

### CAPÍTULO 2:

## FARMACOLOGÍA DE LAS ANEMIAS CARENCIALES

1. ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO: Anemias ferroprivas o ferropénicas.

2. ANEMIAS POR DEFICIENCIA DE VITAMINA B<sub>12</sub> y ÁCIDO FÓLICO: Anemias megaloblásticas.

Malgor- Valsecia

**Anemia** puede definirse como una disminución del número normal de glóbulos rojos circulantes y de la concentración de hemoglobina en la sangre, que produce un estado de hipoxia tisular. El estado anémico puede tener varias etiologías siendo las más importantes las siguientes:

**Anemias aplásticas o hipoplásticas:** pueden ser congénitas o adquiridas y se caracterizan por un déficit o detención de la proliferación y maduración de los progenitores celulares hematopoyéticos. Las anemias adquiridas de este tipo se relacionan frecuentemente con sustancias químicas o fármacos (cloramfenicol, AINES, hipoglucemiantes orales, fenitoina, y otros) que desarrollan la anemia como un grave efecto adverso.

**Anemias hemolíticas, por destrucción excesiva de glóbulos rojos:** estas anemias ocurren por anomalías constitutivas del glóbulo rojo, alteraciones primarias o secundarias de la membrana eritrocítica, a veces determinadas genéticamente, como en la deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, "sickle cell anemia", esferocitosis o eliptocitosis hereditaria, la hemoglobinuria paroxística nocturna o microangiopática. Las anemias hemolíticas también pueden ser producidas por la acción adversa de fármacos, o de origen autoinmune, por enzimopatías o hemoglobinopatías.

**Anemias por pérdida de sangre:** hemorragias agudas o crónicas.

**Anemias por déficit o producción inadecuada de eritropoyetina:** en este grupo de anemias se incluyen la anemia de la insuficiencia renal crónica, anemias de enferme-

dades crónicas (cáncer, graves infecciones crónicas, artritis reumatoidea, malnutrición del SIDA, y otras), anemia de endocrinopatías como el hipotiroidismo). Son anemias de tipo hipoproliferativo, normocrómicas, normocíticas por insuficiente producción de eritropoyetina en la insuficiencia renal crónica.

**Anemias secundarias a Quimioterapia Antineoplásica o anti-SIDA:** La quimioterapia antineoplásica de distintos protocolos o el tratamiento del SIDA con agentes como el AZT (azidotimidina), produce una anemia de tipo hipoplástica o aplástica por bloqueo de la proliferación de los progenitores eritroides, que frecuentemente limita la dosificación y el tratamiento de los mencionados padecimientos.

**Anemias por enfermedades crónicas:** o por producción anormal de citoquinas inhibitorias de la eritropoyesis como el Factor de Necrosis Tumoral alfa, la Interleukina 1, el Interferón gamma.

**Anemias carenciales (ferropénicas y megaloblásticas):** Ocurren por déficit de constituyentes esenciales para la formación del glóbulo rojo, como el hierro, la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico.

Las anemias que serán consideradas son las más frecuentes, relacionadas con un déficit de hierro o de componentes esenciales en el proceso de la producción de glóbulos rojos como la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico.

### ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

El hierro (Fe) cumple importantes funciones en numerosos procesos celulares y sistémicos vitales relacionados con:

a) Transporte y liberación de  $O_2$  a los tejidos como componente esencial de la hemoglobina del eritrocito.

b) Síntesis de otras hemoproteínas, como mioglobina molecular relacionadas con funciones específicas de depósitos

c) Regulación de la síntesis mitocondrial del hem .

d) Utilización celular de  $O_2$ : Como componente de citocromos y oxidasas mitocondriales como el citocromo P450, citocromo-oxidasa, catalasas, peroxidasas.

e) Regulación de funciones metabólicas diversas formando parte de flavoproteínas con hierro no hem, como oxidasas, deshidrogenasas, glicerofosfato deshidrogenasa, NADH deshidrogenasa y otras). O como componente de la ribonucleótido reductasa que explica la importancia que tiene el Fe en la síntesis de ácidos nucleicos.

La deficiencia de Fe, si es severa, afecta en primer lugar a la producción de glóbulos rojos, con la aparición de anemia de características propias: la anemia ferropénica. En el primer escalón de esta patología arencial que determina la instauración de la terapia férrica y la corrección de la misma.

Si la anemia inicial no es corregida y la pérdida de Fe es sostenida en el tiempo se interfiere progresivamente con las demás funciones celulares enzimáticas y metabólicas del metal y entonces el impacto sobre la salud llega a ser mucho más grave que la anemia. La carencia crónica de hierro afecta el metabolismo del músculo, independientemente de la hipoxia tisular por la anemia, e induce alteraciones importantes del SNC. Si la carencia de Fe ocurre en niños puede desarrollarse con el tiempo una disminución de la capacidad cognoscitiva, trastornos del aprendizaje, disminución de la memoria y problemas de conducta y comportamiento; también síntomas neurológicos como cefaleas, irritabilidad y otros como alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas y de funciones dopaminérgicas en el SN. Otras funciones alteradas por la deficiencia crónica de Fe, involucran al tejido epitelial con producción de koiloniquia, estomatitis angular y atrofia papilar de la lengua, entre otros síntomas.

En la deficiencia profunda de Fe también se afecta la regulación de la temperatura corporal y la producción de calor, posiblemente por trastorno del metabolismo de las hormonas tiroideas, en especial la triiodotironina. La capacidad de trabajo disminuye acompañada de debilidad y fatiga fácil. Estos últimos signos se han relacionado con enzimas mitocondriales dependientes de Fe, como algunas deshidrogenasas y otras que afectan funciones mitocondriales también Fe-dependientes.

### **Importancia del hierro en el funcionamiento normal del organismo**

La concentración de hierro normal en el organismo humano es de 50 mg/kg en el hombre y 38 mg/kg en la mujer.

Podemos distinguir al hierro en:

*Hierro esencial:* (ligado a compuestos hem como mioglobina o hemoglobina, enzimas con complejos Fe-sulfuro y otras)

*Hierro no esencial:* (o de almacenamiento) que se encuentra unido a la ferritina o hemosiderina (este Fe-no esencial es mayor en el hombre (26%) que en la mujer (13%).

En diversos estudios se ha estimado que aproximadamente 500 millones de personas en el mundo poseen depósitos férricos disminuidos y que aproximadamente el 20% de mujeres en edad fértil presentan déficit de hierro. Se ha relacionado la disminución de depósitos férricos en mujeres grávidas con una mayor incidencia de prematuridad y de recién nacidos de bajo peso y como vimos, los niños deficientes de hierro presentan menor desarrollo psicomotor y capacidad cognoscitiva muchas veces no reversibles completamente.

### **Depósitos y biotransformación del hierro**

En el organismo existen aproximadamente 3500-4000 mg de Fe, el 66% del total, es decir, 2200 mg se encuentran en los glóbulos rojos, formando parte de la hemoglobina. Un 30% (aproximadamente 1000 mg) es Fe de depósito, localizado en el sistema retículo endotelial (SRE) y en los hepatocitos, el resto, es decir un 4% (450 mg) corresponde al hierro tisular, formando parte de enzimas, cofactores, Fe mitocondrial y otras hemoproteínas.

El hombre normal pierde fisiológicamente 0.6 a 1 mg de Fe por día, principalmente por vía intestinal (66%), en forma de pequeñas pérdidas de eritrocitos extravasados, en la bilis y exfoliación mucosa y por la piel (33%), en la perspiración, descamación de células epiteliales y pérdida de pelos. En la mujer en edad fértil, las pérdidas se incrementan a 1.2-1.6 mg/día.

El Fe se ahorra muy eficientemente. En condiciones normales ingresa la misma cantidad de Fe que se pierde y el balance se mantiene, este delicado equilibrio se rompe en la carencia o déficit de Fe.

*Depósitos de Fe:* Los sitios más importantes de depósitos de Fe son el hígado y el SRE. Se almacena como **ferritina**. La proteína precursora es la **apoferritina** que tiene un peso molecular de 450.000 daltons y contiene 24 subunidades polipeptídicas derivadas de la expresión de 2 genes diferentes. La apoferritina forma un complejo soluble con 4500 átomos de Fe por molécula. El Fe se combina como un agregado polinuclear de fosfato de óxido férrico hidratado. La ferritina tiene una vida media de unos pocos días por lo que el hierro de los depósitos sufre un continuo proceso de incorporación y liberación para formar nuevas moléculas de ferritina. Reacciones de oxidación y reducción son necesarias para la captación y liberación del hierro de la ferritina. El hierro ferroso se une a la apoferritina, es oxidado y pasa al estado férrico. Inversamente la liberación del Fe de la ferritina implica la reducción al estado ferroso.

La **hemosiderina**, que constituye un tercio de la reserva normal de Fe, es la otra forma de depósito. En este caso el Fe se libera mucho más dificultosamente. La hemosiderina es ferritina en forma de agregados con acúmulos de Fe, formando un complejo insoluble. Posiblemente la hemosiderina se forma por degradación proteolítica de la ferritina en lisosomas secundarios. La determinación de la **ferritina plasmática** es un proceso indicador del estado de los depósitos de Fe en el organismo. De la misma manera la medición de la saturación de la transferrina plasmática y de la misma manera la medición de la protoporfirina de los glóbulos rojos es una indicación del estado de la eritropoyesis sobre todo en la deficiencia de Fe. En el hombre los depósitos de Fe y el balance férrico alcanzan un equilibrio estable

recién después de los 25-30 años, a partir de esta edad y con una dieta normal, los requerimientos de Fe son de 0.9 a 1 mg/día., un cantidad similar se pierde diariamente. En estas condiciones los depósitos cuentan con aproximadamente 100 mg de Fe y la ferritina plasmática alcanza 100 ug/L. Se estima que cada 1 ug/L de ferritina en plasma equivale a 8-10 mg de Fe en los depósitos.

