

SECCIÓN VI FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS, INFLAMACIÓN Y GOTA

Agentes utilizados en las anemias; factores de crecimiento hematopoyéticos

C A P Í T U L O

33

Susan B. Masters, PhD

C A S O C L Í N I C O

Una mujer de 65 años de edad con antecedente prolongado de diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, acude con entumecimiento creciente y parestias de extremidades, debilidad generalizada, glositis y malestar gastrointestinal. La exploración física revela un aspecto de fragilidad, palidez y disminución de la percepción de vibraciones, decremento de los reflejos raquídeos y signo de Babinski positivo. La exploración de la cavidad bucal revela glositis de Hunter, donde la lengua tiene color rojo intenso, es anormalmente lisa y brillante por atrofia de las papilas. Las pruebas de laboratorio revelan anemia macrocítica con base en un hematócrito de 30% (normal, 37 a 48% en mujeres), hemoglobina de 9.4 g/100 ml (normal, 11.7

a 13.8 g/100 ml en mujeres añosas) un volumen eritrocítico medio (MCV) de 113 fL (normal 84 a 99 fL) y una concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) de 34% (normal, 31 a 36%), así como concentraciones bajas de reticulocitos. Las pruebas de laboratorio adicionales revelan una concentración normal de folato sérico y una de vitamina B₁₂ (cobalamina) de 98 pg/ml (normal 250-1 100 pg/ml). Los resultados de una prueba de Schilling indican el diagnóstico de anemia perniciosa. Una vez que se identificó una anemia megaloblástica, ¿por qué es importante determinar la concentración sérica de ácido fólico y cobalamina? ¿Conviene tratar a esta paciente con vitamina B₁₂ oral o parenteral?

La hematopoyesis, producción de eritrocitos, plaquetas y leucocitos circulantes a partir de células progenitoras indiferenciadas es un proceso notorio que aporta más de 200 000 millones de células sanguíneas nuevas al día en la persona normal y concentraciones todavía mayores en personas con trastornos que causan pérdida o destrucción de las células sanguíneas. La hematopoyesis reside principalmente en la médula ósea de los adultos y requiere el aporte constante de tres nutrientes esenciales: **hierro**, **vitamina B₁₂** y **ácido fólico**, así como la presencia de **factores de crecimiento hematopoyéticos**, proteínas que regulan la proliferación y diferenciación de las células sanguíneas. Los aportes inadecuados de cualquiera de los nutrientes esenciales o de los factores de crecimiento causan deficiencia de las células sanguí-

neas funcionales. La **anemia**, una deficiencia de la capacidad de acarrear oxígeno de los eritrocitos, es la más frecuente, con varias formas fáciles de tratar. La drepanocitosis, un trastorno resultante de la alteración genética en la molécula de la hemoglobina, es frecuente pero no fácil de tratar; se revisa en el recuadro: Drepanocitosis e hidroxurea. La **trombocitopenia** y la **neutropenia** no son raras y algunas de sus formas son susceptibles de tratamiento farmacológico. En este capítulo se considera primero el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico, y después se procede a revisar el uso médico de los factores de crecimiento hematopoyéticos para combatir la anemia, trombocitopenia y neutropenia, así como respaldar el trasplante de células progenitoras.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LAS ANEMIAS

HIERRO

Farmacología básica

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia crónica. Como otras formas de anemia crónica, aquella por deficiencia de hierro produce palidez, fatiga, mareo, disnea de ejercicio y otros síntomas generalizados de hipoxia hística. Las adaptaciones cardiovasculares a la anemia crónica: taquicardia, aumento del gasto cardíaco, vasodilatación, pueden empeorar el trastorno en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

El hierro forma el centro del anillo hem de porfirinas-hierro, que junto con las cadenas de globina constituye a la hemoglobina. La hemoglobina se une de manera reversible al oxígeno y provee un mecanismo crítico para el aporte del gas de los pulmones a otros tejidos. En ausencia de hierro adecuado se forman eritrocitos pequeños con hemoglobina insuficiente, que causa **anemia hipocrómica microcítica**.

Farmacocinética

El hierro inorgánico libre es en extremo tóxico, pero es necesario para sintetizar proteínas esenciales como la hemoglobina;

por tanto, la evolución ha provisto un sistema elaborado para regular la absorción, transporte y almacenamiento del hierro (fig. 33-1). El sistema utiliza proteínas especializadas de transporte, almacenamiento, reducción y oxidación, cuyas concentraciones son controladas por la demanda corporal de síntesis de hemoglobina y las reservas adecuadas de hierro (cuadro 33-1). Casi todo el hierro utilizado para respaldar la hematopoyesis se obtiene a partir del catabolismo de la hemoglobina en eritrocitos senescentes o dañados. Por lo común, se pierde sólo una pequeña cantidad de hierro del cuerpo al día, de modo que las necesidades dietéticas son pequeñas y se cubren con facilidad por el metal disponible en una gran variedad de alimentos. No obstante, en grupos especiales con aumento de las necesidades de hierro (p. ej., niños en crecimiento, embarazadas) o mayor pérdida del metal (p. ej., mujeres menstruales), las necesidades pueden rebasar a los aportes dietéticos normales y se presenta deficiencia de hierro.

A. Absorción

La dieta promedio en Estados Unidos contiene 10 a 15 mg de hierro elemental al día. Un individuo normal absorbe 5 a 10% de ese hierro, o alrededor de 0.5 a 1 mg al día. El hierro se absorbe en el duodeno y la porción proximal del yeyuno, aunque si

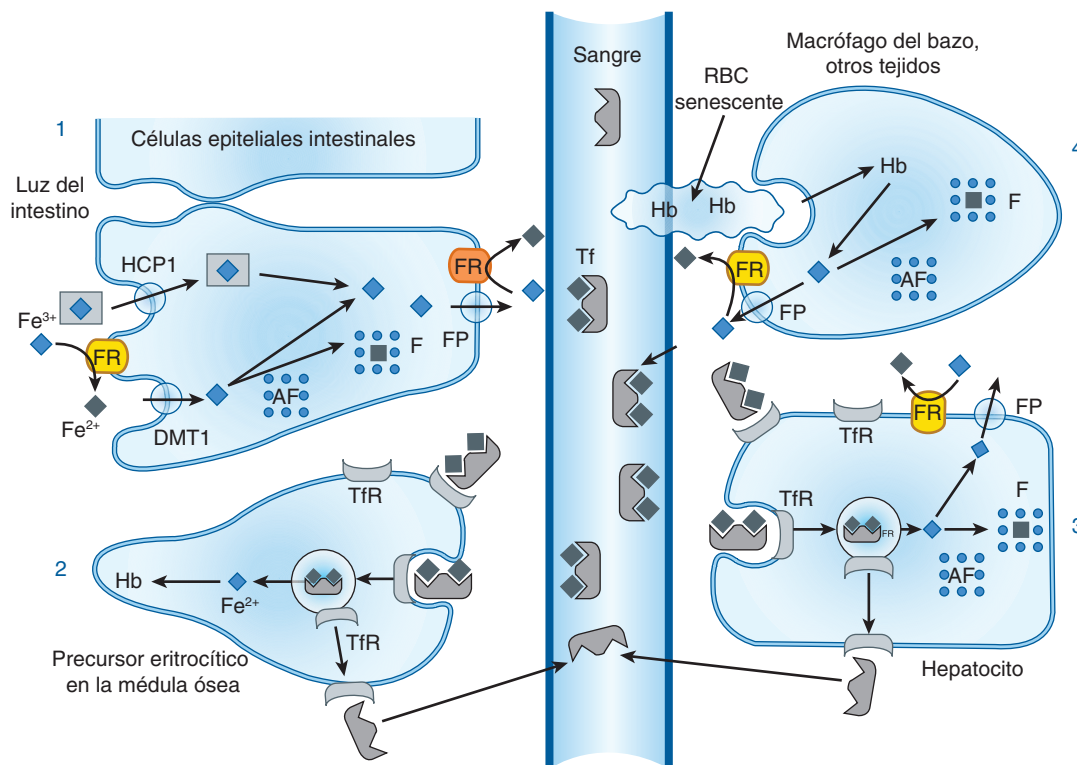


FIGURA 33-1 Absorción, transporte y almacenamiento de hierro. Las células del epitelio intestinal absorben activamente el hierro inorgánico y aquel en el grupo hem (H). El hierro ferroso que se absorbe o libera del grupo hem absorbido en el intestino (1) se transporta en forma activa a la sangre o se combina con apoferritina (AF) y se almacena como ferritina (F). En la sangre, el hierro es transportado por la transferrina (Tf) hacia los precursores de la serie eritroide en la médula ósea para la síntesis de hemoglobina (Hb) (2) o a los hepatocitos para su almacenamiento como ferritina (3). Los complejos transferrina-hierro se unen a los receptores de transferrina (TfR) en los precursores de la serie eritroide y los hepatocitos, y se introducen a la célula. Después de liberar el hierro, el complejo TfR-Tf se recicla a la membrana plasmática y se libera Tf. Los macrófagos que fagocitan eritrocitos (RBC) senescentes capturan el hierro de la hemoglobina de éstos y lo exportan o almacenan como ferritina (4). Los hepatocitos usan varios mecanismos para captar el hierro y almacenarlo como ferritina. DMT1, transportador de metales divalentes; FP, ferroportina; FR, reductasa de hierro; HCP1, proteína 1 transportadora del hem. Véase el texto.

CUADRO 33-1 Distribución del hierro en adultos normales¹

| | Contenido de hierro (mg) | |
|---------------------------------------|--------------------------|---------|
| | Varones | Mujeres |
| Hemoglobina | 3 050 | 1 700 |
| Mioglobina | 430 | 300 |
| Enzimas | 10 | 8 |
| Transporte (transferrina) | 8 | 6 |
| Almacenaje (ferritina y otras formas) | 750 | 300 |
| Total | 4 248 | 2 314 |

¹Las cifras se basan en datos de varias fuentes y suponen un hombre normal de 80 kg con una cifra de hemoglobina de 16 g/100 ml y donde la mujer normal pesa 55 kg y tiene una hemoglobina de 14 g/100 ml.

Adaptado con autorización de Brown EB: Iron deficiency anemia. En: Wingaarden JB, Smith LH (editors). *Cecil Textbook of Medicine*, 16th ed. Saunders, 1982.

es necesario, también se absorbe en segmentos más distales del intestino delgado. Su absorción aumenta en respuesta a las bajas reservas del metal o su mayor necesidad. La absorción total de hierro aumenta 1 a 2 mg/día en mujeres que menstrúan y puede ser tan alta como de 3 a 4 mg/día en embarazadas.

El hierro está disponible en una amplia variedad de alimentos, pero en especial es abundante en la carne. El hierro en las proteínas de la carne puede absorberse de manera eficaz porque el hierro en la hemoglobina y la mioglobina se puede captar íntegro sin tener que disociarse primero hasta hierro elemental (fig. 33-1). El hierro en otros alimentos, en especial vegetales y granos, a menudo está fuertemente unido a compuestos orgánicos y tiene mucha menor disponibilidad para su absorción. El hierro no hem en los alimentos y aquel en sales y complejos inorgánicos requiere someterse a reducción por la acción de una reductasa de hierro que lo cambia a la forma ferrosa (Fe^{2+}) antes de que pueda absorberse por las células de la mucosa intestinal.

El hierro atraviesa la membrana de la mucosa intestinal por dos mecanismos: transporte activo de la forma ferrosa y absorción de aquel en complejo con el grupo hem (fig. 33-1). El transportador de metales divalentes, DMT1, transporta en forma eficaz el hierro ferroso a través de la membrana luminal de los enterocitos intestinales. La tasa de captación del metal se regula por las reservas del mismo en células de la mucosa, de manera que se incrementa el transporte de éste cuando las reservas son bajas. Junto con el hierro obtenido a partir del hem absorbido, el metal recientemente captado puede transportarse en forma activa hacia la sangre a través de la membrana basolateral por la acción de un transportador conocido como ferroportina y oxidado hasta hierro férrico (Fe^{3+}) por una oxidasa. El exceso de hierro se puede almacenar en células del epitelio intestinal como ferritina, un complejo hidrosoluble constituido por un núcleo de hidróxido férrico cubierto por una proteína de almacenamiento especializada llamada apo-ferritina. En general, cuando las reservas de hierro corporales

totales son altas y las necesidades del metal son bajas, el hierro recién absorbido se dirige hacia la ferritina en las células de la mucosa intestinal. Cuando las reservas de hierro son bajas o sus necesidades altas, el metal recién absorbido se transporta de inmediato de las células de la mucosa a la médula ósea para respaldar la producción de hemoglobina.

