

Anemia en el adulto mayor

Guido Osorio, Gabriela Barrientos¹

“Senectud insanabilis morbos est”.

(La vejez es una enfermedad incurable) *Séneca.*

1.- Concepto

En los Adultos Mayores el aumento de la expectativa de vida en las recientes décadas hace necesario conocer e interpretar que ocurre con las anemias. La anemia es común en los ancianos y su predominio aumenta con la edad (1), pero no debe ser considerada como consecuencia inevitable del envejecimiento. Utilizando el criterio de la OMS para la para el diagnóstico de la anemia, se considera en esta condición las mujeres con concentración de hemoglobina (Hb) inferior a 12 g/dL y en los varones si la Hb es menor a 13 g/dL (1-3). Aunque, en general en este grupo etario se considera que existe anemia cuando la Hb es inferior o igual a 11 g/dL, tanto en el varón como en la mujer. En algunos de estos pacientes, cuando la anemia no puede explicarse, se la denomina con el simple término de anemia senil, que debe considerarse inadecuado. Las anemias que aparecen en el adulto mayor no obedecen al envejecimiento; son la consecuencia de una alta frecuencia de enfermedades anemizantes (4).

2.- Incidencia y epidemiología

Los estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de anemia está significativamente aumentada en los adultos mayores. La frecuencia global es diversamente apreciada por las diferentes categorías de pacientes estudiados. Se estima que entre un 7-10% de ellos padece anemia. Un estudio reciente de ancianos de una comunidad que residían en Los Países Bajos mostró el riesgo de mortalidad creciente con concentraciones más bajas de Hb y que en aquellos con anemia era mas probable el desarrollo de enfermedades malignas e infecciosas (5).El predominio de la anemia en los ancianos oscila entre un 8-44% siendo la prevalencia mas alta en hombres mayores de 85 años (1-3). Es importante señalar que la anemia es una patología frecuente en el adulto mayor y probablemente está estrechamente relacionada a varios de los grandes síndromes geriátricos, a veces se subestima su real importancia.

1 Servicio de Medicina. Hospital Barros Luco-Trudeau

3.- Etiología

Los datos disponibles sugieren que la anemia de la enfermedad crónica (AEC o AMM) y de la deficiencia del hierro son las causas más comunes (**Tabla N° 1**) (6). Sin embargo, a pesar de que la anemia es a menudo multifactorial, las entidades específicas, se pueden agrupar en tres amplias categorías: a) anemias por causas frecuentes en el anciano; b) anemias sin especial predilección por el adulto mayor; c) anemias de causa desconocida. Las mayores interrogantes biológicas corresponden a la tercera categoría, que corresponde al 14-17 % de las anemias y se cuestiona cómo la senescencia contribuye a ellas (7). Las anemias ferroprivas se originan de enfermedades hemorrágicas crónicas por carcinoma de colon derecho, hernia hiatal, úlcera péptica, pólipos del intestino delgado, enfermedad diverticular, hemorroides y angiodisplasia intestinal. Las anemias carenciales son menos frecuentes, aunque las condiciones nutricionales sean deficientes. En un 30% de los casos, más de un cuarto de los pacientes afectados, no tiene una causa identificable (8,9).

4.- Fisiopatología

La incidencia creciente de la anemia en el adulto mayor ha conducido a la especulación de que niveles más bajos de Hb pueden ser consecuencia normal del envejecimiento. Sin embargo hay por lo menos dos razones para considerar a la anemia como expresión de enfermedad: Primero, la mayoría de los adultos mayores mantienen un valor de Hb y glóbulos rojos (GR) en rangos de referencia; en segundo lugar, la mayoría de los pacientes mayores con anemia tienen alguna enfermedad subyacente (9).

4.1.-Cambios morfológicos de la médula ósea con la edad

La actividad hematopoyética del esqueleto óseo experimenta modificaciones según la edad. Con el tiempo, el tejido medular hematopoyético se va reduciendo porcentualmente en las distintas cavidades óseas, siendo reemplazado por tejido adiposo, como lo han mostrado estudios histológicos. Estudios de imagen con RMN han confirmado que hay una reducción en la celularidad medular relacionada con el envejecimiento (10). En el sujeto mayor de 60 años, la remodelación se va concentrando en los huesos de ubicación central: vértebras dorso lumbares, sacroilíaco, esternón y costillas. LA médula ósea (MO) amarilla progresa centripetamente. Estos cambios se consideran involutivos, pero no irreversibles, pudiendo en situaciones de mayor demanda invertirse el proceso por mecanismos desconocidos. Los estudios histopatológicos en adultos mayores han mostrado una disminución en la celularidad de 80% a 50% en mayores de 30 años; se mantiene un plateau hasta los 65 años, y en la siguiente década la celularidad disminuye a un 30%. En el examen histológico de la MO de un adulto mayor de 60 años, se observa un notorio aumento de adipocitos y de 1 a 20 células hematopoyéticas distribuidas en forma irregular entre ellos. Estos cambios pueden deberse a un incremento en la grasa relacionado con la osteoporosis, con reducción del volumen del hueso esponjoso, más que a una disminución en las células hematopoyéticas (11).