En el hombre en crecimiento y en la adolescencia y en la mujer menstruante, los requerimientos se incrementan a 1.5-1.6 mg/Fe/día, un requerimiento incrementado similar es necesario en un adulto donador de sangre (1 U de 500ml al año). La donación de sangre en esas condiciones provoca una pérdida extraordinaria de Fe y una disminución progresiva de los depósitos, que recién retorna a los valores normales luego de varios años de la suspensión de la donación de sangre. En la mujer el balance de hierro se estabiliza después de la menopausia, los requerimientos disminuyen y los depósitos se normalizan, aunque a un nivel inferior que el hombre. Los depósitos de hierro pueden disminuir rápidamente pero su recuperación es muy lenta si se cuenta únicamente con el Fe de una dieta normal. A fin de ejemplificar este fenómeno se realizaron experimentos en hombres adultos normales, en los cuales se agotaron totalmente los depósitos de Fe por flebotomías repetidas. Después de un año con una alimentación normal, con contenido de Fe normal, los depósitos solo alcanzaron a 200 mg de Fe, es decir que el balance férrico fue positivo en aproximadamente 0.5 mg/día y se estima que el máximo de recuperación diaria no excede 1 mg/día, siempre con una dieta normal. Por supuesto la recuperación de los depósitos es mucho más rápida con la administración terapéutica de Fe, pero aún así, con dosis habituales por vía oral, la recuperación de los depósitos requiere 6 o más meses de tratamiento.

El mismo depósito de Fe actúa como un *primer regulador de la cinética férrica*. Si el depósito de Fe es normal, es decir alcanza a 1000 mg aproximadamente, la absorción férrica se reduce aunque la dieta sea muy rica en Fe. La ferritina plasmática no sufre cambios ni los depósitos se incrementan aunque la situación persista en el tiempo y aún en el caso que se administre Fe en forma terapéutica. Si los depósitos se incrementan obligadamente encima de los niveles

normales, merced a la administración parenteral de 1500 mg de Fe dextran por ejemplo, la absorción se reduce marcadamente y persiste reducida durante mucho tiempo (por lo menos 600 días en dicho experimento).

*El segundo regulador de la cinética férrica es la eritropoyesis.* En casos de anemia por deficiencia de Fe la absorción se incrementa significativamente y persiste aumentada mientras exista anemia. Cuando la anemia se corrige la absorción de Fe se reduce y vuelve a los niveles normales recién cuando los depósitos se normalizan. La hormona eritropoyetina juega un rol trascendente en el incremento de la absorción de Fe. La administración de eritropoyetina a individuos no anémicos con depósitos de Fe normales produce un incremento similar en la absorción férrica.

### **Farmacocinética**

El aporte de hierro se relaciona con la ingesta calórica siendo de unos 7 mg/1000 kcal., en un adulto normal se absorben 5-10% y en un ferropénico aproximadamente un 25%, la mayor absorción ocurre en duodeno y primera porción del yeyuno.

### **Absorción**

La *absorción* depende de la forma que se administre el hierro. El Fe hem (hierro ligado a porfirinas, en carnes principalmente) se absorbe en un 20-40% y el Fe no hem (constituyente de alimentos vegetales) en un 5%. El Fe-no hem se absorbe mejor en forma ferrosa y en presencia de ácido ascórbico y lactoferrina y a pH gástrico ácido. La absorción de hierro se ve disminuida por antiácidos, fosfatos, tanatos, fitatos (de la leche de soja) y la fibra de la dieta.

La absorción del Fe hem es más rápida, sobre todo en presencia de comidas en el aparato digestivo, sin embargo el Fe no hem representa la mayor cantidad del Fe de la dieta. El Fe que llega con los alimentos generalmente se encuentra en estado férrico, trivalente, poco soluble y poco absorbible por su tendencia a formar óxidos, hidróxidos o sales de tamaño molecular elevado con aniones orgánicos o inorgánicos como fosfatos, carbonatos, oxalatos, fitatos y fibras vegetales.

Para absorberse mejor debe reducirse al estado ferroso, bivalente, acción que se ve

facilitada por el ácido ascórbico, ácido gástrico, lactoferrina o alimentos carneos.

En la dieta habitual existen aproximadamente 12 a 20 mg de hierro de los cuales se absorbe aproximadamente el 10%, en un paciente con deficiencia se absorbe aproximadamente un 25%, es decir 3-4 mg, que es el máximo que puede absorber fisiológicamente el ser humano. Si diariamente se pierde más que esa cantidad, se hace negativo el balance férrico y disminuyen los depósitos.

El mecanismo exacto de absorción no está todavía aclarado, pero se sabe que la mucosa intestinal juega un importante papel regulador de la absorción del Fe que está en el intestino. El Fe ferroso es del intestino se une a la transferrina mucosa y se transforma por medio de enzimas oxidasas en férrico y se une a la ferritina de la mucosa intestinal. El Fe es absorbido de acuerdo a las necesidades, es transportado directamente al plasma sanguíneo para su distribución o se combina en la mucosa duodenal o yeyunal con apoferritina y se almacena como ferritina. Si existe un exceso de Fe en el organismo ocurre un "bloqueo" parcial de la absorción de Fe por saturación de apoferritina de la mucosa, de este modo no solo no se absorbe Fe sino que se excreta el Fe al desacamarse las células de la mucosa digestiva. Este bloqueo solo opera con el Fe de las comidas. En casos de intoxicación, las grandes cantidades de Fe superan el bloqueo fisiológico y se absorbe masivamente por difusión pasiva aparentemente.

### **Transporte plasmático del Fe**

El Fe es transportado en sangre por la transferrina, glucoproteína beta 1, de un PM de 76.000 que posee dos sitios de unión para el Fe férrico. Es sintetizada en los hepatocitos y es esencial para una efectiva entrega del Fe a los progenitores eritroides. Normalmente solo el 30-35% de la transferrina se halla saturada con Fe. Su determinación analítica constituye un elemento importante para el conocimiento del estado funcional de Fe. El Fe plasmático total es de 100 a 150 ug/100ml.

Normalmente el SRE es el principal suministrador del Fe a la transferrina y los progenitores eritroides medulares su principal utilizador. Se ha determinado la presencia de

receptores específicos para transferrina en la membrana celular. Una vez unido al receptor, el complejo receptor transferrina-Fe es internalizado por un proceso de endocitosis y el Fe se disocia en los endosomas y el receptor y la apotransferrina retornan a la membrana celular, donde la transferrina es liberada al plasma para iniciar un nuevo ciclo de transporte.

La síntesis de receptores de transferrina y la ferritina intracelular son regulados por la concentración de Fe. Cuando el Fe es abundante la expresión de los receptores de transferrina disminuye y al mismo tiempo se incrementa la síntesis de ferritina intracelular. Inversamente en la deficiencia de Fe, las células aumentan la síntesis de los receptores para transferrina y la captación de Fe y se reduce la concentración de ferritina. El Fe se destina principalmente a la producción de hemoglobina en las células eritroides y se reduce o evita su desvío a los depósitos. Actualmente se han aislado los genes determinantes de los receptores de transferrina y de la ferritina humana y se demostró la acción del Fe para controlar la traducción de los RNAm que codifican a la ferritina y a los receptores de transferrina.

Una característica importante del metabolismo férrico es la *reutilización efectiva* del metal. Como ya se mencionara solo se pierde alrededor de 1 mg de Fe diariamente, el 80% del Fe plasmático se utiliza en la eritropoyesis, los glóbulos rojos tiene una vida de aproximadamente 120 días y luego son catabolizados por el SRE. El Fe de los eritrocitos destruidos vuelve a la circulación y es efectivamente reutilizado. Solamente el Fe de los depósitos o el Fe circulante ligado a la transferrina y no el de las enzimas y cofactores es utilizado en la eritropoyesis. El rol esencial de la transferrina en el metabolismo del Fe resulta claramente evidenciado en la *atransferrinemia congénita*. En esta patología la ausencia de transferrina produce una anemia por deficiencia de Fe caracterizada además por falta de depósitos de Fe en el SR y sobrecarga de Fe en los hepatocitos. Este raro tipo de anemia no se corrige con Fe, sino con la administración de transferrina i.v. . También se han descrito raros casos de anemia por la producción de anticuerpos anti-transferrina y antireceptores de transferrina.

#### **Rol del Fe intracelular**

En el medio intracelular el Fe al estado férrico es liberado de la transferrina y forma complejos uniéndose con proteínas de bajo PM o aminoácidos, nucleótidos, algunos azúcares o grupos sulfhidrilos. La reincorporación del Fe a la circulación requiere una reoxidación. En el proceso intervienen 2 enzimas llamadas ferroxidasas 1 y 2, que contienen cobre. Por eso la deficiencia de cobre produce entre otros efectos, una disminución de Fe plasmático y anemia por deficiencia de Fe.

El **Hem** grupo prostético de muchas proteínas que contienen Fe, se sintetiza en las mitocondrias a partir del Fe ferroso y la protoporfirina IX. El Fe de la ferritina puede ser también utilizado en la síntesis del Hem. La disponibilidad de Fe , regula la síntesis mitocondrial del Hem y de las hemoproteínas. Estas son necesarias para el transporte y depósito de O<sub>2</sub> como en la hemoglobina y mioglobina., el transporte de electrones (citocromos) y numerosas reacciones de oxidación (citocromo-oxidasas, citocromo P450, peroxidasas, catalasas, aldehído oxidasas, etc.)

#### **Excreción de Fe**

Como ya mencionamos, la capacidad del organismo para excretar Fe es muy limitada, la mayor excreción se realiza por descamación de células que contienen Fe en la mucosa digestiva y la epidermis. Una situación especial existe en el embarazo, donde la madre cede al feto y a los tejidos placentarios el Fe necesario para el desarrollo de la gestación. También existe una pérdida importante en la hemorragia del parto y con la leche durante la lactancia. Se estima que el feto necesita 300 mg durante los nueve meses, la placenta, el cordón umbilical 100 mg, con la sangre en el parto se pierden otros 100 mg y durante 6 meses de lactancia otros 100 mg más de Fe, todo suma un total de 600 mg, como un "costo de Fe del embarazo" que requiere un tratamiento específico para no generar una deficiencia férrica.

#### **Contenido de Fe en los alimentos**

Los alimentos con contenido elevado de Fe (5 mg de Fe /100g) son en general los de origen animal, como el hígado, corazón, vísceras, carnes, yema de huevo, ostras. También algunos alimentos vegetales como

las habas, legumbres, frutas secas, germen de trigo y levadura de cerveza. Tienen contenido de Fe moderado (entre 1-5 mg/100g) los pescados, las aves, los vegetales verdes en general y los cereales. Encambio alimentos deficientes en Fe, menos de 1 mg/100mg, son la leche, derivados lácteos y los vegetales no verdes.

