de anemia perniciosa se pueden determinar los títulos de anticuerpos frente a la ATPasa hidrógeno-potasio o frente al FI.

ANEMIA POR DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico o vitamina B₉ está presente en numerosos alimentos, como vegetales, especialmente los de hoja verde, frutas o hígado, y su déficit en la población general en España es poco habitual; se trata, eso sí, de una vitamina muy sensible al calor, por lo que las frutas y las verduras en estado crudo resultan en la práctica la principal fuente. Los requerimientos diarios en el adulto son de aproximadamente 100 µg, pero aumentan hasta 400 µg en el embarazo y en períodos de crecimiento. Las reservas en el organismo son de unos 10-15 mg.

En los alimentos, el ácido fólico se encuentra como poliglutamato y para su absorción intestinal debe ser primero hidrolizado a monoglutamato y posteriormente, en el enterocito, es transformado en ácido tetrahidrofólico por acción de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). La hidrólisis intestinal se ve favorecida por la vitamina C e inhibida por el alcohol. Por este motivo, la ingesta de alcohol es, junto con una dieta desequilibrada, la principal causa de déficit de folatos.

El THF es la forma reducida del ácido fólico y es la responsable de sus funciones fisiológicas, fundamentalmente en forma de coenzima. Así, participa en la formación de ácido glutámico a partir de la histidina, que es eliminado por la orina, interviene junto con la vitamina B₁₂ en la conversión por metilación de la homocisteína en metionina y también

forma parte del proceso de síntesis de desoxitimidilato a partir de desoxiuridilato, una reacción esencial en la síntesis de ADN.

Como en el caso anterior, el diagnóstico se fundamenta en los datos del hemograma y del frotis sanguíneo, con un descenso de la hemoglobina y un aumento del VCM que puede ser similar al del déficit de vitamina B₁₂. No obstante, dada la relación entre las reservas corporales y los requerimientos diarios, la aparición de la anemia es más rápida, pudiendo desarrollarse en cuestión de meses. El diagnóstico se basará fundamentalmente en la historia clínica y en la determinación de los niveles séricos de ácido fólico.

En las deficiencias de ácido fólico no son comunes los síntomas neurológicos, pero sí lo son el síndrome anémico y la glositis. No obstante, en mujeres embarazadas el déficit de ácido fólico se asocia a defectos del tubo neural del feto, como la espina bífida. La prevalencia de estos trastornos fetales en países desarrollados es muy baja puesto que de manera general se recomienda a las embarazadas la suplementación con preparados de ácido fólico o con multivitamínicos que contienen ácido fólico.

TRATAMIENTO

Los pacientes con déficit de B₁₂ y/o ácido fólico, con o sin anemia megaloblástica o síntomas neurológicos, deben recibir tratamiento para restaurar los niveles normales, aunque es necesario buscar la etiología y tratarla. El tratamiento farmacológico se debe iniciar de forma empírica en todos los pacientes asociando vitamina B₁₂ y ácido fólico; se debe evitar administrar únicamente ácido fólico, puesto que si se trata de una deficiencia de vitamina B₁₂ puede empeorar o aparecer sintomatología neurológica. La transfusión de hematíes se debe reservar exclusivamente para situaciones de inestabilidad hemodinámica, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca.

Para el **tratamiento de la anemia por déficit de vitamina B₁₂**, en España se dispone de medicamentos a base de dos tipos de cobalamina: hidroxocobalamina y cianocobalamina. Ambos principios activos son variantes de la cobalamina que al ser administrados se convierten por síntesis *in vivo* en las formas biológicamente activas de la vitamina B₁₂, la adenosilcobalamina (cobamamida) y, especialmente, la metilcobalamina. Tanto los medicamentos con hidroxocobalamina como aquellos a base de cianocobalamina para el tratamiento de este tipo de anemia están comercializados en presentaciones orales y parenterales. Generalmente, las presentaciones orales incorporan la vitamina B₁₂ en combinación con otras vitaminas y minerales, aunque están comercializadas también presentaciones monocomponente (Tabla 7).

La dosis y la vía de administración dependerán tanto de la causa que origina la deficiencia vitamínica como del grado de severidad de la anemia. Si el problema está originado por malabsorción, se preferirán en todo caso las formas para administración parenteral. Por lo general, se usan dosis altas de inicio⁵ con el objetivo de replecionar los depósitos hepáticos, especialmente si ya existe sintomatología neurológica. Tras iniciar el tratamiento, los niveles de LDH y bilirrubina, la macrocitosis y las cifras de reticulocitos mejoran precozmente; la hemoglobina aumenta a los 20-30 días de tratamiento, siendo los síntomas neurológicos los últimos en responder y, en casos avanzados, los problemas neurológicos pueden ser irreversibles (Arican P *et al.*, 2020). La población con riesgo de desarrollo de déficit de vitamina B₁₂ (gestantes, personas mayores de 65 años, alcohólicos, vegetarianos o veganos) son

⁵ La dosis de vitamina B₁₂ suele ser de 1.000 µg en inyección intramuscular diaria durante 7-14 días, seguido de 1.000 µg semanales hasta que se corrija la anemia, finalizando con una dosis de 1.000 µg mensuales o bimensuales de mantenimiento y monitorización de niveles. En casos menos graves puede ser suficiente el tratamiento diario durante 7 días, seguido del semanal durante 3 semanas, continuando con un mantenimiento basado en los niveles séricos.

subsidiarios de recibir tratamiento profiláctico con suplementos de vitamina B₁₂ por vía oral o intramuscular.

