

## Capítulo X.

# ANEMIAS EN EL ANCIANO.

**Autores:**

A. Melchor Penella, B. Albella Chápuli, M. Pérez Bosch.  
*Médicos.*

M. Santonja Esteve, S. Hernández Guerrero, C. Cantó Rozalent.  
*Diplomadas en Enfermería.*

*Unidad de Hospitalización a Domicilio del Hospital "Virgen de los Lirios".  
Alcoy. Alicante. España.*



*Hospital "Virgen De los Lirios".*

*Alcoy. Alicante. España.*

*<http://www.a14.san.gva.es/>*



*"Almendros". Xavier Seler Llerca.*

*Farmacéutico y Pintor Alcantino [1923 - 1995].*

## Índice Temático.

### Capítulo X.

#### I. Introducción.

#### II. Mecanismos de Producción.

#### III. Clasificación.

#### IV. Algoritmos Diagnóstico - Terapéuticos.

a. Figura 1. Representa el Algoritmo Inicial de Actuación ante una Anemia en el Anciano.

b. Figura 2. Representa un Algoritmo Diagnóstico – Terapéutico de las Anemias Normocíticas y Macroscíticas con Índice Reticulocitario Alto.

c. Figura 3. Representa un Algoritmo de la Anemia Microscítica con una Cifra Baja de Reticulocitos.

d. Figura 4. Representa un Algoritmo de las Anemias con VCM Alto y Número de Reticulocitos Disminuido.

#### V. Anemias Más Frecuentes en el Anciano.

##### a. Anemias Hemorrágicas.

i. Epidemiología.

ii. Aspectos Diagnósticos.

iii. Riesgo de los Pacientes Ancianos según su Situación Clínica.

1. Pacientes de Bajo Riesgo.

2. Pacientes de Riesgo Moderado.

3. Pacientes de Alto Riesgo.

##### b. Anemias Macroscíticas.

- i. Causas.
    - 1. Enfermedades Hematológicas.
    - 2. Enfermedades No Hematológicas.
    - 3. Condiciones Fisiológicas.
  - ii. Diagnóstico de Anemia Macrofítica y Megaloblástica.
    - 1. Hallazgos en Sangre Periférica.
    - 2. Hallazgos en Médula Ósea.
  - iii. Manifestaciones Clínicas.
  - iv. Determinaciones de los Niveles Séricos de las Vitaminas y sus Metabolitos.
  - v. Test para Identificar la Causa del Déficit.
  - vi. Tratamiento.
- c. Anemia por Proceso Crónico.
- i. Epidemiología.
  - ii. Etiopatogenia y Fisiopatología.
  - iii. Clínica.
  - iv. Diagnóstico de Laboratorio.
  - v. Tratamiento.
- d. Anemia Provocadas por Fármacos.
- i. Anemia Aplásica.
  - ii. Anemias Megaloblásticas.
  - iii. Anemia Hemolítica.
    - 1. Fármacos de Uso Frecuente en los Ancianos.

## VI. Bibliografía.

---

## Capítulo X.

### I. Introducción.

Las Anemias en el Anciano constituye un problema de salud de gran magnitud por su implicación etiológica en tres de los cuatro Síndromes Geriátricos: Inmovilidad, Caídas y Deterioro Cognitivo.

A su vez estos Síndromes Geriátricos representan un enorme coste económico, social y funcional para los Pacientes, sus familias y la sociedad en general. Por tanto debe ser prioritario el adecuado estudio de estos Pacientes.

Hemos de tener en cuenta una serie de cambios que se producen de forma fisiológica con la edad, como:

- la Reducción de un tercio de la Superficie Medular Activa entre los 20 y los 70 años,
- junto con un discreto Descenso de la Actividad Hematopoyética Medular y,
- ligero Aumento en la Fragilidad Osmótica de los Hematíes.

Estas características junto con un Aumento de Procesos Crónicos hacen que la Incidencia y Prevalencia de Anemia en los Ancianos sea mayor que en otros grupos de edad.

Se considera que existe Anemia cuando la Hemoglobina es  $\leq 11$  g/dL, tanto en el varón como en la mujer.

La forma más frecuente de Anemia en el Anciano, a diferencia del resto de población, es la que se asocia a los Procesos Crónicos.

El Déficit de Vitamina B<sub>12</sub> afecta a un 5-15% de los mayores de 65 años, y la Anemia Ferropénica representa el tercer lugar, con una Prevalencia del 1,8% en sujetos residentes en la comunidad y 2,9% en institucionalizados.

## II. Mecanismos de Producción.

La Anemia puede producirse por tres Mecanismos fundamentales:

- Excesivas Pérdidas [Sangrado Agudo o Crónico].
- Excesiva Destrucción de Hematíes Intra o Extravascular.
- Alteraciones en la Formación:
  - Déficit de Sustancias Esenciales para la Eritropoyesis [Hierro, Vitamina B<sub>12</sub>, Ácido Fólico, Vitamina C, Malnutrición Proteico Calórica, Deficiencia del Grupo Hemo, etc.].
  - En las Enfermedades Crónicas se produce una Eritropoyesis Ineficaz por Bloqueo de la Liberación de Hierro del Sistema Retículo Endotelial por Mediadores de la Inflamación liberados por los Macrófagos.
- Alteraciones Medulares:
  - Aplasia.
  - Mielodisplasia.
  - Mieloptisis.

## III. Clasificación.

Las Anemias se pueden Clasificar según el Tamaño y la Morfología de los Hematíes en:

- Microcíticas [VCM < 84 fL].
  - Ferropénica.
  - Procesos Crónicos.
  - Sideroblástica.
  - Talasemia.
- Normocíticas [VCM entre 85 y 95 fL].
  - Sangrado.
  - Hemólisis.

- Estados iniciales de Micro y Macrocítricas.
- Enfermedades Crónicas.
- Insuficiencia Renal.
- Problemas Hepáticos.
- Trastornos Endocrinos.
- Escorbuto.
- Colagenosis.
- Macrocítricas [VCM >95 fL].
  - Megaloblásticas.
    - Incluyen las producidas por Déficit de Vitamina B<sub>12</sub> , Déficit de Ácido Fólico y Mielodisplasia.
  - Normoblásticas.
    - Hepatopatía Crónica, Alcoholismo, Hipotiroidismo, Leucemia / Mielodisplasia, Aplasia Medular y las producidas por Aumento de Reticulocitos.

#### **IV. Algoritmos Diagnóstico - Terapéuticos.**

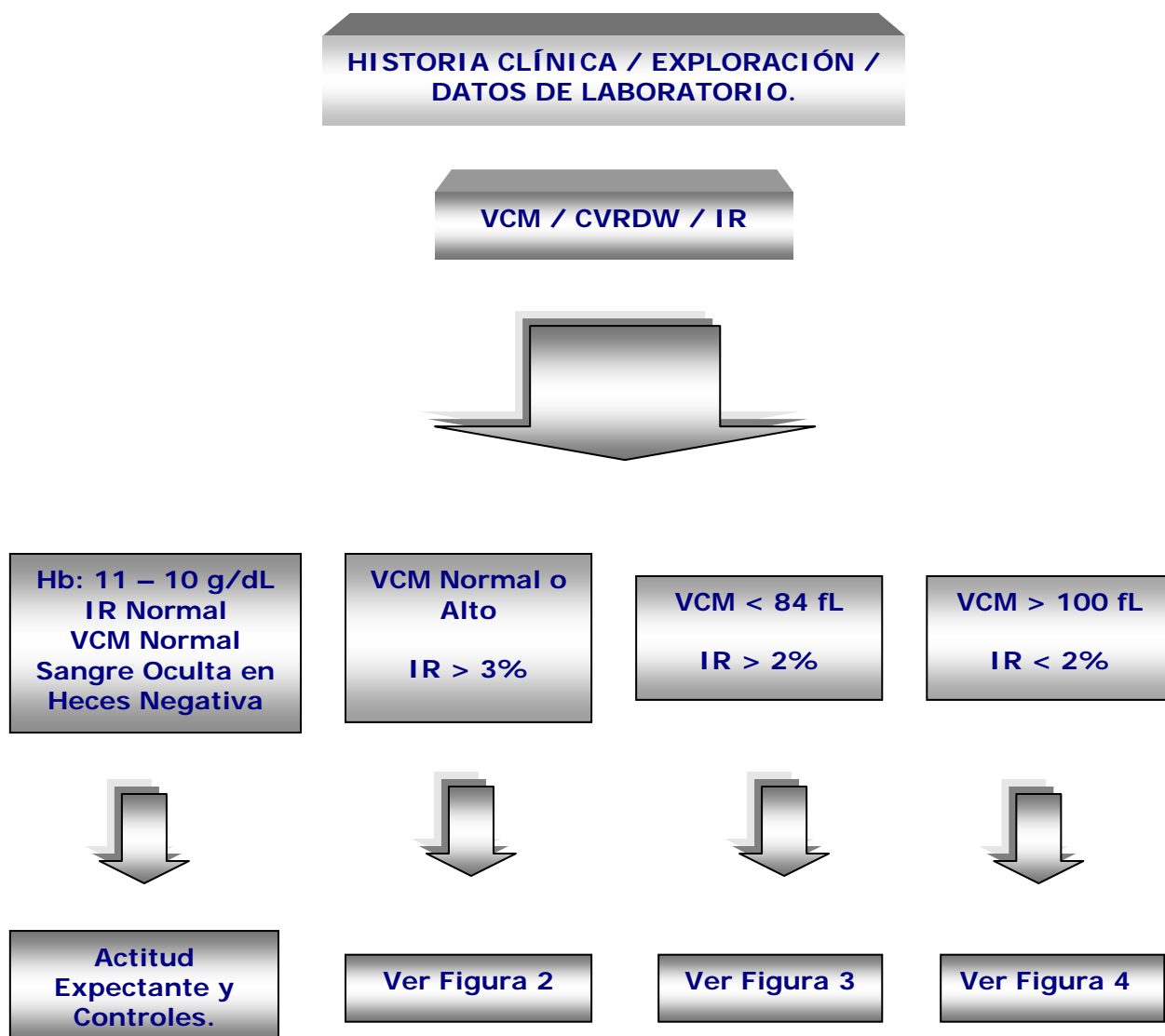
En la valoración del Anciano con Anemia es fundamental una adecuada Historia Clínica enfocada a investigar las Causas de la Anemia [antecedentes de enfermedades crónicas, toma de fármacos, cirugía gástrica, posibles pérdidas, riesgo de malnutrición, etc.].

