

LA FARMACOPEA Y EL MÉDICO: FARMACOTERAPIA DE LA ANEMIA*

Por el Dr. MAURICE B. STRAUSS

Del Laboratorio Commemorativo Thorndike, Segundo y Cuarto Servicios Médicos (Harvard), Hospital Municipal de Boston, y de los Departamentos de Medicina y Medicina Tropical, Facultad de Medicina de Harvard, Boston

Los últimos dos decenios han presenciado alteraciones radicales en el tratamiento de la anemia, que antiguamente para todos los tipos consistía principalmente en el régimen higiénico general, aire libre, alimento nutritivo, hierro y arsénico, a fin de "estimular" la médula ósea, y transfusiones de sangre cuando era necesario. Hoy día reviste importancia primordial el diagnóstico del tipo específico de anemia, estando reconocido que se debe o bien a pérdida de sangre o a hiperhemolisis, o a hipohematopoyesis. Si la anemia se debe a pérdida aguda o a hiperhemolisis, carecen de todo valor la farmaco y la dietoterapia. La hipohematopoyesis puede deberse a deficiencia nutritiva o a otros trastornos de los órganos hematopoyéticos. Si procede de la primera, la administración de las sustancias carentes específicas irá seguida de aumento de la hematopoyesis, mas si se debe a la segunda, este tratamiento es inútil. Por consiguiente, a fin de tratar con éxito la anemia, es de todo punto indispensable establecer el diagnóstico exacto. Si existe alguna duda en cuanto a la naturaleza de la anemia, debe esclarecerse el diagnóstico antes, y no después que el cuadro sanguíneo haya sido oscurecido por una terapéutica indiscreta. Al discutir el tratamiento nos regiremos por la clasificación de las anemias sobre una base etiológica, según el siguiente cuadro:

CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS

- (1) Anemia debida a hemorragia aguda.
- (2) Anemias debidas a hiperhemolisis.
 - (a) Causas externas: sustancias químicas; infecciones, como paludismo, estreptococos hemolíticos, etc.
 - (b) Causas internas, como ictericia hemolítica, anemia drepanocitaria y hemoglobinuria paroxística.
- (3) Anemias debidas a hipohematopoyesis por deficiencia nutritiva.
 - (a) Anemia perniciosa y anemias macrocitarias afines (esprú, embarazo, pelagra, trastornos gastrointestinales).
 - (b) Anemias hipocrómicas de todos los tipos (comprendiendo las debidas a pérdida crónica de sangre).
 - (c) Anemia debida a deficiencia de vitamina C.
 - (d) Anemia debida a deficiencia de la secreción tiroidea.

* Tomado del Jour. Am. Med. Assn., nbre. 14, 1936, p. 1633.

- (4) Anemias debidas a hipohematopoyesis por trastornos de los órganos hematopoyéticos.
- (a) Tóxicas: benceno, retención de nitrógeno (azoemia), septicemia crónica, y otras por el estilo.
 - (b) Físicas: irradiación.
 - (c) Mecánicas: metástasis carcinomatosas de la médula ósea; enfermedad de Hodgkin; leucemia, y otros estados.
 - (d) Trastornos idiopáticos de los órganos hematopoyéticos; anemias "aplástica," de Cooley, esplénica, hepática, y congénita.

ANEMIA HEMORRÁGICA

El criterio fundamental en el tratamiento de la anemia hemorrágica consiste desde luego en cohibir la hemorragia, ya sea ésta aguda o crónica. En la hemorragia aguda los efectos inmediatos débense más bien a la reducción del volumen de la sangre, que a la anemia. La reducción del volumen varía según la rapidez de la hemorragia, y si grave, requiérese la transfusión rápida de sangre. La inmediata inyección intravenosa de solución fisiológica de cloruro de sodio, o suero dextrosado al 5%, resulta útil hasta poder obtener sangre para transfusión. Sin embargo, en cualquier forma de hemorragia crónica, y aun en muchos casos de hemorragia aguda grave, es indispensable instituir además una terapéutica adecuada, a fin de fomentar la regeneración de hemoglobina. Si es necesaria una intervención quirúrgica de alguna importancia a fin de cohibir la hemorragia crónica, antes de operar conviene aliviar por lo menos parcialmente la anemia y la deficiencia concomitante. Las medidas encaminadas a lograr este fin serán estudiadas al discutir el tratamiento de la anemia hipocrómica.