B. Transporte

El hierro se transporta en el plasma unido a la **transferrina**, una globulina β que se une de manera específica a dos moléculas de su forma férrica (fig. 33-1). El complejo transferrina-hierro entra a las células eritroides en maduración por un mecanismo específico de receptor. Los receptores de transferrina, glucoproteínas integrales de la membrana presentes en gran número en las células de la serie eritroide en proliferación, se unen al complejo transferrina-hierro y lo introducen a la célula por el proceso de endocitosis mediada por un receptor. En los endosomas, el hierro férrico se libera, se reduce a su forma ferrosa y es transportado por vía del DMT1 al interior de la célula, donde se dirige a las síntesis de hemoglobina o se almacena como ferritina. El complejo de transferrina-receptor se recicla a la membrana plasmática, donde la transferrina se disocia y regresa al plasma. Ese proceso provee un mecanismo eficaz para aportar el hierro requerido por los eritrocitos en desarrollo.

La mayor eritropoyesis se vincula con un aumento en el número de receptores de transferrina en las células eritroides en desarrollo. El agotamiento de las reservas de hierro y la anemia por deficiencia del mismo se vinculan en una mayor concentración de ferritina sérica.

C. Almacenamiento

Además del almacenaje del hierro en la mucosa intestinal, también se conserva principalmente como ferritina en los macrófagos del hígado, bazo y hueso, y en las células del parénquima hepático (fig. 33-1). La síntesis de apoferritina es regulada por las concentraciones de hierro libre. Cuando estas últimas son bajas, la síntesis de apoferritina se inhibe y el equilibrio de unión de hierro se dirige hacia la transferrina. Cuando las concentraciones de hierro libre son altas se produce más apoferritina para secuestrar una mayor cantidad del metal y proteger a los órganos de los efectos tóxicos del exceso de hierro libre.

La ferritina es detectable en suero; como esta proteína se encuentra en equilibrio con la almacenada en tejidos reticuloendoteliales, se puede utilizar su concentración para calcular las reservas corporales totales de hierro.

D. Eliminación

No hay mecanismo para la excreción de hierro. Se pierden pequeñas cantidades en las heces por exfoliación de las células de la mucosa intestinal y se eliminan cantidades mínimas en la bilis, orina y sudor. Esas pérdidas contribuyen a no más de 1 mg de hierro por día. Debido a que la capacidad del cuerpo para excretar el hierro es limitada, la regulación del equilibrio del metal se debe lograr por cambios de su absorción intestinal y almacenamiento en respuesta a las necesidades corporales. Como se señala más adelante, la modificación de la regulación de la absorción del hierro produce alteraciones patológicas graves.

Farmacología clínica

A. Indicaciones para el uso del hierro

La única indicación clínica del uso de preparados de hierro es el tratamiento o prevención de la anemia por deficiencia del metal. Ésta se manifiesta como anemia hipocrómica, microcítica, donde el volumen corpuscular medio (MCV) y la concentración de hemoglobina corpuscular media son bajos (cuadro 33-2). Suele observarse anemia por deficiencia de hierro en grupos con mayores necesidades del metal, que incluyen lactantes, en especial los prematuros; niños durante el periodo de crecimiento rápido; mujeres embarazadas o lactando; pacientes con nefropatía crónica que pierden eritrocitos a una velocidad relativamente mayor durante la hemodiálisis y también los forman a una mayor velocidad como resultado del tratamiento con el factor del crecimiento eritrocítico, eritropoyetina (véase más adelante). La absorción inadecuada de hierro también puede causar deficiencia del metal, que se observa a menudo después de la gastrectomía y en pacientes con enfermedad grave del intestino delgado que produce absorción deficiente generalizada. La deficiencia del hierro en esas alteraciones gastrointestinales se debe a una absorción inadecuada.

La causa más frecuente de deficiencia de hierro en adultos es la pérdida sanguínea. Las mujeres que menstrúan pierden casi 30 mg de hierro con cada periodo; aquellas en quienes la menstruación es cuantiosa pueden perder mucho más. Así, muchas mujeres en la premenopausia tienen concentraciones bajas de hierro o incluso deficiencia. En mujeres posmenopáusicas y varones, el sitio más frecuente de pérdida sanguínea es el tubo digestivo. Los pacientes con anemia por deficiencia de hierro no explicada deben valorarse en cuanto a hemorragia gastrointestinal oculta.

B. Tratamiento

La anemia por deficiencia de hierro se trata con preparados orales o parenterales del mismo. El hierro oral corrige la anemia con la misma rapidez y totalidad que el hierro parenteral en la mayoría de los pacientes con absorción normal de hierro del tubo digestivo. Una excepción son las necesidades elevadas de hierro en pacientes con nefropatía crónica avanzada

que se someten a hemodiálisis y tratamiento con eritropoyetina. Para ellos se prefiere la administración parenteral de dicho metal.

1. Tratamiento con hierro oral. Se dispone de una amplia variedad de preparados de hierro oral. Puesto que el hierro ferroso se absorbe de manera más eficaz, sólo deben utilizarse sales ferrosas. En la mayoría de los pacientes se recomienda el tratamiento con sulfato, gluconato y fumarato ferrosos porque son eficaces y su costo es accesible.

Las sales de hierro diferentes proveen cantidades diversas de hierro elemental, como se muestra en el cuadro 33-3. En un individuo con deficiencia de hierro se pueden incorporar casi 50 a 100 mg del metal a la hemoglobina al día y se absorbe alrededor de 25% del hierro oral administrado como sal ferrosa. Por ello, es conveniente administrar 200 a 400 mg de hierro elemental diarios para corregir en forma más rápida su deficiencia. Los pacientes que no pueden tolerar esas dosis grandes de hierro pueden recibir dosis menores, lo que produce una corrección más lenta, pero aún completa de la deficiencia de este metal. El tratamiento con hierro oral debe continuarse durante tres a seis meses después de la corrección de la causa de la pérdida del metal. Esto corrige la anemia y recupera las reservas de hierro.

Los efectos adversos frecuentes del tratamiento con hierro oral incluyen náusea, malestar epigástrico, cólicos abdominales, estreñimiento y diarrea. Esos efectos suelen estar relacionados con la dosis y a menudo pueden contrarrestarse por disminución de la ingestión diaria del metal o por la toma de los comprimidos inmediatamente después de las comidas o junto con ellas. Algunos pacientes tienen menos efectos adversos gastrointestinales graves con una sal de hierro que con otra y se benefician al cambiar el preparado. Los individuos que toman hierro oral presentan heces oscuras; esto no tiene importancia clínica por sí misma, pero pudiese ocultar el diagnóstico de una pérdida sanguínea gastrointestinal continua.

2. Tratamiento con hierro parenteral. Debe reservarse para pacientes con deficiencia demostrada del metal y que no pueden tolerar o absorber el hierro oral, o para aquellos con anemia crónica intensa que no pueden mantenerse sólo con hierro oral, lo que incluye a quienes presentan nefropatía crónica avanzada que requiere hemodiálisis y tratamiento con eritropoyetina, diversos trastornos después de la gastrectomía y resección intestinal previas, enfermedad inflamatoria intestinal que afecta a la porción proximal del intestino delgado y síndromes de absorción deficiente.

La dificultad del tratamiento con hierro parenteral es que la administración de hierro férrico libre inorgánico por esa vía produce una toxicidad grave dependiente de la dosis, que limita mucho la dosis que puede administrarse. Sin embargo, cuando el hierro férrico se prepara como coloide que contiene las partículas con un centro de oxihidróxido de hierro rodeado por una capa de carbohidratos, el hierro bioactivo se libera lentamente de las partículas de coloide estables. En Estados Unidos hay tres formas disponibles de hierro parenteral: el **hierro dextrano**, el **complejo de gluconato férrico y sodio** y la **sacrosa con hierro**.

El **hierro dextrano** es un complejo estable de oxihidróxido férrico y polímeros de dextrano que contiene 50 mg de hierro elemental por mililitro de solución. Se puede administrar por inyección intramuscular profunda o en solución intravenosa,

CUADRO 33-2 Características distintivas de las anemias nutricionales

| Deficiencia nutricional | Tipo de anemia | Anomalías de laboratorio |
|--------------------------|--|---|
| Hierro | Microcítica, hipocrómica con MCV <80 fL y MCHC <30% | SI bajo <30 µg/100 ml con aumento de TIBC, que produce una saturación porcentual de transferrina (SI/TIBC) <10%; cifra baja de ferritina sérica (<20 µg/L) |
| Ácido fólico | Macroscítica normocrómica, con MCV >100 fL y MCHC normal o elevada | Ácido fólico sérico bajo (<4 mg/ml) |
| Vitamina B ₁₂ | | Cobalamina sérica baja (<150 pmol/L) acompañada por aumento de la homocisteína sérica (>13 µmol/L), y del ácido metilmalónico en suero (>0.4 µmol/L) y urinario (>3.6 mmol/mol de creatinina) |

MCV, volumen corpuscular medio; MCHC, concentración media de hemoglobina corpuscular; SI, hierro sérico; TIBC, capacidad de unión de hierro de la transferrina.

CUADRO 33-3 Algunos preparados del hierro oral de uso frecuente

| Preparado | Tamaño de los comprimidos | Hierro elemental por comprimido | Dosis usual del adulto (comprimidos por día) |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------------|--|
| Sulfato ferroso, hidratado | 325 mg | 65 mg | 3-4 |
| Sulfato ferroso, desecado | 200 mg | 65 mg | 3-4 |
| Gluconato ferroso | 325 mg | 36 mg | 3-4 |
| Fumarato ferroso | 100 mg | 33 mg | 6-8 |
| | 325 mg | 106 mg | 2-3 |

si bien esta última se usa más a menudo. La administración intravenosa evita el dolor local y la tinción de los tejidos que suele ocurrir con la vía muscular, y permite el aporte de la dosis completa de hierro necesaria para corregir la deficiencia en una sola ocasión. Los efectos adversos del hierro dextrano incluyen cefalea, mareo, fiebre, ataxia, náusea y vómito, dolor dorsal, rubor, urticaria, broncoespasmo y, rara vez, anafilaxia y la muerte. Debido al riesgo de una reacción de hipersensibilidad, siempre debe administrarse una pequeña dosis de prueba antes de aplicarlo por completo por vía intramuscular o intravenosa. Los pacientes con antecedentes sólidos de alergia y aquellos que antes recibieron hierro dextrano parenteral tienen más probabilidad de presentar reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con este preparado. Las fórmulas de hierro dextrano utilizadas en la clínica se distinguen por su peso molecular elevado o bajo. Los datos clínicos, principalmente de observación, indican que el riesgo de anafilaxia se vincula de manera importante con las fórmulas de hierro dextrano de peso molecular alto.

Los **complejos de gluconato férrico sódico y sacarosa-hierro** son alternativas del hierro parenteral. Estos agentes se pueden administrar sólo por vía intravenosa. Al parecer, tienen menos probabilidad que el hierro dextrano de alto peso molecular de causar reacciones de hipersensibilidad.

En pacientes que se tratan en forma crónica con hierro parenteral es importante vigilar las concentraciones de reserva del metal a fin de evitar la toxicidad grave vinculada con su sobrecarga. A diferencia del tratamiento con hierro oral, que está sujeto al mecanismo regulador provisto por el sistema de captación intestinal, la administración parenteral que evita ese sistema regulador puede aportar más hierro que el que puede almacenarse con seguridad. Es posible calcular las reservas de hierro con base en la concentración sérica de ferritina y la saturación de transferrina, que es la razón de la concentración de hierro sérico total con respecto a la capacidad total de unión de hierro (TIBC).