4.2.- Cambios en la hematopoyesis

Estudios en células humanas diploides mantenidas en cultivo han llevado a la aceptación de que hay un límite finito para el número de divisiones celulares. Este concepto ha sido mostrado por un gran número de trabajos (12). Esto implica la posibilidad de que las células germinales primitivas, con la edad extrema, lleguen a extinguirse. Hay evidencias en estudios de MO en ratas, de que la reserva de stem cells tiene una capacidad

proliferativa limitada que disminuye con la edad del animal. Sin embargo, estas stem cells de ratas donantes viejas, funcionan tan bien como las jóvenes cuando son transplantadas en ratas receptoras (13). La mayoría de los resultados de los estudios de la capacidad proliferativa de la MO en animales han señalado que en los animales viejos la médula continúa funcionando bien, pero la capacidad de reserva parece estar limitada (14,15). Estudios recientes basados en citometría de flujo y cultivos de colonias ha mostrado en adultos mayores una declinación de las stem cells periféricas (16). Las limitaciones hematopoyéticas observadas en los animales viejos parecen estar relacionadas con el microambiente medular más que con la capacidad intrínseca de las células medulares (17). Investigaciones recientes de la hematopoyesis en adultos mayores revelan que hay disminución de los progenitores BFU-E y CFU-E en MO humanas (18). No se sabe con certeza que significado puedan tener estos hallazgos, pero esta disminución de stem cells explicaría por qué la anemia tiende a ocurrir fácilmente en los ancianos y la respuesta defectuosa de éstos a la hemorragia. No hay evidencia que los efectos del envejecimiento en la capacidad proliferativa de la MO tengan significado clínico en la supervivencia de las especies animales estudiadas (19).

4.3.- Alteraciones en la Eritropoyesis

Los niveles séricos de eritropoyetina (Epo) en adultos mayores no anémicos parecen ser similares a los de las personas más jóvenes. Los niveles de esta hormona generalmente están inversamente relacionados a los niveles de Hb, sugiriendo que la respuesta a la Epo en los ancianos es similar a la de los individuos jóvenes (20). En esta serie, a pesar de los cambios morfológicos y funcionales ya señalados, no resulta una disminución importante de los eritrocitos con el envejecimiento. Uno de los parámetros más estudiados es el nivel de Hb. Los estudios han mostrado que los niveles de Hb disminuyen en el hombre después de la edad mediana. El nivel de Hb medio en varones sobre de 60 años oscila entre 15,3 y 12,4 g/dL. En otro grupo de edades entre 96 y 106 años, la Hb media fue de 12,4 g/dL. El nivel más bajo se encuentra generalmente en los pacientes más ancianos y también hay una disminución en la mujer a medida que envejece, alcanzando un nivel entre 13,8 y 11,7 g/dL. En la mujer anciana el nivel de Hb es menor que en el varón (21). También se ha comunicado que hay una disminución con la edad del 2,3 – difosfoglicerato. No se conoce el significado de esta alteración y sí tiene realmente efectos fisiológicos. Los estudios de fragilidad globular osmótica en individuos ancianos han mostrado que aumenta en relación con sujetos jóvenes. Este fenómeno puede estar relacionado con dos hallazgos frecuentes en los adultos mayores como son, el aumento del volumen corpuscular medio (VCM) y la disminución de la concentración de Hb corpuscular media (CHCM). Otras mediciones que están relacionadas con la eritropoyesis y la síntesis de Hb son las alteraciones en el metabolismo del hierro, los niveles séricos de vitamina B₁₂ (VB₁₂) y folatos. En individuos de ambos sexos con niveles normales de Hb y probablemente con depósitos de hierro normales, el hierro plasmático disminuye después de los 20 a 30 años. Hay estudios que encuentran niveles de 50 ug/dl (9 umol/L) en el 40% de hombres y mujeres por sobre los 50 años. La capacidad de combinación de hierro total (TIBC) también disminuye en el anciano. Por el contrario, la ferritina sérica aumenta a partir de la tercera década en varones y en mujeres después de la menopausia (6). Los niveles séricos de VB₁₂ están disminuidos en una proporción importante de individuos ancianos que no tienen deficiencia de ella. Estos hallazgos de leves reducciones deben ser cuidadosamente estudiados porque algunos de estos adultos mayores, después de un

período de 4 años pueden desarrollar una anemia por deficiencia (22,23). También, en una pequeña proporción que va de un 3 a 7% de hombres y mujeres mayores de 65 años, se ha encontrado niveles de folato sérico y eritrocitario disminuidos. Sin embargo, en ellos no se ha diagnosticado anemia y el significado de estos hallazgos es incierto.

5.- Clasificación

En el adulto mayor se aplican las clasificaciones para las anemias ya conocidas. Vale decir, la clasificación fisiopatológica, morfológica y de capacidad de respuesta medular.