Tabla 7. Medicamentos comercializados en España con cobalamina monocomponente para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂.

Denominación comercial®	Principio activo	Dosis por unidad de dosificación	Vía de administración
Cromatonbic B ₁₂	Cianocobalamina	1000 µg	Intramuscular
Optovite B ₁₂	Cianocobalamina	1000 µg	Intramuscular, subcutánea profunda u oral
Vitamina B ₁₂ Farmasierra	Cianocobalamina	1000 µg	Oral
Megamilbedoce	Hidroxocobalamina	10000 µg	Intramuscular, subcutánea profunda u oral. Excepcionalmente, intravenosa

El tratamiento suele ser bien tolerado y el perfil de reacciones adversas es similar para hidroxocobalamina y cianocobalamina. Son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad cutánea, como eritema, prurito y erupciones. Se ha descrito también la aparición de hipopotasemia al inicio del tratamiento de pacientes con anemia severa.

Según se ha avanzado, en España están también comercializados otros medicamentos de administración por vía oral que incorporan hidroxocobalamina o cianocobalamina junto con otras vitaminas y minerales⁶ y que están indicados o bien en el tratamiento de los estados carenciales en la población general o bien en la prevención de estas deficiencias antes o durante el embarazo. La principal diferencia entre estos medicamentos es que aquellos indicados para la población general no suelen incluir ácido fólico, que sí es común en los medicamentos indicados en mujeres que están embarazadas o planean estarlo.

En el caso del **tratamiento de las anemias por déficit de ácido fólico**, los principios

activos utilizados son el ácido fólico, el ácido levofolínico y el folinato cálcico. Generalmente, con este propósito se utiliza el ácido fólico, puesto que el folinato y el levofolínico, que son derivados formilados del THF, se utilizan más habitualmente con el objetivo de proteger a la médula ósea y a la mucosa gastrointestinal de la toxicidad producida en el marco de la quimioterapia con metotrexato (o pirimetamina) o en casos de anemia megaloblástica por defecto de la hidrofolato reductasa⁷. La administración por vía parenteral en el tratamiento de la deficiencia de folatos es excepcional y solo se contempla en ficha técnica de medicamentos con folinato cálcico (vía intravenosa), en caso de que no sea posible corregir la deficiencia por vía oral.

En todo caso, el déficit de folatos es raro en nuestro entorno, por lo que la principal indicación de estos medicamentos es la prevención y el tratamiento de la deficiencia en mujeres embarazadas con el objetivo de prevenir defectos en el tubo neural, que son causa de trastornos como la espina bífida, la anencefalia o el encefalocele. La **Tabla 8** recoge todos los medi-

⁶ Los de uso más habitual por la población general combinan la vitamina B₁₂ con tiamina (vitamina B₁) y con piridoxina (vitamina B₆), aunque otros incluyen también otras vitaminas del grupo B y vitamina C. Para el caso específico de las mujeres embarazadas, la vitamina B₁₂ se complementa fundamentalmente con yodo y con ácido fólico.

⁷ El ácido folínico se administra por vía parenteral en dosis de 5 mg dos veces por semana. Las presentaciones de medicamentos contienen 15 mg en comprimidos, cuya absorción intestinal es irregular, y 50 mg para administración parenteral.

camentos monocomponente comercializados actualmente en España con indicación de prevención y tratamiento de la

deficiencia de ácido fólico. Su uso suele ser muy bien tolerado, con escasas reacciones adversas.

Tabla 8. Medicamentos monocomponente comercializados en España para el tratamiento y la prevención del déficit de folatos.

Denominación comercial®	Principio activo	Dosis diaria	Vía de administración
Ácido fólico Qualigen, Ácido fólico Lorien, Ácido fólico ASPOL, Acfol	Ácido fólico	0,4-20 mg	Oral
Lederfolin	Folinato cálcico	15 mg	Oral
Isovorin	Ácido levofolínico	2,5-5 mg	Oral

OTRAS ANEMIAS

ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

En los pacientes que sufren enfermedades crónicas de diversa naturaleza, bien se trate de infecciones, enfermedades autoinmunes o inflamatorias, es frecuente que junto con la enfermedad de base aparezca una anemia. A pesar de la heterogeneidad de los procesos, se ha visto que la anemia asociada a ellos tiene ciertas características bioquímicas y clínicas comunes, por lo que se han agrupado bajo la denominación “anemia de las enfermedades crónicas” o “anemia de los procesos crónicos”. Con frecuencia, el síndrome anémico en los pacientes diagnosticados de enfermedades tumorales también se considera dentro de estas, referida como *anemia secundaria al cáncer*.

En su etiopatogenia parecen tener un papel destacado determinadas citocinas proinflamatorias, como las interleucinas IL-6, la IL-1 (IL-1 α e IL-1 β), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o el interferón γ (IFN- γ). La IL-6, por ejemplo, induce la síntesis hepática de hepcidina, que implica una mayor degradación del hierro internalizado en los macrófagos, observable mediante *tinción de Perls*. Ade-

más, la síntesis de la EPO y el crecimiento de las células eritropoyéticas más inmaduras se ven seriamente inhibidos por la acción de la IL-1, el TNF- α y el IFN- γ . El TNF- α también contribuye a reducir la vida media de los eritrocitos al inducir cambios diseritropoyéticos en la médula ósea y favorecer la eritrofagocitosis.