La Exploración Física y la Analítica Sanguínea, que debe incluir un Hemograma en el que se determine el Volumen Corpuscular Medio [VCM], Índice de Distribución Eritrocitario [CVRDW] y el Índice Reticulocitario [IR].

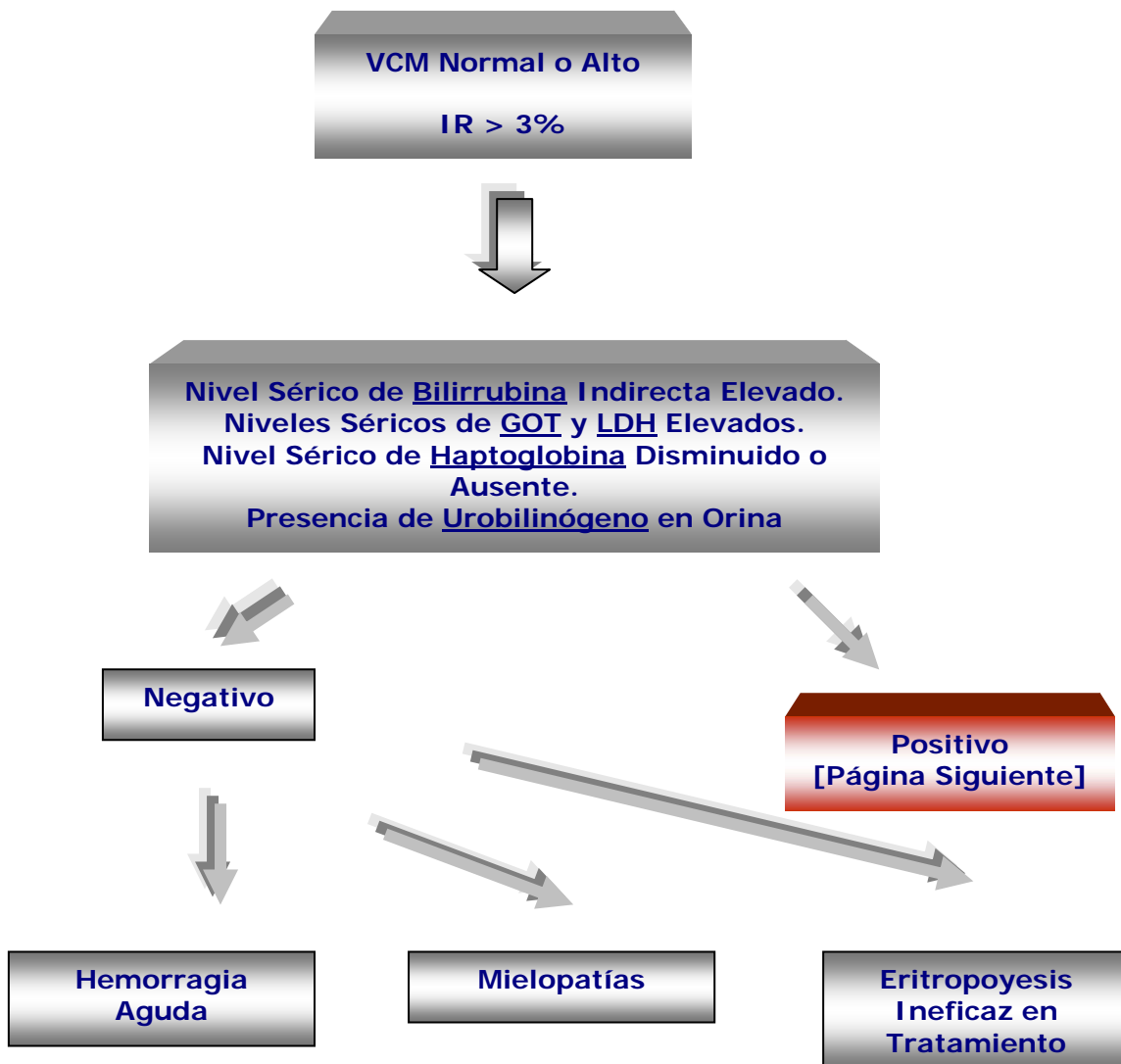
Tras la primera valoración pueden Determinarse Otros Parámetros como los Niveles Séricos de Hierro, Ferritina, Capacidad de Saturación de la Transferrina, Sangre Oculta en Heces, Vitamina B<sub>12</sub>, Ácido Fólico, Test de Schilling, Bilirrubina, Niveles Séricos de Hormonas Tiroideas , Estudio de Enfermedad del Colágeno, Punción de Médula Ósea, etc.

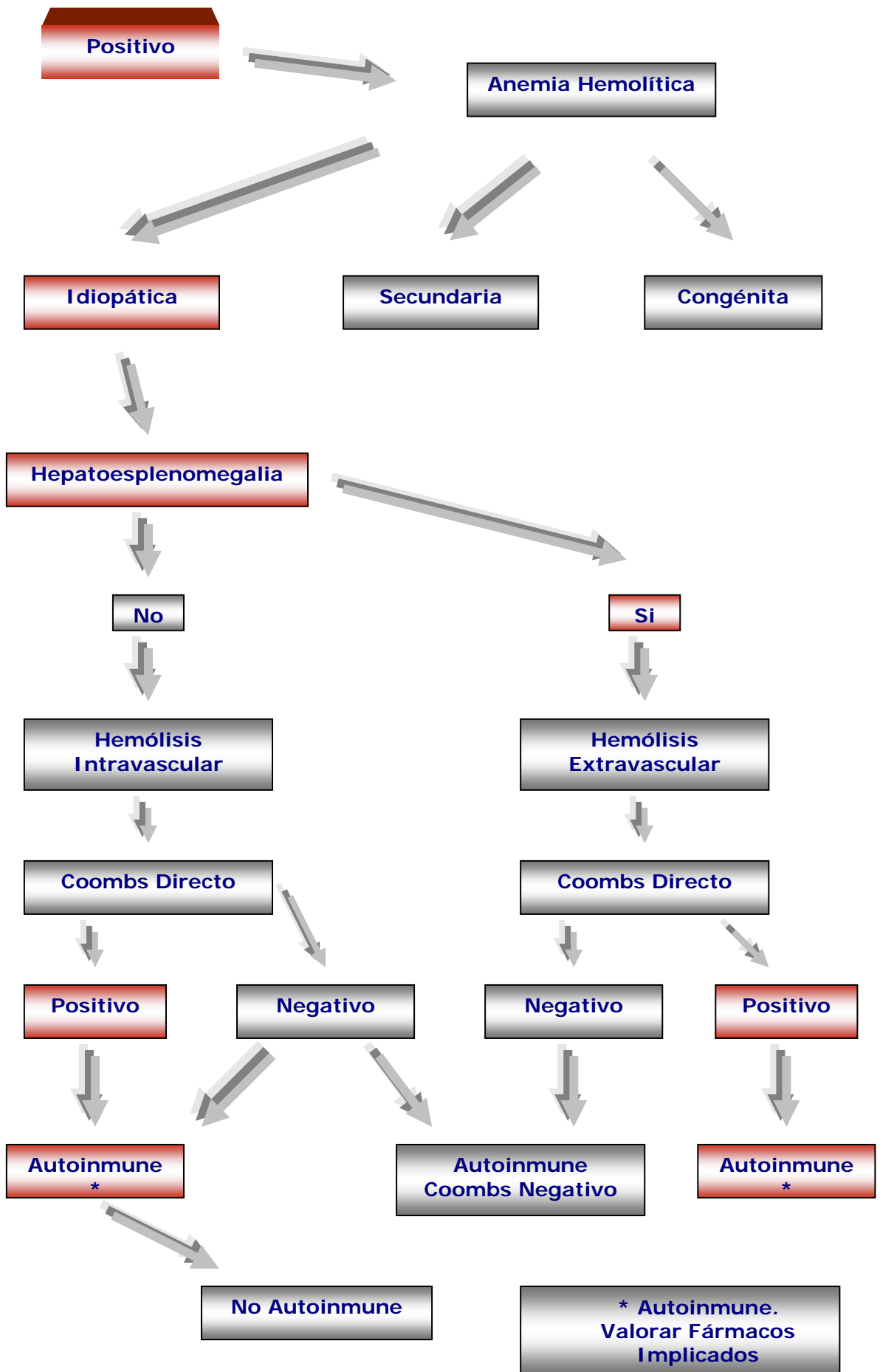
La Figura 1 representa el Algoritmo Inicial de Actuación ante una Anemia en el Anciano.