### **Fisiopatología de la anemia por carencia de Fe**

La anemia por carencia de Fe tiene numerosas causas etiológicas. Su intensidad es generalmente moderada a leve. Sin embargo existe en el nordeste argentino una etiología que adquiere importancia sanitaria especial por sus consecuencias no solo médico-patológicas sino también por su trascendencia social. Nos referimos a la anemia ferropénica parasitaria, por necatoriasis o anquilostomiasis. Esta parasitosis existe en otros países latinoamericanos (Brasil, Paraguay, Venezuela, Colombia, entre otros) y afecta a gran número de personas. Dada la importancia de esta parasitosis en nuestro país nos referiremos a su fisiopatología, tomandola como un ejemplo comparable e otras etiologías.

Las causas más importantes de anemias por deficiencia de Fe están especificadas en la siguiente tabla:

### **Etiologías de la anemia por deficiencia de Fe**

#### **I. Incremento de la pérdida de Fe**

**a. Hemorragia gastrointestinal:** gastritis hemorrágica (fármacos tipo aspirina), úlcera péptica, neoplasias, malformaciones arterio-venosas.

**b. Necatoriasis o anquilostomiasis**

**c. Hemorragia menstrual incrementada**

**d. Hemorragias urinarias**

**e. Hemólisis intravascular:** Prótesis valvular aórtica, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica autoinmune, sickle cell anemia.

#### **II. Incremento de los requerimientos de Fe**

**a. Rápido crecimiento:** infancia, adolescencia

**b. Embarazo**

**c. Eritropoyesis inefectiva**

### **III. Déficit de la utilización del Fe**

**a. Déficit funcional de la transferrina:**

-atransferrinemia hereditaria

-atransferrinemia adquirida: anticuerpos anti-transferrina, anticuerpos antirreceptor de transferrina.

**b. Déficit de la liberación del Fe de los depósitos del SRE:** Inflamación, deficiencia de cobre.

### **IV. Déficit de la absorción del Fe**

**a. Enfermedades gástricas:** gastritis atrófica, bloqueadores de los receptores H2, gastrectomía.

**b. Enfermedades intestinales:** enfermedad celíaca, sprue, enteritis regional, resección quirúrgica.

**c. Por fármacos:** antiácidos, quelantes o formadores de complejos: colestiramina, tetraciclinas y otros.

**d. Algunas dietas vegetarianas pobres en Fe**

### **FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA POR NECATORIASIS**

El Necator Americano es un helminto de 8-10 mm de largo que posee una cápsula bucal con dientes rudimentarios y láminas cortantes. Las hembras de 15 mm aproximadamente tienen el extremo posterior aguzado; los machos en cambio terminan con el extremo ensanchado por la bolsa copulatriz. El Necator tiene una configuración externa con dos curvaturas (cuerpo arqueado en S itálica) mientras que el Anquilostoma Duodenalis posee una sola curvatura (cuerpo arqueado en C) En nuestro país predomina la infección por Necator Americano.

La localización en el hombre es el intestino delgado principalmente el duodeno.

*Evolución:* a partir del huésped inicial se eliminan los huevos juntamente con las materias fecales, los huevos son de forma elíptica recubiertos por una membrana transparente, conteniendo de 2 a 4 blastómeras. En contacto con la tierra que debe tener una determinada porosidad, grado de humedad y oxigenación, pH adecuado y temperatura entre 25 y 30° C, se forma el embrión que atraviesa la membrana y pasa a la tierra con caracteres de **larva rhabditoides** (no infectante). Luego de la formación de los órganos genitales da origen a la **larva strongiloides** (560 micras de largo aproximadamente) y a la **larva strongiloide enquistada** que ya es infectante. Cuando se pone en contacto con la piel del hombre la atraviesa activamente dejando su vaina, y por la vía hemática venosa llega al corazón derecho y los pulmones. Atravesando los capilares alveolares llega a la luz bronquial y arrastrada por las secreciones bronquiales llega a la tráquea, de allí, la larva pasa al esófago y por éste desciende hasta el estómago y duodeno donde se fija y alcanza el estado adulto. Se estima que el tiempo total que requiere el parásito para llegar al estado adulto, desde que atraviesa la piel es de 30 días. Al atravesar la piel pueden aparecer manifestaciones como prurito, erupciones papulosas y de urticaria. A nivel pulmonar pueden observarse bronquitis y signos irritativos. La necatoriasis es una enfermedad de la pobreza y bajo nivel de vida. El parásito puede atravesar la piel si previamente el huésped infectado ha defecado en el suelo y si el mismo u otro ser humano camina descalzo en ese mismo suelo. Es decir que la falta de un baño adecuado y la carencia de calzados, constituyen causales necesarias para la difusión de la parasitosis.

#### **Acción patógena. Anemia por pérdida de hierro**

En la mucosa intestinal el parásito ejerce acción exfoliativa provocando pequeñas y continuas hemorragias por succión y expulsando pequeñas cantidades de sangre a la luz intestinal. Una parte importante de la sangre pasa al intestino del parásito, siendo luego expulsada por su extremo distal y parte se vierte por los lados de inserción de la cabeza en la mucosa intestinal. Este es el principal mecanismo de la anemia que ocasionan crónicamente. Los glóbulos rojos que caen a la luz intestinal se lisan, 30-

40% del **hem** es reabsorbido recuperándose así parte del hierro perdido. Una parte importante (60-70%) sigue su curso en la luz intestinal y se excreta con las heces. Por este mecanismo y dependiendo del número de parásitos adultos presentes en el duodeno e intestino delgado del paciente, se va produciendo una pérdida crónica de Fe, Tienen menor importancia en la génesis de la anemia, las toxinas hemolíticas que poseen los parásitos adultos. La pérdida de Fe se incrementa en casos de superinfección y reinfección. Roche y colaboradores, en Venezuela, han demostrado que la pérdida de sangre que puede causar cada Anquilostoma o Necator es aproximadamente es de 0,001 a 0,04 ml diarios. Layrisse y col. calcularon la pérdida de sangre en relación al número de huevos del parásito por gramo de materia fecal, determinando que por cada 1000 huevos/por gramo de materia fecal, se pierden diariamente 2,15 ml de sangre. Los mismos investigadores demostraron que en pacientes fuertemente parasitados existe además un exceso de hemólisis que agrava aún más el cuadro de pérdida sanguínea.

Cuando la pérdida excede los 7 a 8 ml de sangre diarios (3000-4000 huevos/gr de materia fecal) que equivalen a 3-4 mg de hierro, la situación del paciente se vuelve crítica, porque con una dieta normal esa será la cantidad máxima de Fe absorbida. En el nordeste argentino pueden encontrarse parasitados con 10.000 a 20.000 huevos /gr de materia fecal con lo que la pérdida sanguínea puede estimarse en 25-45 ml/día. Desarrollándose lentamente la anemia ferropriva que puede ser de gran intensidad.

#### **Secuencia de la anemia por deficiencia de Fe**

La primer etapa en la producción de la anemia comienza con la disminución del Fe de los depósitos, debido a la pérdida permanente. El balance de Fe se hace negativo, pero aún no se observa disminución de los glóbulos rojos. Es decir que mientras la provisión de Fe a la médula ósea sea suficiente, la anemia no se produce. Si el balance se mantiene negativo, los depósitos se van vaciando lentamente y cuando estos se agotan ya no hay suficiente aporte de Fe para una eritropoyesis normal. La ferrerina desciende y la proporción de transferrina saturada con Fe baja, cuando desciende al 15%, se compromete la síntesis de hemoglobina. Al comienzo la anemia es normocí-

tica y normocrómica, pero gradualmente va haciéndose microcítica e hipocrómica, a medida que la pérdida de Fe va intensificándose. La disminución del Fe circulante como hemoglobina se hace cada vez mayor. En la etapa final de la deficiencia de Fe se afecta el Fe tisular y el enzimático.

Tan profunda alteración metabólica y anemia se traduce por una grave afectación funcional de todo el organismo en su esfera psíquica y orgánica, observándose disnea intensa, taquicardia con soplo sistólico funcional, apatía, desgano, glositis, queilosis, fragilidad de mucosas, en especial la esofágica, alteraciones funcionales gástricas, etc.

En conclusión, la anemia por necatoriasis o anquilostomiasis es una anemia por pérdida de sangre y Fe, crónica a nivel intestinal, que trae como consecuencia un vaciamiento progresivo de los depósitos de Fe en la

cual la eritropoyesis está limitada por la deficiencia del aporte de Fe a la médula ósea eritroide. Con esa base fisiopatológica se debe encarar el tratamiento.

En la actualidad el mejor nivel de vida, la difusión del conocimiento fisiopatológico de la parasitosis, la rapidez de las comunicaciones y el inicio del tratamiento adecuado, ha producido una mejoría en la incidencia de la enfermedad y sobre todo en la evolución de la misma, de tal manera que es difícil que se llegue a la severidad de la anemia observada hace algunos años.

En el tratamiento de las anemias ferroprivas el médico debe resolver 3 problemas: 1) Descubrir la causa de la carencia de Fe, 2) eliminar esta causa en lo posible y 3) Corregir el déficit de Fe.