Por lo general suele presentarse como una anemia moderada con niveles de hemoglobina en torno a 10 g/dl y es más habitual en pacientes de larga hospitalización y en ancianos, aunque la gravedad de la anemia parece estar relacionada con la de la propia enfermedad de base. Todos estos procesos comparten rasgos analíticos, como la existencia de una disminución de los valores de hierro sérico y de saturación de la transferrina en presencia de reservas tisulares de hierro aumentadas (en concreto, niveles altos de ferritina, que es un reactante de fase aguda), siempre acompañadas de una producción de eritrocitos reducida.

A diferencia de lo que ocurre en la anemia ferropénica, en este caso la anemia es habitualmente **normocítica** y **normocrómica**, y solo en casos graves se observa una hipocromía que precede a la microcitos. La anisocitosis no suele ser marcada, muy inferior en todo caso respecto a lo que ocurre en el déficit de hie-

rro.

Las manifestaciones características son las propias del síndrome anémico, que se combinan con las del proceso subyacente y generalmente implican una sensación subjetiva de malestar más grave que la que cabría asociar a la anemia por sí sola. A pesar de que suele tratarse de una anemia leve si se atiende únicamente a la concentración de hemoglobina, suele resultar en un empeoramiento subjetivo del estado de salud general del paciente.

En el abordaje de las anemias asociadas a patologías crónicas resulta prioritario el **tratamiento de la enfermedad de base**, aunque la curación no sea posible. La reducción de los niveles de hemoglobina no suele ser lo suficientemente grave como para requerir tratamiento; sin embargo, alrededor del 20-30% de los pacientes puede precisar tratamiento hemoterápico sustitutivo con concentrados de hematíes.

En este contexto, la anemia suele correlacionarse con la calidad de vida del paciente, pues muchos de ellos presentan un infratratamiento de la anemia por darse prioridad a otros síntomas que aparecen a lo largo de la enfermedad, como el dolor, la ansiedad, la inflamación, etc. Esto contrasta con la demostración de que el tratamiento de la anemia, sobre todo en el contexto de las enfermedades oncológicas, mejora el estado general del paciente y puede suponer una mejora del pronóstico, al favorecer la aplicación del tratamiento y la respuesta. En este grupo de pacientes, la cifra objetivo de hemoglobina para mantener una adecuada calidad de vida es de 12-13 g/dl, aunque el mayor beneficio se obtiene al incrementarla de 11 a 12 g/dl. El tratamiento temprano de la anemia permite evitar transfusiones sanguíneas y los pacientes experimentan un aumento de la energía, de la resistencia al ejercicio, una mejoría del estado físico y cognitivo y del patrón sueño/vigilia, una disminución de la sobrecarga de hierro y un menor número de hospitalizaciones.

La administración de EPO recombinante (**epoetinas**) está recomendada en determinadas situaciones, especialmente en casos de insuficiencia renal crónica (en ausencia de daño renal suele ser ineficaz⁸), cáncer, respuesta anormal a la hipoxia tisular o posquimioterapia inmunosupresora. En España hay disponibles varios tipos de epoetinas con distintas indicaciones (**Tabla 9**), pero todas actúan estimulando los precursores medulares eritroides. Se utilizan las formas α , β , ζ y θ y la darbepoetina α^9 , siendo esta última una forma hiperglicosilada con una vida media más larga que las anteriores y que permite su administración a intervalos más prolongados. Se diferencian entre sí en el grado y el tipo de glucosilación, tanto en lo relativo a las secuencias variables de monosacáridos en las cadenas glucídicas laterales, como por la cantidad de ácido siálico presente en el extremo, decisivo para su actividad biológica. En términos generales, los resultados de su empleo se observan entre las semanas 4 y 8 de tratamiento, debiéndose siempre evitar aumentos de hemoglobina mayores de 2 g/dl en 4 semanas o superiores a 14 g/dl. No hay datos que evidencien una superioridad de un tipo de epoetina sobre otra en la consecución del nivel de hemoglobina deseado, por lo que variables como la frecuencia de administración, la disponibilidad y el coste son prioritarias a la hora de seleccionar una epoetina concreta para una misma indicación (Palmer *et al.*, 2014).

⁸ Dado que la EPO es una hormona sintetizada mayoritariamente en el riñón, se comprende que el uso clínico de las epoetinas esté centrado en pacientes con daño renal.

⁹ Se están realizando estudios para valorar la indicación terapéutica de estas moléculas estimuladoras de la eritropoyesis en otras indicaciones en la anemia asociada a enfermedades crónicas, como pacientes con insuficiencia cardíaca, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o pacientes con enfermedades neurológicas. También se están analizando diferentes posologías y nuevas moléculas eritropoyéticas para el arsenal terapéutico de la anemia con distintos efectos farmacológicos y farmacocinéticos, como el activador continuo del receptor de la eritropoyesis.

Tabla 9. Epoetinas comercializadas en España e indicaciones autorizadas. Tomada de (Gómez *et al.*, 2020).