**Figura 1.** Representa el Algoritmo Inicial de Actuación ante una Anemia en el Anciano.

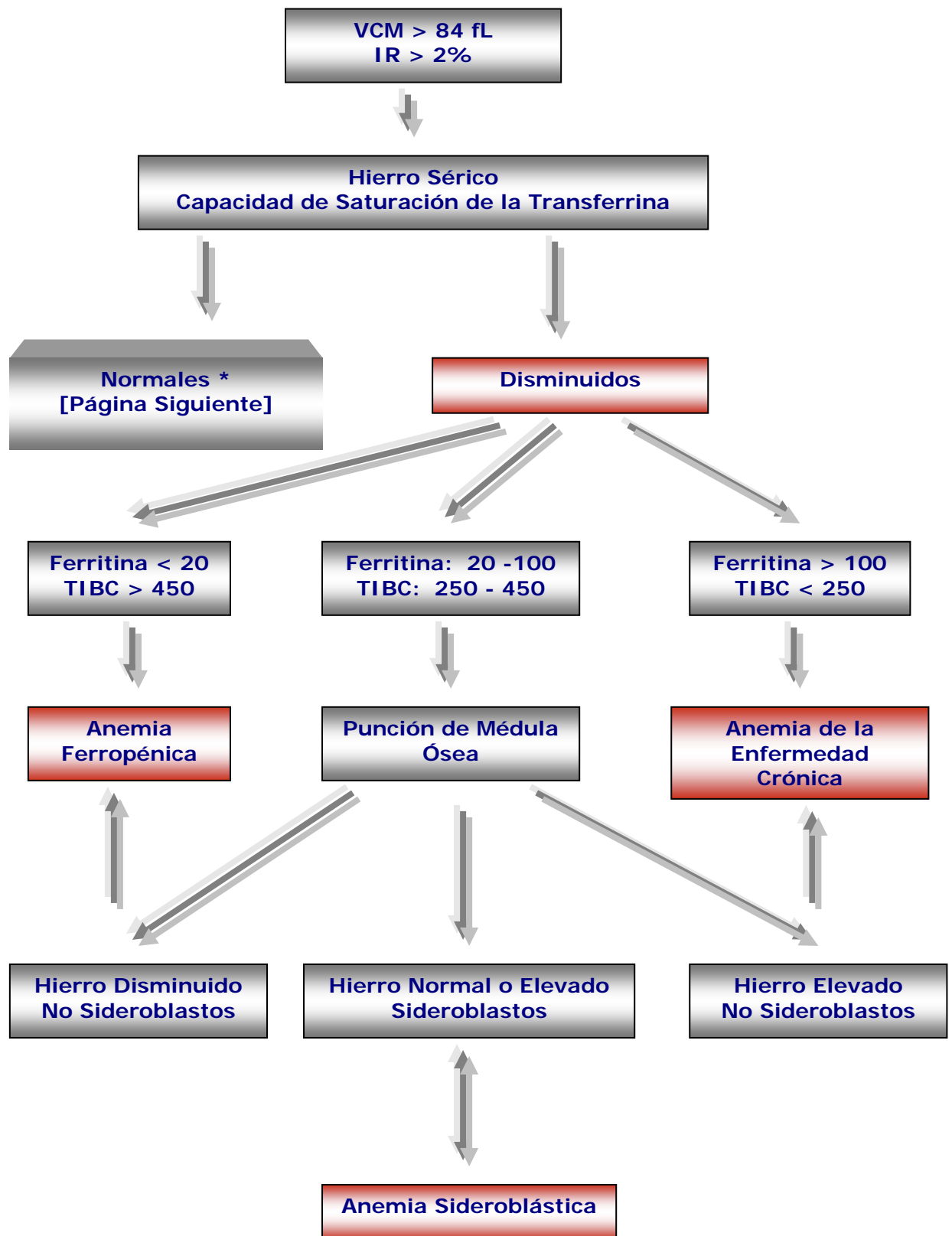


**Figura 2.** Representa un Algoritmo Diagnóstico - Terapéutico de las Anemias Normocíticas y Macrocíticas con Índice Reticulocitario Alto.