Toxicidad clínica

A. Toxicidad aguda por hierro

Los niños pequeños que de manera accidental ingieren comprimidos del metal presentan toxicidad aguda por hierro en forma casi exclusiva. Aunque los adultos pueden tolerar grandes dosis sin consecuencias graves, tan poco como 10 comprimidos de

cualquiera de los preparados comúnmente disponibles de hierro oral pueden ser letales en niños pequeños. Debe advertirse a los pacientes adultos que toman preparados de hierro oral que almacenen los comprimidos en recipientes a prueba de niños fuera de su alcance. Los niños con intoxicación por hierro oral experimentan gastroenteritis necrosante con vómito, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta, seguidas por choque, letargo y disnea. A menudo se observa mejoría subsiguiente, pero esto pudiese ser seguido de acidosis metabólica grave, coma y la muerte. Es necesario el tratamiento inmediato. Debe realizarse **irrigación intestinal total** (cap. 58) para eliminar las píldoras que aún no se absorben. La **deferoxamina**, un compuesto potente de quelación del hierro, puede administrarse en forma sistémica para unirse al hierro que ya ha sido absorbido o para promover su excreción en la orina y las heces. El carbón activado, un adsorbente muy eficaz de casi todas las toxinas, no se une al hierro y, por tanto, es ineficaz. También debe proveerse tratamiento de sostén apropiado de la hemorragia gastrointestinal, la acidosis metabólica y el choque.

B. Toxicidad crónica por hierro

La toxicidad crónica por hierro (sobrecarga), también conocida como **hemocromatosis**, se presenta cuando se deposita un exceso de éste en el corazón, hígado, páncreas y otros órganos. Puede causar insuficiencia de órganos y la muerte. Por lo general se presenta en pacientes con hemocromatosis hereditaria, un trastorno caracterizado por absorción excesiva de hierro y en pacientes que reciben muchas transfusiones de eritrocitos durante un periodo prolongado (p. ej., aquellos con talasemia mayor).

La sobrecarga crónica de hierro en ausencia de anemia se trata de la manera más eficaz por flebotomía intermitente. Se puede retirar una unidad de sangre cada semana o hasta que se elimine el exceso de hierro. El tratamiento de quelación de hierro con uso de deferoxamina parenteral es mucho menos eficaz, así como más complejo, caro y peligroso, pero pudiese ser la única opción ante una sobrecarga del hierro que no puede tratarse por flebotomía, como ocurre en pacientes con talasemia mayor.

El quelante de hierro oral **deferasirox** tiene aprobación para el tratamiento de la sobrecarga de hierro, parece ser tan eficaz como la deferoxamina para disminuir la concentración de hierro en el hígado y es mucho más conveniente. Sin embargo, no se ha aclarado aún si el deferasirox es tan eficaz como la deferoxamina para proteger al corazón de una sobrecarga de hierro.

VITAMINA B₁₂

La vitamina B₁₂ (cobalamina) sirve como cofactor para varias reacciones bioquímicas esenciales en los seres humanos. La deficiencia de vitamina B₁₂ causa anemia megaloblástica (cuadro 33-2), síntomas gastrointestinales y anomalías neurológicas. Si bien es rara la deficiencia de vitamina B₁₂ por un aporte inadecuado en la dieta, la falta de ésta, secundaria a absorción intestinal inadecuada, en especial en adultos de edad avanzada, es relativamente frecuente y fácil de tratar.

Aspectos químicos

La vitamina B₁₂ consta de un anillo parecido al de la porfirina con un átomo de cobalto central unido a un nucleótido. Varios grupos orgánicos pueden unirse de manera covalente al átomo de cobalto formando diversas cobalaminas. La desoxiadenosilcobalamina y la metilcobalamina son las formas activas de la vitamina en los seres humanos. **Cianocobalamina** e **hidroxicobalamina** (ambas disponibles para uso terapéutico) y otras cobalaminas que se encuentran en fuentes alimentarias se convierten a las formas activas. La fuente última de vitamina B₁₂ es la proveniente de la síntesis microbiana; la vitamina no se sintetiza por animales o plantas. La principal fuente de vitamina B₁₂ en la dieta es la microbiana derivada de productos cárnicos (en especial el hígado, los huevos y los productos lácteos de microbios). La vitamina B₁₂ a veces se denomina **factor extrínseco**, para diferenciarla del **factor intrínseco**, una proteína normalmente secretada por el estómago que se requiere para la captación gastrointestinal de la vitamina B₁₂ de la dieta.

Farmacocinética

La dieta promedio en Estados Unidos contiene 5 a 30 µg de vitamina B₁₂ al día, de los cuales se absorben entre 1 y 5 µg; se almacena en forma ávida principalmente en el hígado, con un contenido total de vitamina B₁₂ total en reserva de 3 000 a 5 000 µg en el adulto. Por lo común se pierden sólo cantidades mínimas de vitamina B₁₂ en la orina y en las heces. Como las necesidades normales diarias de vitamina B₁₂ son de sólo casi 12 mg, se requerirían casi cinco años para que toda la vitamina B₁₂ almacenada se consuma y aparezca anemia megaloblástica si se interrumpe la absorción. La vitamina B₁₂ en cantidades fisiológicas se absorbe sólo después de que forma un complejo con el factor intrínseco, una glucoproteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica. El factor intrínseco se combina con la vitamina B₁₂ que se libera de las fuentes de la dieta en el estómago y el duodeno, y después el complejo factor intrínseco vitamina B₁₂ se absorbe en el íleon distal por el sistema de transporte altamente selectivo mediado por receptores. La deficiencia de vitamina B₁₂ en seres humanos resulta con máxima frecuencia de una absorción deficiente de la misma por falta de factor intrínseco, pérdida o función deficiente del mecanismo de absorción específico en el íleon distal. La deficiencia nutricional es rara, pero se observa en vegetarianos estrictos después de muchos años sin ingerir carne, huevos o productos lácteos.

La vitamina B₁₂, una vez que se absorbe, se transporta a las diversas células del cuerpo unida a una familia de glucoproteínas especializadas, transcobalaminas I, II y III. El exceso de vitamina B₁₂ se transporta hacia el hígado para su almacenamiento.

Farmacodinámica

Existen dos reacciones enzimáticas esenciales en los seres humanos que necesitan vitamina B₁₂ (fig. 33-2). En una, la metilcobalamina sirve como intermediario en la transferencia de un grupo metilo del N⁵-metiltetrahidrofolato a la homocisteína, que origina la metionina (figs. 33-2A y 33-3, sección 1). Sin vitamina B₁₂ no puede ocurrir la conversión del principal folato de la dieta y almacenamiento, N⁵-metiltetrahidrofolato, a tetrahidrofolato, el precursor de los cofactores del folato. Como resultado, aparece deficiencia del cofactor de folato necesario para varias reacciones bioquímicas que participan en el transporte de grupos de un carbono. En particular, el agotamiento de tetrahidrofolato evita la síntesis de cantidades adecuadas de desoxitimidilato (dTMP) y las purinas requeridas para la síntesis de DNA por las células en rápida división, como se muestra en la figura 33-3, sección 2. La acumulación de folato como N⁵-metiltetrahidrofolato y el agotamiento vinculado de cofactores de tetrahidrofolato en la deficiencia de vitamina B₁₂ se han denominado “trampa de metilfolato”. Ése es el paso bioquímico por el que se enlazan los metabolismos de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico y explica por qué la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂ puede corregirse de manera parcial por la ingestión de cantidades relativamente grandes de ácido fólico. Este último puede reducirse a dihidrofolato por acción de la enzima reductasa de dihidrofolato (fig. 33-3, sección 3) y así servir como fuente del tetrahidrofolato requerido para la síntesis de purinas y dTMP, necesarios para la estructuración del DNA.

La deficiencia de vitamina B₁₂ causa acumulación de homocisteína por disminución de la formación de metilcobalamina, que es necesaria para la conversión de homocisteína en metionina (fig. 33-3, sección 1). El aumento de la homocisteína sérica es útil para establecer el diagnóstico de deficiencia de vitamina B₁₂ (cuadro 33-2). Hay preocupación de que el aumento de la homocisteína sérica eleve el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con base en estudios observacionales que muestran un vínculo entre la concentración sérica alta de homocisteína y las enfermedades cardiovasculares. No obstante, en estudios clínicos con asignación al azar no se ha mostrado una disminución definitiva de los eventos cardiovasculares (infarto miocárdico, apoplejía) en pacientes que reciben

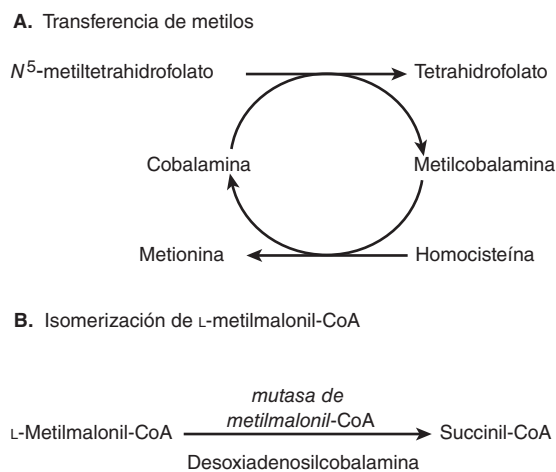


FIGURA 33-2 Reacciones enzimáticas que utilizan la vitamina B₁₂. Véase el texto para los detalles.

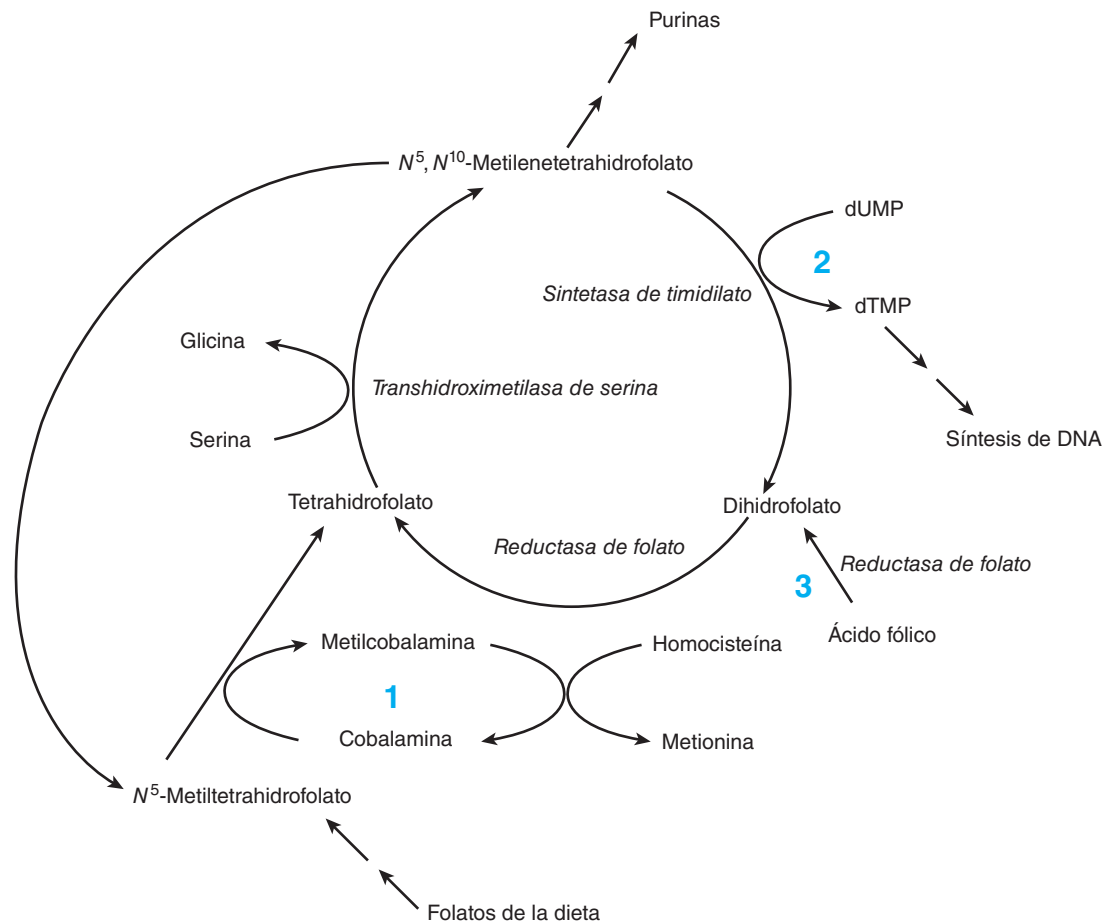


FIGURA 33-3 Reacciones enzimáticas en las que se usan folatos. En la **sección 1** se muestra la reacción dependiente de la vitamina B₁₂ que permite que casi todos los folatos entren a la reserva del cofactor tetrahidrofolato y se convierta en la “trampa de folato” de la deficiencia de vitamina B₁₂. En la **sección 2** se muestra el ciclo de dTMP. En la **sección 3** se muestra la vía por la que el ácido fólico entra a la reserva del cofactor tetrahidrofolato. Las flechas dobles indican vías con más de un paso intermedio.

complementos de vitamina B₁₂, que disminuyen la homocisteína sérica.

