

# Anemia en el Paciente Anciano

## Actualización y Novedades en el Tratamiento

Dr. Jordi Mascaró  
Hospital Mútua de Terrassa



# Anemia en el Anciano. Criterios OMS

- Niveles de Hb < 13 g/dl en varones  
< 12 g/dl en mujeres

Los médicos que atendemos a población anciana tenemos que conocer:

- Las implicaciones pronosticas de la anemia
- El manejo y el correcto tratamiento y sus novedades

# Pronóstico de la anemia en el paciente anciano

- Algunos estudios muestran que la anemia influye negativamente sobre morbi-mortalidad:
  - capacidad funcional
  - capacidad cognitiva
  - calidad de vida
  - aumenta mortalidad

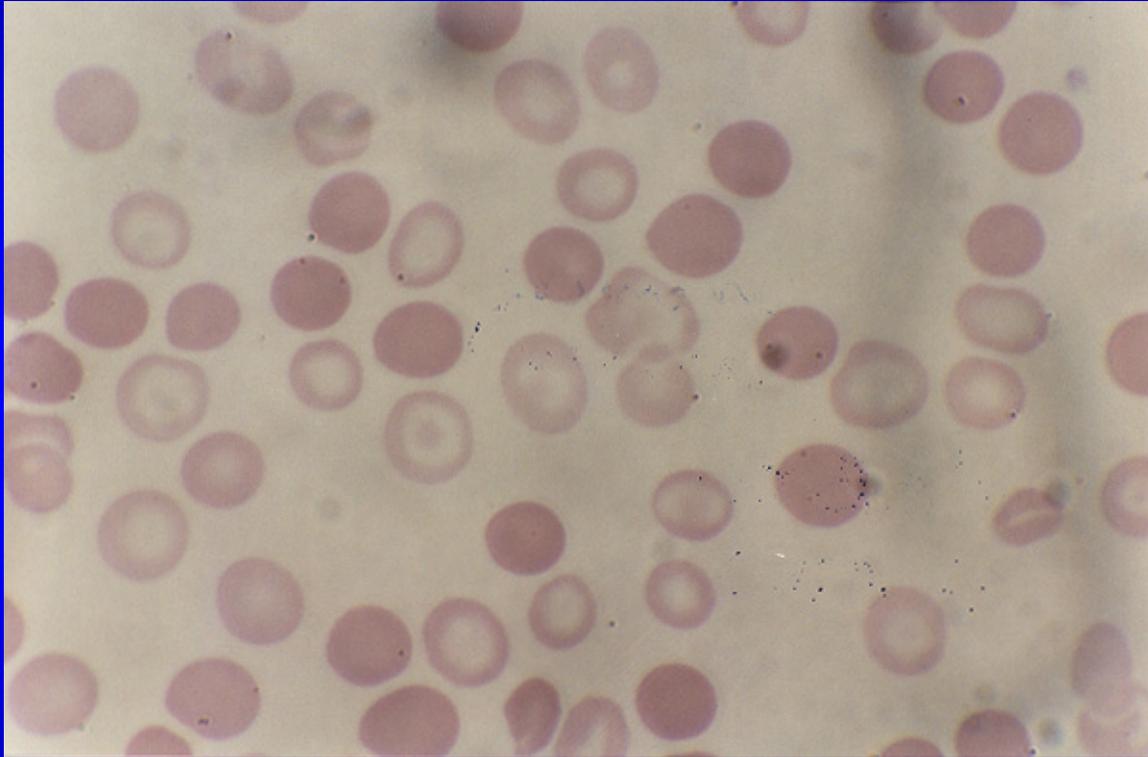
**POR LO TANTO TENEMOS QUE TRATAR**

# Tratamiento de la Anemia

- Para prescribir un buen tratamiento hay que **HACER UN CORRECTO DIAGNÓSTICO.**
- Las causas más frecuentes de anemia en los pacientes ancianos son:
  - Por déficit de cofactores o nutrientes (35%):
    - déficit de hierro
    - déficit de Cobalamina y/o Folatos
  - Anemia de proceso crónico (30%).8% IRC
  - Síndromes Mielodisplásicos y otros
  - Anemia de causa inexplicada

NHANES III

# ANEMIA FERROPÉNICA



# Tratamiento de la Anemia Ferropénica

- El tratamiento será oral en la mayoría de los casos.
- Son preferibles las sales ferrosas a las férricas por su mejor absorción (aunque son las peor toleradas)
- Lo ideal es administrarlo en ayunas
- La dosis a prescribir es de 100-200 mg/día de hierro elemento (2-3 mg/Kg/día) a ser posible en dosis única
- La duración del tratamiento debe ser de 4-6 meses