Fármaco	Medicamento®	Indicaciones				
		Insuficiencia renal	Tumores no mieloides	Cirugía mayor ortopédica	Niños prematuros	Donación de sangre autóloga
Epoetina α	Binocrit, Eprex	*	*	*		*
Epoetina β	Neorecormon	*	*		*	*
Darbepoetina α	Aranesp	*	*			
Epoetina β pegilada	Mircera	*				
Epoetina ζ	Retacrit	*	*	*		*
Epoetina θ	Eporatio	*	*			

Los efectos adversos más comúnmente descritos con el uso de epoetinas son dolores de cabeza, hipertensión, trombosis, reacciones cutáneas, dolores articulares y síndrome gripal. La hipertensión es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal y su uso en estos pacientes se ha asociado a un aumento de la morbilidad cardiovascular y de la mortalidad global.

En pacientes oncológicos, el uso de epoetinas se ha relacionado con la progresión de la enfermedad y con un acortamiento de la supervivencia debido a que las células tumorales también presentan receptores biológicos para las epoetinas, por lo que deberá valorarse en cada caso la relación beneficio/riesgo.

En este tipo de anemias se suele desaconsejar la administración de preparados de hierro salvo que se confirme la ferropenia debido a que la suplementación con hierro puede favorecer la inflamación (media la formación de radicales libres) y, en caso de cáncer, contribuir a la proliferación de las células tumorales. Su uso sí está justificado de forma concomitante al tratamiento con EPO en casos en los que se demuestre una ferropenia independiente a la enfermedad crónica de base, lo que implica un cuidado riguroso y la evaluación periódica del estado hematológico y de hierro del paciente.

Debido a la importancia de las citocinas

proinflamatorias en el desarrollo de este tipo de anemias, se ha hipotetizado sobre la utilidad del tratamiento dirigido específicamente frente a algunas de ellas, como el TNF- α o la IL-6, con resultados positivos en algunos casos, por ejemplo en pacientes con artritis reumatoide (Koutroubakis *et al.*, 2015; Sebastiani *et al.*, 2016), aunque no está claro si la mejoría se debe a la actividad anticitocina o a que este tratamiento mejora la propia enfermedad de base, lo que correlaciona con una menor gravedad de la anemia.

ANEMIAS SIDEROBLÁSTICAS

Las anemias sideroblásticas constituyen un amplio grupo de enfermedades que comparten dos características: la presencia de sideroblastos en anillo visibles en el frotis de la médula ósea y una biosíntesis defectuosa del grupo hemo. Los sideroblastos son precursores patológicos de los eritrocitos que acumulan grandes cantidades de hierro en la mitocondria y se denominan “en anillo” porque la mitocondria en estas células forma una especie de anillo con gránulos de ferritina rodeando al núcleo (Figura 5).

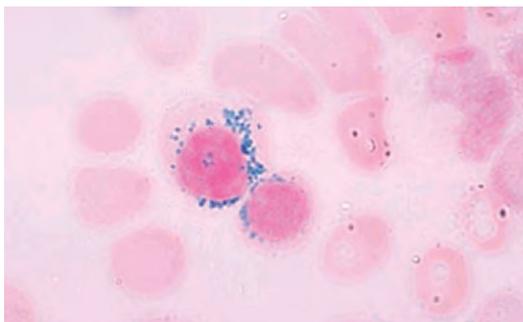


Figura 5. Sideroblastos en anillo visualizados mediante tinción de Perls. Tomada de (Hernández *et al.*, 2017).

Existen formas tanto adquiridas como hereditarias de anemia sideroblástica, siendo las primeras las más comunes. Entre las adquiridas, encontramos causas como la exposición a drogas y tóxicos como el alcohol, especialmente cuando se consume de manera crónica y abusiva debido a la acción del acetaldehído sobre la síntesis del grupo hemo. También la exposición crónica a niveles elevados de plomo (saturismo) y el déficit de cobre, que puede deberse al tratamiento con penicilamina, se asocian al desarrollo de este tipo de anemia. Además, determinados medicamentos pueden provocar una anemia sideroblástica, como los antituberculosos isoniazida y cicloserina o el antitumoral busulfano.

Dependiendo del origen o causa, se diferencia entre anemias sideroblásticas microcíticas e hipocrómicas (más habitual en las congénitas), normocíticas o incluso macrocíticas, especialmente cuando la causa es el alcoholismo. En el frotis es posible observar distintas poblaciones, con coexistencia de eritrocitos microcíticos y macrocíticos. Sea como fuere, se produce un descenso de los niveles de hemoglobina, habitualmente por debajo de 10 g/dl y un síndrome anémico.

El principal escollo para el tratamiento de la anemia sideroblástica pasa por el diagnóstico preciso para conocer la causa e intentar eliminarla. En ocasiones esta puede estar clara a través de la historia clínica, como en pacientes alcohólicos, en

personas expuestas a toxinas como el plomo o con deficiencia de cobre o vitamina B₆ por ingesta de determinados fármacos, como la isoniazida. Precisamente, la causa puede hacer variar enormemente el tratamiento, que puede ir desde la quelación de tóxicos como el plomo y la prevención de la exposición ulterior, la suplementación vitamínica con piridoxina o ácido fólico, o la administración de EPO, hasta la transfusión de hematíes en casos refractarios. Se debe tener en cuenta que la transfusión puede provocar una hemosiderosis que requerirá de tratamiento específico con deferoxamina, por su capacidad de quelar el hierro trivalente.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Las anemias hemolíticas componen también un grupo bastante heterogéneo de trastornos caracterizados por la destrucción prematura de los eritrocitos, acortando la vida media de estos, que habitualmente es de aproximadamente 120 días. Se trata de un tipo de anemia regenerativa en la que se observa un aumento en la presencia de reticulocitos por estímulo de la EPO en respuesta a la disminución de la población circulante de glóbulos rojos maduros. La hemólisis se puede producir dentro de los vasos sanguíneos (hemólisis intravascular) o durante el proceso de fagocitosis de los glóbulos rojos por parte del sistema fagocítico mononuclear en hígado, bazo y en la médula ósea (hemólisis extravascular). En ocasiones, si la hemólisis es leve, el aumento en la producción de precursores por parte de la médula ósea puede servir para compensar la pérdida de eritrocitos y evitar la anemia.