La otra reacción que requiere vitamina B₁₂ es la isomerización de metilmalonil-CoA a succinil-CoA por la enzima mutasa de metilmalonil-CoA (fig. 33-2B). Cuando hay deficiencia de vitamina B₁₂ no puede ocurrir esa conversión y se acumulan el sustrato, metilmalonil-CoA, así como el ácido metilmalónico. Las concentraciones séricas y urinarias de ácido metilmalónico incrementadas respaldan el diagnóstico de deficiencia de vitamina B₁₂ (cuadro 33-2). Antes, se pensaba que la acumulación anormal de metilmalonil-CoA causaba las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina B₁₂. Sin embargo, pruebas más recientes señalan, en su lugar, la interrupción de la vía de síntesis de la metionina como causa de los problemas neurológicos. Cualquiera que sea la explicación bioquímica del daño neurológico, el punto importante es que la administración de ácido fólico en el contexto de deficiencia de vitamina B₁₂ no evita las manifestaciones *neurológicas*, aunque corrige la *anemia* en gran medida.

Farmacología clínica

La vitamina B₁₂ se usa para tratar su deficiencia o evitarla. La manifestación clínica más característica de vitamina B₁₂ es la anemia megaloblástica, macrocítica (cuadro 33-2), a menudo vinculada

con leucopenia leve a moderada, trombocitopenia (o ambas) y una médula ósea hiperclular característica, con acumulación de células megaloblásticas de la serie eritroide y otras precursoras. El síndrome neurológico vinculado con deficiencia de vitamina B₁₂ suele iniciar con parestesias de nervios periféricos y debilidad, con avance a espasticidad, ataxia y otras disfunciones del sistema nervioso central. La corrección de la deficiencia de vitamina B₁₂ detiene el avance de la enfermedad neurológica, pero es posible que no revierta por completo los síntomas neurológicos que han estado presentes durante varios meses. Si bien la mayoría de pacientes con anomalías neurológicas causadas por deficiencia de vitamina B₁₂ presenta anemia megaloblástica cuando se atiende por primera vez, sólo algunos tienen pocas anomalías hematológicas, si acaso.

Una vez que se hace el diagnóstico de anemia megaloblástica, se establece si la causa es deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico (otras causas son muy raras), lo que suele lograrse por determinación de las concentraciones séricas de las vitaminas. La prueba de Schilling, por la que se determina la absorción y excreción urinarias de la vitamina B₁₂ con marca radiactiva, se puede usar para definir el mecanismo de la absorción deficiente de la vitamina B₁₂ cuando se encuentra que ésta es la causa de la anemia megaloblástica.

Las causas más frecuentes de deficiencia de vitamina B₁₂ son anemia perniciosa, gastrectomía parcial o total y trastornos que

afectan al íleon distal, como el síndrome de absorción deficiente, enfermedad inflamatoria intestinal o resección del intestino delgado.

La **anemia perniciosa** es causa de la secreción defectuosa del factor intrínseco por las células de la mucosa gástrica. Los pacientes con anemia perniciosa tienen atrofia gástrica y no secretan factor intrínseco (así como ácido clorhídrico). La prueba de Schilling muestra disminución de la absorción de vitamina B₁₂ con marca radiactiva, que se corrige cuando se administra factor intrínseco con B₁₂ radiactiva, porque la vitamina puede absorberse en forma normal.

También ocurre deficiencia de vitamina B₁₂ cuando la región del íleon distal que absorbe el complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco está dañada, como cuando el íleon es afectado por la enfermedad inflamatoria intestinal u objeto de resección quirúrgica. En tales circunstancias la vitamina B₁₂ con marca radiactiva no se absorbe en la prueba de Schilling, incluso cuando se agrega factor intrínseco. Otras causas raras de deficiencia de vitamina B₁₂ incluyen sobreproliferación bacteriana en el intestino delgado, pancreatitis crónica y tiroidopatía. Se han encontrado casos raros de deficiencia de vitamina B₁₂ en niños, secundaria a la deficiencia congénita del factor intrínseco o defectos de los sitios receptores del complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco en el íleon distal.

Casi todos los casos de deficiencia de vitamina B₁₂ son producto de absorción deficiente de la misma; por tanto, se requieren inyecciones parenterales de ésta para su tratamiento. En pacientes con enfermedades potencialmente reversibles debe tratarse la causa subyacente después del tratamiento inicial con vitamina B₁₂ parenteral. La mayoría, sin embargo, no tiene síndromes de deficiencia curables y requiere tratamiento de toda la vida con vitamina B₁₂.

Se dispone de vitamina B₁₂ para inyección parenteral como cianocobalamina o hidroxocobalamina. Se prefiere esta última porque tiene una mayor afinidad a las proteínas y, por tanto, se mantiene más tiempo en circulación. El tratamiento inicial es de 100 a 1 000 µg de vitamina B₁₂ intramuscular al día o cada tercer día durante una a dos semanas para reponer las reservas corporales. El mantenimiento consta de 100 a 1 000 µg intramusculares cada mes durante toda la vida. Si se encuentran anomalías neurológicas, conviene aplicar inyecciones de tratamiento de mantenimiento cada una a dos semanas durante seis meses antes de cambiar a las inyecciones mensuales. Las combinaciones de vitamina B₁₂-factor intrínseco y los extractos de hígado no deben utilizarse para tratar la deficiencia de vitamina B₁₂; sin embargo, las dosis orales de 1 000 µg de ésta al día suelen ser suficientes para tratar a pacientes con anemia perniciosa que rehúsan inyectarse o no pueden tolerar esa vía de administración. Después de que la anemia perniciosa se encuentra en remisión, a continuación del tratamiento con vitamina B₁₂ parenteral, se puede administrar esta última por vía intranasal como nebulizado o gel.

ÁCIDO FÓLICO

Son necesarias formas reducidas de ácido fólico para las reacciones bioquímicas iniciales que proveen precursores para las síntesis de aminoácidos, purinas y DNA. La deficiencia del folato no es rara, aunque se corrige con facilidad por la administración

de ácido fólico. Las consecuencias de la deficiencia de folato van más allá del problema de la anemia, porque se ha señalado al trastorno como causa de malformaciones congénitas del recién nacido y puede participar en las enfermedades vasculares (véase el recuadro: Complementos de ácido fólico: un dilema de salud pública).

Aspectos químicos

El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) está constituido por un heterociclo (pteridina) y los ácidos *p*-aminobenzoico y glutámico (fig. 33-4). Se pueden unir cantidades variables de partículas de ácido glutámico a la porción pteroil de la molécula y formar monoglutamatos, triglutamatos y poliglutamatos. El ácido fólico puede ser objeto de reducción, catalizada por la enzima reductasa de dihidrofolato ("reductasa de folato") para producir ácido dihidrofolato (fig. 33-3, sección 3). El tetrahydrofolato puede transformarse después en cofactores de folato que poseen una unidad de carbono unida al nitrógeno 5, al nitrógeno 10, o ambos (fig. 33-3). Los cofactores de folato son interconvertibles por diversas reacciones enzimáticas y sirven a la función bioquímica importante de la donación de unidades de un carbono en diversos ámbitos de oxidación. En la mayor parte de ellos se regenera el tetrahydrofolato y se encuentra nuevamente disponible para su reutilización.

Farmacocinética

La dieta promedio en Estados Unidos contiene 500 a 700 µg de folatos al día, 50 a 200 µg de los cuales se absorben, dependiendo de las necesidades metabólicas. Las embarazadas pueden absorber hasta 300 a 400 µg de ácido fólico al día. Hay formas diversas de ácido fólico presentes en una amplia variedad de tejidos vegetales y animales; las fuentes más ricas son levaduras, hígado, riñón y vegetales verdes. Normalmente se almacenan 5 a 20 mg de folatos en el hígado y otros tejidos; éstos se excretan en la orina y heces y también se destruyen por catabolismo, de manera que las concentraciones séricas disminuyen en unos cuantos días, cuando aminora la ingestión. Debido a que las reservas corporales de folato son relativamente bajas y las necesidades diarias son altas, puede observarse deficiencia de ácido fólico y anemia megaloblástica uno a seis meses después de que se interrumpe la ingestión de ácido fólico, dependiendo del estado nutricional del paciente y la velocidad de uso del folato.

El ácido fólico sin alteración se absorbe rápida y completamente en el yeyuno proximal. Los folatos de la dieta constan de modo principal de las formas poliglutamato de N⁵-metiltetrahydrofolato. Antes de su absorción, todas las moléculas de glutamilo de los poliglutamatos, excepto una, deben hidrolizarse por la enzima transferasa de glutamilo α-1 ("conjugasa") dentro del borde en cepillo de la mucosa intestinal. El monoglutamato N⁵-metiltetrahydrofolato se transporta después a la corriente sanguínea por los mecanismos activo y pasivo, y luego se distribuye en forma amplia en todo el cuerpo. Dentro de las células, el N⁵-metiltetrahydrofolato se convierte a tetrahydrofolato por una reacción de desmetilación que requiere vitamina B₁₂ (fig. 33-3, sección 1).

Complementos de ácido fólico: un dilema de salud pública

A partir de enero de 1998 se requirió en Estados Unidos que todos los productos de grano enriquecidos se complementaran con ácido fólico. Esa regla de la FDA se emitió para disminuir la incidencia de defectos congénitos del tubo neural (NTD). Los estudios epidemiológicos muestran un fuerte vínculo entre la deficiencia materna de ácido fólico y la incidencia de NTD, como espina bífida y anencefalia. El requerimiento de la FDA de los complementos de ácido fólico es una medida de salud pública dirigida a un número significativo de mujeres en Estados Unidos que no reciben atención prenatal y no están al tanto de la importancia de una ingestión adecuada de ácido fólico para prevenir los defectos al nacimiento de sus hijos. Los estudios observacionales realizados en Estados Unidos y otros países donde se complementan los granos con ácido fólico han encontrado que esa medida se relaciona con una disminución significativa en las tasas de NTD (30-75%). Los estudios indican que la disminución de los NTD depende de la dosis y que los complementos de los granos con cifras más altas de ácido fólico en Estados Unidos pudiesen causar una disminución todavía mayor en la tasa de NTD. Los estudios observacionales también sugieren que las tasas de otros tipos de anomalías congénitas (cardíacas y bucofaciales) han disminuido después de que se empezaron a aplicar tales medidas.

Puede haber un beneficio agregado para adultos. El N^5 -metiltetrahydrofolato se requiere para la conversión de homocisteína en metionina (fig. 33-2; fig. 33-3, reacción 1). La alteración de la síntesis de N^5 -metiltetrahydrofolato causa aumento de la cifra sérica de homocisteína. Los datos de varias fuentes sugieren una correlación positiva entre la homocisteína sérica elevada y las enfermedades vasculares oclusivas, como la cardiopatía isquémica y las apoplejías. Los datos clínicos sugieren que el programa de complementos de folato ha mejorado el estado de esa vitamina y disminuido la prevalencia de hiperhomocisteinemia en una población de adultos maduros y de edad avanzada que no usaban

complementos vitamínicos. Es posible que la mayor ingestión de ácido fólico también disminuya el riesgo de enfermedad cardiovascular en ese grupo, si bien hasta ahora las pruebas han sido negativas.

Aunque los beneficios potenciales de los complementos de ácido fólico durante el embarazo son muy llamativos, la decisión de requerir agregar ácido fólico en los granos fue motivo de controversia. Como se describió en el texto, la ingestión de ácido fólico puede corregir parcial o totalmente la anemia causada por deficiencia de vitamina B_{12} . Sin embargo, los complementos de ácido fólico no previenen los daños neurológicos potencialmente irreversibles causados por la deficiencia de vitamina B_{12} . Las personas con anemia perniciosa y otras formas de deficiencia de la vitamina B_{12} suelen identificarse por sus signos y síntomas de anemia, que por lo general ocurren antes de los síntomas neurológicos. Los que se oponían a la complementación con ácido fólico se preocuparon porque el aumento de su ingestión en la población general podría ocultar la deficiencia de vitamina B_{12} y aumentar la prevalencia de enfermedad neurológica en las personas de edad avanzada. Para poner esto en perspectiva, casi 4 000 embarazos, incluidos 2 500 con nacidos vivos en Estados Unidos cada año, se afectan por defectos del tubo neural. Por el contrario, se calcula que más de 10% de la población de edad avanzada en Estados Unidos, varios millones de personas tienen riesgo de complicaciones neuropsiquiátricas por deficiencia de la vitamina B_{12} . En reconocimiento de esta controversia la FDA mantuvo sus requerimientos de complementos de ácido fólico en un grado algo menor. Hoy hay pruebas de que el grado de complementación con ácido fólico en Estados Unidos no ha enmascarado una cantidad significativa de anemias vinculadas con la vitamina B_{12} y hay alguna discusión acerca de aumentar la cantidad del complemento de ácido fólico a los granos en un esfuerzo por disminuir aún más las tasas de NTD.