#### Diagnóstico diferencial de la anemia por deficiencia de hierro

	Anemia por deficiencia de Fe			Anemia de enfermedades crónicas
	Con depósitos no vacíos	Anemia de reciente comienzo	Anemia crónica	
Hemoglobina	Normal	↓	↓	↓
Ferri tina en plasma	↓	↓	↓	↑
Ferremia	Normal	↓	↓	↓
Saturación de transferrina	Normal	↓	↓	↓
Protoporfirina del glóbulo rojo	Normal	Normal	↑	Normal o ↑
Depósito de Fe	↓	Ausente	Ausente	Normal
Eritroblastos en médula ósea	Normal	↓	↓	↓
VCM	Normal	Normal	↓	Normal o ↓
HCM	Normal	Normal	↓	Normal o ↓
Respuesta al tratamiento con Fe	+ o -	+	+	-

VCM: Volumen corpuscular medio  
 HCM: Hemoglobina corpuscular media

#### PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS DE LA ANEMIA POR DEFICIT DE Fe

La anemia ferropénica puede alcanzar en algunos casos gran intensidad, con cifras de hemoglobina de 2-3 g/100 ml y hematocritos de 8-10%. Esto ocurre principalmente en la anemia ferropénica de la necatoriasis americana o anquilostomiasis, ya que la progresiva pérdida de Fe, en pequeñas cantidades

diarias y por largos períodos de tiempo, induce el desarrollo de una anemia de muy lenta evolución, con la aparición de cambios adaptativos también progresivos que permiten llegar a las cifras mencionadas. Estas cifras serían imposibles de alcanzar, incompatibles con la vida, si la anemia se desarrollará en forma aguda o subaguda. Las anemias por deficiencia de Fe por otras causas etiológicas son generalmente de moderada

intensidad y no comprometen tan seriamente la vida del paciente.

En todos los casos debe considerarse que la hormona reguladora de la producción de glóbulos rojos, la eritropoyetina (Ep), se incrementa en la circulación en respuesta a la anemia. Las células peritubulares del riñón responsables de la secreción de la Ep, aumentan su producción en forma proporcional a la intensidad de la anemia. Como la síntesis de la hemoglobina se encuentra comprometida por la carencia de Fe, la producción de glóbulos rojos aunque también se

compromete aunque la concentración de Ep plasmática sea elevada, ya que la producción se detiene por carencia de un componente esencial del glóbulo rojo, y no por falta de estímulo proliferativo y diferenciativo de la Ep sobre los progenitores eritroides. Por eso, a medida que la anemia se intensifica, aumenta proporcionalmente la secreción de Ep, que llega a niveles muy altos. Esta situación se especifica en el siguiente cuadro que resume algunos resultados obtenidos anteriormente en nuestro grupo de trabajo, en Corrientes, Argentina:

Diagnóstico	Hb ml g/100	Hematocrito	reticulocitos	Recuento de huevos necator/g/materia fecal	Actividad de Ep U/mg de proteína *
Necatoriasis	2.2	10	2.8	17.000	13.2
Necatoriasis	2.4	12	7.0	19.800	34.3
Necatoriasis	2.6	16	2.1	38.000	16.8
Necatoriasis	3.3	14	2.0	37.200	6.1
Anemia hemolítica	3.1	14	2	----	6.1
Pérdida de sangre	3.7	15	14	----	28
Necatoriasis	3.6	12	3.6	46.200	12.2

\*En condiciones normales no se detecta con este método eritropoyetina en plasma.

La situación creada en el paciente con deficiencia de Fe tiene características únicas, coexiste una anemia de intensidad progresiva (que puede ser de gran severidad en el caso de la necatoriasis) con elevados o muy elevados niveles plasmáticos de Ep. Eso explica la respuesta espectacular que se obtiene habitualmente cuando el paciente anémico ferropénico, se le administra Fe en dosis suficientes. La corrección de la anemia ocurre muy rápidamente, impulsada por el estímulo proliferativo de la Ep unido a la necesaria provisión de Fe. Como ya se mencionara anteriormente, aunque en 30-45 días se alcanzan los niveles normales de hemoglobina y hematocrito., la administración de Fe debe continuar como mínimo 6 meses, a fin de recargar los depósitos férricos del SRE.

La determinación de la ferritina sérica, luego de ese tiempo, indicará o no la necesidad de continuar la administración de Fe. La ferritina plasmática es un fiel indicador del estado de los depósitos de Fe. Una concentración normal de ferritina sérica (100 ug/L) indica que los depósitos son normales y puede suspenderse la terapia férrica.. Valores inferiores a esa cifra indican la necesidad de continuar con la administración terapéutica de Fe.

#### PREPARADOS TERAPÉUTICOS DE HIERRO

-Preparaciones de Fe para administración oral:

El hierro utilizado en terapéutica es en general, componente de sales inorgánicas, compuestos solubles de sales ferrosas para

administración oral. Los más importantes

son los siguientes:

Fármaco	Dosis inicial (anemia ferropénica severa)
Sulfato ferroso (20% de Fe)	300 mg/ 2-3 veces/día
Sulfato ferrosos anhidro (30% de Fe)	200 mg/ 2-3 veces/día
Fumarato ferroso (33% de Fe)	200 mg/ 2-3 veces/día
Gluconato ferroso (12% de Fe)	300 mg/ 2-3 veces/día
Polisacarato ferroso	150 mg/ 2 veces/día
Carbonato ferroso	400 mg/ 2 veces/día

Existen además numerosas formas farmacéuticas de Fe en combinaciones en general, irracionales, ya que combina en una sola forma farmacéutica, Fe y otros metales, vitaminas, cofactores, minerales y otros. La anemia de la deficiencia de Fe, correctamente diagnosticada debe ser tratada exclusivamente con sales ferrosas, que son las más solubles y las de mejor absorción. En general no existen diferencias farmacocinéticas importantes entre las distintas sales ferrosas.

La anemia ferropénica es normocítica y normocrómica, pero cuando los depósitos de Fe se agotan se hace microcítica e hipocrómica.

#### **Acciones farmacológicas y usos terapéuticos**

La cinética férrica sigue los parámetros ya explicados en la sección de metabolismo del Fe. Las sales ferrosas son absorbidas a lo largo del aparato GI, sobre todo en la primera porción del intestino delgado. Los preparados de Fe con cubierta entérica, dificultan la absorción del metal por lo que no son recomendables. De la misma manera la biodisponibilidad de los preparados de liberación prolongada, es limitada y su efectividad es dudosa.

Es aconsejable la administración de las sales ferrosas en ayunas o alejadas de las comidas. Los alimentos reducen la biodisponibilidad de Fe, de tal manera que la absorción puede reducirse a la mitad. Sin embargo los efectos adversos locales, náuseas y dolor epigástrico pueden ser de tal magnitud que para reducirlos se hace necesario administrar el Fe después de las comidas, ajustando las dosis.

La absorción del Fe también se reduce, como vimos, si se lo administra con antiácidos, productos lácteos, agentes alcalinizantes, fosfatos, fitatos y se incrementa hasta

un 30% si se lo administra con 200 mg o más de ácido ascórbico. En este último caso el marcado incremento de los efectos adversos, sobre todo locales, prácticamente hacen desaconsejable la combinación.

En realidad no es necesario estimular la absorción del Fe ya que la fracción absorbida con las dosis especificadas cubre habitualmente todas las necesidades metabólicas y de síntesis del hem. Como vimos, la reposición de los depósitos es lenta, puede llevar meses, pero no depende de una mayor absorción, que se alcanza sobradamente con las dosis terapéuticas recomendadas.

Las dosis recomendadas en el cuadro de preparados de Fe son las iniciales, de ataque, de una severa anemia por deficiencia de Fe. Las dosis de mantenimiento pueden ser reducidas a 2-3 mg de Fe/kg de peso, es decir 200 mg de Fe aproximadamente/día.

El Fe absorbido en el intestino delgado pasa a la sangre y se liga inmediatamente a su transportador, la transferrina, que transporta el Fe hasta la médula ósea donde es incorporado a los progenitores celulares de la línea eritroide. En casos de anemia ferropénica este proceso es realizado con rapidez y eficacia. La proliferación y diferenciación de los progenitores más maduros de la línea roja, es especialmente estimulada por los niveles elevados de Ep circulantes y como resultado, los glóbulos rojos de neoformación pasan en cantidades abundantes a la circulación. El acelerado proceso eritropoyético produce también un incremento de los reticulocitos en sangre periférica, que es máximo entre los 5 y 10 días de iniciado el tratamiento, pudiendo alcanzar porcentajes de 5-8% en ese tiempo.

Al mismo tiempo se incrementa el número de glóbulos rojos circulante, la hemoglobina y el hematocrito. Se produce habitualmente una rápida mejoría sintomática, desapare-

ciendo la palidez, la disnea, la astenia, inapetencia y poco a poco se reduce la frecuencia cardíaca y tiende a desaparecer el soplo sistólico funcional que acompaña frecuentemente al estado anémico. La normalización del cuadro hematológico y la mejoría clínica se logran rápidamente (20-30 días de tratamiento) pero la reposición total de los depósitos de Fe lleva un tiempo mucho mayor (4-6 meses). La normalidad hematológica solo se alcanza cuando los depósitos de Fe llegan a las cifras normales, lo que puede monitorearse con la determinación de la ferritina plasmática, recordando que 100 ug/L de ferritina corresponden a 1000 mg de Fe en los depósitos, cifras estas normales. Cuando se aproximan a estas cifras el tratamiento con Fe debe suspenderse ya que la continuación puede significar sobredosificación y eventual intoxicación con Fe.

**Uso preventivo del Fe**

La profilaxis de la pérdida de Fe en la mujer embarazada o en la deficiencia férrica leve puede ser manejada terapéuticamente con dosis relativamente pequeñas de Fe. El requerimiento diario en los últimos 6 meses de gestación, se eleva a 36 mg. Este requerimiento puede cubrirse fácilmente con la administración de 30 mg de sulfato ferroso en ayunas.

Otro uso profiláctico del Fe puede darse en niños durante el primer año, niños nacidos a término y con peso normal, poseen depósitos de Fe que cubren sus necesidades fácilmente durante 3 meses. Si la alimentación es exclusivamente de leche materna, puede ser necesaria la suplementación de Fe oral después de los 3 meses hasta el primer año. En niños con bajo peso al nacer (menos de 2,5 kg) la suplementación férrica puede iniciarse a los 2 meses.

-Preparados de Fe parenterales:  
Fe sorbitol o Fe sorbitex (Yectafer) v.i.m.  
Fe dextrán v.i.m. o v.i.v.

Existen muy pocas indicaciones para el uso de Fe parenteral. La respuesta en la deficiencia de Fe es similar a la que se obtiene utilizando la vía oral, pero es más peligrosa por sus efectos adversos. Por ejemplo, puede producirse una **hemosiderosis iatrogénica** ya que al no existir un control de la absorción, el Fe en exceso tiende a depositarse como hemosiderina.