6.- Clínica

La anemia de los adultos mayores es generalmente moderada. Los ancianos a menudo en forma inconsciente disminuyen su actividad física para compensar los efectos de la anemia. El inicio de los síntomas es generalmente insidioso. Los síntomas típicos de la anemia tales como fatiga, debilidad y disnea no son específicos y en pacientes mayores tienden a considerarse parte de la edad que avanza. La palidez de las conjuntivas es confiable y su presencia debe incitar al médico a pedir exámenes (24). Aparte de la palidez conjuntival pocas muestras son atribuibles específicamente a la anemia. Con frecuencia tienen alguna enfermedad que se agrava como insuficiencia cardíaca, alteración cognoscitiva, vértigo y apatía.

La anemia en los ancianos se evalúa igual que en los adultos más jóvenes, incluyendo estudios de pérdida de sangre gastrointestinal, hemólisis, deficiencias alimentarias, procesos neoplásicos, infección aguda o crónica, enfermedad renal, hepática u otra enfermedad crónica.

En pacientes sin evidencia de una enfermedad subyacente, la evaluación inicial de laboratorio debe incluir recuento de sangre completo, recuento de reticulocitos y estudio de frotis de sangre periférica.

Los algoritmos de la anemia usados para la evaluación de adultos más jóvenes se basan en el volumen corpuscular medio. Tales algoritmos pueden ser menos provechosos en los ancianos porque los cambios clásicos de tamaño de los eritrocitos no acompañan a menudo a la anemia en esta categoría de edad (25,26).

7.- Anemia por enfermedad crónica en el adulto mayor

Es la forma más común de la anemia en el adulto mayor y la más frecuente en los pacientes ingresados, en los que supone hasta un 52% (27,28). En la **Tabla N° 2** se detallan las causas más importantes en los adultos mayores. La anemia de las enfermedades crónicas (AEC/AMM) se produce por mecanismos inmunológicos. Las citoquinas y las células del sistema mononuclear fagocítico (SMF), inducen cambios en la homeostasis del hierro, se produce un deterioro de la proliferación de células progenitoras eritroides y una respuesta inadecuada de Epo (blunted response) (9, 29). También se postula que el mismo proceso de envejecimiento puede ser un factor intrínseco en el desarrollo de la anemia, posiblemente a través de la desregulación, mediada por la mayor edad, de citoquinas proinflamatorias como la IL-6, que al igual que otras citoquinas involucra una inhibición directa de la producción de Epo o interacción con los receptores de Epo (30). La eritropoyesis se puede afectar por infiltración del tumor en la médula. Por otra parte, las células tumorales pueden

producir citoquinas inflamatorias y liberación de radicales libres que dañan las células progenitoras eritroides. Las deficiencias de vitaminas cobalamina (C1b), ácido fólico (AF), el hiperesplenismo, la hemólisis autoinmune, la disfunción renal, la radio y quimioterapia pueden agravar la anemia. La anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC) comparte algunas características semejantes, aunque la disminución de la producción de Epo y los efectos antiproliferativos mediados por toxinas urémicas contribuyen en forma importante. En pacientes en hemodiálisis puede presentarse la activación de células inmunes en contacto con las membranas de la diálisis e infecciones generando cambios en la homeostasis del hierro (29,31). Existen numerosas enfermedades que se asocian a la anemia de las enfermedades crónicas, pero en muchos casos no se encuentra la enfermedad subyacente. Existe mayor captación y retención de hierro por el SMF disminuyendo la disponibilidad a las células progenitoras eritroides y produciendo eritropoyesis deficiente de hierro. La IL-10, citoquina antiinflamatoria produce anemia al estimular la adquisición de hierro por los macrófagos y por estímulo de translación de la expresión de ferritina. La hepcidina una proteína de fase aguda estaría involucrada en la disminución de la absorción intestinal de hierro y en el bloqueo de la liberación de hierro de los macrófagos. Esta proteína estaría inducida por lipopolisacáridos e IL-6 e inhibida por TNF- α . La hemojuvelina podría actuar junto con la hepcidina para inducir estos cambios. Por consiguiente el disturbio de la homeostasis del hierro limita la disponibilidad de hierro a las células progenitoras eritroides afectando la biosíntesis del hem. El deterioro de la proliferación de células progenitoras eritroides se relaciona con los efectos inhibitorios del interferón- α , - β y del IFN- γ , TNF- α e IL-1 que estimulan la proliferación de las células progenitoras eritroides. Los mecanismos involucrados son inducción de apoptosis, down regulation de la expresión de los receptores de Epo, pobre formación y actividad de Epo y expresión reducida de otros factores pro hematopoyéticos (29). Por otra parte, las citoquinas ejercen efectos tóxicos directos sobre las células progenitoras induciendo formación de radicales libres. En relación a la respuesta inadecuada de Epo (blunted response) .Se ha observado que la respuesta de Epo es inadecuada para el grado de anemia, la IL-1 y TNF- α inhiben directamente la expresión de la Epo in vitro y la eritrofagocitosis aumentada durante la inflamación conduce a una vida media mas corta del eritrocito asociado al daño que se produce en él por la citoquinas y los radicales libres (29). Desde el punto de vista de los hallazgos de laboratorio (**Tabla N° 3**), en la AMM o AEC se caracteriza por ser normocítica, normocrómica leve a moderada. Los pacientes tienen recuento de reticulocitos bajo que indica una producción disminuida de las células rojas. El diagnóstico se puede ver obstaculizado por pérdida coexistente de sangre, efectos de medicamentos y alteraciones congénitas de la síntesis de Hb tales como talasemias. Se debe descartar con estudio del hierro una anemia ferropénica (AMDH) generalmente hipocrómica y microcítica. La diferencia de ambas radica en que la anemia ferropriva se origina por déficit absoluto de hierro en cambio la AEC/AMM es multifactorial. En ambas la concentración plasmática de hierro y la saturación de transferrina están reducidas por deficiencia de hierro en la AMDH e hipoferremia por mayor captación de hierro por el SMF en la AEC. Se debe investigar ingesta disminuida de hierro, o sangrado oculto en trastornos digestivos como úlceras gastrointestinales, enfermedad inflamatoria, angiodisplasia, adenomas, cáncer o parásitos. Los estudios de cinética del hierro podrían diferenciar una de otra. La ferritina en AEC está aumentada por aumento de almacenaje de hierro dentro del SMF y de ferritina por activación del sistema inmune. El receptor soluble de transferrina es un fragmento del receptor de membrana que aumenta en la deficiencia