Farmacodinámica

Los cofactores del tetrahydrofolato participan en reacciones de transferencia de un carbono. Como se describió antes en la revisión de la vitamina B_{12} , una de esas reacciones esenciales produce el dTMP necesario para la síntesis de DNA. En esa reacción, la enzima sintetasa de timidilato cataliza el transporte de una unidad de carbono del N^5, N^{10} -metiltetrahydrofolato al monofosfato de desoxiuridina (dUMP) para formar dTMP (fig. 33-3, sección 2). A diferencia de todas las demás reacciones enzimáticas donde se usan cofactores de folato, en esta reacción el cofactor se oxida hasta dihydrofolato y por cada mol de dTMP producida se consume un mol de tetrahydrofolato. En tejidos con proliferación rápida se consumen cantidades considerables de tetrahydrofolato en esa reacción y la síntesis continua de DNA requiere regeneración continua del tetrahydrofolato por reducción del dihydrofolato, catalizada por la enzima reductasa de dihydrofolato. El tetrahydrofolato que se produce de esta manera puede entonces volver a formar el cofactor N^5, N^{10} -metiltetrahydrofolato por acción de una transhidroximetilasa de serina y permitir así la síntesis continua de dTMP. La actividad catalítica combinada de la sintetasa de dTMP, reductasa de di-

hydrofolato y transhidroximetilasa de serina se conoce como *ciclo de la síntesis de dTMP*. Las enzimas en el ciclo de dTMP son objetivos farmacológicos de dos fármacos anticancerosos; el metotrexato, que inhibe a la reductasa de dihydrofolato, y un

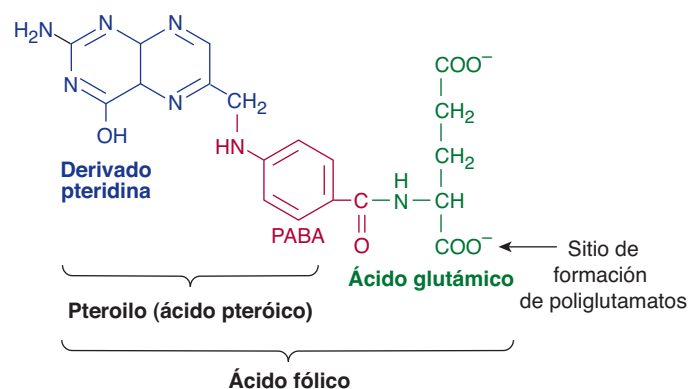


FIGURA 33-4 Estructura del ácido fólico. (Reproducida con autorización de Murray RK et al: *Harper's Biochemistry*, 24th ed. McGraw-Hill, 1996.)

Drepanocitosis e hidroxiurea

La drepanocitosis es una causa genética importante de anemia hemolítica, una forma de anemia por destrucción aumentada de eritrocitos, en lugar de la disminución en la producción de eritrocitos maduros que se observa en las deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂. Los pacientes con drepanocitosis son homocigotos para el alelo de la cadena β aberrante de hemoglobina S (HbS) o heterocigotos para HbS y con un segundo gen mutado de la cadena β de hemoglobina, como la hemoglobina C (HbC) o talasemia β. La drepanocitosis tiene una mayor prevalencia en individuos de ascendencia africana, supuestamente porque el rasgo heterocigoto confiere resistencia al paludismo.

En la mayoría de los pacientes con drepanocitosis, la anemia no es el principal problema; en general se compensa bien, aunque tengan un hematócrito bajo (20-30%) en forma crónica, una cifra baja de hemoglobina sérica (7-10 g/100 ml), y una cifra elevada de reticulocitos. En su lugar, el principal problema es que las cadenas de HbS desoxigenada forman estructuras poliméricas que cambian de manera notoria la forma del eritrocito, disminuyen su capacidad de deformación y originan cambios de la permeabilidad de su membrana, que promueven aún más la polimerización de la hemoglobina. Los eritrocitos anormales se agregan en la microvasculatura, donde la tensión de oxígeno es baja y la hemoglobina está desoxigenada, y producen daño por oclusión venosa. Las principales manifestaciones clínicas de la drepanocitosis reflejan daño orgánico por sucesos de oclusión venosa.

En el sistema musculoesquelético esto causa el dolor óseo y articular extremo. En el sistema vascular cerebral produce apoplejía isquémica. El daño esplénico aumenta el riesgo de infección, en particular por bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*. En los pulmones hay un mayor riesgo de infección, y en los adultos un aumento de embolias e hipertensión pulmonar. En el aparato genitourinario masculino puede presentarse priapismo. El tratamiento de sostén incluye analgésicos, antibióticos, vacunación contra neumococos y transfusiones sanguíneas. Además, el fármaco quimioterapéutico oncológico, hidroxiurea (hidroxicarbamida), disminuye los eventos venooclusivos, tiene aprobación en Estados Unidos para el tratamiento de adultos con crisis recurrentes de drepanocitosis y está aprobado en Europa para adultos y niños con eventos vasoocclusivos recurrentes. Como fármaco antineoplásico usado en el tratamiento de las leucemias mielógenas crónica y aguda, la hidroxiurea inhibe a la reductasa de ribonucleótidos y, por tanto, causa depleción del trifosfato de desoxinucleósido y detiene a las células en la fase S del ciclo celular (cap. 54). En el tratamiento de la drepanocitosis, la hidroxiurea actúa a través de vías mal definidas para aumentar la producción de hemoglobina γ fetal (HbF), lo que interfiere con la polimerización de HbS. En los estudios clínicos se ha demostrado que la hidroxiurea disminuye las crisis dolorosas en adultos y niños con drepanocitosis grave. Sus efectos adversos incluyen depresión hematopoyética, efectos gastrointestinales y teratogenicidad en embarazadas.

metabolito del 5-fluorouracilo, que inhibe a la sintetasa del timidilato (cap. 54).

Los cofactores del tetrahidrofolato participan en muchas otras reacciones esenciales. Se requiere N⁵-metilentetrahidrofolato para la reacción dependiente de vitamina B₁₂ que genera metionina a partir de homocisteína (fig. 33-2A; fig. 33-3, sección 1). Además, los cofactores de tetrahidrofolato donan unidades de un carbono durante la síntesis nueva de purinas esenciales. En esas reacciones se regenera tetrahidrofolato y puede reingresar a la reserva de cofactores de tetrahidrofolato.

Farmacología clínica

La deficiencia de folato produce anemia megaloblástica, que al microscopio es indistinguible de la causada por la deficiencia de vitamina B₁₂ (véase antes). Sin embargo, la primera no causa el síndrome neurológico característico observado en la deficiencia de vitamina B₁₂. En pacientes con anemia megaloblástica el estado del folato se valora por análisis de la concentración de folato sérico o eritrocítico. Esta última a menudo es de mayor utilidad diagnóstica que el nivel sérico, porque la concentración de folato en el suero tiende a ser lábil y no necesariamente refleja las cifras hísticas.

La deficiencia de ácido fólico a menudo es causada por consumo inadecuado de folato. Los pacientes con alcoholismo o con hepatopatía pueden desarrollar deficiencia de ácido fólico por un consumo dietético inadecuado y por disminución de las reservas hepáticas de folato. Las mujeres embarazadas y los pacientes con anemia hemolítica tienen incremento de las necesidades de

folatos y pueden presentar deficiencia de la vitamina, en especial si su régimen alimentario es inadecuado. Se han demostrado las implicaciones de la deficiencia de ácido fólico materno en la aparición de defectos del tubo neural, por ejemplo espina bífida (véase recuadro: Complementos de ácido fólico: un dilema de salud pública). Los pacientes con síndromes de malabsorción con frecuencia desarrollan deficiencia de ácido fólico. Los individuos que necesitan diálisis desarrollan deficiencia de ácido fólico porque esta vitamina se elimina del plasma durante los procedimientos dialíticos.

La deficiencia de ácido fólico puede ser causada por fármacos. El metotrexato, y en menor grado, el trimetoprim y la pirimetamina, inhiben a la reductasa de dihidrofolato y pueden causar deficiencia de cofactores de folato y, finalmente, anemia megaloblástica. El tratamiento a largo plazo con fenitoína también puede causar deficiencia de folato, pero sólo rara vez produce anemia megaloblástica.

Por lo común no es necesaria la administración parenteral de ácido fólico, porque la sustancia es bien captada por vía oral incluso en pacientes con síntomas de absorción deficiente. Una dosis de 1 mg de ácido fólico al día por vía oral es suficiente para revertir la anemia megaloblástica, restablecer la concentración sérica normal de folato y recuperar sus reservas corporales en casi todos los pacientes. El tratamiento debe continuarse hasta eliminar o corregir la causa de la deficiencia subyacente. En pacientes con absorción deficiente o dieta inadecuada puede ser necesario el tratamiento en forma indefinida. Deben considerarse los complementos de ácido fólico para evitar su deficiencia en pacientes de alto riesgo, incluidos mujeres embarazadas, los que tienen dependencia del alcohol, anemia hemolítica, hepatopatía o ciertas enfermedades cutáneas, y aquellos bajo tratamiento renal por diálisis.

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS

Los factores de crecimiento hematopoyéticos son hormonas glucoproteínicas que regulan la proliferación y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea. Los primeros factores de crecimiento identificados se llamaban factores estimulantes de colonias, porque podían impulsar la proliferación de colonias de varias células progenitoras de la médula ósea *in vitro*. Muchos de esos factores de crecimiento se han purificado y clonado, con estudio extenso de sus efectos en la hematopoyesis. Se producen cantidades suficientes de esos factores de crecimiento para uso clínico por tecnología de DNA recombinante.

De los factores de crecimiento hematopoyéticos conocidos, la **eritropoyetina (epoetina α y epoetina β)**, el **factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)**, el **factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)** y la **interleucina-11 (IL-11)** están en uso clínico actualmente. El **romiplostim (AMG-531)** es un agente biológico que activa al receptor de trombopoyetina.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos y los fármacos que simulan su acción tienen efectos complejos sobre la función de una amplia variedad de tipos celulares, incluidos los no hematológicos. Su utilidad en otras áreas de la medicina, en particular como fármacos potenciales contra el cáncer y antiinflamatorios, se encuentra en estudio.

ERITROPOYETINA

Aspectos químicos y farmacocinética

La eritropoyetina, una glucoproteína de 34-39 KDa, fue el primer factor de crecimiento hematopoyético humano aislado. Originalmente se purificó a partir de la orina de pacientes con anemia grave. La eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO, epoetina α) se produce en un sistema de expresión de células de mamífero. Después de su administración intravenosa la eritropoyetina tiene una vida media sérica de 4 a 13 h en pacientes con insuficiencia renal crónica. No se elimina por diálisis. Se cuantifica en unidades internacionales (UI). La darbepoetina α es una forma modificada de eritropoyetina más intensamente glucosilada como resultado de cambios en los aminoácidos. La darbepoetina α tiene una vida media doble a triple con respecto a la epoetina α . La metoxipolietilenglicol epoetina β es una isoforma de la eritropoyetina unida en forma covalente a un gran polímero de polietilenglicol. Este producto recombinante de acción prolongada se administra como dosis única intravenosa o subcutánea a intervalos de dos semanas, o en forma mensual, en tanto la epoetina α en general se administra tres veces por semana y la darbepoetina se administra en forma semanal.

Farmacodinámica

La eritropoyetina estimula la proliferación y diferenciación eritroides por interacción con receptores de eritropoyetina en células progenitoras de eritrocitos. El receptor de eritropoyetina es un miembro de la superfamilia de receptores de citocinas JAK/STAT, que usan la fosforilación de proteínas y la activación del factor de transcripción para regular la función celular (cap. 2).