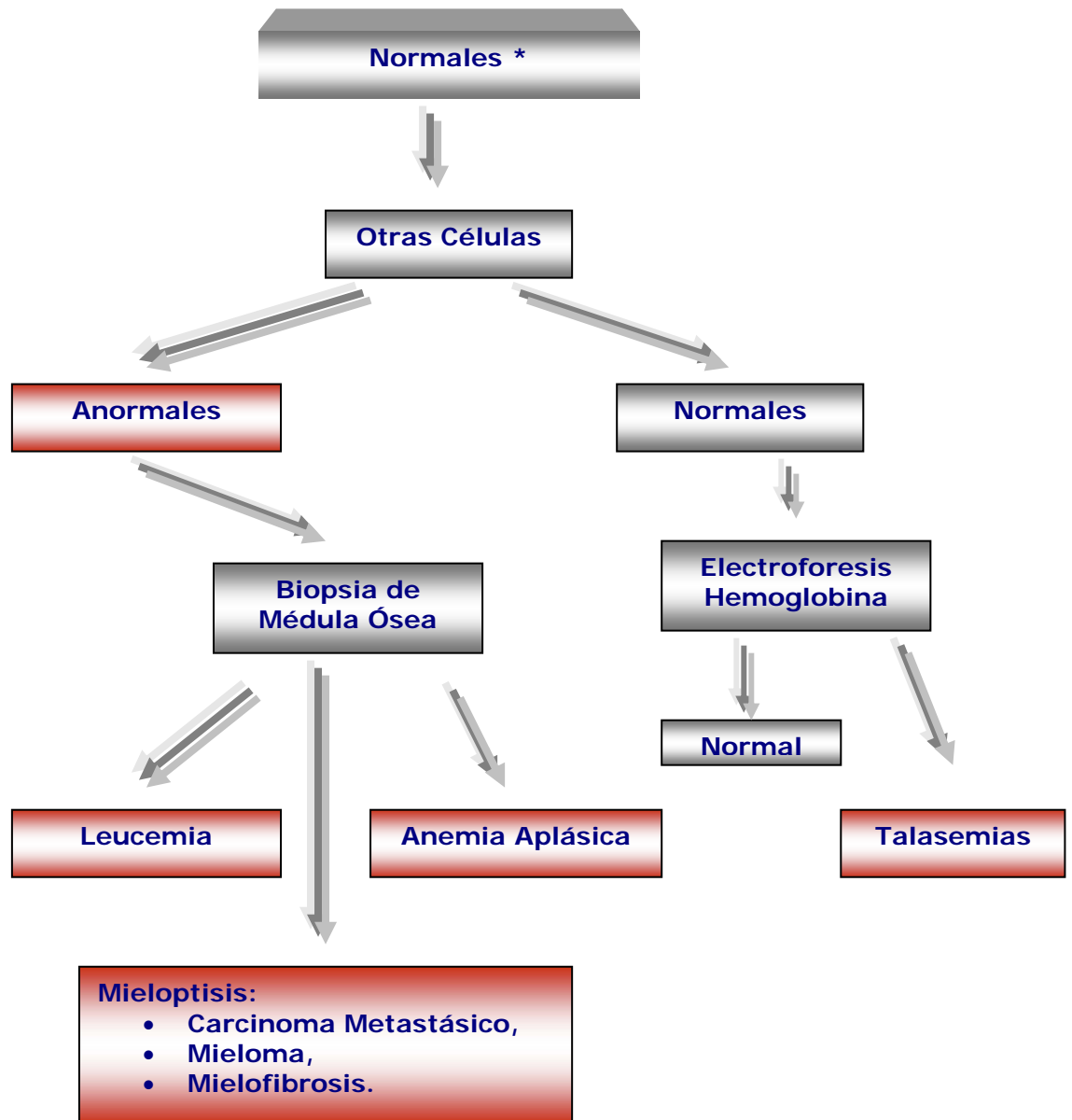




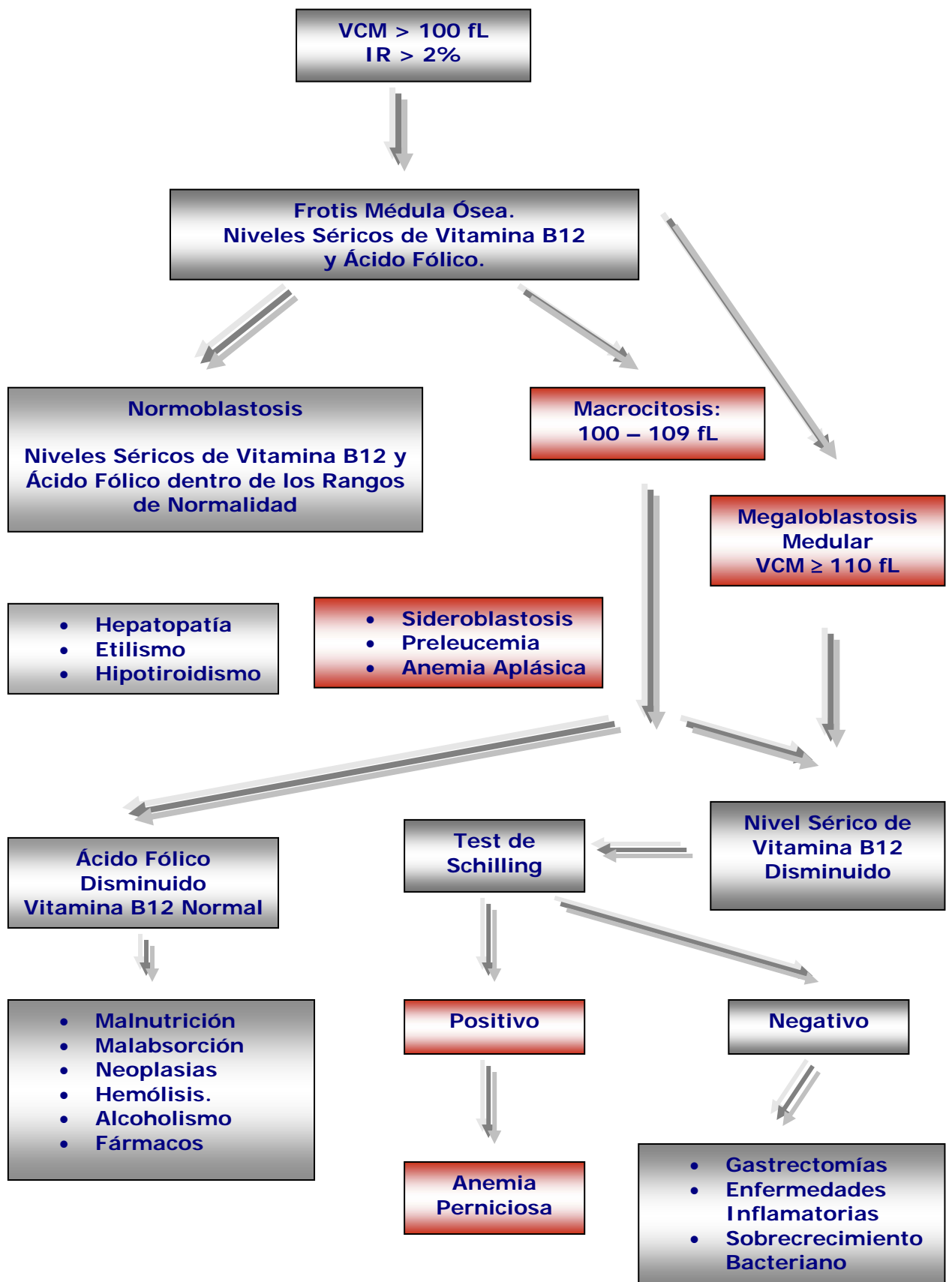
**Figura 3.** Representa un Algoritmo de la Anemia Microcítica con una Cifra Baja de Reticulocitos.



¡Error!



**Figura 4.** Representa un Algoritmo de las Anemias con VCM Alto y Número de Reticulocitos Disminuido.



## V. Anemias Más Frecuentes en el Anciano.

### a. Anemias Hemorrágicas.

#### i. Epidemiología.

- Incidencia de Hemorragia Digestiva que Precisa Hospitalización es de 100 en 100.000 individuos.
- Aumento con la Edad a 500 en 100.000 en la 8ª Década.
- Ratio Varón / Mujer [2:1].
- Entre un 5-25%, de los Ancianos que sangran, están Ingresados por Otro Motivo.

#### ii. Aspectos Diagnósticos.

La Hemorragia en el Tracto Gastrointestinal, debe considerarse siempre como una urgencia potencialmente grave, hasta que se demuestre lo contrario.

La Historia Clínica debe contemplar la existencia de Hematemesis, Melenas, Vómitos en "poso de café", Hematoquecia o Rectorragia e interrogar acerca de la ingesta de Ácido Acetilsalicílico, Antiinflamatorios No Esteroides y Anticoagulantes Orales.

La Exploración Física debe incluir el Tacto Rectal y objetivar estigmas de Hepatopatía Crónica.

Se deben realizar maniobras como el Aspirado del Contenido Gástrico con Sonda Nasogástrica.

Se debe valorar la Repercusión Hemodinámica para hacernos una idea de la Cuantía de la Pérdida Hemática.

- Taquicardia en Reposo > 100 lpm [latidos por minuto] indica una Perdida del 10% del Volumen Sanguíneo,
  - o aunque puede estar Enmascarada si el Paciente toma Betabloqueantes,

- Hipotensión Ortostática [Descenso de la TAS > 20 mm Hg, tras 1 minuto de bipedestación, indica Pérdida del 20% del Volumen] y,
- Hipotensión con TAS < 100 mm Hg, acompañada o no de signos de "shock", indica que la Pérdida de Volemia puede ser > 20% del Volumen Circulante.

Como Exploraciones Complementarias hay que realizar un Hemograma completo y una Bioquímica básica, Pruebas de Coagulación [reservando Concentrados de Hematíes para posible Transfusión].

Establecer una Vía Intravenosa para la Estabilización Hemodinámica y un ECG.

La Endoscopia es la Prueba Diagnóstica Principal siendo en muchos casos Terapéutica.

### **iii. Riesgo de los Pacientes Ancianos según su Situación Clínica.**

El Riesgo de los Pacientes de definirá en base a los siguientes Parámetros:

- Edad,
- Estabilidad Hemodinámica y Requerimientos Transfusionales,
- Cifras de Hematocrito y Hemoglobina,
- Existencia de Hepatopatía [compensada o descompensada],
- Presencia de Comorbilidad [EPOC, Insuficiencia Cardíaca, Cardiopatía Isquémica, Enfermedad Cerebrovascular, Insuficiencia Renal Crónica, y/o Diabetes con Complicaciones Tardías].

#### **1. Pacientes de Bajo Riesgo.**

- a. Menores de 60 años de Edad.
- b. Hemodinamicamente Estable [TAS > 100 mm Hg y/o Frecuencia Cardíaca < 100 lpm].
- c. No evidencia de Sangrado Activo

- [Aspirado Claro o en Poso de Café por Sonda Nasogastrica].
- d. Valores Normales de Hematocrito y/o Hemoglobina [No Requerimientos Transfusionales].
  - e. Ausencia de Hepatopatía.
  - f. Ausencia de Comorbilidad.

## **2. Pacientes de Riesgo Moderado.**

- Mayores de 60 años de Edad.
- Inestabilidad Hemodinámica (TAS < 100 mm Hg y/o Frecuencia Cardíaca > 100 lpm) que se Corrige en la Primera Hora de Reposición de la Volemia.
- Evidencia de Sangrado Activo [Aspirado Hemático por Sonda Nasogastrica].
- Disminución del Hematocrito y/o la Hemoglobina, o bien Requerimientos Transfusionales de menos de 2 Concentrados de Hematíes.
- Presencia de Hepatopatía Compensada.
- Presencia de Comorbilidad.

## **3. Pacientes de Alto Riesgo.**

- Cualquier Edad.
- Inestabilidad Hemodinámica [TAS < 100 mm Hg y/o Frecuencia Cardíaca > 100 lpm] que Requiere Mas de Una Hora de Reposición de la Volemia para ser Corregida.
- Evidencia de Sangrado Activo [Aspirado Activo por Sonda Nasogastrica].
- Disminución del Hematocrito y/o Hemoglobina, o bien Requerimientos Transfusionales de más de 2 Concentrados de Hematíes.

- Presencia de Hepatopatía Descompensada.
- Presencia de Comorbilidad Importante

## **b. Anemias Macrocíticas.**

### **i. Causas.**

#### **1. Enfermedades Hematológicas.**

- Déficit de Cobalamina por Aporte Insuficiente o Malabsorción [A. Perniciosa, Gastrectomía, Resecciones Intestinales, Neoplasias, Fármacos: Colchicina, Neomicina].
- Déficit de Folatos por Dieta Inadecuada, Embarazo, Neoplasias, Hemodiálisis, Etanol, Fármacos [Barbitúricos, Metotrexate, Aciclovir, Zidovudina],.
- Síndromes Mielodisplásicos.
- Anemia Aplásica, Leucemia.
- Mieloma Múltiple.

#### **2. Enfermedades No Hematológicas.**

- Hepatopatías.
- Hipotiroidismo.
- Fármacos: Citotóxicos, Fármacos Antifolato, Hidroxiurea.

#### **3. Condiciones Fisiológicas.**

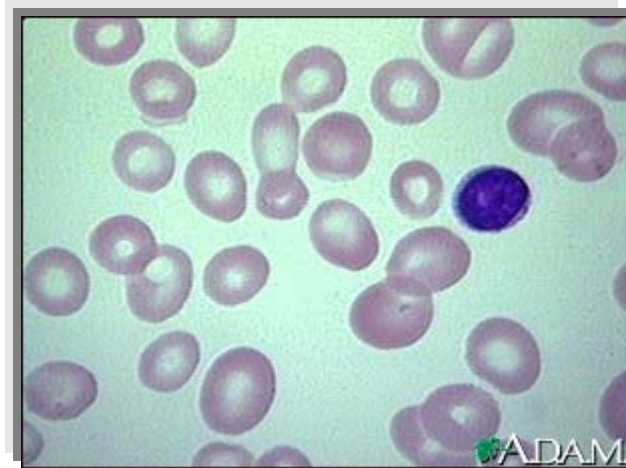
- Elevación del VCM Neonatal.
- Embarazo.