Las anemias hemolíticas pueden dividirse en **congénitas** y **adquiridas**. Las congénitas están provocadas por defectos propios del eritrocito (intrínsecos), aunque existe un caso de defecto intrínseco no hereditario sino adquirido: la **hemoglobinuria paroxística nocturna**. Por otro lado, las anomalías extrínsecas a los eritrocitos que producen anemia hemolítica

adquirida pueden resultar de causas inmunes y no inmunes, y una de las más relevantes en este grupo, tanto entre reacciones inmunomediadas como no inmunomediadas, es el consumo de determinados fármacos. De hecho, la **anemia hemolítica inducida por fármacos** es una reacción adversa potencialmente letal.

En el caso de las hemólisis no relacionadas con mecanismos inmunes se suele producir un aumento del estrés oxidativo que provoca hemólisis en pacientes afectados de algún defecto enzimático, siendo el más común la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que aumenta la sensibilidad de los glóbulos rojos a la oxidación. Los pacientes suelen ser asintomáticos, pero determinados medicamentos, tóxicos y algunos alimentos pueden desencadenar una crisis hemolítica. Los fármacos más habitualmente asociados a la hemólisis en estos casos son la dapsona, la nitrofurantoína, la hidroxiclороquina y los antibióticos del grupo de las sulfanilamidas.

Las reacciones inmunitarias desencadenadas por fármacos que conducen a anemia hemolítica son reacciones de hipersensibilidad de tipo II, es decir, reacciones en las que el fármaco actúa como un antígeno y al unirse a los receptores celulares provoca que el sistema inmunitario ataque a las células, en este caso a los eritrocitos. Se trata de una reacción mediada por IgG, de modo que la reacción tras una primera exposición tarda varios días en aparecer. Sin embargo, en caso de reexposición la reacción puede ser inmediata. Se han descrito distintos mecanismos a través de los

cuales determinados fármacos pueden ser reconocidos como antígenos.

- Ciertos fármacos de bajo peso molecular al unirse a proteínas transportadoras o de membrana desencadenan una respuesta inmunitaria con producción de anticuerpos; a las sustancias que provocan esta respuesta se les denomina haptenos y algunos de los más utilizados son los antibióticos del grupo de las penicilinas (por ejemplo, la piperacilina).

- En otras ocasiones, el fármaco provoca un cambio en la membrana del eritrocito y genera un antígeno al que se pueden unir tanto IgM como IgG, activando el sistema del complemento: este mecanismo se denomina neoantigénico y los fármacos más habitualmente asociados a él son la quinidina, el ácido acetilsalicílico y el paracetamol.

- También se ha descrito un mecanismo autoinmune según el cual el consumo de determinados fármacos –como la alfa-metildopa– induce la generación de autoanticuerpos frente a la membrana eritrocitaria, provocando su destrucción.

Así pues, se comprende que el tratamiento de las anemias hemolíticas dependerá de la causa. Por lo general, frente a hemólisis inducidas por el consumo de fármacos, la retirada de este suele ser la principal medida a considerar, siendo en ocasiones suficiente. Sin embargo, en casos de hemólisis grave puede ser necesario recurrir a corticoides por su efecto inmunosupresor, llegando en ocasiones a necesitarse una transfusión (Hill QA *et al.*, 2017; Renard *et al.*, 2017).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

En vista de todo lo anterior, se entiende que la anemia es una enfermedad muy prevalente y que puede afectar a todos los grupos de la población, aunque es de especial relevancia en determinados casos, como en los niños, en los ancianos y en las mujeres embarazadas. En este sentido, el farmacéutico puede desempeñar una labor clave tanto en la detección precoz como en la optimización del tratamiento farmacológico y el asesoramiento nutricional; así, diversos estudios apuntan a que el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con anemia por parte del farmacéutico comunitario mejora el beneficio clínico y la adherencia al tratamiento (Debenito *et al.*, 2014).

En farmacia comunitaria es muy habitual la situación en la que un paciente refiere fatiga, astenia, dificultad para concentrarse o cefaleas. Son manifestaciones inespecíficas que pueden tener un origen diverso, pero se trata de algunos de los síntomas más característicos del síndrome anémico, por lo que la presencia de manera simultánea de varios de estos síntomas en un mismo paciente debe hacer sospechar al farmacéutico sobre la posibilidad de una anemia. En tal caso, el farmacéutico puede realizar al paciente determinadas preguntas sobre su alimentación, hábitos de vida (consumo de alcohol, tabaquismo o práctica de deporte), otros síntomas que puedan estar presentes (molestias gastrointestinales, caída del cabello o fragilidad de las uñas, mareos, taquicardia, palpitaciones...), si ha presentado sangrados de relevancia en las últimas semanas o meses o sobre el consumo de medicamentos. Si durante la entrevista con el paciente se advierte una dieta deficiente en nutrientes como el hierro, la vitamina B₁₂ o el ácido fólico, el farmacéutico puede aconsejar unas pautas dietéticas sencillas que permitan aumentar el contenido en estas vitaminas y minerales.