La eritropoyetina también induce la emisión de reticulocitos de la médula ósea. La eritropoyetina endógena se produce de manera principal en el riñón. En respuesta a la hipoxia hipóxica se produce más eritropoyetina a través de una mayor tasa de transcripción del gen homónimo. Esto produce corrección de la anemia siempre y cuando la respuesta de la médula ósea no esté alterada por alguna deficiencia nutricional de los eritrocitos (en especial de hierro), trastornos primarios de la médula ósea (véase más adelante), o supresión de la misma por fármacos o enfermedades crónicas.

Normalmente existe una relación inversa entre las cifras de hematócrito o hemoglobina y las correspondientes de eritropoyetina sérica. Los individuos sin anemia presentan cifras de esta última menores de 20 UI/L. Conforme las concentraciones de hematócrito y hemoglobina descienden y la anemia se torna más intensa, la concentración de eritropoyetina sérica aumenta en forma exponencial. Los pacientes con anemia moderadamente grave suelen tener cifras de eritropoyetina en límites de 100-500 UI/L y aquellos con anemia grave pueden presentar miles de unidades internacionales por litro. La excepción más importante a esa relación inversa es en la anemia de la insuficiencia renal crónica. En pacientes con nefropatía las concentraciones de eritropoyetina suelen ser bajas porque los riñones no pueden producir el factor de crecimiento. Ésos son los pacientes que con toda probabilidad responderán al tratamiento con eritropoyetina exógena. En la mayor parte de los trastornos primarios de la médula ósea (anemia aplásica, leucemias, trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos, etc.) y en casi todas las anemias nutricionales y secundarias, las concentraciones de eritropoyetina endógena son altas, de manera que hay menos probabilidad de una respuesta a la eritropoyetina exógena (véase más adelante).

Farmacología clínica

La disponibilidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) ha tenido un impacto positivo significativo en pacientes con varios tipos de anemia (cuadro 33-4). Los ESA mejoran de manera consistente el hematócrito y la hemoglobina, a menudo eliminan la necesidad de transfusiones y, de manera confiable, mejoran los índices de calidad de vida. Los ESA se usan en forma sistemática en pacientes con anemia secundaria a nefropatía crónica. En aquellos tratados con un ESA suele observarse incremento en el recuento de reticulocitos en casi 10 días y un aumento en el de hematócrito y de hemoglobina en dos a seis semanas. Las dosis de ESA se ajustan para mantener una hemoglobina ideal de 10 a 12 g/100 ml, pero sin excederla. Para respaldar una mayor eritropoyesis casi todos los pacientes con nefropatía crónica necesitan complementos del hierro orales o parenterales. En algunos también puede requerirse un aporte de folato.

En pacientes elegibles la eritropoyetina también es útil para el tratamiento de la anemia por **trastornos primarios de la médula ósea** y **anemia secundaria**. Esto incluye a individuos con anemia aplásica y otros estados de deficiencia de la médula ósea, trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos, mieloma múltiple y tal vez otros cánceres crónicos de la médula ósea y anemias relacionadas con inflamación crónica, sida, y la quimioterapia del cáncer que produce mielosupresión. Los pacientes con esos

CUADRO 33-4 Usos clínicos de los factores de crecimiento hematopoyéticos y agentes que simulan sus acciones

| Factor de crecimiento hematopoyético | Trastorno clínico que se trata o previene | Receptores |
|--|--|---|
| Eritropoyetina, darbepoetina α | Anemia | Pacientes con insuficiencia renal crónica Pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina Pacientes oncológicos tratados con quimioterapia mielosupresora Pacientes programados para operaciones electivas no cardíacas o vasculares |
| Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF; filgrastim) | Neutropenia | Pacientes de cáncer tratados con quimioterapia mielosupresora |
| Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF; sargramostim) | Trasplante de células progenitoras Movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPC) | Pacientes con neutropenia crónica grave Pacientes con cánceres no mieloides tratados por trasplante de células progenitoras Movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBPC) Pacientes con cánceres no mieloides Donadores de células progenitoras para trasplante alogénico o autólogo |
| Interleucina-11 (IL-11, oprelvekin) | Trombocitopenia | Pacientes con cánceres no mieloides que reciben quimioterapia de mielosupresión |
| Romiplostim | Trombocitopenia | Pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática |

trastornos tienen concentraciones desproporcionadamente bajas de eritropoyetina sérica para su grado de anemia y es muy probable que respondan al tratamiento con ese factor de crecimiento. Los pacientes con cifras de eritropoyetina endógena menores de 100 UI/L tienen la mejor probabilidad de respuesta, si bien aquellos con concentraciones entre 100 y 500 UI/L en ocasiones responden. Tales individuos en general requieren dosis mayores de eritropoyetina para lograr una respuesta y ésta suele ser incompleta. No debe usarse la metoxipolietilenglicol epoetina β para el tratamiento de la anemia causada por la quimioterapia del cáncer porque en un estudio clínico se encontró un número mucho mayor de muertes en pacientes que recibían esa forma de eritropoyetina.

La eritropoyetina se ha utilizado con éxito para contrarrestar la anemia producida por el tratamiento con zidovudina en pacientes con infección por VIH y en el tratamiento de la anemia de la premadurez. También es útil para disminuir la necesidad de transfusiones en pacientes de alto riesgo que se someten a operaciones electivas no cardíacas o vasculares; para acelerar la eritropoyesis después de flebotomías para transfusión autóloga en operaciones electivas; o para el tratamiento de la sobrecarga de hierro (hemocromatosis).

La eritropoyetina es uno de los fármacos prohibidos por el Comité Olímpico Internacional. El uso de ésta por los atletas se basa en la esperanza de que una mayor concentración de eritrocitos aumente el aporte de oxígeno a los músculos y mejore su desempeño.

Toxicidad

Los efectos adversos más frecuentes de la eritropoyetina son hipertensión y complicaciones trombóticas. En marzo del 2007 la FDA emitió una nota precautoria de que los pacientes con insuficiencia renal crónica o cáncer cuya hemoglobina sérica había

aumentado a más de 12 g/100 ml con un ESA tenían un mayor riesgo de un evento trombótico, o los pacientes con cánceres avanzados de cabeza y cuello, un crecimiento tumoral más rápido. La precaución se basó principalmente en datos de un estudio clínico de pacientes con nefropatía crónica que indicaron una mayor tasa de mortalidad y de eventos cardiovasculares (apoplejía, infarto miocárdico, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión) en pacientes con dosificación de ESA hasta una concentración ideal de hemoglobina de 12 a 16 g/100 ml o para mantener un hematocrito normal (42%), en comparación con un hematocrito ideal menor de 30%. Además, en un metaanálisis de 51 estudios controlados y con placebo en pacientes de cáncer se comunicó una tasa de mortalidad mayor de todas las causas y trombosis venosa en quienes recibieron un ESA. Con base en las pruebas acumuladas se recomienda que la concentración de hemoglobina no rebase 12 g/100 ml en pacientes con nefropatía crónica que reciben un ESA, y que esos fármacos se utilicen de manera conservadora en individuos con trastornos oncológicos (p. ej., cuando la concentración de hemoglobina sea <10 g/100 ml) y con la dosis mínima necesaria para evitar transfusiones.

Las reacciones alérgicas a ESA han sido infrecuentes. Se observó un pequeño número de casos de aplasia eritrocítica pura (PRCA) acompañada de anticuerpos neutralizantes de eritropoyetina. La PRCA se observó con mayor frecuencia en pacientes de diálisis tratados por vía subcutánea durante un periodo prolongado con una forma particular de epoetina α (Eprex con un estabilizador de polisorbato 80 más bien que albúmina sérica humana) que no está disponible en Estados Unidos. Después de que las agencias regulatorias requirieron que se administrara Eprex por vía intravenosa en lugar de vía subcutánea, la tasa de PRCA vinculada con ESA disminuyó. No obstante, aún hay escasos informes del proceso patológico con todos los ESA administrados por vía subcutánea durante periodos prolongados en pacientes con nefropatía crónica.

FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDES

Aspectos químicos y farmacocinética

Los dos factores de crecimiento mieloides actualmente disponibles para uso clínico, **G-CSF** y **GM-CSF**, originalmente se purificaron a partir de líneas de células humanas en cultivo (cuadro 33-4). El G-CSF humano recombinante (**rHuG-CSF**; **filgrastim**) se produce en un sistema de expresión bacteriana. Se trata de un péptido no glucosilado de 175 aminoácidos con un peso molecular de 18 kDa. El GM-CSF humano recombinante (**rHuGM-CSF**; **sargramostim**) se produce en un sistema de expresión en levaduras. Se trata de un péptido parcialmente glucosilado de 127 aminoácidos con tres especies moleculares que pesan 15 500, 15 800 y 19 500. Esos preparados tienen vidas medias séricas de 2 a 7 h después de su administración intravenosa o subcutánea. El **pegfilgrastim**, un producto conjugado covalente de filgrastim y una forma de polietilenglicol tiene una vida media sérica mucho más prolongada que el G-CSF recombinante y se puede inyectar una vez por ciclo de quimioterapia mielosupresora, en lugar de diario en varias ocasiones.

Farmacodinámica

Los factores de crecimiento mieloides estimulan la proliferación y diferenciación celulares correspondientes por interacción con receptores específicos que se encuentran en diversas células progenitoras mieloides. A semejanza del receptor de eritropoyetina, esos receptores son miembros de la misma familia JAK/STAT (cap. 2). El G-CSF estimula la proliferación y diferenciación de células progenitoras ya comprometidas en la línea de neutrófilos. También promueve la actividad fagocítica de los neutrófilos maduros y prolonga su supervivencia en la circulación. El G-CSF tiene también una capacidad notoria de movilización de células progenitoras hematopoyéticas, por ejemplo para aumentar su concentración en sangre periférica. Ese efecto biológico subyace a un avance de gran importancia en los trasplantes, el uso de **células progenitoras de sangre periférica (PBSC)** en lugar de médula ósea, para alotrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (véase más adelante).

El GM-CSF tiene acciones biológicas más amplias que el G-CSF. Es un factor de crecimiento hematopoyético multipotencial que estimula la proliferación y diferenciación de células progenitoras granulocíticas tempranas y tardías, así como células progenitoras de células eritroides y megacariocitos. A semejanza de G-CSF, el GM-CSF también estimula la función de los neutrófilos maduros. El GM-CSF actúa junto con la interleucina 2 para estimular la proliferación de células T y parece un factor activo en el ámbito local en sitios de inflamación. El GM-CSF moviliza células progenitoras de sangre periférica pero es significativamente menos eficaz que el G-CSF a ese respecto.

Farmacología clínica

A. Neutropenia inducida por la quimioterapia del cáncer

La neutropenia es un efecto adverso frecuente de los fármacos citotóxicos utilizados para tratar el cáncer y aumenta el riesgo de infección grave en pacientes que reciben quimioterapia. A diferencia del tratamiento de la anemia y trombocitopenia, rara vez

se hace la transfusión de granulocitos de donadores a pacientes con neutropenia, y con éxito limitado. La introducción del G-CSF en 1991 representó un parteaguas en el tratamiento de la neutropenia inducida por la quimioterapia. Ese factor de crecimiento acelera de manera notoria la velocidad de recuperación de neutrófilos después de la quimioterapia mielosupresora de dosis intensivas (fig. 33-5). Disminuye la duración de la neutropenia y suele aumentar la cifra nadir, la concentración más baja de neutrófilos observada después de un ciclo de quimioterapia.

La capacidad del G-CSF de aumentar la concentración de neutrófilos después de la quimioterapia mielosupresora es casi universal, pero su impacto en los resultados clínicos es más variable. Muchos estudios clínicos y metaanálisis (no todos) han mostrado que el G-CSF disminuye las crisis de neutropenia febril, las necesidades de antibióticos de amplio espectro, las infecciones y los días de hospitalización. Los estudios clínicos no han mostrado mejor supervivencia en pacientes de cáncer tratados con G-CSF. Las pautas clínicas para el uso del G-CSF después de la quimioterapia citotóxica recomiendan reservarla para pacientes con alto riesgo de neutropenia febril, con base en su edad, antecedentes médicos y características de enfermedad; quienes reciben esquemas de quimioterapia de dosis intensiva que conllevan un riesgo mayor al 40% de causar neutropenia febril; aquellos con una crisis previa de neutropenia febril después de la quimioterapia citotóxica; los que tienen alto riesgo de neutropenia febril y quienes probablemente no sobrevivan a una crisis de dicha neutropenia. El pegfilgrastim es una alternativa del G-CSF para la prevención de la neutropenia febril inducida por la quimioterapia, se puede administrar con menor frecuencia y tal vez acorte un poco más que el G-CSF el periodo de neutropenia grave.