# Tratamiento de la Anemia Ferropénica

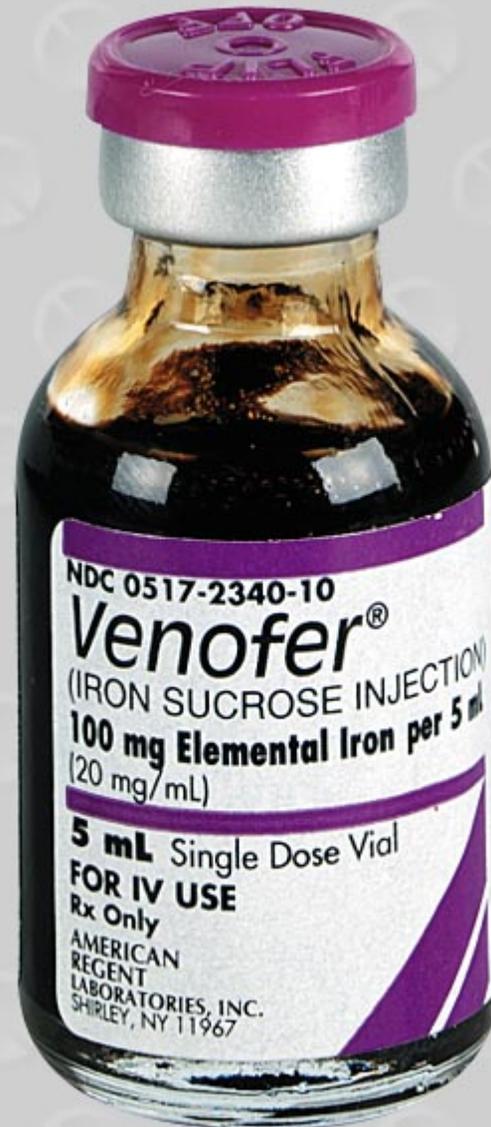
## HIERRO ORAL:

- Interacciones: Ácido ascórbico aumenta un 30% la absorción de hierro
- Interfieren en su absorción:
  - Alimentos (huevos, lácteos, pan, cereales, fibra, té y café)
  - Fármacos: IBP, alcalinos. Calcio, quinolonas, resincolestiramina, Vitamina E

## Preparados orales de Hierro

Principio activo	Marca	Cantidad hierro elemento/unidad mg.
Ferroglicina sulfato	Glutaferro solución 30 mg/ml 25 ml de solución	30
Lactato ferroso	Cromatonbic Ferro 157,1 mg/vial	37,5
Gluconato ferroso	Ferrum Sandoz Losferron	25 <u>80</u>
Sulfato ferroso	Tardyferon Fero-gradumet	<u>80</u> <u>106</u>
Succinilcaseina (férrico)	Ferplex 40 Ferrocur, Lactoferrina	40

# FERROTERAPIA PARENTERAL



# FERROTERAPIA PARENTERAL

- Se dispone de 3 tipos de Fe parenteral:
  - Hierro dextrano (imferon), vía intramuscular absorción errática y tatuaje. Por vía e.v peligroso
  - Gluconato férrico (ferrelcit). Vía e.v menos efectos secundarios. Medicamento extranjero
  - Hierro sacarosa (venofer). En España desde Abril 2002

# FERROTERAPIA PARENTERAL. HIERRO SACAROSA

- Compuesto hidrosoluble: núcleo de hidróxido férrico rodeado de moléculas de sacarosa
- Rápida biodisponibilidad, se detecta a los 5' en células del SMF de hígado y medula ósea
- Muy baja toxicidad
- Dosis entre 100 y 200 mg de hierro. Dosis máxima 200 mg 3 veces a la semana

# FERROTERAPIA PARENTERAL. VENOFER

- Venofer es una solución fuertemente alcalina, y no puede administrarse por vía s.c o i.m. Sólo puede ser administrada por vía intravenosa. Evitar extravasación
- Administración por perfusión goteo. Hay que diluir 1 ampolla de 100 mg (5 ml) en 100 ml de S.F. ritmo máximo 50 ml en 15´
- Administración por infusión, sin dilución a ritmo de 1 ml/min, es decir 5´ por ampolla

# Indicaciones de Tratamiento de la Anemia Ferropénica por vía intravenosa

- No tolerancia a tto. oral
  - Pérdidas sanguíneas abundantes que superan capacidad de reposición oral
  - Malabsorción de hierro, ej: Celíaquia, resección, by pass intestinal, etc
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - En casos de no cumplimiento del tto.
- \* Junto a EPO en la anemia de la Insuficiencia Renal Crónica y en algunos casos de Anemia de proceso crónico e insuficiencia cardiaca
- \*\* gestantes, puérperas y prematuros

# Hierro sacarosa, uso en ancianos

Especialmente estudiado en COT:

- Muñoz M et al. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transfus Med* 2006 April;16(2):137-142
- Bisbe E et al. Preoperative use of intravenous iron: a new transfusional therapy *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2005 Nov;52(9):536-40
- Cuenca J et al. Role of parenteral iron in the management of anemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: Preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005 Jun 125(5):342-7

# Hierro sacarosa, uso en ancianos

En INSUFICIENCIA CARDIACA sin EPO

1) Aidan et al. J Am Coll Cardiol 2006;48:1225-7

Es una serie pequeña de 19 pacientes con edad media 68,3 años, en los que la administración de Venofer mejora:

-Hb 11,2.....12,6 (p<0,0007)

-Minnesota

-test 6 minutos y NYHA

# Hierro sacarosa, uso en ICC

En INSUFICIENCIA CARDIACA sin EPO

2) Toblli et al. J Am Coll Cardiol 2007;50:1657-65

40 pacientes con Hb 12,5 y FE < 35%, se comparan en 2 grupos de 20 patients en los que se administra a unos Venofer y a los otros 20 placebo (S.F isotónico)

A los 6 meses de follow-up mejoran:

- Cifras de hb
- filtrado glomerular
- proBNP
- Hospitalizaciones

Estudis Respiratoris del Son  
Hospital de Dia

Control d'infermeria  
Unitat 6.1



# Venofer, uso en ancianos. Experiencia UFISS Geriatría-MIR HUB

-Durante año 2006 en Hospital de Día, se administró Venofer a 31 pacientes (24 mujeres, edad media 83,8 años) por anemia ferropénica o ferropenia crónica que no respondía a tto. oral.