### **ii. Diagnostico de Anemia Macrocítica y Megaloblástica.**

#### **1. Hallazgos en Sangre Periférica.**

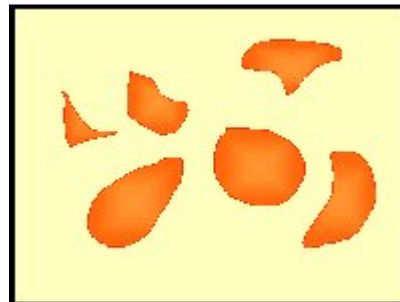
Habitualmente, en una Anemia Macrocítica el Número de Reticulocitos es Normal o Ligeramente Disminuido.

El Volumen Corpuscular Medio depende del grado de Anemia, aunque Volúmenes  $\geq 120$  fL son casi siempre debidos a una Anemia Megaloblástica.



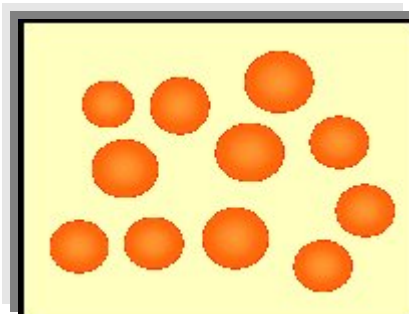
[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/1214.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1214.htm)

Hasta en un 20% de los casos el VCM puede ser Normal, por Excesiva Fragmentación de los Hematíes [Esquistocitosis] , o por la coexistencia de Microcitosis [Ferropenia con Disminución del Nivel Sérico de Hierro o de Talasemia Minor].



Esquistocitos.

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>



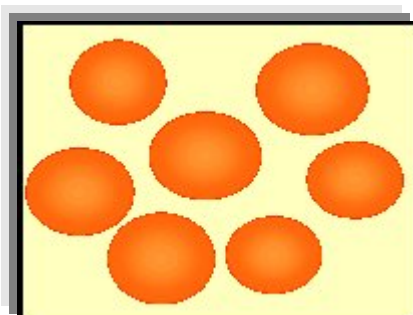
Microcitosis [VCM < 80 fL].

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>

El Recuento de Leucocitos y de Plaquetas puede estar Descendido, estas últimas sobre todo en el Déficit de Folato.

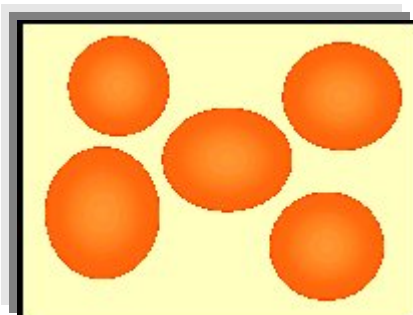
En el Frotis de Sangre Periférica se pueden encontrar los siguientes hallazgos:

- Macroovalocitos,
- Anisocitosis [RDWCV  $\geq$  16%],
- Poiquilocitosis [Diferentes Formas en la Población de Hematíes],
- Inclusiones Intraeritrocitarias y,
- Células Fragmentadas [Esquistocitos].



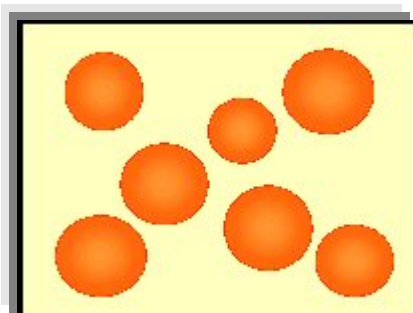
**Macrocitosis [VCM  $\geq$  100 fL].**

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>



**Megalocitosis [VCM  $\geq$  110 fL].**

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>



**Anisocitosis [RDWCV  $>$  16%]: Desigualdad en el Tamaño de los Hematíes.**

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hties/index.htm>

Algunos de los Neutrófilos Segmentados muestran Hipersegmentación [más de 4 núcleos]. A estas células se les llama Pleocariocitos [“Células Llenas de Núcleos”] lo que constituye el Signo Más Precoz de Anemia Megaloblástica y Discrimina entre Déficit Vitamínico y Síndrome Mielodisplásico.

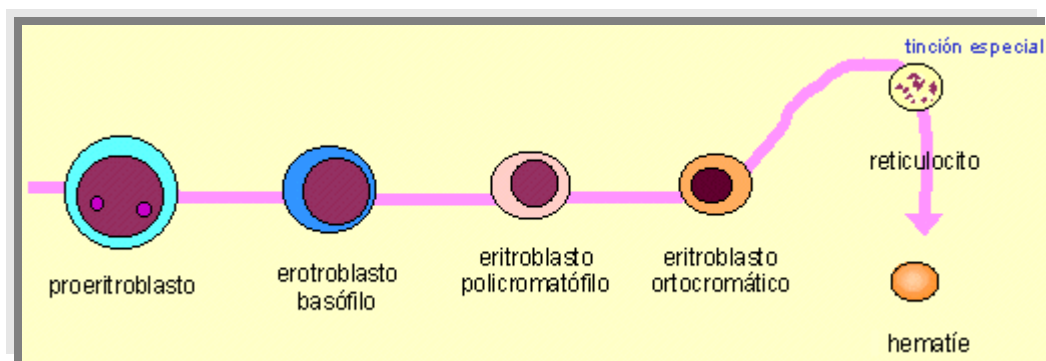


**Pleocariocito: Neutrófilo Segmentado Hipernucleado [más de 4 Núcleos ⇒ Déficit de Vitamina B12].**

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemopat/index.htm>

## **2. Hallazgos en Médula Ósea.**

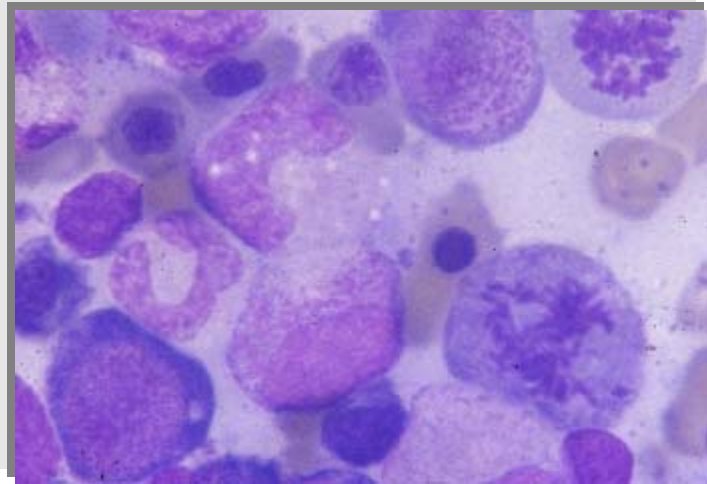
La Médula Ósea, con frecuencia, es Hipercelular con un Exceso de Precursores Eritroides Precoces y un Aumento del Cociente Eritroide / Mieloide.



**Serie Roja. Eritropoyesis. Secuencia madurativa.**

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/mo/index.htm>

Es característico el Asincronismo en la Maduración y los Signos de Eritropoyesis Ineficaz como Cuerpos de Howell-Jolly, Eritroblastos Binucleados o Multinucleados y Excesivas Mitosis.



**Excesivas Mitosis.**

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemopat/index.htm>



**Cuerpos de Howell – Jolly.**

[http://orbita.starmedia.com/~forobioq/a\\_h\\_howell.html](http://orbita.starmedia.com/~forobioq/a_h_howell.html)

Una Prueba muy Útil en el Diagnostico es el Test de Supresión de la Desoxiuridina que ofrece la ventaja de la Distinción entre Déficit de Cobalamina y Folato y entre Anemia Megaloblástica y Otras Causas de Pancitopenia [Disminución de las Tres Líneas Celulares: Hematíes, Leucocitos y Plaquetas].

### **iii. Manifestaciones Clínicas.**

El Déficit de Cobalamina se asocia a Manifestaciones Neurológicas que también pueden Aparecer en Ausencia de Anemia.

Habitualmente se produce una Desmielinización de los Cordones Posteriores y Laterales, con Degeneración Axonal Posterior [Mielosis Funicular].

Los Síntomas más Frecuentes son:

- Parestesias,
- Ataxia,
- Debilidad en Miembros Inferiores,
- Pérdida de Memoria y,
- Síntomas Psiquiátricos.

El Déficit de Ácido Fólico se asocia con Malformaciones del Tubo Neural y Elevación de los Niveles Plasmáticos de Homocisteína [con Riesgo Asociado de Enfermedad Cardiovascular] y Neoplasias.

#### **iv. Determinación de los Niveles Séricos de Vitaminas y sus Metabolitos.**

Además de Cuantificar los Niveles Séricos de Vitamina B12 y Ácido Fólico, es posible **Determinar los Metabolitos**,

- la Homocisteína Total [se Eleva en el Déficit de Cobalamina y de Folato] y,
- el Ácido Metilmalónico [se Eleva sólo en el Déficit de Cobalamina].

#### **v. Test para Identificar la Causa del Déficit.**

Para Evaluar la Absorción se emplea el Test de Schilling:

- se administra una Dosis Oral de Cobalamina Radiactiva seguida de Cobalamina Parenteral No Radiactiva 1 hora mas tarde y se mide el Porcentaje de Radiactividad en Orina de 24 horas.
- En un individuo con Trastorno de la Absorción es Inferior al 5%.

Se pueden Determinar también Anticuerpos Anti-Factor Intrínseco en el Suero como otro método diagnostico.

La Confirmación por Biopsia Gástrica de una Gastritis Atrófica Crónica Tipo A junto con Aclorhidria Total Resistente a Pentagastrina es Diagnostico de Anemia Perniciosa.