ANEMIA DEBIDA A HIPERHEMOLISIS

El tratamiento adecuado de la anemia debida a hiperhemolisis consiste en eliminar la causa, siempre que sea posible. Si se debe a substancias químicas, deben suspenderse la ingestión o contacto con éstas. Si se debe a infección, la terapéutica debe orientarse hacia la eliminación de los microbios causantes. En la anemia drepanocitaria ningún método posee utilidad, aparte de los reconstituyentes, como la transfusión. La esplenectomía puede resultar muy útil en la ictericia hemorrágica crónica, en particular del tipo congénito, y también en otras anemias hemorrágicas crónicas, sobre todo si existe esplenomegalia. Dado que en las anemias hemorrágicas se conservan las substancias hematopoyéticas, obsérvase poca o ninguna deficiencia de éstas, y por consiguiente, no están indicadas la ferro ni la hepatoterapia, si bien una vez eliminada la causa de la hemolisis, la ferroterapia acaso acelere el regreso de la sangre a su estado normal.

ANEMIAS POR DEFICIENCIA NUTRITIVA

Es en las anemias por deficiencia nutritiva que la terapéutica debidamente administrada ha rendido el mayor éxito.

(a) **Anemia perniciosa.**—En el tratamiento de la anemia perniciosa utilizáanse preparaciones de hígado o de estómago. Los productos disponibles son el Extracto de Hígado F.E.U. XI, la Solución de Hígado F.E.U. XI, Estómago (Estómago Desecado) F.E.U. XI, combinación de estómago e hígado (Extralina, Remedios Nuevos No Oficiales), y Solución de Hígado Purificada, F.E.U. XI. Los primeros cuatro son exclusivamente para administración por vía bucal, y el último es inyectable. No importa cuál de esas preparaciones se use, con tal que se utilice en suficiente cantidad para responder a las necesidades de un caso determinado. Únicamente es posible obtener la eritropoyesis normal cuando se suministran los elementos fundamentales que esas preparaciones aportan. Ninguna de estas sustancias ejerce efecto “estimulante” general alguno sobre la médula ósea. Antes de prescribir para un enfermo determinado, es por consiguiente de importancia capital determinar qué tipo de preparación requiere. La terapéutica de tabuco, a la polifármaco, es deplorable, por varios motivos. La mayor parte de las sustancias administradas no contienen suficiente cantidad de un ingrediente determinado para producir los efectos óptimos, de manera que el enfermo se ve obligado a costear no sólo el material que necesita, sino también otro que de nada sirve. Además, la terapéutica mixta puede obscurecer a tal punto el cuadro clínico que resulte imposible avaluar con precisión las necesidades terapéuticas subsecuentes. La mayor parte de los enfermos de anemia perniciosa de Addison requieren tratamiento vitalicio, mientras que la mayoría de los enfermos con anemia debida a deficiencia de hierro, una vez restablecidos, seguirán bien, a menos que vuelva a arraigarse la causa primitiva; de manera que si después de recibir hígado y hierro se repone un enfermo en que no se diagnosticó con seguridad anemia perniciosa, no cabe sacar conclusiones en cuanto a cuál fué la sustancia eficaz. Ahora bien, si ambas se suspenden y el enfermo padece en efecto de anemia perniciosa, tarde o temprano manifestará una recidiva. Además, corre el riesgo de que antes de poder establecer la naturaleza del estado, las recidivas tomen primordialmente carácter neurológico y evolucionen hasta producir lesión medular irreparable. Por otra parte, si la anemia se debe a deficiencia de hierro y se prosigue el tratamiento con hígado y hierro, el enfermo tiene que soportar el gasto y la incomodidad de tomar innecesariamente la preparación de hígado.