Los pacientes son muy heterogéneos en su diagnóstico de base, y en su tipología.

# Venofer, uso en ancianos. Experiencia UFISS Geriatría-MIR HUB-2

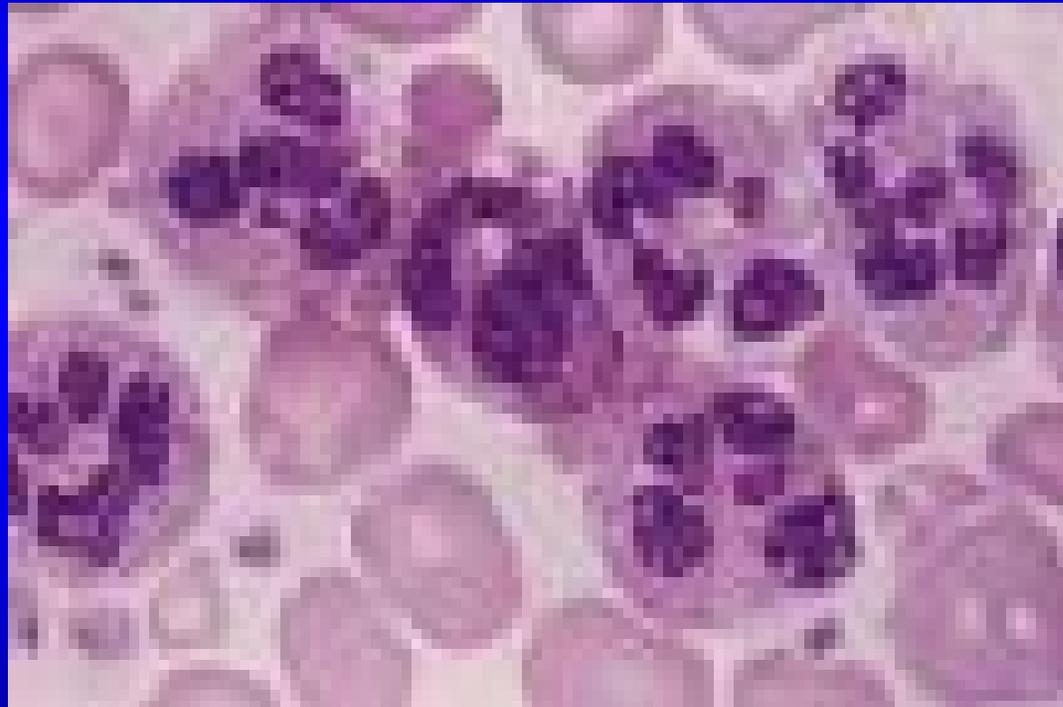
Lo Standard fue administrar 3 sesiones de 200 mg (2 viales) en perfusión con bomba

Los pacientes en general mostraron una tendencia a la mejoría clínica y de las cifras de hb.

No se detectaron hipotensiones significativas, y solo se registró un caso de flebitis sobre 121 tratamientos (tasa < 1%). Enfermería muy entrenada.

# ANEMIA MEGALOBÁSTICA

- Macrocitosis y granulocitos hipersegmentados



# Tratamiento de la anemia Megaloblástica

Hay que definir que déficit es el causante

Hay que corregir dieta, si es la causa

# Tratamiento de la ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO

En principio tto oral, tratamientos de 4 meses de duración con dosis entre 5 a 15 mg/día, en casos de no absorción.

Si no respuesta o hay fármacos que son inhibidores de la hidrofolato reductasa (metotrexate, cotrimoxazol, etc), hay que dar folínico parenteral

Baja incidencia de efectos secundarios

Presentaciones:

ORAL: Acfol 5 mg y Aspol 10 mg

PARENTERAL: Folinato cálcico o leucovorin:

-LEDERFOLIN viales de 50 mg i.m o 350 i.v.

# ANEMIA MEGALOBÁSTICA

- El deficit de B12 puede suceder hasta en un 20% de los pacientes ancianos.
- Se diagnostica con poca frecuencia
- Solo un 5-10% de los casos son sintomáticos
- La etiología:
  - > 60% malabsorción de la Vitamina B12 de la comida:  
Gastritis atrófica, aclorhidria: AH2 e IBP, biguanidas. Resecciones, etc
  - 15-20% por anemia perniciosa (ausencia de F. Intrínseco)
  - Aporte insuficiente

Andrès E. et al. European journal of Internal Medicine 2007:456-462

# Tratamiento de la ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DÉFICIT DE B12

En principio tto parenteral. Ya que son pacientes con problemas digestivos/absortivos

Vía oral sólo en casos de déficit por vegetarianos estrictos

Hidroxicobalamina (megamilbedoce) vida media muy larga, pero dosis excesivamente altas.