## GASTRITIS CRÓNICA

	TIPO A	TIPO B
Relación con la Edad	Si	No
Secreción Ácida	Aclorhidria	Aclorhidria
Anticuerpos Anti Células parietales	Positivos	Negativos
Déficit de Vitamina B12(a.p.)	Posible	No
Gastrinemia Basal	Aumentada	Normal
Histología del Antro	Normal	Gastritis
Masa células G	Aumentadas	Disminuidas

[http://www.medicadetarragona.es/aula/escalas/gastritis\\_cronica.htm](http://www.medicadetarragona.es/aula/escalas/gastritis_cronica.htm)

### **vi. Tratamiento.**

En el Déficit de Vitamina B12:

- 1000 microgramos de Vitamina B12 vía parenteral, por semana, hasta que se normalice el Hematocrito y luego 1000 microgramos mensuales el resto de la vida.

En el Déficit de Ácido Fólico:

- 4 mg de Ácido Fólico vía oral durante 4 meses.

### **c. Anemia por Proceso Crónico.**

#### **i. Epidemiología.**

Es la más frecuente en los Pacientes ingresados, en los que supone hasta un 52%.

#### **ii. Etiopatogenia y Fisiopatología.**

En la Tabla que aparece a continuación se detallan las Causas más Importantes.

Tabla 1.

<p>Infecciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Endocarditis.</u></li> <li>• <u>Septicemia.</u></li> <li>• <u>Meningitis.</u></li> <li>• <u>Tuberculosis.</u></li> <li>• <u>SIDA.</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Absceso Pulmonar.</u></li> <li>• <u>Neumonía.</u></li> <li>• <u>Osteomielitis.</u></li> <li>• <u>Brucelosis.</u></li> <li>• <u>Infección del Tracto Urinario.</u></li> </ul>
<p>Procesos Inflamatorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Artritis Reumatoide.</u></li> <li>• <u>Polimialgia Reumática.</u></li> <li>• <u>Lupus Eritematoso Sistémico [LES].</u></li> <li>• <u>Sarcoidosis.</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Arteritis de la Temporal.</u></li> <li>• <u>Vasculitis.</u></li> <li>• <u>Enfermedad Inflamatoria Intestinal.</u></li> </ul>
<u>Neoplasias.</u>	
<u>Linfomas.</u> <u>Carcinomas.</u>	
Lesiones Tisulares [↑ LDH].	
Fractura Extensa. <u>Quemadura de Gran Extensión.</u> <u>Úlcera Tórpida.</u>	

En cuanto a la Fisiopatología, se detallan a continuación los Mecanismos Implicados.

Tabla 2.

Deficiencia Relativa de Eritropoyetina [EPO].
Resistencia a la Acción de la EPO.
Inhibición de la Eritropoyesis Medular.
Aumento Inflamatorio de Ferritina [Fija el Hierro].
Liberación de <u>Lactoferrina</u> por Neutrófilos [Fija el Hierro].
<u>Bloqueo Medular de Hierro.</u>
Descenso del Nivel Sérico de Hierro [Hiposideremia].
Vida media de los Hematíes Acortada [Hemólisis].

### **iii. Clínica.**

Las AEC generalmente son de Leve a Moderada Intensidad [Hb de 11 a 7 g/dL] y en general son Bien Toleradas.

Se Reconocen Más por la Clínica de la Enfermedad Causante que por la Propia Sintomatología del Síndrome Anémico.

### **iv. Diagnóstico de Laboratorio.**

**Tabla 3. Anemia Hiporregenerativa, con Elevación de las Proteínas marcadoras de la Inflamación [Reactantes de Fase Aguda: Proteína C Reactiva, Fibrinógeno, etc.].**

<b>VCM Normal [en ocasiones Bajo].</b>
<b>HCM Normal [en ocasiones Bajo].</b>
<b>Hiposideremia Sin Ferropenia [Bloqueo de los Depósitos Medulares de Hierro].</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Nivel Sérico de Hierro Disminuido [Hiposideremia].</b></li><li>• <b>Nivel Sérico de Ferritina Elevado o Normal.</b></li><li>• <b>Nivel Sérico de Transferrina Disminuido.</b></li><li>• <b>Índice de Saturación de la Transferrina por el Hierro: Disminuido, Normal o Ligeramente Elevado.</b></li></ul>
<b>Reactantes de Fase Aguda Elevados.</b>
<b>Número de reticulocitos Bajo o Normal.</b>

### **v. Tratamiento.**

El Tratamiento es el de la Enfermedad de Base, ya que si se consigue curar o controlar ésta, Desaparece o se Atenúa la Anemia Acompañante.

Sólo se administrará Tratamiento con Sales Ferrosas Orales en las Anemias por Enfermedad Crónica que cursen con

Ferropenia Asociada [Ferritina < 30 µg/L], estando injustificado con Ferritina superior a 100 µg/L [AEC sin Ferropenia Asociada].

En la Insuficiencia Renal se recomienda la Eritropoyetina a dosis de 150 unidades por Kg de peso, administrada por vía intravenosa o subcutánea tres veces a la semana.

Actualmente, también se emplea la Darvoeritropoyetina.

Estos Tratamientos han demostrado ser eficaces también en la Artritis Reumatoide y el Mieloma Múltiple así como Otras Neoplasias.

En ocasiones se valorará el realizar Transfusiones.

#### **d. Anemias Provocadas por Fármacos.**

Las Discrasias Hemáticas son debidas a la Interacción entre el Fármaco y las Células Hematopoyéticas que comparten, con otras células, los Receptores Responsables de los Efectos del Fármaco.

Con respecto a la Serie Roja los Fármacos Producen característicamente Enfermedad Megaloblástica y la Anemia Aplásica<sup>24</sup>.

#### **i. Anemia Aplásica.**

La Anemia Aplásica es una Discrasia Hemática Adquirida, rara y, en muchos casos, mortal.

Consiste en una Pancitopenia por Hipoplasia del Tejido Hematopoyético que no es debida a Infiltración Neoplásica, Fibrosis de la Médula Ósea, Radioterapia, ni Tratamiento Citostático.

En estos dos últimos casos, la recuperación de la Hematopoyesis es previsible, mientras que en el caso de la Anemia Aplásica, a pesar de la retirada del agente inductor, no lo es tanto<sup>43,44</sup>.

La Anemia Aplásica por Fármacos supone alrededor del 40% del total de casos. En la Tabla 4 se citan los Fármacos que se han asociado a un mayor riesgo de Anemia Aplásica.

Tabla 4. Fármacos Asociados a Mayor Riesgo de Anemia Aplásica.

<u>Acetazolamida.</u>
<u>Alopurinol.</u>
<u>Anfetamina.</u>
<u>Captopril.</u>
<u>Carbamacepina.</u>
<u>Carbimazol.</u>
<u>Cimetidina.</u>
<u>Cloranfenicol.</u>

## ii. Anemias Megaloblásticas.

### 1. Inhibidores de la Dihidrofolato Reductasa [Metotrexato, Sulfasalazina, Trimetoprima, Primetamina].

Son fármacos que, al tener una estructura casi idéntica al Ácido Fólico, penetran en el espacio intracelular y bloquean diversas enzimas de la cadena metabólica del Ácido Fólico y, por tanto, la Síntesis de Nucleótidos.

### 2. Bloqueadores Directos de la Síntesis de ADN [Aciclovir, Azatioprina].

### 3. Inhibidores de la Reducción de Ribonucleótidos [Hidroxiurea, Arabinósido de Citosina].

### 4. Otros fármacos.

Los Antiepilépticos [Difenilhidantoína, Fenobarbital y Primidona].

El mecanismo parece relacionarse con una inhibición enzimática que impide la absorción del Ácido Fólico o con una inducción del Citocromo P-450 Hepático que incrementa su catabolismo.

La Metformina, la Fenformina, la Neomicina y la Colchicina se han relacionado con una Malabsorción de Cobalamina.

### iii. Anemia Hemolítica.

Los Pacientes con un Déficit Enzimático de Glucosa 6-Fosfato Deshidrogenasa o de Glutación presentan una mayor predisposición a este tipo de Discrasias.

Las Sulfamidas, la Nitrofurantoína, el Ácido Nalidíxico y la Primaquina, entre otros, no deberían usarse en estos Pacientes.

Los Fármacos que se han Asociado a la presencia de Globulinas hacia los Eritrocitos son las Penicilinas, las Cefalosporinas, la Eritromicina, la Tetraciclina, la Quinina, la Quinidina, la Rifampicina, la Isoniazida, la Clorpromazina, el Diclofenaco, el Sulindaco, las Tiazidas, etc.

#### Clasificación de Antibióticos.

<http://www.ucsm.edu.pe/ciemucsm/larev/selan.htm>

<b>BACTERICIDAS</b>	<b>BACTERIOESTATICOS</b>
Penicilinas.	Tetraciclinas.
Cefalosporinas.	Eritromicinas.
Vancomicina.	Cloramfenicoles.
Aminoglucósidos.	Sulfonamidas.
Fluoroquinolonas.	Lincosaminas.
Aztreonam.	Trimetoprim.
Imepenem.	
Metronidazol.	

El Mecanismo Patogénico es Inmune; los Fármacos inducen la formación de Anticuerpos [IgG o IgM] que actúan sobre la membrana celular de los Eritrocitos y producen una lisis celular directa o mediante un secuestro esplénico.