La vía parenteral está indicada solamente cuando existen enfermedades que dificultan la absorción como el sprue, diversos síndromes de malabsorción o en casos de pacientes sometidos a alimentación parenteral o cuando existe una severa intolerancia gástrica o digestiva del Fe. También en casos especiales como en pacientes psiquiátricos inhábiles para la medicación oral.

El Fe sorbitol se absorbe rápidamente por v.i.m., siguiendo el drenaje linfático. Un alto porcentaje (aproximadamente el 40%) de lo que pasa a la sangre se elimina inalterado por vía renal. El Fe dextrán puede administrarse también por v.i.v. Dosis elevadas de Fe dextrán por vía i.v. (500 mg o más) producen incremento constante de los depósitos de Fe en el SRE de 10 a 20 mg/hora. Se evita por esta vía un depósito de Fe en el sitio de la inyección como ocurre en la vía i.m. y puede persistir por varias semanas. La administración de Fe parenteral, sobre todo si se usa la v.i.v. puede producir importante efectos adversos, lo más importante es la reacción anafiláctica generalizada, dolor en el sitio de la inyección, cefaleas, hipotensión, mareos, reacciones alérgicas varias, urticaria y episodios tromboembólicos. Algunos de estos efectos son graves ya que ocurren al circular libremente el Fe en la sangre, al superar la capacidad de saturación de la transferrina.

En resumen:

1. Las preparaciones de Fe deben ser exclusivamente utilizadas para la prevención o el tratamiento de la anemia de la deficiencia de Fe
2. La administración por vía oral es de elección para la terapéutica con sales de Fe.
3. Las sales ferrosas son las de elección.
4. La administración de Fe con otros minerales y otras vitaminas no ha demostrado ser superior a la administración de Fe solo.
5. Aunque la respuesta clínica a la terapia férrica se obtiene rápidamente (1-2 meses) la duración del tratamiento debe ser más prolongada (4-6 meses) a fin de reponer

los depósitos de Fe.

6. La administración de Fe por vía parenteral tiene indicaciones excepcionales y puede producir graves efectos adversos.

## INTOXICACIÓN

Los preparados ferrosos pueden producir reacciones adversas de acuerdo a la vía utilizada para su administración. El uso de las sales ferrosas por vía oral puede provocar en un 25% manifestaciones de intolerancia gástrica que se traducen por molestias epigástricas, náuseas, cólicos, pirosis y diarrea (más frecuentemente) o constipación. Estos trastornos son en gran medida superados fraccionando la dosis y administrando la sal ferrosa después de las comidas.

Los efectos secundarios de la terapéutica parenteral pueden ser locales o generales. Los **locales** consisten en flebitis y trombosis (raros) cuando se usa la vía i.v., e infecciones dolorosas en casos de inyección paravenosa, el uso de la vía i.m. puede provocar inflamaciones dolorosas de los ganglios inguinales así como manchas en la piel.

Como efectos secundarios **generales** se han observado dolores en la región precordial o en las regiones lumbares, taquicardia, enrojecimiento de la cara, sudoración profusa, fiebre, disnea y cefaleas.

La **intoxicación aguda** se observa especialmente en niños por ingestión accidental de dosis masivas de Fe, 3 g de sulfato ferroso son generalmente letales para un niño y 18 g son letales para un adulto.

Los efectos clínicos por ingestión de dosis tóxicas de Fe se han dividido en 4 etapas:

**Etapa I:** Comienza con dolor abdominal, náuseas y vómitos, a los 30-60 minutos, las tabletas de Fe parcialmente disueltas pueden ser vomitadas con contenido gástrico de color pardo o sanguinolento. Aparece irritabilidad, palidez, somnolencia y frecuentemente diarrea sanguinolenta o negra. Los síntomas de acidosis y colapso vascular pueden hacerse prominentes y aproximadamente en un 20% de los casos sobreviene coma y muerte en 4-6 horas.

**Etapa II:** Consiste en un período de mejoría con atenuación de los síntomas iniciales,

haciéndose en forma espontánea o en respuesta al tratamiento. Esta etapa que dura 8-16 horas puede anunciar el comienzo de una mejoría progresiva, aunque a menudo esta atenuación de síntomas se ve interrumpida por la siguiente etapa.

**Etapa III:** Colapso vascular progresivo, convulsiones y alta mortalidad al cabo de 24 horas de la ingestión del Fe.

**Etapa IV:** es la etapa de las complicaciones postintoxicación, caracterizada por obstrucciones intestinales, debido a cicatrices en el estómago o intestino delgado, puede aparecer semanas o meses después de la intoxicación.

El tratamiento de la intoxicación aguda consiste en:

1) Vaciamiento del estómago realizando lavajes gástricos con un líquido alcalino (bicarbonato de sodio), agregando al mismo un quelato fijador del Fe como la deferoxamina (5-10 mg en 100 ml de solución fisiológica), de esta manera el Fe residual se hace poco absorbible. El lavaje gástrico es peligroso luego de la primer hora, por la necrosis gástrica y la posibilidad de perforación.

2) Después del lavado gástrico aplicar una enema para remover el Fe del intestino inferior.

3) Tratar la acidosis y el colapso vascular.

4) Secuestrar el Fe plasmático administrando deferoxamina por vía i.m. (0,5 a 1 g cada 4, 8 o 12 horas) o si el paciente está en shock por vía i.v. (15 mg/kg) en goteo e.v. cada 24 horas, durante 3 días.

5) Tratamiento sintomático y mantenimiento de las condiciones fisiológicas. En caso de pacientes en coma aplicar las medidas inespecíficas, de gran valor terapéutico (mantenimiento de las vías aéreas libres, presión arterial, corrección de la acidosis, diuresis, etc) necesarias en estados comatosos de cualquier etiología.

### ANTAGONISTAS DEL HIERRO: Deferoxamina

La deferoxamina es un agente quelante específico para el hierro, utilizado en casos

de intoxicación aguda o en pacientes que sufren sobrecarga del mismo (hemocromatosis).

La deferoxamina denominada también **desferrioxamina-B o EDDHA** (ácido etilendiamino di- orto- hidroxifenilacético) conocida comercialmente con el nombre de Desferal, se obtiene de la ferrioxamina B, compuesto férrico extraído de diversos actinomicetos, que por tratamiento químico pierde el Fe.

Es un compuesto químico polímero derivado del ácido hidroxámico. Se usa en forma de sal como **mesilato de deferoxamina**, muy soluble en agua.

**Acción farmacológica:** Su acción fundamental es la de formar quelatos (compuestos formados por un metal y dadores de electrones llamados ligandos que toman una estructura cíclica) con el Fe, haciéndolo únicamente cuando este se encuentra en estado férrico ( $Fe^{+++}$ ). El quelato formado recibe el nombre de **ferrioxamina**. De esta manera es capaz de captar Fe que se encuentra formando parte de ferritina y la hemosiderina, como así también aunque en menor extensión del hierro unido a la transferrina. El hierro de los citocromos y la hemoglobina no es captado debido a que se encuentra en estado ferroso ( $Fe^{++}$ ). Como la ferrioxamina es de bajo peso molecular se excreta fácil y rápido por vía renal.

La administración de deferoxamina e.v. es capaz de provocar liberación de histamina y en consecuencia puede producir hipotensión arterial que generalmente es transitoria y leve.

**Farmacocinética:** La deferoxamina se absorbe bien luego de administración parenteral, solo se absorbe 15% por vía oral. La droga se distribuye en todo el organismo, se metaboliza parcialmente por enzimas plasmáticas y se elimina en un 90% a las 24 horas. Debido a la presencia de ferrioxamina la orina toma un color rosa salmón.

**Intoxicación:** Es una sustancia poco tóxica que puede provocar hipotensión arterial y rash cutáneo por administración e.v. rápida e irritación del trato digestivo luego de una dosis alta por vía oral. Se ha reportado un caso de cataratas que podría tener significancia clínica importante porque ya fue observado en perros.

## Referencias bibliográficas

- 1- Human Pharmacology - Wingard, pag. 857-865, 1ra. edición 1990
- 2- Iron deficiency and megaloblastic anemias. L.R. Soloman. En: Handbook of Experimental Pharmacology of Blood Forming organs. De. S.W.Fischer, vol 101, pag 137-222, 1992.
- 3- Farmacología de los estados anémicos J.López y P. Lorenzo, en Farmacología de Velazquez, 16 edición, pag 667-686, 1992.
- 4- Agentes hematopoyéticos: Factores de crecimiento, minerales y vitaminas. R.S. Hillman. En: Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la Terapéutica, pag. 1239-1272, 8a. edición 1991.
- 5- Roche M. and Layrisse, The nature and causes of Hookworm anemia, Teha american Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol 15, Nro.6, part 2, 1966.
- 6- Finch, C. Regulators of Iron Balance in Humans. Blood, Vol 84, Nro 6 (september 15) 1994, pp 1697-1702.
- 7- Britenham G., et al, Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with talassemia major. The N.Engl. J. of Med. Vol. 331 Nro.9, set. 1994.
- 8- Taetle R. The Role Of Transferrin Receptors In Hematopoietic Cell Growth, Exp. Hematol. 18: 360-365, 1990.
- 9- Oski, Frank, Iron Deficiency In Infancy And Childhood. The N.Engl. J. of Med. Vol. 329 Nro.3, july 15. 1993.
- 10- Iron preparations. AHFS, Drug Information, pp 868-874, 1994.
- 11- Gutnisky A. , Malgor, L. Lou Nohr, M; and Van Dyke D. Colection of erythropoietin from urine of patients with anemia secondary to hookworm. Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 149, pp 564-568, march, 1968.

## ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

### ANEMIAS POR DEFICIENCIA DE VITAMINA B<sub>12</sub> y ÁCIDO FÓLICO:

Malgor-Valsecia

Las anemias megaloblásticas son relativamente poco comunes y generalmente se deben a deficiencia de folato (ácido fólico o pteroilglutámico) o vitamina B<sub>12</sub>, son anemias macrocíticas e hiperocrómicas. Esto significa que en términos clínicos se debe esperar la corrección de la anemia y el restablecimiento del tipo morfológico normal de la médula ósea con el suministro del nutriente faltante.