Se ha dicho que no importa cuál de las sustancias eficaces contra la anemia perniciosa se utilice en el tratamiento, con tal que la cantidad utilizada sea adecuada. Terapéutica adecuada no significa la corriente o típica, pues implica la administración de material suficiente,

no sólo para restablecer y mantener la sangre en estado normal en todos sentidos, sino también para aliviar o detener todos los signos y síntomas del estado de deficiencia. La anemia perniciosa y las anemias macrocitarias afines pueden comprometer no sólo los órganos hematopoyéticos, sino también el aparato gastrointestinal y el sistema nervioso. Una "indigestión" indeterminada, hipersensibilidad bucal o lingual, diarrea, y aun ataques que simulan una colecistitis, puede que sean síntomas del estado de deficiencia que acompaña a la anemia perniciosa. Minot ha demostrado que en un tercio de todos los enfermos de anemia perniciosa éstos son los síntomas predominantes en la iniciación. La anemia puede ser ligera o nula en esa fase; es más, cuando se presenta una recidiva debida a tratamiento inadecuado, los síntomas predominantes puede que sean gastrointestinales, y las alteraciones sanguíneas insignificantes. Las alteraciones nerviosas de la anemia perniciosa y otras por el estilo pueden simular tabes dorsal, parálisis espasmódica o polineuritis simple, y presentarse sin anemia. Al analizar la naturaleza de las lesiones producidas en el sistema nervioso central, resulta evidente que es imposible la regeneración de las neuronas completamente degeneradas. Sin embargo, el tratamiento adecuado debe cohibir, y en efecto cohibe, la evolución de la lesión. La reeducación en coordinación muscular puede producir gran mejoría funcional.

El procedimiento exacto que ha de seguirse ante un diagnóstico de anemia perniciosa establecido, depende de los factores presentes en cada caso. La transfusión de sangre está indicada cuando un enfermo de anemia intensa, en reposo, presenta disnea o signos de insuficiencia circulatoria. Deben inyectarse en el acto por vía intramuscular 10 unidades¹ de Solución de Hígado Purificada. Esto debe repetirse en los dos días siguientes y después a plazos semanales, hasta normalizar la fórmula sanguínea. No importa si las 10 unidades se administran en una sola inyección o en dosis fraccionadas. Si no se requiere la transfusión, puede administrarse el mismo tratamiento corriente con solución de hígado para los enfermos de anemia intensa. Cuando el enfermo de anemia perniciosa se presenta por primera vez con fórmula sanguínea elevada, v. g., 3,000,000 o más de eritrocitos por mm³, la administración intramuscular de 10 unidades de solución de hígado purificada semanalmente suele bastar para producir una remisión completa. En general, la vía parentérica es preferible para los enfermos de anemia intensa, en particular, visto que puede ser sumamente difícil administrar suficiente cantidad de un material potente por vía bucal.

¹ La Comisión Revisora de la Farmacopea de los Estados Unidos ha aprobado la rotulación de las preparaciones antianémicas en términos de unidades. Una unidad es la cantidad de material que, según la opinión del Consejo Asesor, se ha comprobado que administrada a diario, bien sea por vía bucal o parentérica, produce aumento satisfactorio de los reticulocitos y aumento de los eritrocitos y de la hemoglobina en los enfermos de anemia perniciosa de Addison.

Sin embargo, tan pronto quede perfectamente establecida la reacción eritrocitaria, o si el enfermo acusa únicamente anemia discreta al examinarlo por primera vez, puede utilizarse la vía bucal, y cabe administrar semanalmente un mínimo de 10 unidades de una preparación potente a dosis diarias fraccionadas, hasta que la sangre alcance sus valores normales. Se observará a menudo que los eritrocitos aumentan incensantemente desde una tasa baja hasta unos 4,000,000 por mm^3 , con esa dosis, pero que es preciso administrar cantidades mayores de un material potente a fin de aumentar la tasa a 5,000,000 por mm^3 .