del hierro cuando la disponibilidad de hierro para eritropoyesis es baja, en contraste en la AMM el receptor no es mayor que lo normal porque la expresión está afectada negativamente por la acción inflamatoria de la citoquinas. A veces el diagnóstico se dificulta y es necesario recurrir al estudio de hierro medular. En relación al tratamiento, no existe terapia específica excepto el de manejar la enfermedad subyacente, la terapia de hierro no ayuda. Se ha utilizado Epo para disminuir el número de transfusiones en pacientes críticos en dosis de 50-100 U/kg, tres veces a la semana, pudiendo aumentar a 150 U/kg/dosis si es necesario (32). Algunos pacientes recuperan el hematocrito (Hto), la Hb y mejoran su calidad de vida (33). Sólo se administrará tratamiento con sales ferrosas orales en las AEC que cursen con ferropenia asociada (Ferritina < 30 ng/ml), estando injustificado con Ferritina superior a 100 ng/ml (AEC sin ferropenia asociada).

8.- Anemia por deficiencia de hierro en el anciano

Es la segunda causa de anemia en los ancianos. Generalmente, se origina de una pérdida crónica de sangre gastrointestinal ya sea por gastritis secundaria a AINES, úlceras gastroduodenales, cáncer, divertículos o angiodisplasia. La pérdida crónica de sangre por cáncer genitourinario, la hemoptisis crónica y los trastornos de coagulación puede dar lugar a deficiencia del hierro pero son causas mucho menos comunes. Las personas más viejas pueden hacer deficiencia de hierro debido a producción inadecuada o absorción inadecuada del hierro. Si no existe pérdida de sangre, la anemia toma varios años en producirse, por la cuantía y duración de los depósitos del hierro. Las características hematológicas de la ferropenia son microcitososis e hipocromía, descenso de la ferritina, elevación de la capacidad total de saturación de transferrina e incremento de la protoporfirina libre, aunque el nivel de ferritina es la manera más eficaz de diagnosticar la anemia por deficiencia de hierro (33). La anemia por deficiencia del hierro en los ancianos conduce casi siempre a una evaluación del aparato gastrointestinal como fuente posible de sangrado. En 20 a 40 % de pacientes, la fuente está en el aparato gastrointestinal superior (enfermedad por úlcera péptica, gastritis, esofagitis o cáncer gástrico) la pérdida de sangre por el colon corresponde a un 15 a 30 % de los casos (cáncer colorectal, angiodisplasia, los pólipos o colitis). Algunos pacientes (1 a 15%) tienen pérdida de sangre por trastorno gastrointestinal superior e inferior y no se encuentra el sangrado en el 10 a 40 % restantes de los pacientes mayores (34,35). El tratamiento además de tratar la causa del sangrado es la suplementación con hierro. La dosis recomendada es de 50-100 mg de hierro elemental tres veces al día, sin embargo, una cantidad más pequeña de hierro elemental, como una sola tableta 325 mg del sulfato ferroso, puede reducir al mínimo los efectos secundarios y mejorar la compliance (36). Esta dosis, equivalente aproximadamente 97.5 mg del hierro elemental, es generalmente suficiente para sustituir los depósitos del hierro, pero en un tiempo mayor. La reticulocitosis comienza generalmente a la semana de iniciada la suplementación oral de hierro. Si el recuento de reticulocitos aumenta pero la anemia no mejora se debe considerar una pérdida continua de sangre o absorción inadecuada de hierro. El reemplazo endovenoso de hierro puede ser provechoso en pacientes con deficiencia del hierro que no responden o toleran el reemplazo oral.