Las causas de **deficiencia de folato** incluyen: 1-Dieta inadecuada; 2-Malabsorción (la cual puede ser congénita o adquirida, por ejemplo; enteropatía inducida por gluten, esprúe, insuficiencia pancreática, síndrome del intestino corto); 3-Inhibición de la absorción del folato dietario inducida por drogas (fenitoína, fenobarbital); 4-Utilización incrementada del folato (crecimiento, velocidad metabólica incrementada, por ejemplo fiebre, tirotoxicosis, enfermedad maligna, anemias hemolíticas), y 5-Inhibición del metabolismo del folato por drogas (metotrexato, pirimetamina, trimetoprima).

Las causas de la **deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>** incluyen: 1-Insuficiencia dietaria (rara); 2-Ausencia o anomalía de factor gástrico intrínseco; 3-Absorción anormal del factor complejo intrínseco de vitamina B<sub>12</sub> como resultado de una cirugía previa del intestino delgado o carencia de receptores intestinales (rara), y; 4-Anomalías de la proteína de transporte de B<sub>12</sub> heredadas.

Se han comunicado causas metabólicas de anemia macrocítica más raras (deficiencia de tiamina) en los hijos de matrimonios consanguíneos que presentaban anomalías neurológicas. La anemia respondió a 25mg diarios de tiamina.

El metabolismo del ácido fólico y de la vitamina B<sub>12</sub> está interrelacionado, y esto se

debe considerar cuando se instituye la terapia. Las grandes dosis de vitamina B<sub>12</sub> pueden corregir los problemas hematológicos que se deban a deficiencia de folato. Así como las grandes dosis de folato pueden corregir los disturbios hematológicos que se deban a carencia de vitamina B<sub>12</sub>. El folato, sin embargo, no corrige el problema neurológico asociado a deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, y no se deben administrar grandes dosis de folato hasta que se haya excluido deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

#### Tratamiento

#### DEFICIENCIA DE ACIDO FOLICO

El tratamiento de los pacientes con deficiencia de folato involucra: 1-Corrección de la deficiencia de folato; 2-Mejora de la enfermedad preexistente de ser posible; 3-Mejora de la dieta incrementando la ingestión de folato, y 4-Evaluaciones de seguimiento a intervalos para monitorear el estado clínico del paciente.

La dosis diaria permitida más recientemente recomendada de ácido fólico para hombres y mujeres entre 25 y 50 años es de 200 y 180 ug/día respectivamente. Para infantes desde el nacimiento hasta el año es de 3,6 ug/kg/día. Durante el embarazo es de 400 ug/día. Para mujeres que amamantan es de 280 ug/día los primeros 6 meses, y 260 ug/día los segundos 6 meses.

Las fuentes ricas en folato incluyen: hígado, riñón, salvado, espinaca, espárrago, arvejas, lentejas, y chauchas. Los vegetales de hoja verde, la mayoría de los granos enteros, la carne de vaca, almendras y maní, choclo, papas, remolacha, y brócoli contienen buenas cantidades de ácido fólico.

En los casos en que se presenta deficiencia de folato, se debe instituir un seguimiento terapéutico con 50-100 ug de folato por día oralmente. Esta dosis produce una rápida reticulocitosis en los casos de deficiencia de folato pero no tiene efectos en los pacientes con deficiencia de vitamina B12.

Existe buena respuesta en la mayoría de los pacientes con 100-200 ug de ácido fólico por día, sin embargo es usual tratar a los pacientes deficientes con 0,5-1mg diarios oralmente.

Las preparaciones comercialmente disponibles incluyen:

Ampollas de ácido fólico de 15 mg en 5 ml (Ac. Fólico FADA)  
Comprimidos ranurados de 1 mg de ácido fólico (Acifol)

Reducir el contenido de folato no reduce el costo significativamente, y debido a que el ácido pteroilmonoglutámico no produce efectos colaterales salvo en pacientes con deficiencia de vitamina B12, hay pocas razones para reducir la dosis. Es más, una dosis oral menor puede no siempre ser efectiva en pacientes con malabsorción del folato. En la mayoría de los pacientes, 5 mg diarios de ácido fólico administrados oralmente durante 7-14 días induce a una máxima respuesta hematológica y aún en casos de malabsorción severa se absorbe suficiente folato de esta dosis como para llenar los depósitos. Antes de administrar el ácido fólico (en estas grandes dosis), siempre es necesario asegurarse que no hay deficiencia de vitamina B12.

### **Respuesta al Tratamiento**

La respuesta clínica y hematológica al ácido fólico es rápida. En 1 ó 2 días el apetito del paciente mejora (a menudo se toma voraz) y vuelve la sensación de bienestar, con un incremento de la energía y del interés por el entorno. Hay una caída en el hierro sérico (a menudo a bajos niveles) en 24-48h y una elevación de la reticulocitosis en 2-4 días el cual alcanza el pico a los 4-7 días; los niveles de hemoglobina retornan a la normalidad en 26 semanas. Los leucocitos y las plaquetas se incrementan con la reticulocitosis, y los cambios megaloblásticos en la médula ósea disminuyen dentro de las 24-48h. Sin

embargo, pueden estar presentes durante varios días los grandes mielocitos, metamielocitos, y formaciones en banda.

### **Duración de la Terapia**

La duración de la terapia depende de la patología preexistente, pero usualmente el ácido fólico se administra durante varios meses hasta que se haya formado una nueva población de células rojas. A menudo es posible corregir la causa de la deficiencia y prevenir su recurrencia (por ejemplo mejorando la dieta, suministrando una dieta libre de gluten para tratar la enfermedad celíaca, o tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como tuberculosis o enfermedad de Crohn). En estos casos no hay necesidad de continuar con el ácido fólico durante toda la vida. En otras situaciones, sin embargo, es recomendable administrar ácido fólico continuamente para prevenir la recurrencia de la deficiencia (por ejemplo, anemia hemolítica crónica tal como talasemia), o en pacientes con malabsorción que no responden a una dieta libre de gluten.

La anemia megaloblástica a menudo se desarrolla en pacientes que reciben drogas que son antagonistas del ácido fólico (metotrexato, primetamina, trimetoprima, sulfasalazina).

Estas drogas inhiben la enzima que reduce al dihidrofolato a tetrahidrofolato. En algunos casos la deficiencia de folato puede ser severa, especialmente en pacientes con alcalinamientos de folato deplecionados. En estos casos, los antagonistas deben acompañarse con ácido fólico, una tableta de 5mg diario.

En los casos de deficiencia funcional de folato o de cobalamina, tal como un error en el metabolismo o el transporte, solo pueden ser útiles dosis masivas de vitamina. El diagnóstico solo se realiza con tests bioquímicos apropiados, a menudo sobre cultivos de fibroblastos obtenidos por biopsia de piel. Los errores de nacimiento son raros, y los pacientes a menudo presentan deficiencia mental, aminoacidemia, y fallas en el crecimiento más que presentar simples casos de anemia.

### **Deficiencia de Vitamina B12**

En condiciones en las cuales el paciente está en riesgo de deficiencia de vitamina B12 (gastrectomía total o resección ileal), se debe prescribir una administración profiláctica de vitamina B12.

Los pacientes sospechados de deficiencia de vitamina B12 son sometidos a un seguimiento terapéutico con 25-100 ug de vitamina B12. Esta dosis corrige el problema hematológico causado por la deficiencia, pero no corrige a los pacientes deficientes en folato. La respuesta de los reticulocitos a esta terapia es similar a la notada en la deficiencia de folato.

Las dosis óptimas para niños no están bien definidas como las de los adultos. Cuando el diagnóstico se establece firmemente, se pueden usar dosis de 25-100ug/d para la terapia inicial. Alternativamente, en vista de la habilidad del cuerpo para almacenar vitamina B12 por largos periodos, se puede empezar la terapia de mantenimiento con inyecciones intramusculares mensuales de dosis de entre 200-1000ug. La mayoría de los pacientes con deficiencia de vitamina B12 requieren maniobras terapéuticas que superen completamente el paso defectuoso y este es el medio principal por el cual se manejan a estos pacientes.

Los pacientes con deficiencia completa de transcobalamina II responden solamente a grandes cantidades de B12 (1mg intramuscular dos ó tres veces por semana). El mecanismo exacto para esta respuesta aún debe ser definido.

Los pacientes con aciduria metilmalónica con defectos en la síntesis de coenzimas de vitamina B12 es probable que se beneficien con dosis masivas de vitamina B12 (1-2mg de vitamina B12 diariamente por vía parenteral). Sin embargo, no todos los pacientes de este grupo se benefician con la vitamina B12.

En anemia megaloblástica que responde, la reticulocitosis se comienza a incrementar al tercer o cuarto día, se eleva a un máximo al sexto u octavo día, y cae gradualmente a la normalidad alrededor del vigésimo día. La altura del recuento de reticulocitos es inversamente proporcional al grado de anemia. El comienzo de la reversión de la médula ósea de megaloblástica a normoblástica es obvio

dentro de las 6h y ya es completamente normoblástica a las 72h.

Las respuestas hematológicas rápidas también se obtienen con el uso oral de ácido fólico. Este, sin embargo, está contraindicado ya que no tiene efectos sobre las manifestaciones neurológicas y ha demostrado precipitar o acelerar su desarrollo. Es más, la anemia megaloblástica nunca debe tratarse antes de que un ensayo de ácido fólico o vitamina B12 haya determinado la causa precisa de manera tal que se pueda administrar el tratamiento correcto. Se requiere hierro ocasionalmente cuando se estuvo consumiendo una dieta general inadecuada que haya sido deficiente en este mineral.

## FARMACOLOGÍA DEL ACIDO FÓLICO

El ácido fólico es una vitamina esencial. Para estados de deficiencia pueden darse en adultos y chicos una dosis de 1 mg/den una sola dosis ya sea parenteralmente u oralmente; las dosis de mantenimiento van desde 0.05 mg/d en chicos a 0.4 mg/d en mujeres embarazadas.

### Mecanismo de acción

El fosfato de piridoxal es requerido como un cofactor. El producto resultante es 5,10-metilene-tetrahidrofolato, es una coenzima esencial en la síntesis de timidilato. En esta reacción un grupo metilo es donado al ácido desoxiúrico para formar ácido timidílico. Este es un paso limitante para la síntesis del DNA. Los cambios megaloblásticos producidos por deficiencia de folatos son secundarios a la falla en la síntesis de timidilato (Myers, 1976).