La terapéutica, ya sea oral o parentérica, debe proseguir con un mínimo de 10 unidades por semana en todos los casos, por lo menos durante seis meses después que se normalicen los valores sanguíneos, y que hayan desaparecido todos los demás síntomas del estado de deficiencia. Después de ese período, cabe proceder con todo cuidado a determinar la dosis de manutención. Sin embargo, hay que hacer hincapié en que jamás debe cesar el tratamiento de la anemia perniciosa. Después de 12 meses de una existencia y fórmula sanguínea enteramente normales, puede reducirse a menudo la dosis a la mitad, o sea cinco unidades semanales. Si se utilizan inyecciones, lo más conveniente es administrar 10 unidades cada quincena. Si al cabo de 12 meses de esa posología el enfermo permanece en perfecto estado de salud y los eritrocitos alcanzan a 5,000,000 o más por mm^3 , y el índice cromático y volumen globular medio se mantienen normales, puede probarse otra reducción a 10 unidades por cada tres semanas, y en algunos casos por cada cuatro semanas. Aunque algunos enfermos pueden pasarlo bien con esas pequeñas dosis, hay que recalcar que esto no sucede por lo general. Si existen signos definitivos de degeneración combinada subaguda de la médula, institúyase el tratamiento de esta lesión, siendo desde luego indispensable administrar suficiente material potente para mantener la sangre en absoluto estado normal, si bien no es éste el factor que debe determinar la posología. Un número considerable de enfermos presentan lesiones medulares progresivas no obstante la fórmula sanguínea normal, y éstos deben recibir suficiente medicación para detener por completo la agravación de la degeneración medular. Se ha establecido terminantemente que puede lograrse esa detención si se administra extracto de hígado en suficiente cantidad. Para este fin, puede que algunos individuos requieran hasta cinco unidades diarias, dosis ésta que resulta imposible administrar por vía bucal en el transcurso de meses y años. Por lo tanto, la inyección intramuscular de solución de hígado purificada constituye el tratamiento de elección. Debe inyectarse un mínimo de 35 unidades durante la primera semana, y de 10 unidades en la semana siguiente. Si no se observa detención del proceso degenerativo al cabo de un mes, es preciso doblar esa dosis

semanal. Determinada la dosis requerida para detener el avance de la lesión, hay que continuarla por lo menos durante un año, y aun entonces sólo puede reducirse con gran precaución, pues puede presentarse una recidiva de iniciación rápida, produciendo lesión nerviosa irreparable antes de que una dosis aumentada pueda de nuevo cohibir la degeneración. Hay que tener presente que los enfermos de anemia perniciosa sin invasión del sistema nervioso central pueden presentar degeneración medular en cualquier momento, y puede suceder esto en el transcurso del tratamiento si no se administra suficiente material para el individuo dado. Por consiguiente, es preciso practicar cuidadosos exámenes neurológicos a plazos frecuentes, y todo empeoramiento que se observe, aun en uno de los síntomas o manifestaciones, debe servir de señal para intensificar el tratamiento en el acto.

Un determinado número de los individuos que se presentan con anemia perniciosa clásica, manifestarán signos bien definidos de deficiencia de hierro en el transcurso del tratamiento adecuado para el proceso primordial. Esto suele observarse después que los eritrocitos alcanzan a 3,000,000 o más por mm^3 en forma de hipohemoglobinogenia, bajando el índice cromático a menos de lo normal. Debe administrarse entonces el tratamiento previamente indicado para la anemia hipocrómica, además de las preparaciones de hígado o estómago.

Anemias macrocitarias afines de la anemia perniciosa: La anemia macrocitaria que se observa en los trópicos en relación con el esprúo y el embarazo, debe ser tratada probablemente en la forma indicada. Sin embargo, puesto que la deficiencia de hierro es tan frecuente en estos dos estados, debe instituirse el tratamiento adecuado tan pronto se observe esto. Lo mismo reza con la anemia perniciosa (macro-citaria) del embarazo en la zona templada, y la anemia macrocitaria de la pelagra. En todos esos estados es posible que el régimen dietético sea de por sí suficiente para contrarrestar la anemia, pues muchos de los enfermos conservan la facultad de segregar el factor gástrico de Castle, y tan sólo carecen del factor dietético o extrínseco. Visto que se hace difícil determinar el mecanismo exacto en un individuo dado, y como el tratamiento bosquejado anteriormente obtiene éxito, independiente del mecanismo exacto de la deficiencia de que se trata, debe recomendarse para todos esos enfermos. En la mayor parte de los casos de esprúo parece conveniente proseguir el tratamiento durante toda la vida del enfermo, lo mismo que en la anemia perniciosa. Esto también reza con las anemias macrocitarias relacionadas con estados patológicos del aparato digestivo, tales como esteatorrea idiopática, estenosis y anastomosis, y colitis ulcerada crónica. En los otros tipos de anemia macrocitaria, puede a menudo suspenderse el tratamiento después de la reposición, con tal que no se repitan los factores provo-