A semejanza de G-CSF y pegfilgrastim, el GM-CSF también disminuye la duración de la neutropenia después de la quimioterapia citotóxica. Ha sido más difícil demostrar que el GM-CSF disminuye la incidencia de neutropenia febril, tal vez porque el GM-CSF mismo puede inducir fiebre. En el tratamiento de la neutropenia inducida por la quimioterapia, el GM-CSF, 5 µg/kg/día, o el GM-CSF, 250 µg/m²/día, suelen iniciarse 24 a 72 h después de concluir la quimioterapia y se continúan hasta que la cifra absoluta de neutrófilos es mayor de 10 000/µL. El pegfil-

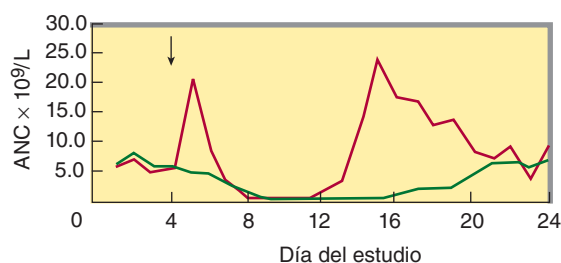


FIGURA 33-5 Efectos del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF; línea roja) o un placebo (línea verde) sobre la cifra absoluta de neutrófilos (ANC) después de la quimioterapia citotóxica por cáncer pulmonar. Las dosis de quimioterapéuticos se administraron en los días 1 y 3. Las inyecciones de G-CSF o placebo se iniciaron en el día 4 y continuaron a diario hasta el día 12 o 16. El primer pico en ANC refleja el reclutamiento de células maduras por el G-CSF. El segundo pico refleja un aumento notorio en la producción de nuevos neutrófilos por la médula ósea bajo estimulación por el G-CSF. (La ANC normal es de 2.2-8.6 × 10⁹/L.) (Modificada y reproducida con autorización de Crawford et al: Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small lung cancer. N Engl J Med 1991;325:164.)

grastim se administra como dosis única en lugar de inyecciones diarias.

La utilidad y seguridad de los factores de crecimiento mieloides después de la quimioterapia en el tratamiento de sostén de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) han sido motivo de varios estudios clínicos. Puesto que las células en la leucemia surgen de células progenitoras cuya proliferación y diferenciación por lo general son reguladas por factores de crecimiento hematopoyéticos, incluidos GM-CSF y G-CSF, había preocupación de que los factores de crecimiento mieloides, incluidos GM-CSF y G-CSF, pudiesen estimular el crecimiento de las células de leucemia y aumentar la tasa de recaídas. Los resultados de estudios clínicos con asignación al azar sugieren que tanto G-CSF como GM-CSF son seguros después del tratamiento de inducción y consolidación en la leucemia mieloide y la linfoblástica. No ha habido pruebas de que esos factores de riesgo disminuyan la tasa de remisiones o aumenten la de recaídas. Por el contrario, los factores de crecimiento aceleran la recuperación de los neutrófilos y aminoran las tasas de infección y los días de hospitalización. Tanto el G-CSF como el GM-CSF tienen aprobación de la FDA para el tratamiento de pacientes con AML.

B. Otras aplicaciones

El G-CSF y el GM-CSF también han mostrado eficacia en el tratamiento de la neutropenia vinculada con **neutropenia congénita, neutropenia cíclica, mielodisplasia y anemia aplásica**. Muchos pacientes con esos trastornos responden con un aumento rápido y a veces espectacular en las concentraciones de neutrófilos. En algunos casos esto ocasiona una menor frecuencia de infecciones. Puesto que G-CSF o GM-CSF no estimulan la formación de eritrocitos y plaquetas, a veces se combinan con otros factores de crecimiento para el tratamiento de la pancitopenia.

Los factores de crecimiento mieloides tienen participación importante en el **trasplante autólogo de células progenitoras** en pacientes que se someten a quimioterapia de dosis alta. En pacientes con tumores resistentes a las dosis estándar de agentes quimioterapéuticos, cada vez se utiliza más la quimioterapia de dosis alta con apoyo de células progenitoras autólogas. Los esquemas de dosis altas producen mielosupresión extrema; ésta se contrarresta con la readministración de las células progenitoras hematopoyéticas del paciente (que se colectan antes de la quimioterapia). Se ha demostrado que la administración de G-CSF o GM-CSF poco después del trasplante de células progenitoras autólogas disminuye el tiempo transcurrido hasta su injerto y la recuperación de la neutropenia en pacientes que reciben células progenitoras obtenidas de la médula ósea o sangre periférica. Esos efectos se observan en pacientes tratados por linfoma o tumores sólidos. También se utilizan G-CSF y GM-CSF como apoyo para pacientes que recibieron alotrasplante de médula ósea en el tratamiento de cánceres hematológicos o estados de insuficiencia de la médula ósea. En ese contexto, los factores de crecimiento aceleran la recuperación de la neutropenia sin incrementar la incidencia de enfermedad de injerto contra hospedador aguda.

Tal vez la participación más importante de los factores de crecimiento mieloides en el trasplante es la movilización de PBSC. Las células progenitoras colectadas de la sangre periférica han sustituido casi a la médula ósea como preparado hematopoyético usado para trasplante autólogo, y el uso de PBSC para alo-

trasplante también está el proceso de investigación. Las células pueden colectarse en un contexto externo con un procedimiento que evita gran parte del riesgo y las molestias de la recolección de la médula ósea, incluida la necesidad de anestesia general. Además, hay pruebas de que el trasplante de PBSC causa un injerto más rápido de todas las líneas de células hematopoyéticas y produce mayores tasas de fracaso del injerto o retraso de la recuperación de las plaquetas.

El G-CSF es la citocina que se utiliza con mayor frecuencia para la movilización de PBSC por su mayor eficacia y menor toxicidad en comparación con GM-CSF. Para movilizar células progenitoras, los pacientes o donadores reciben 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ por vía subcutánea durante cuatro días. En el quinto día se someten a leucocitaféresis. El éxito del trasplante de PBSC depende de la transfusión de cantidades adecuadas de células progenitoras. El CD34, un antígeno presente en células progenitoras tempranas y ausente más tarde de las células comprometidas, se usa como marcador para las células progenitoras necesarias. El propósito es administrar al menos 5×10^6 células CD34/kg, cifra que suele producir un injerto rápido y duradero de todos los linajes celulares. Pueden necesitarse varias leucocitaféresis separadas para colectar suficientes células CD34, en especial en pacientes de edad avanzada y aquellos que se han expuesto a radioterapia o quimioterapia.

Toxicidad

Aunque los tres factores de crecimiento tienen efectos similares sobre la cifra de neutrófilos, G-CSF y pegfilgrastim se utilizan más a menudo que GM-CSF porque se toleran mejor. El G-CSF y el pegfilgrastim pueden causar dolor óseo, que desaparece cuando se discontinúan los fármacos. Es posible que el GM-CSF cause efectos secundarios más graves, en particular con dosis mayores e incluyen fiebre, malestar general, artralgias, mialgias, y un síndrome de extravasación capilar caracterizado por edema periférico y derrame pleural o pericárdico. Pueden presentarse reacciones alérgicas pero son poco comunes. La rotura esplénica es una complicación rara, pero grave, del uso del G-CSF para PBSC.

FACTORES DE CRECIMIENTO DE MEGACARIOCITOS

Los pacientes con trombocitopenia tienen alto riesgo de hemorragia. Aunque suele usarse transfusión de plaquetas para tratar la trombocitopenia, el procedimiento puede causar reacciones adversas; es más, un número significativo de individuos no muestra el aumento esperado en la concentración de plaquetas. La **trombopoyetina** y la **IL-11** al parecer son reguladores clave endógenos de la producción de plaquetas. Una forma recombinante de IL-11 fue el primer agente en obtener aprobación de la FDA para el tratamiento de la trombocitopenia. La trombopoyetina humana recombinante y una forma pegilada de esta proteína acortada fueron objeto de investigación clínica extensa en el decenio de 1990. Sin embargo, el proyecto se abandonó después de que se produjeron anticuerpos contra la trombopoyetina natural formada en sujetos sanos que causó trombocitopenia. Los esfuerzos dirigieron la investigación hacia nuevos agonistas peptídicos no inmunógenos del receptor de trombopoyetina, que se conocen como Mpl. El primero de ellos, **romiplostim**, fue aprobado por

la FDA para tratar la púrpura trombocitopénica idiopática en el 2008.

Aspectos químicos y farmacocinética

La **interleucina-11** es una proteína de 65-85 kDa producida por los fibroblastos y las células del estroma en la médula ósea. El **oprelvekin**, forma recombinante de IL-11 aprobado para uso clínico (cuadro 33-4), se produce por expresión en *Escherichia coli*. La vida media de IL-11 es de 7 a 8 h cuando se inyecta por vía subcutánea.

En **romiplostim** (AMG 531) pertenece a una nueva clase de sustancias terapéuticas llamadas “pepticuerpos”, que son péptidos con actividades biológicas clave, unidas de manera covalente a fragmentos de anticuerpos que sirven para prolongar su vida media. El romiplostim contiene dos fragmentos Fc humanos unidos por puentes disulfuro, cada uno enlazado de manera covalente a través de una secuencia de poliglicina con una cadena peptídica que contiene dos sitios de unión de Mpl que se vinculan entre sí por una segunda secuencia de poliglicina. El péptido de unión Mpl se seleccionó a partir de una peptidoteca con base en su capacidad para activar los receptores de trombopoyetina en experimentos celulares. El péptido de unión de Mpl no tiene homología de secuencia con la trombopoyetina humana y no hay datos en estudios animales o seres humanos de que dicho péptido o el romiplastim induzcan anticuerpos contra la trombopoyetina. Después de su administración subcutánea, el romiplastim se elimina por el sistema reticuloendotelial con una vida media promedio de tres a cuatro días. Su vida media tiene relación inversa con la concentración sérica de plaquetas; es más prolongada en pacientes con trombocitopenia y más breve en aquellos cuya cifra de plaquetas se ha recuperado hasta lo normal.

El **eltrombopag** es un nuevo agonista del receptor de trombopoyetina de molécula pequeña activo por vía oral con autorización de uso en la trombocitopenia idiopática. Por su toxicidad, el uso de eltrombopag se limita a médicos registrados.

Farmacodinámica

La interleucina-11 actúa a través de un receptor de superficie celular específico de tipo citocina para estimular el crecimiento de múltiples células linfoides y mieloides. Actúa de manera sinérgica con otros factores de crecimiento para estimular la proliferación de células progenitoras de megacariocitos primitivos, y de mayor importancia, aumenta el número de plaquetas y neutrófilos periféricos.

El romiplostim tiene gran afinidad por el receptor humano de Mpl. Incrementa la concentración de plaquetas dependiente de la dosis que se inicia en el día 5 después de su administración subcutánea y alcanza el máximo en 12 a 15 días.

Farmacología clínica

La interleucina-11 tiene aprobación de uso para la prevención secundaria de la trombocitopenia en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para el tratamiento de cánceres no mieloides. Los estudios clínicos muestran que disminuye el número de transfusiones de plaquetas necesario por pacientes que experimentan trombocitopenia grave después de un ciclo previo de quimioterapia. Aunque IL-11 tiene amplios efectos estimulantes de los linajes de células hematopoyéticas *in vitro*, no parece tener efecto significativo sobre la leucopenia causada por quimioterapia mielosupresora. La interleucina-11 se administra por inyección subcutánea a dosis de 50 µg/kg/día. Se inicia 6 a 24 h después de concluir la quimioterapia y se continúa durante 14 a 21 días o hasta que la concentración rebasa el nadir y aumenta a más de 50 000 plaquetas/µL.

En la mayoría de los pacientes con trombocitopenia idiopática crónica (ITP) que no respondieron de manera satisfactoria al tratamiento previo con esteroides, inmunoglobulinas o la esplenectomía, el romiplostim aumenta en forma significativa la concentración de plaquetas. En un estudio de seis semanas con grupo testigo y placebo en el que los pacientes se trataron en forma semanal con 1 o 3 µg/kg, 12 de 16 de ellos alcanzaron los límites objetivo de 50 000 a 450 000 plaquetas/ml. El romiplostim no parece disminuir la tasa de destrucción de plaquetas en la ITP ya que sus cifras retornaron a las previas al tratamiento después de la interrupción del fármaco. En un estudio abierto se encontró que muchos pacientes mantenían una concentración de 100 000 plaquetas/ml o mayor durante un periodo de 48 semanas y que más de la mitad pudo interrumpir otros tratamientos. El romiplostim se inicia como dosis subcutánea semanal de 1 µg/kg y se continúa después a la dosis más baja necesaria para mantener una concentración de al menos 50 000 plaquetas/ml.