El tetrahidrofolato actúa como un aceptor de un grupo formimino desde la histidina para formar ácido tetrahidrofólico formimino y ácido glutámico (Gilman et al, 1980). Dos pasos en la síntesis de purina nucleótidos requiere derivados de ácido fólico. Estos derivados, 5,10-metilenil-tetrahidrofolato y 10-formil-tetrahidrofolato, donan átomos de carbono al anillo de purina en crecimiento (Gilman et al, 1985). La utilización o generación de formato es ayudada por tetrahidrofolato y 10-formiltetrahidrofolato. El metil-tetrahidrofolato es un dador de metilos en la conversión de homocisteína a metionina.

Esta reacción requiere vitamina B12 como cofactor (Gilman et al, 1985).

### **Farmacocinética**

Después de la administración oral se absorbe el ácido fólico en la porción proximal del intestino delgado, se metaboliza en el hígado y da un metabolito activo (5-metil-tetrahidrofolato), se excreta en una 30% sin cambios en la orina.

Los derivados de folatos tienen alta afinidad por proteínas plasmáticas sobre todo los derivados no-metilados (Gilman et al, 1985). Una vez absorbidos los folatos y sus derivados son rápidamente distribuidos en todos los tejidos corporales. El hígado almacena cerca de la mitad de los folatos de todo el cuerpo. La concentración normal de folato en los eritrocitos es de 0.175 to 0.316 mcg/mL.

**Aplicaciones clínicas:** El ácido fólico es una vitamina esencial para ser utilizada en los estados de deficiencia. Los pacientes más susceptibles a deficiencia de folato son aquellos que reciben anticonvulsivantes o anticonceptivos orales y embarazadas.

La dosis usual por vía intramuscular, intravenosa, oral o subcutánea de ácido fólico para la deficiencia es de 1 miligramo/día hasta la resolución de los síntomas clínicos de deficiencia y los índices normales sanguíneos. La dieta en folatos recomendada para varones de 15 años y mayores es de 0.2 miligramos/día y para mujeres de 0.18 miligramos/día. Las mujeres embarazadas requieren 0.4 miligramos/día de ácido fólico. Las mujeres que amamantan requieren 0.28 miligramos/día los primeros 6 meses y los segundos 6 meses 0.26 miligramos /día de ácido fólico. En la presencia de alcoholismo, anemia hemolítica, terapia anticonvulsivante, fumadores, embarazo, adolescentes o condiciones socioeconómicas pueden ser necesarias altas dosis de ácido fólico (Bailey, 1992).

La dosis usual en pediatría es de 1 mg/d hasta la resolución de los índices. La dieta de folatos recomendada es de 0.025 a 0.035 mg/d para infantes y 0.075 mg/d para chicos menores de 6 años, chicos de 7-14 años podrían recibir 0.1 to 0.15mg/d (Bailey, 1992). Los neonatos pretérmino 100 microgramos diarios (Batagol, 1993).

### **Ajuste de la dosis durante la diálisis**

Skoutakis et al (1975) habina reportado previamente que los paciente requieren 1 mg de ácido fólico post- dialisis para mantener adecuados niveles séricos de folatos. En 2 estudios se ha demostrado que la cantidad de ácido fólico que se pierde durante la diálisis es suavemente mayor o similar a la pérdida urinaria. Además en uno de estos estudios se demostró que las concentraciones de folatos en las células sanguíneas rojas mantuvieron (515 mg/l), un adecuado almacenamiento de folatos (Cunningham et al, 1981; Sharman et al, 1982). Estos datos indican que los pacientes con hemodialisis no requieren suplementos de ácido fólico. El ácido fólico no es una terapia apropiada para la anemia perniciosa y megaloblastica causada por deficiencia de vitamina B12.

**Efectos adversos:** alteraciones de los patrones de sueño, sueños vívidos, irritabilidad, excitabilidad, reacciones psicóticas, convulsiones, la discontinuación de la droga produce una rápida mejoría generalmente, aunque a veces son necesarias 3 semanas para un completo restablecimiento.

La exacerbación de comportamiento psicótico se asoció con suplementos de ácido fólico. Dos pacientes esquizofrénicos que recibieron ácido fólico por deficiencia (3 mg/d and 1 mg/d), presentaron irritabilidad y agresividad exageradas. Los síntomas se resolvieron con la discontinuación del ácido fólico. (Prakash & Petrie, 1982).

Se han reportado náuseas, distensión abdominal, sabor amargo, urticaria, eritema, prurito, y reacciones alérgicas (Mathur, 1966; Woodliff & Davis, 1966).

Se ha comunicado un caso de un paciente que presentó reacción anafilactoide después de una inyección de ácido fólico. El tratamiento con epinefrina y difenhidramina resolvió esta reacción.

El ácido fólico ha sido implicado en la depleción de Zn. Voluntarios sanos que recibieron 400 a 500 mcg/kg/d de ácido fólico demostraron niveles plasmáticos disminuidos de Zn, el ácido fólico interfiere con la absorción de Zn. (Kakar & Henderson, 1985).

### **Interacciones:**

La administración conjunta de colestiramina y ácido fólico puede causar una absorción

retardada de ácido fólico por lo que se recomienda administrar el ácido fólico una hora antes de colestiramina o 4 a 6 horas después. Los datos in vitro demuestran que el colestipol puede unirse al complejo cianocobalamina/ factor intrínseco, ácido fólico, citrato de hierro. La administración conjunta puede disminuir la biodisponibilidad de las preparaciones de vitaminas o minerales (Leonard et al, 1979).

El ácido fólico parece tener un rol en la absorción intestinal de vitamina B12 (cianocobalamina), y la deficiencia de ácido fólico dificulta la absorción de cianocobalamina (Scott et al, 1968).

Las enzimas pancreáticas pueden interferir con la absorción de folatos (Russell et al, 1980). Los pacientes que toman pancreatina pueden necesitar suplementos de folatos. Los extractos pancreáticos pueden inhibir la absorción de folatos.

La administración conjunta de ácido fólico y fenitoína ha producido un aumento de frecuencia de convulsiones en algunos pacientes (Berg et al, 1983a; Baylis et al, 1971). Los pacientes que reciben fenitoína suelen tener niveles subnormales de folatos aunque la progresión a una anemia megaloblástica ocurre en menos de 21% de los pacientes (Flexner & Hartmann, 1960; Rivey et al, 1984; MacCosbe & Toomey, 1993). Los folatos pueden disminuir la efectividad de fenitoína por un probable incremento del metabolismo de la fenitoína. Aunque la macrocitosis es común (Reynolds et al, 1966; Klipstein, 1964; Ibbotson et al, 1967; Rivey et al, 1984). Se ha identificado una reducida concentración de folatos en las células rojas (RBCs) y en líquido cefalorraquídeo (CSF) en pacientes que reciben crónicamente fenitoína (Dahike & Mertens-Roesler, 1967; Preece et al, 1971; Wells & Casey, 1967; Reynolds et al, 1969; Reizenstein & Lund, 1973).

## **FARMACOLOGÍA DE LA CIANOCOBALAMINA O VITAMINA B12**

La cianocobalamina es una forma de vitamina B12 usada en la prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina B12.

Las inyecciones subcutáneas o i.m. profundas de cianocobalamina son recomendadas para el tratamiento inicial de la deficiencia

de vitamina B12; la dosis usual en el tratamiento de la anemia perniciosa o malabsorción de vitamina B12 es de 100 mcg diarios por 5 a 10 días, siguiendo por 100 a 200 mcg por mes hasta una completa remisión, luego la dosis de mantenimiento de 100 microgramos por mes. En forma alternativa las dosis de 1000 mcg diarios pueden ser usadas para el mantenimiento de estos pacientes, la deficiencia dietaria de vitamina B12 es rara, aunque el suplemento oral de 6 mcg diarios es apropiado en vegetarianos.

**Farmacocinética:** La inyección i.m. o s.c. de cianocobalamina, los niveles picos son observados a las 0.5 - 2 horas; los niveles plasmáticos de vitamina B12 pueden ser mantenidos con dosis i.m. de 100 mcg cada 2 a 4 semanas. La absorción oral de vitamina B12 requiere la presencia de factor gástrico intrínseco, el cual está ausente en anemia perniciosa; aunque, pequeñas cantidades son absorbidas por difusión simple, y altas dosis orales (1000 mcg/d) han mantenido niveles normales de vitamina B12 en anemia perniciosa. La vitamina B12 se enlaza en plasma a la transcobalamina II y este complejo es transportado a los tejidos (primariamente en el hígado); la mayoría de las dosis parenterales son eliminadas sin cambios en la orina. Pequeñas cantidades de vitamina B12 son excretadas en la bilis, con recirculación eritropoyética concomitante. La vitamina B12 unida a la transcobalamina II es rápidamente aclarada del plasma y transportada a los tejidos (hígado, médula ósea, riñón) (Sullivan, 1970; Gilman et al, 1990). Se observa una distribución preferencia; en las células del parénquima hepático y el hígado sirve como un sitio de depósito. Más del 90% se deposita en el hígado (1 to 10 mg), donde la vitamina es almacenada como una coenzima con una tasa de recambio de 0.5 a 8 microgramos diarios. Luego de una dosis de 100 ug y 1000 ug por vía parenteral de cianocobalamina la retención corporal total es de 55% y 15% respectivamente. El remanente de estas dosis es excretado sin cambios en la orina. La retención de hidroxocobalamina ha sido mayor que la de cianocobalamina en algunos reportes (Anon, 1984).

**Efectos adversos:** Los efectos adversos de la cianocobalamina incluyen diarrea, urticaria, rash, dolor en el sitio de la inyección, y reacciones anafilácticas; puede ocurrir hipokalemia durante el tratamiento inicial de

severa anemia megaloblastica. Hipersensibilidad cruzada de cianocobalamina y la hidroxocobalamina ha sido reportada; no se ha observado significativa toxicidad con altas dosis orales en anemia perniciosa.

La cianocobalamina es la vitamina B12 de elección para el tratamiento de la anemia perniciosa y otros estados de deficiencia de vitamina B12.