cativos (tales como embarazo o régimen defectuoso). En todas esas anemias necesitanse a menudo cantidades mucho mayores de las preparaciones de hígado o de estómago, que las que suelen requerirse para la anemia perniciosa. En ciertos casos de esprúo puede que se necesite por una semana o más una dosis inicial de 10 o más unidades diarias por vía intramuscular, a fin de contrarrestar los síntomas gástricos. En cualquiera de las anemias macrocitarias ya discutidas, es posible que el tratamiento por vía parentérica convierta un fracaso o éxito parcial obtenido con la terapéutica por vía bucal, en un resultado satisfactorio, debido a la administración conveniente de dosis masivas del principio activo por la primera vía.

(b) **Anemia Hipocrómica.**—El hierro en alguna forma apropiada es la terapéutica más útil e indispensable en estos estados, ya sea el elemento etiológico principal una alimentación defectuosa, asimilación deficiente, o hemorragia crónica. No se ha establecido la utilidad clínica del cobre y otros metales. Las siguientes son algunas de las preparaciones oficiales, con la dosis diaria aproximada necesaria para obtener el efecto óptimo: Hierro Reducido, 3 gm; Masa de Carbonato Ferroso, 4 gm; Píldoras de Carbonato Ferroso, 4 gm; Citratos de Hierro y de Amonio, 6 gm, y Sulfato Ferroso, 1 gm, calculándose la dosis sobre el peso de la sal desecada.

Las primeras tres preparaciones son relativamente insolubles, y las últimas dos fácilmente solubles. Si se utilizan las dosis mencionadas, es muy poca la diferencia en la eficacia de las distintas preparaciones, aun cuando es posible que en presencia de anaclorhidia las solubles sean superiores. Desde el punto de vista de la comodidad del enfermo, la eficacia de las dosis pequeñas de los compuestos ferrosos constituye una ventaja. Para administración pueden emplearse cápsulas o tabletas recubiertas. Los elíxires y los jarabes son vehículos útiles en el tratamiento de los niños pequeños. El hierro debe administrarse a diario en dosis fraccionadas inmediatamente después de las comidas, a fin de reducir al mínimo la irritación gástrica. Rara vez o nunca se necesita administrarlo por vía parentérica. Si los trastornos del aparato gástrico son tan graves que no cabe administrar hierro por vía bucal, pueden inyectarse de 0.1 a 0.2 gm diarios de Citratos de Hierro y de Amonio Verdes F.E.U. por vía intramuscular, aunque no son raras las reacciones locales y generales pronunciadas. Las dosis más pequeñas de éste o de cualquier otro compuesto de hierro carecen de valor. Puesto que el aumento máximo de la hemoglobina consecutivo a la inyección de hierro está limitado por la cantidad inyectada calculada en hierro metálico, los compuestos orgánicos de hierro no presentan ventaja alguna. La dosis más pequeña de Citratos de Hierro y de Amonio Verdes indicada corresponde a 16 mg de Fe, y no contribuye más que a la producción de 0.6% de hemoglobina en un adulto de talla

mediana. Por consiguiente, es preciso administrar 30 de esas inyecciones a fin de aumentar la hemoglobina en 20%. Hagamos de nuevo hincapié en que el hierro, lo mismo que el hígado, no ejerce efecto "estimulante" sobre la hematopoyesis, y por lo tanto, esas inyecciones aumentan la hemoglobina únicamente cuando la anemia se debe a falta de hierro utilizable en el organismo.