Cianocobalamina:

- 100 mcg/1 ml: Cromatonbic y Reticulogen fortificado.

No en déficit neurológico. Ventaja de uso por vía subcutánea

- 1000 mcg/2ml: Optovite y Cromatonbic. Vía i.m.

# Tratamiento de la anemia Megaloblástica por déficit de B12. Dosis

## SINTOMAS NEUROLÓGICOS:

### -AUSENTES:

250-1000 mcg cada 48 horas x 1-2 semanas, después 1 dosis semanal durante 1 mes o la normalización de la hb (respuesta rápida) y después mantenimiento cada mes de 1000 mcg.

### -PRESENTES:

1000 mcg cada 48 horas, hasta mejoría se síntomas

DAR COMO PROFILAXIS EN GASTRECTOMIZADOS O RESECCIÓN ILEAL

AL PRINCIPIO DEL TRATAMIENTO VIGILAR HIPOKALIEMIA

# Tratamiento de la anemia Megaloblástica por déficit de B12, Tratamiento oral versus parenteral?

El tratamiento consolidado es la vía parenteral

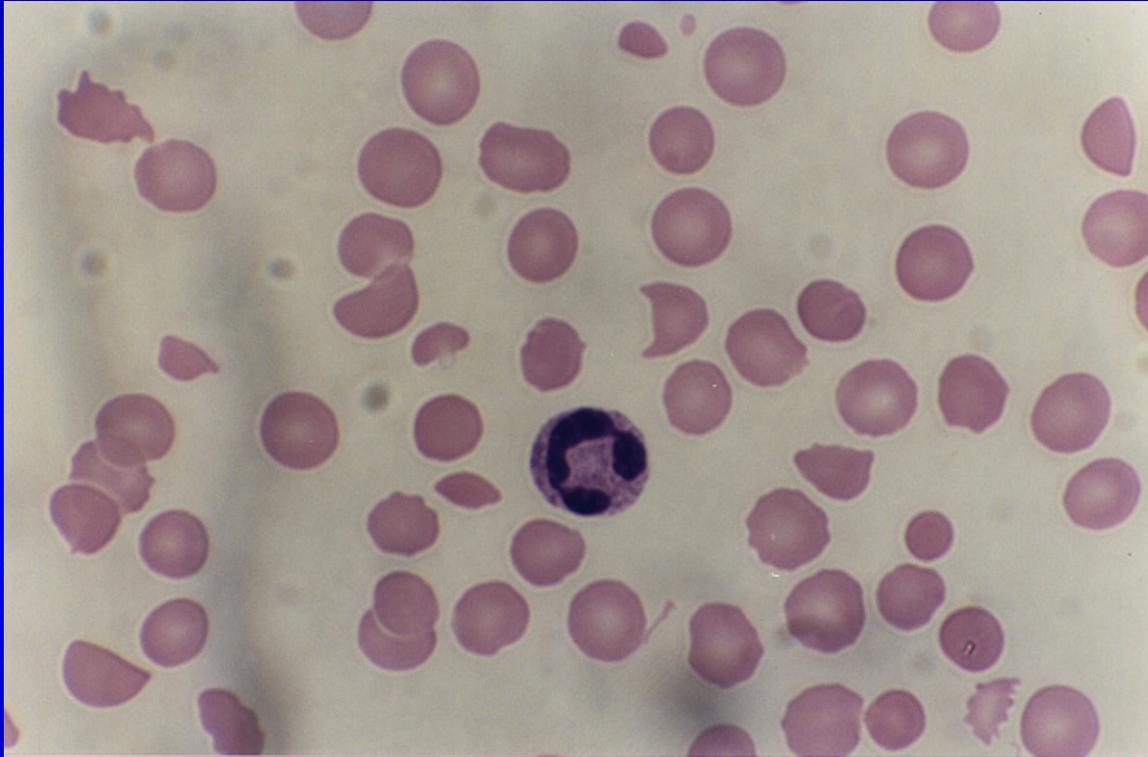
Se ha propuesto la vía oral y nasal, especialmente en los casos no debidos a anemia perniciosa, a pesar de que hay varios ensayos efectivos por vía oral, No hay una pauta estandarizada de administración y se plantean dudas de los resultados a largo plazo

Andrès E. et al. European journal of Internal Medicine 2007:456-462

Rabuñal Rey et al. Rev Cli Espa. 2007;207(4):179-82

Butler CC et al. Fam Pract. 2006;23(3):279-85

# ANEMIA DE PROCESO CRÓNICO



# Tratamiento de la anemia de proceso crónico en el anciano

El tratamiento es el de la enfermedad de base.

Hay que corregir, déficits de factores de maduración, si es que los hay.