La dosis de vitamina B12 es de 2 microgramos por día en adultos. Durante el embarazo y la lactancia, se necesitan 2.2 microgramos/día y 2.6 microgramos/día, respectivamente (USPDI, 1993). El mínimo requerimiento diario de vitamina B12 es de aproximadamente 1 microgramo (Gilman et al, 1990).

Una adecuada dieta provee cantidades adecuadas de vitamina B12 para la mayoría de los individuos y es rara la deficiencia dietaria de vitamina B12. La administración profiláctica de vitamina B12 sola o en suplementos multivitamínicos no es necesaria generalmente.

En vegetarianos (particularmente vegetarianos estrictos), la suplementación de vitamina B12 es apropiada para prevenir la deficiencia de vitamina B12. Las dosis recomendadas de cianocobalamina es de 6 microgramos por día. Las formulaciones multivitamínicas que contienen vitamina B12 pueden ser utilizadas, aunque esto es controversial (AMA, 1991).

#### **Tratamiento:**

En pacientes con documentada deficiencia nutricional de vitamina B12, la cianocobalamina ha sido administrada en dosis orales de 25 a 250 microgramos diarios (Olin, 1991). Aunque, muy bajas dosis (1 microgramo/día) han sido efectivos en muchos estudios (Stewart et al, 1970).

Dosis orales de cianocobalamina de 1000 microgramos diarios fueron efectivas para tratar pacientes con anemia perniciosa (Berlin et al, 1968; Lederle, 1991; Hathcock & Troendle, 1991; Crosby et al, 1980). Estas dosis han sido usadas para el tratamiento inicial y el mantenimiento, aunque algunos investigadores han recomendado altas dosis orales (2000 microgramos 2 veces al día) para el tratamiento inicial (Berlin et al, 1968). Aunque la administración parenteral puede ser la vía de elección para el tratamiento inicial de la mayoría de los pacientes, espe-

cialmente aquellos con severa deficiencia es deseada una rápida repleción de los depósitos corporales (Hathcock & Troendle, 1991).

La terapia de mantenimiento con altas dosis orales de cianocobalamina parecen ser efectivas y seguras, y menos costosas que las inyecciones. La terapia oral puede ser más útil en pacientes con poca masa muscular.

En pacientes con utilización subnormal de vitamina B12 (ej, SIDA), se ha recomendado cianocobalamina 1000 microgramos intramuscularmente o subcutáneamente (profunda) una vez al mes.

#### **Prevención de la deficiencia de vitamina B12**

Para la profilaxis de la anemia por deficiencia de vitamina B12 secundaria a gastrectomía o mala absorción, se debe administrar cianocobalamina 250 to 1000 microgramos cada mes se ha sugerido (Reynolds, 1992).

La cianocobalamina por vía parenteral es recomendada para el tratamiento inicial; oral o parenteral puede ser administrada para la terapia de mantenimiento. La cianocobalamina puede ser administrada intramuscularmente o por inyección subcutánea profunda. En pacientes con anemia perniciosa no complicada o mala absorción de vitamina B12, la dosis inicial recomendada de cianocobalamina es de 100 microgramos diarios por 5 a 10 días, seguidos de 100 a 200 microgramos por mes hasta una completa remisión. La dosis de mantenimiento es de 100 microgramos por mes (AMA, 1991).

Los pacientes con anemia perniciosa o deficiencia secundaria de vitamina B12 secundaria a un defecto irreversible en la absorción requiere cianocobalamina en forma continuada de por vida (Gilman et al, 1990; Sullivan, 1970; AMA, 1991).

#### **Deficiencia complicada de vitamina B12**

En pacientes con severas complicaciones de la anemia perniciosa o mala absorción de vitamina B12 (ej, severa anemia con insuficiencia cardíaca, trombocitopenia con hemorragias, granulocitopenia con infección, severo daño neurológico), se recomienda inmediata terapia combinada con cianocobalamina

na (1000 ug) y ácido fólico (15 mg) (Sullivan, 1970; AMA, 1991).

### Vía Intranasal

Hay evidencias limitadas que sugieren que un incremento sérico de cianocobalamina intranasal en una dosis de 400 mg (forma de gel) y son similares a cianocobalamina 100 mcg i.m. (Heimbürger, 1991). However, se necesitan mayores estudios para confirmar estos hallazgos y la eficacia y efectividad (Hathcock & Troendle, 1991a).

#### Efectos terapéuticos

La conversión de anemia megaloblástica a normoblástica con hiperplasia eritroide dentro de la médula ósea es evidente dentro de las 8 horas de una dosis i.m. de cianocobalamina en pacientes con anemia megaloblástica. Un incremento en los reticulocitos generalmente se observa después de 2 a 5 días, seguidos por un incremento de la hemoglobina, hematocrito, y cantidad de eritrocitos (Sullivan, 1970; AMA, 1991; Gilman et al, 1990).

Las secuelas psiquiátricas de la deficiencia de vitamina B12 pueden calmarse dentro de las 24 horas de iniciación del tratamiento, mientras que las complicaciones neurológicas requieren varios meses; en pacientes con secuelas neurológicas crónicas (meses a años) el daño puede ser irreversible (AMA, 1991; Sullivan, 1970; Gilman et al, 1990; Butler et al, 1981).

En pacientes con trombocitopenia y leucopenia secundaria deficiencia de vitamina B12, el recuento de plaquetas y granulocitos es generalmente corregido en 10 días y 2 semanas, respectivamente (Gilman et al, 1990).

Se ha observado recaída de la anemia perniciosa después de 6 meses a 5 años de terminada la administración parenteral de cianocobalamina. El amplio rango de tiempo en la recaída es atribuido a la variabilidad de tiempo requerido para deplecionar los depósitos de vitamina B12 (Savage & Lindenbaum, 1983; AMA, 1991)

### INTERACCIONES

**Paraamino salicílico:** La administración crónica de ácido paraaminosalicílico (PAS)

puede reducir la absorción de vitamina B12 del tracto gastrointestinal. Teóricamente son necesarias altas dosis de cianocobalamina en pacientes que reciben PAS.

**Combinación con ácido ascórbico:** hay evidencia que el uso combinado de ácido ascórbico con vitamina B12 (cianocobalamina) puede producir inactivación de la vitamina B12 (USPDI, 1991).

### Cimetidina, Famotidine

La cimetidina puede inhibir la absorción de cianocobalamina de la dieta (Streeter et al, 1982; Salom et al, 1982). Puede requerirse suplemento con vitamina B12 en pacientes con cimetidina crónica (Sorkin & Darvey, 1983).

La ranitidina y la cimetidina pueden inhibir la absorción de cianocobalamina. El mecanismo de la interacción no está bien definido. (Belaiche et al, 1983; Sorkin & Darvy, 1983; Steinberg et al, 1980; Salon et al, 1982). Basados en estos datos la famotidina y la nizatidina pueden inhibir la absorción de cianocobalamina.

### Colchicina

Puede reducir la absorción de vitamina B12 del tracto GI (Olin, 1991; AMA, 1991).

### Acido fólico

parece tener un rol en la absorción intestinal de vitamina B12 y la deficiencia del mismo dificulta su absorción. (Scott et al, 1968).

### Referencias Bibliograficas

- AHFS: American Hospital Formulary Service Drug Information 90. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD, 1990.
- Alperin JB et al: Studies of folic acid requirements in megaloblastic anemia in pregnancy. Arch Intern Med 1966; 117:681-688.
- Andreasen PB, Hansen JM, Skovsted L et al: Folic acid and phenytoin metabolism. Lancet 1971; 1:645.
- Andreasen PB, Hansen JM, Skovsted L et al: Folic acid and the half-life of diphenylhydantoin in man. Act Neurol Scand 1971; 47:117-119.
- Anon: CDC offers recommendations for folic acid prevention of neural tube defects - 1983-1991. MMWR 1991; 40:513-516.

- Anon: Handbook on Extemporaneous Formulations. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD, 1987.
- Anon: Vitamin supplements. *Med Lett Drugs Ther* 1985; 27:66-68.
- Arellano-Isaac C & Rivera-Calimlim L: Phenytoin neurotoxicity. *Drug Ther* 1978; 8:152-163.
- Bailey LB: Evaluation of a new recommended dietary allowance for folate. *J Am Diet Assoc* 1992; 92:463-468, 471.
- Balmelli GP & Huser HJ: The problem of folic acid deficiency during pregnancy in Switzerland. *Schweiz Med Wschr* 1974; 104:351.
- Barker A, Hebron BS, Beck PR et al: Folic acid and total parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 1984; 8:3-7.
- Bayliss EM, Crowley JM, Preece JM et al: Influence of folic acid on blood-phenytoin levels. *Lancet* 1971; 1:62-64.
- Berg JM, Rivey MP, Vern BA et al: Phenytoin and folic acid: individualized drug-drug interaction. *Ther Drug Monit* 1983a; 5:395-399.
- Briggs GG, Freeman RK & Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 3rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990.
- Dahlke MB & Mertens-Roesler E: Malabsorption of folic acid due to diphenylhydantoin. *Blood* 1967; 30:341.
- Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D et al: Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Neurol* 1987; 21:176-182.
- Flexner JM & Hartmann RC: Megaloblastic anemia associated with anticonvulsant drugs. *Am J Med* 1960; 28:386-396.
- Gilman AG, Goodman LS (Eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. Macmillan Publishing Co, New York, NY, 1991.
- Hommes OR & Obbens EAMT: The epileptogenic action of Na-folate in the rat. *J Neurol Sci* 1972; 16:271-281.
- Horwitz SJ, Klipstein FA & Lovelace RE: Relation of abnormal folate metabolism to neuropathy developing during anticonvulsant drug therapy. *Lancet* 1968; 1:563-565.
- Houben PF, Hommes OR & Knaven PJ: Anticonvulsant drugs and folic acid in young mentally retarded epileptic patients. A study of serum folate, fit frequency, and IQ. *Epilepsia* 1971; 21:235-247.
- Hunter R, Barnes J, Oakeley HF et al: Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. *Lancet* 1970; 1:61-63.
- Ibbotson RN, Dilena BA & Horwood JM: Studies on deficiency and absorption of folates in patients on anticonvulsant drugs. *Aust Ann Med* 1967; 16:144-150.
- Luhby AL, Shimizu N, Davis P et al: Folic acid deficiency in users of oral contraceptive agents (abstract). *Fed Proc* 1971; 30:239.