El farmacéutico, tras indagar sobre los hábitos de vida del paciente, puede

transmitirle una serie de recomendaciones de **educación sanitaria** que van a redundar en una mejora de su salud más allá del tratamiento farmacológico:

- Aumentar la ingesta de vitamina C mediante el consumo de frutas y verduras frescas y de vitaminas del grupo B, especialmente B12 (hígado, yema de huevo, leche y productos de origen animal en general) y B9 (verduras de hoja verde, preferiblemente crudas, aguacate o remolacha, por ejemplo).
- Reforzar la dieta con alimentos ricos en hierro (legumbres, espinacas, mariscos, frutos secos, vísceras, etc.).
- Limitar el consumo de café y té, ya que pueden disminuir la absorción del hierro.
- Evitar el consumo de tabaco y de alcohol.
- Asesorar sobre posibles interacciones farmacológicas (medicamentos que inhiben o neutralizan el ácido estomacal, por ejemplo.) y sobre enfermedades o condiciones predisponentes (sangrado menstrual, celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por *H. pylori*).

En el caso de pacientes procedentes del extranjero, conviene tener presente que, en países en vías de desarrollo, tras una anemia se pueden esconder con frecuencia otros factores, como infestaciones parasitarias que son poco comunes en España (por ejemplo, malaria o difilobotriasis por *Diphyllobothrium latum*) o determinados hábitos alimentarios y de vida que, por el hecho de ser percibidos como normales por el paciente, pueden ser pasados por alto y hacer más compleja la labor asistencial farmacéutica.

El alcohol, como se ha indicado, puede ser causa por sí mismo de algunos tipos de anemia (por deficiencia de folatos y anemia sideroblástica, principalmente), pero el consumo abusivo también se relaciona con malos hábitos de alimentación en general, por lo que es de especial relevancia clínica en este sentido.

Además, es cada vez más habitual el caso de personas veganas que solicitan al farmacéutico suplementos –complementos alimenticios– a base de vitamina B₁₂. Debido a la escasa o nula ingesta con la dieta, la concentración sérica de esta vitamina en personas veganas que no suplementan el consumo puede estar por debajo de los límites recomendados. En Estados Unidos, por ejemplo, tanto el Departamento de Agricultura como la Asociación Americana de Dietética recomiendan la suplementación de vitamina B₁₂ en dietas vegetarianas y veganas (Craig *et al.*, 2009; McGuire, 2010). En el caso de las mujeres embarazadas o que planean estarlo y siguen una dieta vegana, el farmacéutico debe advertir sobre los riesgos que conlleva durante el embarazo la deficiencia de esta vitamina, incluidos los riesgos antes del parto para el neonato y para el bebé durante la infancia, especialmente a nivel neurológico (Aguirre JA *et al.*, 2019). Así, es importante que el farmacéutico esté familiarizado tanto con los medicamentos que contienen vitamina B₁₂ como con la amplia gama de productos de libre dispensación que se utilizan como suplementos.

Aparte de la labor de educación sanitaria que el farmacéutico puede proporcionar al paciente anémico mediante consejos sobre hábitos de vida saludables, las farmacias también pueden contribuir a un diagnóstico temprano de la anemia, tanto a partir de la información proporcionada por el paciente, de forma espontánea o en respuesta a las preguntas que pueda formular el farmacéutico, como a través de la determinación de los niveles de hemoglobina del paciente.

Ante la sospecha de un paciente anémico, el farmacéutico debe tener en mente los principales síntomas que este puede presentar, como son la debilidad muscular, la tendencia a la fatiga, la falta de apetito, molestias gastrointestinales (vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento), dolores de cabeza, vértigos, acúfenos, palidez, palpitaciones o taquicardia.

Además, muchas farmacias cuentan con equipos sencillos que permiten determinar los valores de hemoglobina en pocos minutos con una gota de sangre, generalmente mediante la técnica de fotometría de reflexión. Esta prueba no permitirá descartar una anemia, para lo cual se requerirá de un análisis más exhaustivo, pero la obtención de un valor bajo de la concentración de hemoglobina sí puede servir para orientar un diagnóstico y derivar al paciente a la consulta médica.

En el caso de pacientes fumadores, se debe tener en cuenta que el tabaco aumenta la concentración de hemoglobina, lo que puede llevar a un infradiagnóstico de la anemia en este grupo de la población, hasta el punto de que la OMS planteó unos ajustes que pueden servir para estimar el valor real de la concentración de hemoglobina según el consumo de tabaco (Tabla 10). En este sentido, el servicio de Cesación Tabáquica desarrollado desde la farmacia puede contribuir a prevenir el desarrollo de anemias.

Tabla 10. Ajustes de las concentraciones de hemoglobina medidas en fumadores. Tomada de (OMS, 2011).

Hábito tabáquico	Ajuste de la hemoglobina medida (g/dl)
No fumador	0
Fumadores (todos)	-0,3
Entre medio paquete y un paquete al día	-0,3
1-2 paquetes al día	-0,5
2 o más paquetes al día	-0,7

Cuando el diagnóstico ya se ha realizado y el paciente acude a la farmacia a retirar la medicación prescrita, el farmacéutico, en el momento de la dispensación, debe asesorar al paciente sobre las características más relevantes del tratamiento, lo que permitirá la optimización de la farmacoterapia.