En los casos que no es posible corregir enfermedad de base: I renal, cáncer, fármacos, estados inflamatorios, etc .....CONSIDERAR entre otros EPO

-Ershler et al. JAGS 2001

-Grimley et al. Br J Haematol 2003

-Agnihotri et al Blood 2005

# Tratamiento de la anemia de proceso crónico en el anciano. Papel de la Hepsidina (I)

La Hepsidina es una hormona peptidica secretada por el Hígado que actúa como marcador de inflamación aguda y que tiene un papel fundamental en el metabolismo del hierro.

Niveles aumentados de hepsidina provocan anemia y niveles suprimidos provocan sobrecarga férrica

De Domenico et al. The Journal of clinical Investigation 2007;vol 117:1755-58

# Tratamiento de la anemia de proceso crónico en el anciano. Papel de la Hepsidina (II)

- La Hepsidina actúa a 2 niveles:
  - Dificultando la absorción de hierro por los enterocitos, así como la cesión del hierro de los macrófagos a las células eritroides provocando su acumulo intracelular y sobrecarga férrica
- La elevación de la hepcidina esta involucrada en la génesis de la anemia de proceso crónico y los niveles bajos en la patogénesis de la Hemocromatosis

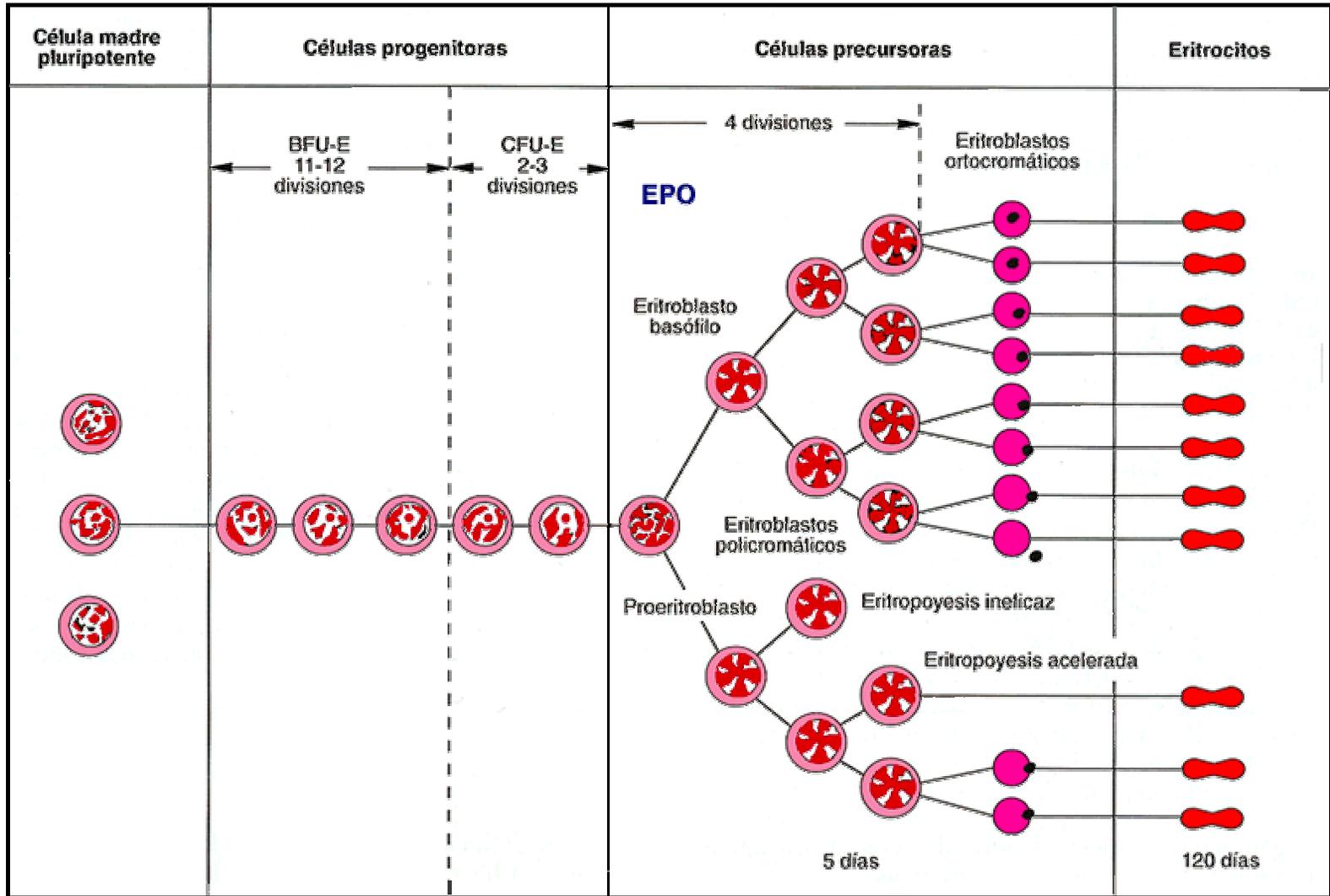
De Domenico et al. The Journal of clinical Investigation 2007;vol 117:1755-58

# Tratamiento de la anemia de proceso crónico en el anciano. Papel de la Hepsidina (III)

- Fármacos que inhiban la secreción de hepcidina están en investigación para el tratamiento de la anemia de proceso crónico.
- IL-6 aumenta niveles de hepcidina
- Se ha visto que Darboepotina alfa puede disminuir la secreción de hepcidina, ya que disminuye la secreción de citoquinas inflamatorias, entre ellas IL-6, así mismo de mediadores de la apoptosis. Esto mejora la capacidad funcional de pacientes con anemia e ICC.