En determinados casos de anemia por "deficiencia de hierro," parece que el enfermo carece de la facultad de sustraer suficiente hierro, aun cuando su alimentación lo contenga en cantidad adecuada. Esos individuos, lo mismo que los que experimentan constante pérdida de hierro (hemorragia crónica, embarazo, etc.) deben proseguir con dosis de hierro de manutención que representen aproximadamente de un tercio a la mitad de las dosis consignadas. Otros enfermos no suelen requerir más tratamiento después que el cuadro hemático se normaliza. Algunos enfermos con anemia hipocrómica puede que padezcan de deficiencia parcial de otros materiales necesarios para la elaboración de la molécula de hemoglobina. Hay pruebas de que la administración diaria por vía bucal de 200 gm de hígado íntegro o de la "fracción de la anemia secundaria" de Whipple derivada de esa cantidad de hígado, produce regeneración hemática en ciertos casos hipocrómicos, en particular cuando una hemorragia crónica es el factor etiológico predominante. Sin embargo, dada la cantidad del material necesario para obtener una eficacia terapéutica comparable a la obtenida con pequeñas dosis de las preparaciones de hierro, el empleo, bien sea de hígado total o de la fracción de Whipple, posee escaso valor clínico. En combinación con el hierro, esa fracción hepática puede considerarse tan sólo como un componente relativamente inerte y voluminoso de la preparación.

(c) **Anemia por avitaminosis C.**—La administración diaria de 180 cc de jugo de naranja o 100 mg de ácido cevitámico (Remedios Nuevos No Oficiales), basta para aliviar la anemia debida a deficiencia de vitamina C que a veces acompaña al escorbuto.

(d) **Anemia debida a hiposecreción tiroidea.**—Este tipo de anemia, generalmente leve, cede a la administración de la cantidad de substancia tiroidea necesaria para elevar el metabolismo basal a la tasa normal. En algunos casos las anemias más graves acompañadas de deficiencia de hierro o de "extracto de hígado," pueden requerir el tratamiento indicado en los párrafos antecedentes.

ANEMIA DEBIDA A INHIBICIÓN TÓXICA, LESIÓN FÍSICA, U OBSTRUCCIÓN MECÁNICA DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

En todas las anemias debidas a inhibición tóxica, lesión física u obstrucción mecánica de los órganos hematopoyéticos, debe encaminarse el tratamiento primordialmente contra la causa subyacente

de la anemia. La transfusión sanguínea puede aportar un gran beneficio provisorio, mas no ejerce efecto específico. El hierro, el hígado y el estómago, etc., suelen carecer de valor, pero pueden utilizarse en dosis máximas a fin de contrarrestar toda deficiencia concomitante. Si la administración diaria de cinco unidades de Solución de Hígado Purificada por vía intramuscular, en el transcurso de 10 días, no produce aumento bien definido de los reticulocitos, es muy posible que no exista anemia perniciosa.

TRASTORNOS IDIOPÁTICOS DE LOS ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

En general, los trastornos idiopáticos de los órganos hematopoyéticos no ceden a la farmacoterapia. Algunas anemias congénitas de los lactantes se curan con transfusiones repetidas. La anemia de Cooley y la "anemia aplástica" también pueden mejorar provisoriamente con la transfusión. La anemia macrocitaria observada en la hepatitis no responde a ninguna forma de tratamiento, a menos que exista deficiencia concomitante de hierro o de "extracto de hígado." Por consiguiente, vale la pena hacer un ensayo terapéutico con cada una de esas substancias. La anemia "esplénica" (síndrome de Banti) pertenece a menudo a la variedad hipocrómica y se debe a una tácita deficiencia total de hierro, y en ese caso la ferrotterapia posee utilidad bien definida. Sin embargo, en muchos casos todo tratamiento resulta inútil.

CONCLUSIONES

Para fines terapéuticos, pueden clasificarse las anemias en dos grandes grupos, a saber, las debidas a deficiencia nutritiva, y las debidas a otras causas. Las del primer grupo ceden temporalmente a la administración de substancias apropiadas, mientras que tratándose de las del segundo grupo, no existe farmacoterapia específica. El diagnóstico reviste importancia primordial, a fin de determinar la forma de tratamiento y los resultados que cabe esperar.