La situación más habitual es la anemia por deficiencia de hierro, por lo que el tratamiento suele consistir en medicamentos que mayoritariamente son dis-

pensables en la farmacia comunitaria. Destacan, en este sentido, los medicamentos por vía oral a base de sales ferrosas y férricas. Entre las sales ferrosas se utilizan el sulfato ferroso (Fero-Gradumet®, Tardyferon®), el gluconato ferroso (Losferron®), el lactato ferroso (Cromatonbic Ferro®) y el sulfato de ferroglicina (Ferro Sanol®, Ferbisol®, Glutaferro®). Entre las sales férricas, las usadas actualmente en España son el ferrimanitol ovoalbúmina (Profer®, Ferroproteína®, Kilor®, Syron®) y el hierro proteínsuccinilato (Ferrocur®, Ferplex®, Lactoferrina®).

El farmacéutico debe asegurarse de que el paciente conoce el modo de administración, que es importante para la absorción, y las reacciones adversas más comunes. Así, el farmacéutico puede ofrecer unas pautas para asegurar que el modo de administración es el más correcto:

- Los medicamentos se deberán tomar una hora antes o dos horas después de las comidas para mejorar su absorción.
- Es conveniente evitar la toma concomitante de IBPs o de antiácidos, dado que la hipoclorhidria gástrica dificulta la absorción del hierro.
- Se debe informar al paciente de que con la toma de sales ferrosas las heces pueden adquirir un color negruzco.
- Además, se puede consensuar la división de la dosis diaria total en varias tomas para facilitar la absorción, siempre en el marco de diálogo entre el farmacéutico y el médico prescriptor.

Sabiendo que la intolerancia gastrointestinal suele ser el principal motivo de discontinuación del tratamiento, se debe derivar al paciente a la consulta médica para valorar un cambio de tratamiento hacia medicamentos mejor tolerados, como las formas de liberación prolongada, o al cambio de la forma de administración, por ejemplo, junto con alimentos, a pesar de que se sabe que la absorción en estos casos se reduce.

El servicio de **seguimiento farmacoterapéutico** es una herramienta fundamental de la que dispone la farmacia comunitaria con el objetivo de la consecución del mayor beneficio clínico del paciente, situando al farmacéutico como un profesional de referencia en la optimización de los resultados terapéuticos y en la minimización de los problemas relacionados con la medicación, y se hace especialmente relevante en casos en que la adherencia al tratamiento se ve mermada por las reacciones adversas, como es el caso de los tratamientos orales con hierro.

Los compuestos liposomados o sucrosomados de hierro pueden ser una opción para algunos pacientes por su buena tolerancia y absorción, aunque se debe tener en cuenta que actualmente están comercializados como suplementos y no como medicamentos y que su precio puede ser un obstáculo para algunos pacientes. En un ensayo clínico aleatorizado (Pisani A, *et al.*, 2015) se observó que la eficacia clínica del hierro liposomado en pacientes con enfermedad renal crónica fue similar a la del hierro intravenoso excepto en las primeras etapas del tratamiento, con efectos secundarios escasos y una alta adherencia. En otro estudio realizado en España (Montagud-Marrahi, E. *et al.*, 2020) se obtuvieron resultados similares con el uso de hierro liposomado, con una adherencia al tratamiento del 100%.

Otro aspecto a tener en cuenta es la posible interacción de los medicamentos orales para el tratamiento de la anemia ferropénica con el resto de la medicación del paciente. La interacción más relevante se produce a nivel de absorción por la ingesta concomitante de medicamentos que reducen la secreción ácida (antiácidos, antihistamínicos anti-H2 e IBPs), siendo los IBPs –inhibidores de la bomba de protones– los de mayor riesgo por su mayor eficacia y duración del efecto. No obstante, la administración de sales de hierro también puede alterar la eficacia de otros medicamentos, como antibióticos de los grupos de las fluoroquinolonas y de las tetraciclinas.

En mujeres en edad fértil, si la causa de la anemia es una menstruación abundante, el tratamiento puede consistir, además de en la administración de medicamentos a base de hierro para paliar la carencia, en el uso del tratamiento hormonal mediante anticonceptivos orales, que es de utilidad para reducir las pérdidas de sangre por este motivo.

En determinadas anemias, por ejemplo, en las asociadas a enfermedad renal crónica o al cáncer, se opta por tratamientos con EPO¹⁰, que pueden complementarse en algunos casos con los medicamentos por vía oral. Las epoetinas comercializadas en España son de uso hospitalario y normalmente se dispensan en la farmacia hospitalaria para la administración a nivel domiciliario por el propio paciente por vía subcutánea, aunque en ocasiones se utiliza la vía intravenosa, para cuya administración se requiere de personal especializado. En caso de que se opte por la vía subcutánea, el farmacéutico hospitalario debe indicar de manera detallada y precisa al paciente cómo inyectar el medicamento en el momento de la dispensación. No obstante, a pesar de que la dispensación se produce en la farmacia hospitalaria, es frecuente que los pacientes, en muchos casos mayores, realicen consultas en la farmacia comunitaria sobre el uso correcto del tratamiento. Algunas de las reacciones adversas más comunes tienen una fácil solución haciendo hincapié en los pasos más importantes a seguir antes de cada administración. Además, la administración por vía subcutánea es común a otros tratamientos, por lo que es de utilidad que los farmacéuticos comunitarios estén habituados a los aspectos principales de la administración por esta vía.