Toxicidad

Los efectos adversos más frecuentes de la administración de IL-11 son fatiga, cefalea, mareo y efectos cardiovasculares. Los efectos cardiovasculares incluyen anemia (por hemodilución), disnea (por acumulación de líquido en los pulmones) y arritmias auriculares transitorias. También se ha observado hipopotasemia en algunos pacientes. Todos esos efectos adversos parecen reversibles.

El romiplostim parece bien tolerado, excepto por una cefalea leve en el día de su administración. Una preocupación potencial a largo plazo es que dos pacientes tratados con romiplastim tuvieron un aumento en la reticulina de la médula ósea, un marcador probable de procesos de mielodisplasia o mieloproliferación. Sin embargo, ninguno de los pacientes tuvo datos de aumento de la fibrosis de colágena o de una citogenética anormal de la médula ósea.

RESUMEN Agentes y factores de crecimiento hematopoyético utilizados en las anemias

| Subclase | Mecanismo de acción | Efectos | Aplicaciones clínicas | Farmacocinética, toxicidad, interacciones |
|---|--|---|--|---|
| HIERRO | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Sulfato ferroso | Se requiere para la biosíntesis del grupo hem y las proteínas que lo contienen, incluidas hemoglobina y mioglobina | Se requiere su aporte adecuado para la síntesis normal del grupo hem • su carencia causa producción inadecuada de grupos hem | Tratamiento de la deficiencia de hierro, que se manifiesta como anemia microcítica | Sistema endógeno complejo para la absorción, el almacenamiento y el transporte del hierro • no hay mecanismo para la excreción del hierro diferente de la pérdida celular y sanguínea • <i>Toxicidad</i> : la sobredosis aguda produce gastroenteritis necrosante, dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, estado de choque, letargo y disnea • la sobrecarga crónica de hierro causa hemocromatosis, con daño de corazón, hígado, páncreas y otros órganos • pueden ocurrir insuficiencia de órganos y la muerte |
| <ul style="list-style-type: none"> <i>Gluconato y fumarato ferrosos: preparados orales de hierro</i> <i>Hierro dextrano, complejo de sacarosa con hierro y complejo de gluconato férrico sódico: preparados parenterales; pueden causar reacciones de hipersensibilidad</i> | | | | |
| QUELANTES DEL HIERRO | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Deferoxamina (véanse también capítulos 58 y 59) | Produce quelación del hierro excesivo | Disminuye la toxicidad vinculada con la sobrecarga aguda o crónica de hierro | Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro y de las hemocromatosis hereditaria o adquirida, que no se tratan adecuadamente por flebotomía | La vía de administración preferida es IM o SC • <i>Toxicidad</i> : la administración IV rápida puede causar hipotensión • se ha observado insuficiencia respiratoria aguda con la administración prolongada en solución • han ocurrido neurotoxicidad y mayor susceptibilidad a ciertas infecciones con el uso a largo plazo |
| <ul style="list-style-type: none"> <i>Deferasirox: quelante de hierro de administración oral para el tratamiento de la hemocromatosis que no se trata adecuadamente por flebotomía</i> | | | | |
| VITAMINA B₁₂ | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Cianocobalamina Hidroxicobalamina | Un cofactor requerido para las reacciones enzimáticas esenciales donde se forma tetrahidrofolato, se convierte la homocisteína en metionina y se degrada la L-metilmalonil-CoA | Se requieren aportes adecuados para el metabolismo de los aminoácidos y ácidos grasos y la síntesis de DNA | Tratamiento de la carencia de vitamina B ₁₂ que se manifiesta como anemia megaloblástica y es la base de la anemia perniciosa | Se requiere vitamina B ₁₂ parenteral para la anemia perniciosa y otros síndromes de malabsorción • <i>Toxicidad</i> : no hay toxicidad vinculada con el exceso de vitamina B ₁₂ |
| ÁCIDO FÓLICO | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Folacín (ácido pteroilglutámico) | Un precursor de un donador esencial de grupos metilo usado para la síntesis de aminoácidos, purinas y desoxinucleótidos | Se requieren aportes adecuados para reacciones bioquímicas esenciales que involucran el metabolismo de aminoácidos y la síntesis de purinas y DNA | Tratamiento de la deficiencia de ácido fólico que se manifiesta como anemia megaloblástica y en la prevención de defectos congénitos del tubo neural | Oral; con buena absorción; es rara la necesidad de administración parenteral • <i>Toxicidad</i> : si bien el ácido fólico no es tóxico en sobredosis, en grandes cantidades puede compensar parcialmente la deficiencia de vitamina B ₁₂ , pero pone en riesgo las consecuencias neurológicas de la deficiencia de vitamina B ₁₂ a aquellas personas que la padecen pero en quienes no se detecta y no son compensadas por el ácido fólico |

(continúa)

| Subclase | Mecanismo de acción | Efectos | Aplicaciones clínicas | Farmacocinética, toxicidad, interacciones |
|--|--|--|---|--|
| AGENTES DE ESTIMULACIÓN ERITROCÍTICA | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Epoetina α | Agonista de los receptores de eritropoyetina expresado por células progenitoras eritrocíticas | Estimula la proliferación y la diferenciación de eritroides e induce la emisión de reticulocitos por la médula ósea | Tratamiento de la anemia, en especial la vinculada con insuficiencia renal crónica, infección por VIH, cáncer y premadurez • prevención de la necesidad de transfusión en pacientes sometidos a ciertos tipos de cirugía electiva | Administración IV o SC una a tres veces por semana <ul style="list-style-type: none"> Toxicidad: hipotensión, complicaciones trombóticas, y muy rara vez, aplasia pura de eritrocitos para disminuir el riesgo de eventos CV graves convendría mantener las cifras de hemoglobina <12 g/100 ml |
| <ul style="list-style-type: none"> <i>Darbepoetina α: forma glucosilada de acción prolongada que se administra semanalmente</i> <i>Metoxipolietilenglicol epoetina β: forma de acción prolongada que se administra una a dos veces por mes</i> | | | | |
| FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDE | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (G-CSF; filgrastim) | Estimula los receptores de G-CSF expresados en los neutrófilos maduros y sus precursores | Estimula la proliferación y diferenciación de células progenitoras de neutrófilos • promueve la actividad fagocítica de los neutrófilos maduros y extiende su supervivencia • moviliza células progenitoras hematopoyéticas | Neutropenia vinculada con neutropenia congénita, neutropenia cíclica, mielodisplasia y anemia aplásica <ul style="list-style-type: none"> prevención secundaria de la neutropenia en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica movilización de células sanguíneas periféricas en preparación para el trasplante autólogo y alógeno de células progenitoras | Administración subcutánea diaria • Toxicidad: dolor óseo <ul style="list-style-type: none"> rara vez, rotura esplénica |
| <ul style="list-style-type: none"> <i>Pegfilgrastim: forma de acción prolongada del filgrastim que se une covalentemente a un tipo de polietilenglicol</i> <i>GM-CSF (sargramostim): factor de crecimiento mieloide que actúa a través de un receptor diferente de GM-CSF para estimular la proliferación y diferenciación tempranas y tardías de células progenitoras de granulocitos, células progenitoras de la serie eritroide y de megacariocitos; sus usos clínicos son similares a los de G-CSF, pero es más probable que G-CSF cause fiebre, artralgia, mialgia y el síndrome de extravasación capilar</i> | | | | |
| FACTORES DE CRECIMIENTO DE MEGACARIOCITOS | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Oprelvekin (interleucina-11; IL-11) | Forma recombinante de una citocina endógena <ul style="list-style-type: none"> activa los receptores de IL-11 | Estimula el crecimiento de múltiples células linfoides y mieloides, incluyendo células progenitoras de megacariocitos <ul style="list-style-type: none"> aumenta el número de plaquetas y neutrófilos circulantes | Prevención secundaria de la trombocitopenia en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica por cánceres no mieloides | Administrado a diario por inyección SC • Toxicidad: fatiga, cefalea, mareo anemia, acumulación de líquidos en los pulmones y arritmias auriculares transitorias |
| <ul style="list-style-type: none"> <i>Romiplostim: proteína obtenida por ingeniería genética donde el componente Fc de un anticuerpo humano se une a dos copias de un péptido que estimula los receptores de trombopoyetina; aprobado para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática</i> | | | | |

PRESENTACIONES DISPONIBLES

**Ácido fólico (folacín, ácido pteroilglutámico)**

Oral: comprimidos de 0.4, 0.8, 1 mg
Parenteral: 5 mg/ml para inyección

Darbepoetina α

Parenteral: 25, 40, 60, 100, 200, 300, 500 μ g/ml para inyección IV o SC

Deferasirox

Oral: comprimidos de 125, 250, 500 mg

Deferoxamina

Parenteral: frascos ampula de 500, 2 000 mg para inyección IM, SC, o IV

Epoetina α (eritropoyetina, EPO)

Parenteral: frascos ampula de 2 000, 3 000, 4 000, 10 000, 20 000, 40 000 UI/ml para inyección IV o SC

Epoetina β (metoxipolietilenglicol-epoetina β)

Parenteral: frascos ampula de 50, 100, 200, 300, 400, 600, 1 000 μ g/ml de una sola dosis y jeringas precargadas para inyección IV o SC

Filgrastim (G-CSF)

Parenteral: frascos ampula de 300 μ g y jeringas precargadas para inyección IV o SC

Hierro

Oral: véase cuadro 33-3
Parenteral (hierro dextrano): 50 mg/ml de hierro elemental

Parenteral (complejo de gluconato férrico sódico):
12.5 mg/ml de hierro elemental

Parenteral (hierro sacarosa): 20 mg de hierro elemental/ml

Oprelvekin (IL-11)

Parenteral: frasco ampula de dosis única de 5 mg para inyección SC

Pegfilgrastim

Parenteral: 10 mg/ml de solución en jeringa de una sola dosis

Romiplostim

Parenteral: 250, 500 μ g en frascos ampula de una sola dosis para inyección SC

Sargramostim (GM-CSF)

Parenteral: frascos ampula de 250, 500 μ g para inyección IV en solución

Vitamina B₁₂ (cianocobalamina o hidroxocobalamina genéricas)

Oral (cianocobalamina): comprimidos de 100, 500, 1 000, 5 000 μ g, trociscos de 50, 100, 250, 500 μ g

Nasal (Nascobal, CaloMist): 2 500, 5 000 μ g/ml (250, 500 μ g/nebulización)

Parenteral (cianocobalamina): 100, 1 000 μ g/ml para inyección IM o SC

Parenteral (hidroxocobalamina): 1 000 μ g/ml únicamente para inyección IM

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson GJ et al: Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: Lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Biometals* 2005;18:339.
- American Society of Clinical Oncology Supportive Care and Quality of Life Practice Guidelines Website: <http://www.asco.org/ASCO/Quality+Care+%26+Guidelines/Practice+Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/Supportive+Care+and+Quality+of+Life>
- Auerbach M, Al Talib K: Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:528.
- Bhana N: Granulocyte colony-stimulating factors in the management of chemotherapy-induced neutropenia: Evidence based review. *Curr Opin Oncol* 2007;19:328.
- Cook JD: Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:309.
- Crawford J et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164.
- De Domenico I, McVey Ward D, Kaplan J: Regulation of iron acquisition and storage: Consequences for iron-linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:72.
- de Montalembert M: Management of sickle cell disease. *BMJ* 2008;8:337.
- Du X, Williams DA: Interleukin-11: Review of molecular, cell biology and clinical use. *Blood* 1997;89:3897.
- Fisher JW: Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* 2003;228:1.
- Johnston RB Jr: Will increasing folic acid in fortified grain products further reduce neural tube defects without causing harm? Consideration of the evidence. *Pediatr Res* 2008;63:2.
- Kuter DJ: New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109:4607.
- Kwiatkowski JL: Oral iron chelators. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55:461.
- McKoy JM et al: Epoetin-associated pure red cell aplasia: Past, present, and future considerations. *Transfusion* 2008;48:1754.
- Novak JE, Szczech LA: Triumph and tragedy: Anemia management in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:580.
- Pelus LM: Peripheral blood stem cell mobilization: New regimens, new cells, where do we stand. *Curr Opin Hematol* 2008;15:285.