# Anemia de proceso crónico inexplicada en los ancianos

- Si excluimos los síndromes mielodisplásicos, en el anciano no es infrecuente encontrar una anemia crónica no diagnosticada (10-20%) entre las causas que se especulan:
  - Bajos niveles de testosterona (andropausia) y asociado a sarcopenia
  - Fatiga de la stem cells



**ANEMIA Y TRATAMIENTO  
CON AGENTES  
ERITROPOYETICOS  
EXTERNOS**



# The New England Journal of Medicine

---

Established in 1812 as THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE AND SURGERY

---

“r-HuEPO ha sido el avance más importante en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal terminal desde la introducción de la hemodiálisis hace 36 años”

Eschbach

New Engl J Med vol 339: 625-627, 1998

1953

A. Erslev: efecto eritropoyético del suero anémico.

1957

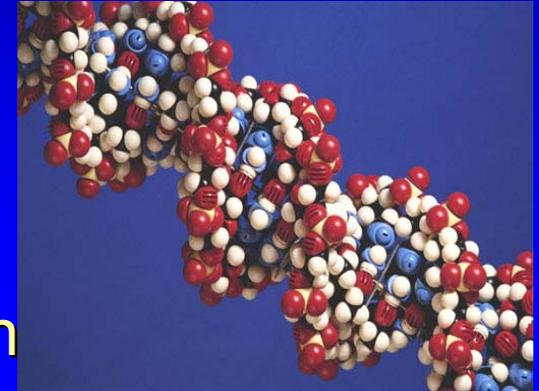
Jacob: riñón como fuente hormonal de eritropoyesis.

1977

Miyake purifica la Eritropoyetina.

1983

Lyn clona el gen de la EPO.



1985

Eschbach: primer tratamiento con

Eritropoyetina

1986

Eschbach y Cotes confirman la eficacia (Seattle y Oxford)

1988

Eritropoyetina autorizada como agente terapéutico.

2000

Darbepoietina

2001

CERA (Fase II )

# Tratamiento de la anemia con EPO

- EPO lleva > 15 años de experiencia en el tto de los paciente con IRC.
- En la actualidad un 85% de los pacientes con IRC terminal reciben EPO
- En 2002 > 60% pacientes en Hemodialisis > de 65 años.
- En paciente anciano con IRC, EPO mejora la función física, cognitiva e incluso la función sexual y la calidad de vida

De Francisco et al. Int Urol Nephrol. 2002;33 (1):187-193

# Tratamiento de la anemia con EPO

- Eritropoyetina:

- glucoproteína de 165 aa y 30,4 kD
- estimula la diferenciación de los progenitores de la línea eritroide. Es el principal estimulador de la eritropoyesis. Tiene propiedades anti apoptosis
- síntesis en intersticio renal (90%) y hepática (10%), fundamentalmente frente a estímulos hipoxémicos.
- la EPO alcanza su máxima producción en 24h, y el pico reticulocitario en 5 días.

- Indicaciones del tratamiento con EPO / análogos

- IRC (prediálisis, hemodiálisis o diálisis peritoneal).
- Pacientes que reciben QT para tm sólidos linfomas o MM (disminución de requerimientos transfusionales)
- Mejorar rendimiento de sangre autóloga (autotransfusión...)

# Tratamiento de la anemia de proceso crónico en el anciano. EPO

La Eritropoyetina humana recombinante r-HuEPO es una hormona glicoproteica. virtualmente idéntico de la eritropoyetina (EPO) sérica

Hay 3 tipos de r-HuEPO:

- Darbopoetina alfa
- Epoetina alfa
- Epoetina beta

# Tratamiento de la anemia con EPO

Análogos de la eritropoyetina	Vía administr.	Cinética	Secuencia aminoacido	Frecuencia
<b>Epoetina <math>\alpha</math></b> Epopen <sup>®</sup> Eprex <sup>®</sup>		sc    (iv)	Bd 30% $t_{\text{máx}}$ 4-8h	Igual a endógena 30-31 KDa  3 vec/ sem
<b>Epoetina <math>\beta</math></b> Neorecormon <sup>®</sup>		sc    (iv)	Bd 20-45% $t_{\text{máx}}$ 12-18h $V_{1/2}$ 11-21h	Igual a endógena 30-31 KDa  1-3 vec/ sem
<b>Darbopoetina <math>\alpha</math></b> Aranesp <sup>®</sup>		sc    (iv)	$V_{1/2}$ 49h  Diferente a la endógena 37 KDa	1 vez/ 1-2sem

# EPO. Efectos secundarios:

- HIPERTENSIÓN ARTERIAL (30%)
- Policitemia, sd hiperviscosidad.
- Cefalea, náuseas
- Hiperpotasemia
- Artromialgias
- Trombosis venosas
- Hipersensibilidad cutáneo y mucosa
- Eritroblastopenia o Aplasia pura de células rojas.