La Anemia Hemolítica Microangiopática es una entidad en la que, por diversos factores, se producen depósitos de fibrina en el interior de los vasos que engloban las Células Hemáticas produciendo Hemólisis, Hemoglobinemia, Coagulación Intravascular, Trombosis Venosa y Arterial.

Los Fármacos Implicados son los Citostáticos [Bleomicina, Daunorubicina, Arabinósido de Citosina].

Otras entidades son el Síndrome Hemolítico - Urémico y la Metahemoglobinemia que son menos frecuentes.

### **1. Fármacos de Uso Frecuente en los Ancianos.**

- **Antidiabéticos Orales.**
  - Pueden producir Anemia Megaloblástica por Malabsorción de Vitamina B<sub>12</sub>.
  
- **Ticlopidina.**
  - Se han descrito casos de Trombocitopenia, Púrpura Trombótica Trombocitopénica, Pancitopenia y Anemia Aplásica<sup>82</sup>.
  - Es esencial realizar un seguimiento quincenal del Hemograma durante los primeros 3 meses.
  
- **Antiarrítmicos.**
  - Los Trastornos Hematológicos atribuidos al Tratamiento con Procainamida son: Neutropenia, Agranulocitosis, Trombocitopenia, Anemia Hemolítica y Pancitopenia.
  - Habitualmente son Reversibles tras Suspender el Tratamiento, pero algunos casos son mortales.
  
- **Antihipertensivos.**
  - Se han descrito algunos casos de Hemólisis Intravascular Inmune en Pacientes tratados simultáneamente con Hidroclorotiazida y Metildopa.

- Se han notificado casos de Discrasias graves por Acetazolamida y otros Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica: Anemia Aplásica [la mayoría], Pancitopenia y Púrpura Trombocitopénica que, principalmente, se presentan durante los primeros 6 meses de Tratamiento.
- También se ha publicado algún caso de Anemia Aplásica asociada al Tratamiento con Captopril y Lisinopril.

- **Antitiroideos.**

- Se han descrito casos de Anemia Hemolítica con Carbimazol, de Anemia Aplásica Inmune [con un exceso de riesgo muy bajo], de Alteración del Tiempo de Protrombina, Trombocitopenia y Hemorragia en Pacientes tratados con Propiltiouracilo.

- **Antibióticos.**

- Diversos Antibióticos Betalactámicos se han asociado a la producción de Hipoprotrombinemia, Neutropenia, Agranulocitosis y Anemia Aplásica.
- Se han notificado casos de Neutropenia y de Hemólisis mortal por Cefalosporinas.
- La Nitrofurantoína se ha relacionado con Anemia Megaloblástica, Granulocitopenia o Agranulocitosis, Trombocitopenia y Anemia Hemolítica en personas con Déficit Congénito de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa.
- Los Tratamientos Prolongados o con Dosis Elevadas de Trimetoprim pueden producir Depresión de la Hemopoyesis por interferencia en el metabolismo del Ácido Fólico. Se manifiestan en forma de Anemia Megaloblástica, Trombocitopenia, Leucopenia o Metahemoglobinemia.
- Otros Antibióticos en los que se ha descrito Anemia Aplásica son la Estreptomina, las Sulfamidas y el Metronidazol.

- **Antituberculosos.**
  - Se han comunicado diversas Reacciones Adversas Hematológicas por Isoniacida y Rifampicina, en forma de Anemia Aplásica y de Anemia Hemolítica.
  
- **Antiinflamatorios No Esteroides.**
  - Se han descrito diversos casos mortales de Neutropenia, Agranulocitosis y Anemia Aplásica por Fenilbutazona.
  - Se han notificado casos de Anemia Hemolítica, Leucopenia y Agranulocitosis por Mefenamato, Anemia Hemolítica y Anemia Aplásica por Sulindaco, Ibuprofeno, Naproxeno , Indometacina y por Piroxicam.
  - Aparte de los Efectos Antiagregantes, se estima que el 12% de los Efectos Indeseables del Ácido Acetilsalicílico y de la Indometacina son Hematológicos, mayoritariamente Trombocitopenia, Anemia Aplásica, Agranulocitosis, Pancitopenia o Anemia Hemolítica [esta última en Pacientes con Déficit de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa].
  
- **Antirreumáticos.**
  - En el Aurotiomalato, la Pancitopenia y la Anemia Aplásica son las Reacciones Adversas más graves.
  
- **Antigotosos.**
  - Se han descrito diversas Reacciones Adversas por Hipersensibilidad al Alopurinol y la Colchicina, en forma de Anemia Hemolítica y Aplásica.
  
- **Analgésicos – Antitérmicos.**
  - El Metamizol fue retirado de los EE.UU., el Reino Unido y los países nórdicos pero en un gran número de países europeos ha sido ampliamente utilizado.
  - Algunos autores sugieren el papel de otros factores, como los excipientes.

- **Antiepilépticos.**
  - A pesar de que las Discrasias Hemáticas por Carbamacepina son infrecuentes es especialmente importante para la detección precoz de la Anemia Aplásica, la Agranulocitosis y la Trombocitopenia.
  - Se han descrito casos de Agranulocitosis y Anemia Aplásica por Atosuximida, Aenitoína y Primidona.
  
- **Neurolépticos.**
  - Entre los Neurolépticos, las Fenotiacinas son el grupo que tradicionalmente se ha asociado a un mayor riesgo de Discrasias Hemáticas, principalmente Agranulocitosis, Neutropenia y, en algunos casos, Anemia Aplásica.
  - Las que más frecuentemente se han implicado son la Clorpromacina y la Tioridacina. También se han descrito algunos casos por Flufenacina y Perfenacina.
  
- **Ansiolíticos – Hipnóticos.**
  - Se han descrito casos de Anemia Aplásica y Agranulocitosis como Reacción Idiosincrásica al Clordiacepóxido y al Meprobamato.
  
- **Antipalúdicos.**
  - Se ha publicado un número reducido de casos de Anemia Aplásica por Cloroquina, unos tras pocas semanas de Tratamiento y otros tras bastantes meses.
  - La Pirimetamina se ha relacionado con Anemia Megaloblástica, Leucopenia, Trombocitopenia y Pancitopenia.
  - Respecto de los Pacientes reexpuestos a la Quinidina se han notificado Anemia Hemolítica, Síndrome Hemolítico - Urémico, Pancitopenia con Insuficiencia Renal, Coagulación Vascular Diseminada y Agranulocitosis.

- **Otros Fármacos.**

- Dosis elevadas de Mebendazol pueden producir Depresión de la Médula Ósea que puede ser grave.
- Algunos casos de Anemia Aplásica se han relacionado con las Anfetaminas y el Clomifeno.
- El Diatrizoato y la Ritodrina también se han asociado a algunas Discrasias Hemáticas.
- También se han descrito casos de Anemia Hemolítica Inducida por Levofloxacino como complicación rara pero severa del Tratamiento.

En las Anemias Hemolíticas el Tratamiento consiste en Retirar el Fármaco Causante y en ocasiones es necesario utilizar Corticoides, Plasmaféresis, Danazol, Esplenectomía, etc.



**Volver al Inicio del Capítulo X.**

**Consultas y Sugerencias:**

- [albella\\_bea@gva.es](mailto:albella_bea@gva.es) Dra. Beatriz Albella Chápuli.
- [perez\\_manbos@gva.es](mailto:perez_manbos@gva.es) Dr. Manuel Pérez Bosch. Jefe Médico de la UHD. Hospital "Virgen de los Lirios". Alcoy. Alicante. España.

**VI. Bibliografía.**

- Medicine 8ª serie. 50. Pags. 2623, 2646. Ed. Doyma. 2001
- Medicine 8ª serie. 108 Pags. 5767-5769. Ed. Doyma. 2001
- Medicine 8ª serie. 109 Pags 5829. Ed. Doyma . 2001
- [www.saludaliamedica.com/med/protocolos/segg/segg.htm#-](http://www.saludaliamedica.com/med/protocolos/segg/segg.htm#-) Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Geriatria y gerontología.
- J.A. Vallès i Callol: Trastornos hematológicos inducidos por fármacos. FMC. 1998; Vol 5-nº 6; 363-396.
- J. Casals Fransi J. Matamoros Iraola J. Vila Planas Anemias normocíticas. FMC. 1999. Vol 6- nº 2; 93-109.