9.- Anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ en edades avanzadas

Mientras que los estudios sugieren que la deficiencia de la vitamina B₁₂ (cobalamina, Clb) constituyen la causa de anemia en 5 a 15 % de los adultos mayores de 65 años, el predominio real de la deficiencia de la vitamina B₁₂ (VB₁₂) es probable que sea

mucho mayor (37, 38,39).Las dificultades en relación al diagnóstico se plantean primero porque solamente cerca de 60 % de los pacientes con deficiencia de la VB_{12} son anémicos (35).En segundo lugar, aunque la anemia debido a la deficiencia de la VB_{12} es generalmente macrocítica , puede ser normocítica o aún microcítica. Tercero, los niveles de suero de VB_{12} no reflejan confiablemente la deficiencia tisular de B_{12} . Hasta un 30% de los pacientes con niveles normales de VB_{12} en suero tienen anemia y enfermedad neurológica (39).Esta observación ha incentivado la búsqueda de formas más confiables de detectar la deficiencia de la VB_{12} . Los estudios han mostrado que los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína en suero son sensibles para detectar deficiencia subclínica de VB_{12} , y virtualmente excluir deficiencia de VB_{12} cuando son normales (40).Estas pruebas han llegado a estar más extensamente disponibles en años recientes, pero siguen siendo costosas. Un examen de menor coste es el análisis del ácido metilmalónico urinario (41). Además en esta examen, el análisis urinario se puede ajustar a los niveles de creatinina, permitiendo la corrección en caso de falla renal y deshidratación, ambas causas conocidas de elevación del ácido metilmalónico. La desventaja de este análisis es que no está fácilmente disponible. Una pregunta que sigue faltando por contestar es en qué pacientes mayores con anemia debe seguirse estudiando la deficiencia de VB_{12} , si tienen valores normales en sangre. Algunos recomiendan que la investigación de VB_{12} en suero debe realizarse inicialmente en todos los pacientes mayores, con una prueba adicional en casos de nivel plasmático de B_{12} menor de 350 pg /ml (38). Hasta que se evalúe la eficacia de diversas estrategias de investigación, los clínicos necesitan utilizar su propio juicio para decidir cómo identificar la deficiencia de VB_{12} antes de que conduzca a anemia o a enfermedad neurológica. Las causas de deficiencia de la VB_{12} son raramente el resultado de producción inadecuada. La causa más común es la absorción intestinal reducida de VB_{12} . La anemia perniciosa (AP) es un ejemplo clásico de un desorden que causa absorción intestinal reducida de VB_{12} . En la AP, la carencia del factor intrínseco (FI) resulta de la destrucción de células parietales gástricas por anticuerpos autoinmunes. Estudios han revelado que la AP está presente en casi 2 % de los individuos sanos de 60 años o más. En la población general en los ancianos mayores de 85 años, la anemia se asocia con deficiencia de folato y niveles elevados de homocisteína, pero no con deficiencia de VB_{12} (42).

Una inadecuada absorción de VB_{12} también ocurre en 10 a 30 % de los pacientes que han tenido una gastrectomía parcial, en pacientes con resecciones pequeñas del intestino y crecimiento excesivo bacteriano (43).El predominio de muchas de estas condiciones aumenta con la edad. En relación a la clínica, el comienzo es insidioso, puede existir palidez, ictericia subconjuntival, alteraciones digestivas como anorexia, dispepsia y trastornos en el tránsito intestinal así como compromiso de las mucosas (glositis atrófica).Los síntomas neurológicos pueden preceder a la anemia, caracterizado por parestesias, deterioro de la sensibilidad propioceptiva y ataxia espástica secundaria a degeneración de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal (33).La deficiencia de la VB_{12} se trata con suplementación de VB_{12} , parenteral u oral (44).

10.- Anemia por deficiencia de ácido fólico en los pacientes mayores

La deficiencia de folato se produce generalmente como resultado de la ingestión dietética inadecuada. El cuerpo almacena muy poco folato, solamente por cuatro a seis meses. La desnutrición y el alcoholismo son causas habituales de déficit de folatos en la vejez (33).AL igual que la deficiencia de VB_{12} , la deficiencia de folato clásicamente causa

anemia macrocítica, aunque una proporción significativa (25%) de los pacientes mayores con deficiencia de folato tiene anemia normocítica y los síntomas de la deficiencia de folato son casi indistinguibles de los de la deficiencia de la VB₁₂ (27). Otra semejanza entre la deficiencia de folato y deficiencia de VB₁₂ es que el nivel de folato del suero puede ser engañoso. La concentración de folato intraeritrocitario es más confiable que el nivel del suero y debe ser considerada. El nivel del homocisteína del suero se eleva en el 90 % de los pacientes con deficiencia de folato (40) y puede ser útil para detectar deficiencia de folato en pacientes con niveles de folato plasmático normal. El ácido metilmalónico (AMMA) solo se eleva en deficiencia de VB₁₂ (45). La identificación de la deficiencia de vitamina B12 es importante: la anemia secundaria a la deficiencia de VB₁₂ mejora con la terapia con folato, pero no invierte el daño neurológico causado por la deficiencia de VB₁₂. La deficiencia de folato se trata con AF oral.