Se producen Atc anti EPO endógena. Incidencia 1-10/100.000 pacientes año. Sobre todo con EPO-alfa

# EPO. Resistencia al tratamiento

Un pequeño porcentaje de pacientes no logran subir las cifras de Hb o una vez alcanzadas rápidamente vuelven a bajar.

Las causas:

- Bajos niveles de hierro
- Déficit de B12 y/o folatos
- infección/inflamación aguda
- Perdidas crónicas
- Enfermedades hematológicas como Mieloma, Mielofibrosis, hemoglobinopatias, etc
- Hemólisis

# EPO. RECOMENDACIONES Y PRECAUCIONES

En estos momentos tenemos evidencia que hay que corregir la anemia, pero también sabemos que:  
NO ES ACONSEJABLE SUBIR LA HEMOGLOBINA POR ENCIMA DE 12 gr/lit, YA QUE SE HA EVIDENCIADO UN RIESGO DE MAYOR MORBI-MORTALIDAD CARDIO-PULMONAR: HTA, ICC, TROMBOSIS.

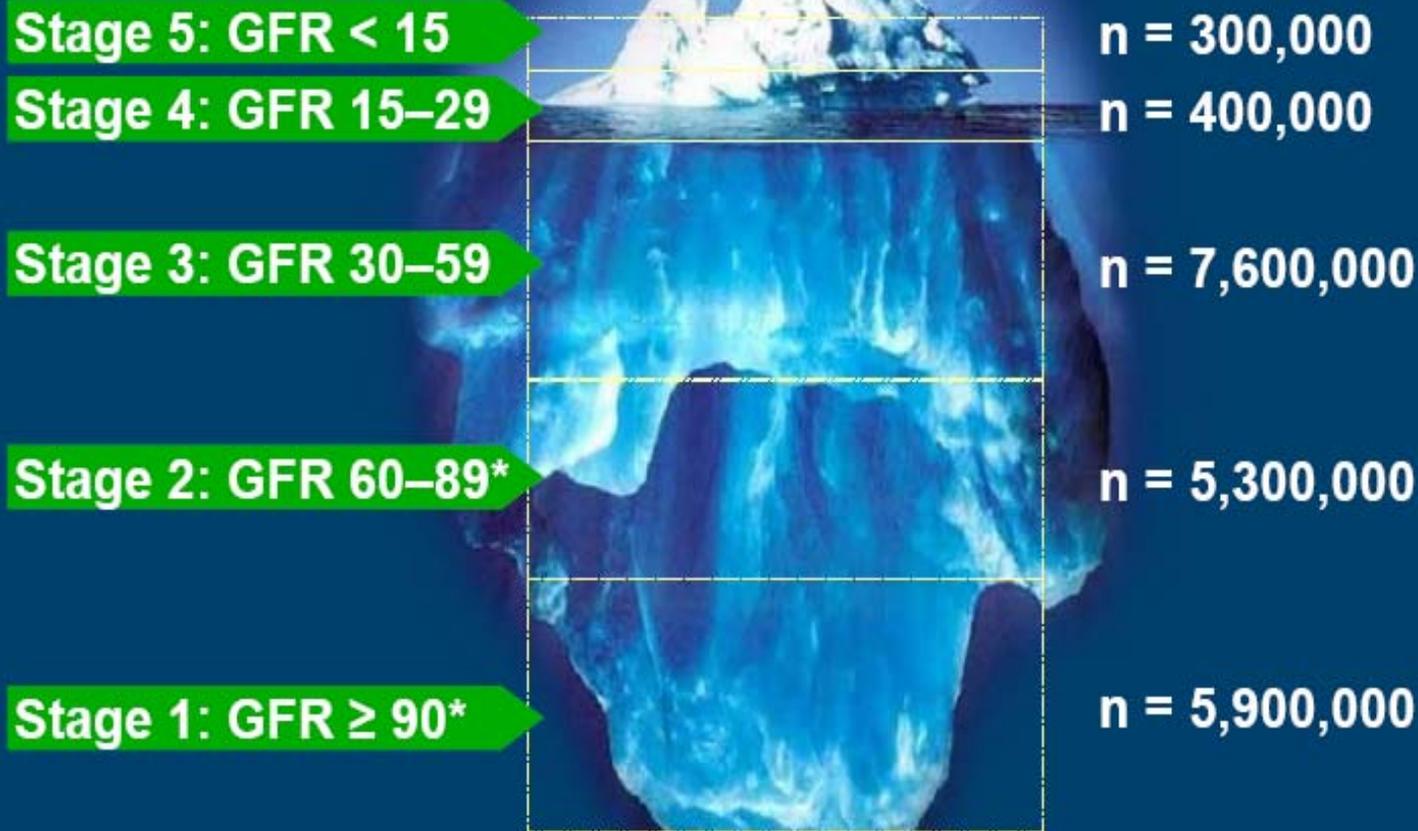
Besarab 1998 N Engl J Med

Drüeke 2006 N Engl J Med

Steinbrook 2006 The Lancet and 2007 N Engl J Med

# ERC: Estadios según la NKF y su prevalencia.

Am J Kidney Dis 2002; 39 (2, Suppl. 1): S17-S31



# TRATAMIENTO CON r-Hu EPO

## INDICACIONES-1

- Anemia asociada a Insuficiencia Renal en pre diálisis, o ya en diálisis. Hay estudios en los que 64% de los pacientes con IRC tienen concomitantemente Insuficiencia Cardiaca
- La EPO sérica baja en muchos pacientes con aclaramientos de creatinina  $< 60$  ml/minuto (estadio 3) y en todos los  $< 30$  ml/minuto (estadio 4)
- En caso de DM hay mayor déficit de EPO