El farmacéutico de hospital o de farmacia comunitaria debe informar claramente al paciente sobre la necesidad de conservar en la nevera las epoetinas. Sin embargo, es conveniente dejarla a temperatura ambiente durante unos minutos antes de administrarla para evitar las molestias relacionadas con la inyección subcutánea en frío. También es fundamental la higiene, tanto de la zona en la que se va a administrar la inyección como de las manos y la eliminación correcta de la jeringuilla utilizada.

En resumen, la labor del farmacéutico respecto al paciente anémico resulta fundamental para la consecución de los objetivos terapéuticos. Su actuación comienza en la prevención a través de la educación sanitaria, pasa por la colaboración en el diagnóstico y llega hasta la optimización de los resultados de la terapia instaurada. La alta prevalencia de esta enfermedad y la aparición de síntomas inespecíficos, de consulta habitual en la farmacia comunitaria, deben animar al farmacéutico a estar familiarizado con los recursos y las herramientas que le permitirán contribuir como profesional sanitario a la mejora de la salud de la población.

¹⁰ Aunque el uso con fines farmacológicos de formas recombinantes de EPO es poco frecuente en deportistas profesionales, se debe tener en cuenta su consideración como agente dopante. Al incrementar la cantidad de glóbulos rojos aumenta también la disponibilidad de oxígeno para consumo muscular, por lo que ha sido utilizado con fines de dopaje en numerosas ocasiones.

BIBLIOGRAFÍA

- **Aguirre JA, Donato ML, Buscio M, Ceballos V, Armeno M, Aizpurúa L et al.** Compromiso neurológico grave por déficit de vitamina B12 en lactantes hijos de madres veganas y vegetarianas. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(4): 420-24. DOI: 10.5546/aap.2019.e420.
- **Arican P, Bozkurt O, Cavusoglu D, Gencpinar P, Haspolat S, Duman O et al.** Various Neurological Symptoms with Vitamin B12 Deficiency and Post-treatment Evaluation. *J Pediatr Neurosci.* 2020; 15(4):365-69. DOI: 10.4103/jpn.JPN_130_19.
- **Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association.** Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109(7): 1266-82. DOI: 10.1016/j.jada.2009.05.027.
- **Debenito JM, Billups SJ, Tran TS, Price LC.** Impact of a clinical pharmacy anemia management service on adherence to monitoring guidelines, clinical outcomes, and medication utilization. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014; 20(7): 715-20. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.7.715.
- **Gómez Canga-Argüelles C, Álvarez Guisasaola FJ.** Anemias y su terapéutica. En: *Trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2020. p. 487-516.
- **Hernández García MT, Raya Sánchez JM, Moraleda Jiménez JM.** Anemia por deficiencia de hierro y otras anemias microcíticas. En: *Pregado de Hematología.* Madrid: Luzan. Moraleda Jiménez JM. (Ed.). 2017; pp. 59-84.
- **Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A.** The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017; 176(3): 395-411. DOI: 10.1111/bjh.14478.
- **Información Farmacoterapéutica (INFAC).** Tratamiento de las anemias por déficit de hierro de vitamina B₁₂. 2018. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2018/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-26-4_anemia-hierro-vitamina-B12.pdf.
- **Kassebaum NJ.** The Global Burden of Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2016; 30(2): 247-308. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.002.
- **Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M et al.** The Influence of Anti-tumor Necrosis Factor Agents on Hemoglobin Levels of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(7):1587-93. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000417.
- **Lyseng-Williamson KA, Keating GM.** Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009; 69(6):739-56. DOI: 10.2165/00003495-200969060-00007.
- **Macdougall IC, Comin-Colet J, Breyman C, Spahn DR, Koutroubakis IE.** Iron Sucrose: A Wealth of Experience in Treating Iron Deficiency. *Adv Ther.* 2020; 37(5): 1960-2002. DOI: 10.1007/s12325-020-01323-z.
- **McGuire S.** U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. *Adv Nutr.* 2011; 2(3): 293-4. DOI: 10.3945/an.111.000430.
- **Means RT.** Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients.* 2020; 12(2): 423-39. DOI: 10.3390/nu12020447
- **Montagud-Marrahi E, Arrizabalaga P, Abellana R, Poch E.** Hierro liposomal en la enfermedad renal crónica moderada. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología.* 2020; 40(4): 446-52. DOI: 10.1016/j.nefro.2019.10.006.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. 2011. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85842>.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Global nutrition targets 2025: policy brief series. 2014. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.2>.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** The global prevalence of anaemia in 2011. 2015. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177094/9789241564960_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. 2017. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067>.
- **Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M et al.** Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(12):CD010590. DOI: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
- **Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B.** Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(4): 645-52. DOI: 10.1093/ndt/gfu357.
- **Renard D, Rosselet A.** Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. *Transfus Clin Biol.* 2017; 24(3): 110-14. DOI: 10.1016/j.tracli.2017.05.013.
- **Scott LJ.** Ferric Carboxymaltose: A Review in Iron Deficiency. *Drugs.* 2018; 78(4): 479-93. DOI: 10.1007/s40265-018-0885-7.
- **Sebastiani G, Wilkinson N, Pantopoulos K.** Pharmacological Targeting of the Hepcidin/Ferroportin Axis. *Front Pharmacol.* 2016; 7:160. DOI: 10.3389/fphar.2016.