11.- Síndromes mielodisplásicos

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) se caracterizan por grados variables de anemia, leucopenia y/o trombocitopenia con MO generalmente normo o hiper celular y con rasgos de dishematopoyesis. Son enfermedades propias de edades avanzadas, con una mediana de supervivencia de 15-29 meses, siendo sus principales causas de mortalidad las derivadas de las complicaciones de la insuficiencia medular (infecciones o hemorragias). El tratamiento en el paciente anciano debe limitarse a medidas de soporte, como transfusiones periódicas y evitar las complicaciones ya mencionadas (33).

12.- Fármacos asociados a anemias en el adulto mayor

Es conocida la condición de que el adulto mayor recibe polifarmacia. Sin embargo, a veces se olvida que muchos de los medicamentos pueden ser causantes o agravantes de algún trastorno hematológico. A continuación se señalan diversos fármacos de uso frecuente en los ancianos que se han asociado a anemia y otras discrasias sanguíneas (46).

1. **Analgésicos – Antitérmicos:** La Dipirona o Metamizol fue retirado de los EE.UU., el Reino Unido y los países nórdicos, pero en un gran número de países continúa siendo ampliamente utilizado. Algunos autores sugieren el papel de otros factores, como los excipientes. Aunque el riesgo de agranulocitosis parece ser considerablemente más alto que lo que se estimaba, también se ha asociado su uso con anemia aplásica (47, 48).
2. **Ansiofíticos – Hipnóticos:** Se han descrito casos de Anemia Aplásica y Agranulocitosis como reacción idiosincrásica al Clordiacépoóxido y al Meprobamato.
3. **Antiarrítmicos:** Los trastornos hematológicos atribuidos al tratamiento con Procainamida son: Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica y pancitopenia. Habitualmente son reversibles tras suspender el tratamiento, pero algunos casos son mortales.
4. **Antibióticos:** Antibióticos Betalactámicos se han asociado a la producción de hipoprotrombinemia, neutropenia, agranulocitosis y Anemia Aplásica. Se han notificado casos de neutropenia y de hemólisis mortal por cefalosporinas. La nitrofurantoína se ha relacionado con Anemia Megaloblástica, granulocitopenia o agranulocitosis, trombocitopenia y Anemia Hemolítica en personas con déficit congénito de Glucosa-6-Fosfato Dehidrogenasa. Los tratamientos prolongados o con dosis elevadas de trimetoprim pueden producir depresión de la hematopoyesis

por interferencia en el metabolismo del AF. Se manifiestan en forma de Anemia Megaloblástica, trombocitopenia, leucopenia o Metahemoglobinemia. Otros antibióticos en los que se ha descrito Anemia Aplásica son la Estreptomina, las Sulfamidas y el Metronidazol.

5. **Antiepilépticos:** A pesar de que las discrasias hemáticas por Carbamacepina son infrecuentes es especialmente importante para la detección precoz de la Anemia Aplásica, la agranulocitosis y la trombocitopenia. Se han descrito casos de agranulocitosis y Anemia Aplásica por Atosuximida, Aenitoína y Primidona.
6. **Antigotosos:** Se han señalado diversas reacciones adversas por hipersensibilidad al Alopurinol y la colchicina, en forma de Anemia Hemolítica y Aplásica.
7. **Antihipertensivos:** Se han comunicado algunos casos de hemólisis intravascular inmune en pacientes tratados simultáneamente con Hidroclorotiazida y Metildopa. Se han notificado casos de discrasias graves por Acetazolamida y otros Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica: Anemia Aplásica, pancitopenia y Púrpura Trombocitopénica que, se presentan durante los primeros 6 meses de tratamiento. También se ha publicado algún caso de Anemia Aplásica asociada al tratamiento con Captopril y Lisinopril.
8. **Antiinflamatorios No Esteroidales:** Se han publicado diversos casos mortales de neutropenia, agranulocitosis y Anemia Aplásica por Fenilbutazona. Se han notificado casos de Anemia Hemolítica, leucopenia y agranulocitosis por Mefenamato, Anemia Hemolítica y Anemia Aplásica por Ibuprofeno, Naproxeno, Indometacina y por Piroxicam. Aparte de los efectos antiagregantes, se estima que el 12% de los efectos indeseables del Ácido Acetilsalicílico y de la indometacina son hematológicos, mayoritariamente trombocitopenia, Anemia Aplásica, agranulocitosis, pancitopenia o Anemia Hemolítica en pacientes con déficit de Glucosa-6-Fosfato Dehidrogenasa.
9. **Antitiroideos:** Se han comunicado casos de Anemia Hemolítica con Carbimazol, de Anemia Aplásica Inmune, de alteración del tiempo de Protrombina, trombocitopenia y hemorragia en pacientes tratados con Propiltiouracilo.
10. **Antituberculosos:** Se han comunicado diversas reacciones adversas hematológicas por Isoniacida y Rifampicina, en forma de Anemia Aplásica y de Anemia Hemolítica.
11. **Antipalúdicos:** Se ha publicado un número reducido de casos de Anemia Aplásica por Cloroquina, unos tras pocas semanas de tratamiento y otros tras bastantes meses. La Pirimetamina se ha relacionado con Anemia Megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia. Respecto de los pacientes reexpuestos a la Quinidina se han notificado Anemia Hemolítica, Síndrome Hemolítico - Urémico, pancitopenia con Insuficiencia Renal, Coagulación Intravascular Diseminada y agranulocitosis.
12. **Hipoglicemiantes Orales:** Pueden producir Anemia Megaloblástica por malabsorción de VB₁₂.
13. **Neurolépticos:** Entre los neurolépticos, las Fenotiacinas son el grupo que tradicionalmente se ha asociado a un mayor riesgo de discrasias hemáticas, principalmente agranulocitosis, neutropenia y, en algunos casos, Anemia Aplásica. Las que más frecuentemente se han implicado son la Clorpromacina y la Tioridacina. También se han descrito algunos casos por Flufenacina y Perfenacina.