# TRATAMIENTO CON r-Hu EPO

## INDICACIONES-2

- EPO disminuye el riesgo de muerte en pacientes con Insuf Renal Crónica. Estudio de 89.193 pacientes del Medicare. Xue JL Am J Kidney Dis 40,No6;2002:1153-1161
- EPO mejora parámetros cardio-circulatorios en pacientes ancianos con IRC. En este estudio con pacientes edad media 76 años, mejora además de la anemia, la calidad de vida, la funcionalidad y revierte la HVI. Bedani et al. Nephron 2001;89;350-353

# TRATAMIENTO CON r-Hu EPO

## INDICACIONES-3

-EPO alfa o Beta en pacientes ancianos (edad: 73,7 a.) corrige la anemia del paciente con Insuficiencia Renal igual que en los más jóvenes.

Nicholas Drugd Aging 2004:21(3):187-201

# TRATAMIENTO CON r-Hu EPO

## INDICACIONES-4

Indicaciones potenciales:

- Insuficiencia Cardiaca
- Anemia de proceso crónico
- Mielodisplasia

# TRATAMIENTO CON r-Hu EPO

## INDICACIONES-5. ANEMIA ASOCIADA A INSUFICIENCIA CARDIACA

Es una anemia frecuente, con impacto funcional y sobre la mortalidad. La etiología es multifactorial: insuf renal, proceso crónico, fármacos, Su corrección puede mejorar la función renal y cardiaca, así mejorar la calidad de vida en pacientes ancianos.

El manejo de la Insuficiencia Cardiaca y sus complicaciones, entre ellas la anemia, es un modelo de atención multidisciplinar con participación activa del internista

# TRATAMIENTO CON r-Hu EPO

## INDICACIONES-5. ANEMIA ASOCIADA A INSUFICIENCIA CARDIACA-2

- En muchas guías clínicas de IC se ha introducido el tto con Venofer y EPO
  - Las experiencias y recomendaciones actuales aconsejan subir la hb hasta cifras de 12 gr/l
- Urrutia et al. Anemia y parámetros relacionados en pacientes de una unidad de insuficiencia cardiaca multidisciplinaria. Med Clin 2004;122:121-125
- Silverberg et al. Effect of correction of Anemia with Erythropoietin and intravenous iron in Resistant Heart failure in Octagenarians. IMAJ 2003,5:337-339

## r-Hu EPO Dosis

Hay varias pautas y depende de la indicación. En Insuf Renal

- por vía endovenosa entre 40-50 u.i./Kg 3 veces a la semana

- Por vía subcutánea niveles más lentos pero más sostenidos dosis entre 20-50 u/kg 3 veces a la semana. Hay pocos estudios pero se ha visto que EPO-beta en ancianos puede aplicarse 1 vez a la semana en ancianos con igual eficacia

## EPO Novedades

Para facilitar la correcta administración de la EPO, y tener mayor comodidad se ha diseñado una nueva molécula C.E.R.A: Continous Erythropoietin Receptor Activador, y que parece ser que administrada de forma mensual tiene resultados buenos.

Clin J Am Soc Nephrol 2007 (2):637-646

# CERA: Farmacocinética: vida media\*

	IV	SC
Epoetin alfa <sup>1</sup>	6,8 ± 0,6	19,4 ± 2,5
Darbepoetin α <sup>2</sup>	25,3 ± 2,2	48,8 ± 5,2
Epoetin beta <sup>1</sup>	8,8 ± 0,5	24,2 ± 2,6
CERA <sup>3</sup>	133,2 ± 9,8	137,8 ± 21,9

<sup>1</sup> Halstenson CE et al *Clin Pharmacol Ther* 50:702-712, 1991

<sup>2</sup> Macdougall IC et al *J Am Soc Nephrol* 10:2392-2395, 1999

<sup>3</sup> Estudios de dosis múltiple (Fase I)

\* horas (media ± ESM)

# CONCLUSIONES I

- La anemia es frecuente en el paciente anciano, va muy ligada a la comorbilidad, y tiene impacto sobre la morbilidad, mortalidad, capacidad funcional y cognitiva.
- El manejo básico de la anemia tiene que ser: 1º un correcto diagnóstico y 2º la utilización de Hierro oral, como primera elección y Cobalamina parenteral.
- El Hierro sacarosa cada vez tiene un mayor espacio en su indicación, y habrá que adaptar nuestro sistema sanitario para facilitar su administración

## CONCLUSIONES II

- Hay una línea de investigación abierta sobre la hepcidina
- La EPO tiene un papel fundamental en el manejo de determinadas anemias, mejorando muchos otros parámetros, pero con cifras que no superen los 12 gr/lit de Hemoglobina.