- Vogel JM. Hematologic problems of aged. Mt Sinai J Med (NY) 1980; 47(2): 150- 65 [\[Abstract\]](#).
- Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rodemacher DM, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Incidence of anemia in older people: an epidemiology study of well defined population. J Am Geriatr Soc 1997; 45: 825-31 [\[Abstract\]](#).
- Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. Arch Intern Med 1996; 156: 1097-100 [\[Abstract\]](#).
- Arija Val V, Fernández Ballert J, Solas Salvado J. Carencia de hierro y anemia ferropénica en la población española. Med Clin (Barc) 1997 Oct 4; 109(11):425-30.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Höcker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. N Engl J Med 1990;322:1693-99 [\[Abstract\]](#).
- Sanford B, Krantz MD. Pathogenesis and treatment of the anemia of cronic disease. Am J Med Scienc 1994 May; 307 (5): 353-9.
- Lipschitz D.A. Anemia. En: Hazzard W.R., Bierman E.L., Blass J.P., Ettinger, Jr. W.H., Haltera J.B. es. Principales of Geriátrica Medicine and Gerontólogo. NW York. McGraw-Hill, Inc, 1994; 741-47.
- Paul E. Stander, MD. Anemia in the elderly. Symptoms, causes, and therapies. Postgr Med 1989;85(2): 85-96.
- Freedman M.L. Blood disorders and their management in old age. En: Blocklehurst J.C., Tallis R.C., Fillit H.M es. Textbook of Geriátrica Medicine and Gerontology. Churchill Livingstone, 1992; 859-97.
- Lloyd E. Damon MD. Anemias of chronic disease in the aged: Diagnosis and treatment. Geriatrics 1992 April; 47(4): 47-57.
- Laporte JR, Carné X, Ibáñez L Agranulocitosis y anemia aplásica en relación con el uso de fármacos. En: Laporte J, Laporte JR, editores. Avances en terapéutica. Barcelona: Salvat, 1986; 14: 1-9
- Laporte JR Agranulocitosis y anemia aplásica inducidas por fármacos. Med Clin (Barc) 1987; 88: 555-558 [\[Medline\]](#)
- The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 1986; 256: 1.749-1.757 [\[Medline\]](#)
- 64: 328-340 [\[Medline\]](#)
- Vincent PC Drug induced aplastic anemia and agranucylosis: incidence and mechanisms. Drugs 1986; 31: 52-63 [\[Medline\]](#)
- Alter BP, Potter NU, Li FP Classification and aetiology of the aplastic anemias. Clin Haematol 1978; 7: 431-465 [\[Medline\]](#)
- Mir MA, Geary CG Aplastic anemia: an analysis of 174 patients. Postgrad Med J 1980; 56: 322-326 [\[Medline\]](#)
- Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA Hematology. Nueva York: McGraw-Hill Publishing Company Chemicals, 1990 [\[Medline\]](#)
- Callaghan TS Megaloblastic anaemia due to vitamin B(12) malabsorption associated with long-term metformin treatment. Br Med J 1980; 280: 1.214-1.215 [\[Medline\]](#)
- Adams JF Malabsorption of vitamin B(12) and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. Diabetologia 1983; 24: 16-18 [\[Medline\]](#)
- Takishita S Ticlopidine and thrombocytopenia. N Engl J Med 1990;

323: 1.487 [\[Medline\]](#)

- Kovacs MJ Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1.060-1.061 [\[Medline\]](#)
- Christensen DJ Agranulocytosis, thrombocytopenia, and procainamide. *Ann Intern Med* 1984; 100: 918 [\[Medline\]](#)
- Kleinman S Positive direct antiglobulin tests and immune hemolytic anemia in patients receiving procainamide. *N Engl J Med* 1984; 311: 809-812 [\[Medline\]](#)
- Bluming AZ Severe transient pancytopenia associated with procainamide ingestion. *JAMA* 1976; 236: 2.520-2.521 [\[Medline\]](#)
- Kelly JP Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 330-341 [\[Medline\]](#)
- Vila JM Thiazide-induced immune hemolytic anemia. *JAMA* 1976; 236: 1.723-1.724 [\[Medline\]](#)
- Beck ML Fatal intravascular immune hemolysis induced by hydrochlorothiazide. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 791-794 [\[Medline\]](#)
- Kim CR Captopril and aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1989; 111: 187-188 [\[Medline\]](#)
- Harrison BD Fatal aplastic anaemia associated with lisinopril. *Lancet* 1995; 346: 247-248 [\[Medline\]](#)
- Salama A Carbimazole-induced immune haemolytic anaemia: role of drug-red blood cell complexes for immunization. *Br J Haematol* 1988; 68: 479-482 [\[Medline\]](#)
- The International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. *Br Med J* 1988; 297: 262-265
- Penn RG, Griffin JP Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden, and Holland. *Br Med J* 1982; 284: 1.440-1.442
- Krumdieck R Hemorrhagic disorder due to an isoniazid-associated acquired factor XIII inhibitor in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Med* 1991; 90: 639-645 [\[Medline\]](#)
- Lewis CR, Manoharan A Pure red cell hypoplasia secondary to isoniazid. *Postgrad Med J* 1987; 63: 309-310 [\[Medline\]](#)
- McInnes GT Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 245-249 [\[Medline\]](#)
- Allopurinol and aplastic anaemia *WHO Drug Inf* 1989; 3: 26
- Scott GL Autoimmune haemolytic anaemia and mefenamic acid therapy. *Br Med J* 1968; 3: 534-535 [\[Medline\]](#)
- Karachalios GN, Parigorakis JG Thrombocytopenia and sulindac. *Ann Intern Med* 1986; 104: 128 [\[Medline\]](#)
- Andrews R, Russell N Aplastic anaemia associated with a non-steroidal anti-inflammatory drug: relapse after exposure to another such drug. *Br Med J* 1990; 301: 38
- Mamus SW Ibuprofen-associated pure white-cell aplasia. *N Engl J Med* 1986; 314: 624-625 [\[Medline\]](#)
- Jain S Ibuprofen-induced thrombocytopenia. *Br J Clin Pract* 1994; 48: 51 [\[Medline\]](#)
- McNeil P Naproxen-associated aplastic anaemia. *Med J Aust* 1986; 145: 53-54 [\[Medline\]](#)
- Bjornstad H, Vik O Thrombocytopenic purpura associated with piroxicam. *Br J Clin Pract* 1986; 40: 42 [\[Medline\]](#)
- Lee SH Aplastic anaemia associated with piroxicam. *Lancet* 1982; 1: 1.186 [\[Medline\]](#)
- Cuthbert MF Adverse reactions to non-steroidal antirheumatic drugs. *Curr Med Res Opin* 1974; 2: 600-610 [\[Medline\]](#)
- Sobotka JL A review of carbamazepine's hematologic reactions

- and monitoring recommendations. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 1.214-1.219
- Maxwell JD Folate deficiency after anticonvulsant drugs: an effect of hepatic enzyme induction? *Br Med J* 1972; 1: 297-299
  - Wickramasinghe SN Megaloblastic erythropoiesis and macrocytosis in patients on anticonvulsants. *Br Med J* 1975; 4: 136-137 [\[Medline\]](#)
  - Nagaratnam N Aplasia and leukaemia following chloroquine therapy. *Postgrad Med J* 1978; 54: 108-112 [\[Medline\]](#)
  - Phillips-Howard PA, West LJ Serious adverse drug reactions to pyrimethamine-sulphadoxine, pyrimethamine-dapsone and to amodiaquine in Britain. *J R Soc Med* 1990; 83: 82-85 [\[Medline\]](#)
  - Davidson AC Pulmonary toxicity of malaria prophylaxis. *Br Med J* 1988; 297: 1.240-1.241
  - Freiman JP Fatal quinine-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1990; 112: 308-309 [\[Medline\]](#)
  - Maguire RB Recurrent pancytopenia, coagulopathy, and renal failure associated with multiple quinine-dependent antibodies. *Ann Intern Med* 1993; 119: 215-217 [\[Medline\]](#)
  - Spearing RL Quinine-induced disseminated intravascular coagulation. *Lancet* 1990; 336: 1.535-1.537 [\[Medline\]](#)
  - Mohler ER Iron deficiency and anemia of chronic disease. Clues to differentiating these conditions. *Postgrad Med* 1992; 92: 123-128. [\[Medline\]](#)
  - Juncá J Anemia de los trastornos crónicos. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 18-21. [\[Medline\]](#)
  - Cervera J, Larrea L, Arnao M, Jarque I Anemia de las enfermedades crónicas. *Jano* 1997; 53: 70-74.
19. Hernández L Guías diagnóstico-terapéuticas 3: Anemias. Madrid: Idepsa, 1990.
- Najman A Les anémies inflammatoires hyposidérémiques. *Rev Prat* 1993; 43: 1.349-1.353. [\[Medline\]](#)
  - Means RT, Kranz SB Progress in Understanding the Pathogenesis of the Anemia of Chronic Disease. *Blood* 1992; 80: 1.639-1.647. [\[Medline\]](#)
  - Bernard J, Lévy JP, Varet B *Manual de Hematología* (3.a ed.). Barcelona: Toray-Masson, 1982.
  - Joosten E, Hove LV, Lesaffre E, Goossens W, Dereymaeker L, Goethem GV et al Serum erythropoietin levels in elderly inpatients with anemia of chronic disorders and iron deficiency anemia. *JAGS* 1993; 41: 1.301-1.304.
  - Jongen-Lavrencic M, Peeters HRM, Wognum A, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJG Elevated levels of inflammatory cytokines in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis and anemia of chronic disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 1.504-1.509. [\[Medline\]](#)
  - Sanford B, Krantz MD Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 1994; 307: 353-359. [\[Medline\]](#)
  - Bordessoule D Anémie inflammatoire. *Rev Prat* 1996; 46: 1.673-1.677. [\[Medline\]](#)
  - Williams WJ *Manual Williams de hematología* (5.a ed.). México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1997.
  - McPherson RA Proteínas específicas. En: Henry JB, editor. *Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio* (9.a ed.). Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1993; 234.
  - Romslo I A laboratory approach to patients with iron deficiency in general practice. *Scan J Clin Lab Invest* 1990; 50: 55-66.
  - Romslo I, Lamvik J, Kahn R Anemia in general practice. Which laboratory tests are requested-how are the results interpreted and what are the consequences to patient care. *Scan J Clin Lab Invest*

1990; 50: 46-54.

- Ahluwalia N, Lammi-Keefe CJ, Bendel RB, Morse EE, Beard JL, Haley NR Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminant-analysis approach for differentiation. Am J Clin Nutr 1995; 61: 590-596. [[Medline](#)]

*Fin.*