14. **Ticlopidina:** Se han descrito casos de trombocitopenia, Púrpura Trombótica Trombocitopénica, pancitopenia y Anemia Aplásica. Es esencial realizar un seguimiento quincenal del hemograma durante los 3 primeros meses.
15. **Otros Fármacos:** Dosis elevadas de Mebendazol pueden producir depresión de la MO que puede ser grave. Algunos casos de Anemia Aplásica se han relacionado con las Anfetaminas y el Clomifeno. El Diatrizoato y la Ritodrina también se han asociado a algunas discrasias hemáticas. También se han descrito casos de Anemia Hemolítica inducida por Levofloxacino como complicación rara pero severa del tratamiento. En los casos de Anemia Hemolítica el tratamiento consiste en suspender el fármaco asociado y en caso necesario recurrir a corticoides, plasmaféresis, Danazol u otras medidas.

TABLAS

Tabla N° 1. Principales causas de anemia en personas mayores de 65 años (6)*

Diagnóstico	Número de pacientes (%)	
Anemia de enfermedades crónicas	113	(44)
Anemia ferropénica	94	(36)
Anemia megaloblástica	21	(8)
Mieloma múltiple	4	(1.5)
Anemia sideroblástica	3	(1.2)
Otros síndromes mielodisplásicos	3	(1.2)
Otros	21	(8)
TOTAL	259	(100)

* De Guyatt GH, 1990 (datos de un laboratorio hospitalario canadiense de muestras consecutivas de pacientes mayores de 65 años entre enero de 1984 y marzo de 1984); distribución en su frecuencia.

Tabla N° 2. Etiología de la anemia por enfermedades crónicas en el adulto mayor

Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> -Infección del Tracto Urinario -Neumonía -Septicemia. -Tuberculosis -Absceso Pulmonar -Osteomielitis
Procesos Inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> -Artritis Reumatoide -Arteritis de la Temporal -Vasculitis -Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
Neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> -Carcinomas -Linfomas
Otras	<ul style="list-style-type: none"> -Fractura extensa -Úlcera tórpida -Quemadura de gran extensión -Lesiones tisulares (LDH)

Tabla N° 3. Hallazgos de Laboratorio en la Anemia Crónica (AEC/ AMM) en Adultos Mayores.

VCM Normal, en ocasiones bajo.
Recuento de reticulocitos bajo o normal.
<p>Hipoferremia sin ferropenia por bloqueo de los depósitos medulares de hierro.</p> <p>-Nivel sérico de Ferritina elevado o normal.</p> <p>-Nivel sérico de Hierro disminuido (Ferremia disminuida).</p> <p>-Nivel sérico de Transferrina disminuido.</p> <p>-% de Saturación de la Transferrina por el hierro: Disminuido, normal o levemente elevado.</p>
Reactantes de fase aguda elevados.

BIBLIOGRAFIA

16. Beghé C et al. Prevalence and outcomes of anaemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *American Journal of Medicine* 2004; 116 (7A): 3S-10S
17. Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, Phillips CL, Wallace RB, Ostfeld AM, et al. Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:489-496
18. Woodman R, Ferrucci L, Guralnik J. Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 123-128.
19. Spivak JL. Anemia in the Elderly: A Growing Health Concern www.medscape.com/viewarticle/522647, 18 Jan 2006
20. Steensma DP, Tefferi A. Anemia in the Elderly: How Should We Define It, When Does It Matter, and What Can Be Done? *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(8):958-966
21. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, et al: Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly. *Am J Med.* 1990; 88: 205
22. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnosis and biological issues. *Blood Rev.* 2001; 15:9-18
23. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hemopoiesis and aging. *Cancer Treat Res* 2005; 124: 109-134.

24. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology* 1992; 38:111-117
25. Ricci C, Cova M, Kang YS, et al: Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging stud. *Radiology* 1990; 177: 83
26. Osorio G. Envejecimiento de órganos hematopoyéticos y problemas oncológicos relacionados. En: Sarrá S (ed). *Medicina Interna en Geriátria, Mediterráneo, Santiago de Chile*, 1989: 92-102
27. Kirkland JL: The biochemistry of mammalian senescence. *Clin Biochem* 1992; 25:61-63. Harrison DE, Astle CM: Loss of stem cell repopulating ability upon transplantation. Effect of donor age, cell number and transplantation procedure. *J Exp. Med.* 1982; 156: 1767
28. Sharp A, Zipori D, Toledo J. et al: Age related changes in hemopoietic capacity of bone marrow cells. *Mech Ageing Dev* 1989; 48: 91
29. Williams LH, Udupa KB, Lipschitz DA: Evaluation of the effect of age on hematopoiesis in the C 57 BL/6 mouse. *Exp. Hematol.* 1986; 14:827
30. Egusa Y, Fujiwara Y, Syahrudin E, et al: Effect of age on human peripheral blood stem cells. *Oncol Rep.* 1998; 5: 397
31. Boggs SA, Patrene KD, Austin CA, et al: Latent deficiency of the hematopoietic micro environment of age mice as revealed in W/W mice given +/+ cells. *Exp Hematol* 1991; 19: 683
32. Hirota Y, Okamura S, Kimura N, et al: Haematopoiesis in the aged as studied in vitro colony assay. *Eur J Haematol* 1988; 40:83
33. Tafuri A, Mandelli F: Hematopoiesis and growth factors in elderly cancer patients. *Rays* 1997; 22:37
34. Powers J S, Krantz SB, Collins J C, et al: Erythropoietin response to anemia as a function of age. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39:30
35. Salive ME, Cornani – Humtley J, Guralnik JM, et al: Anemia and hemoglobin level in older persons: Relationship with age, gender, and health status. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:489
36. Stott DJ, Langhorne P, Hendry A, et- al: Prevalence and haemopoietic effects of low serum vitamin B12 levels in geriatric medical patients. *Br J Nutr* 1997; 78: 57
37. Wickramasinghe SN: The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. *Seminars in Hematology* 1999; 36:3
38. Sheth TN, Choudhry NK, Bowes M, Detsky AS. The relation of conjunctival pallor to the presence of anemia. *J Gen Intern Med* 1997; 12:102-106
39. Elis A, Ravid M, Manor Y, Bental T, Lishner M. A clinical approach to 'idiopathic' normocytic-normochromic anemia? *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:832-834
40. Seward SJ, Safran C, Marton KI, Robinson SH. Does the mean corpuscular volume help physicians evaluate hospitalized patients with anemia? *J Gen Intern Med* 1990; 5:187-191.
41. Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38:1258-1264
42. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989; 87:638-644.

43. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *NEJM*, 2005; 352:1011-1023,
44. Ershler WB. Biological interactions of aging and anemia: a focus on cytokines. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51(3 Suppl): S 18-21,
45. Triolo G. Guidelines for the treatment of anemia in chronic renal failure. *G Ital Nefrol*. 2003; 20 (Suppl): 61-82
46. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346-2350.
47. López JM. Enfermedades Hematológicas en Geriatria. Salgado Alba. Manual de Geriatria; Barcelona, Masson, 2002; 429-446
48. Gordon SR, Smith RE, Power GC. The role of endoscopy in the evaluation of iron deficiency anemia in patients over the age of 50. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1963-1967
49. Joosten E, Ghesquiere B, Linthoudt H, Krekelberghs F, Dejaeger E, Boonen S, et al. Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron deficient. *Am J Med* 1999; 107:24-29
50. 36. Balducci L, Saba HI. Hematologic diseases and disorders. In: Reuben DB, Yoshikawa TT, Besdine RW, eds. *Geriatrics review syllabus: a core curriculum in geriatric medicine*. 3 Ed. New York: American Geriatrics Society, 1996:314-318
51. 37. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics*. 2003 Mar; 58(3):30-34
52. 38. Freedman ML, Sutin DG. Blood disorders and their management in old age. En: Freedman ML, Sutin DG Edit. *Brocklehurst's Textbook of geriatric medicine and gerontology*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 1998:1247-1288
53. 39. Lippi G, Montagnana M, Targher G, Guidi GC. **Vitamin B₁₂, Folate, and Anemia in Old Age**. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):716.
54. 40. Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older people. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77:1241-1247.
55. 41. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191-1198.
56. 42. Den Elzen WPJ, Westendorp RGJ, Frölich M, De Ruijter W, Willem J. J. Assendelft WJJ, Gussekloo J. **Vitamin B₁₂ and Folate and the Risk of Anemia in Old Age .The Leiden 85-Plus Study**. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2238-2244.
57. 43. Rajan, S, Wallace, JI, Beresford, SA, et al. Screening for cobalamin deficiency in geriatric outpatients: Prevalence and influence of synthetic cobalamin intake. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:624
58. 44. Eussen S J, de Groot L C, Clarke R, Schneede J, Ueland P M, Hoefnagels W H., van Staveren WA. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency. A dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1167-1172
59. 45. Nexø E, Hansen M, Rasmussen K, Lindgren A, Grasbeck R. How to diagnose cobalamin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 219:61-76.
60. 46. Melchor AP, Albella B C, Pérez M B, Santonja ME, Hernández SG, Cantó CR. Anemias en el anciano. <http://www.a14.san.gva.es/2002>
61. 47. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Pharmacol*. 2002; 58 (4): 265-274

60. 48. Maj S. Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Medical Science Monitor*. 2004; 10(9): 93-95