

Sección 10: Fármacos en hematología

10.1	Antianémicos	206
10.2	Fármacos que alteran la coagulación.....	209

10.1 Antianémicos

ANEMIA POR DÉFICIT DE HIERRO. La anemia tiene etiologías muy diversas. Se produce cuando la concentración de hemoglobina se reduce por debajo de las cifras normales según la edad y el sexo. Es esencial hacer un diagnóstico correcto antes de iniciar tratamiento.

Antes de administrar sustitución con hierro, hay que excluir cualquier causa subyacente grave de anemia por déficit de hierro, como erosión gástrica y carcinoma de colon. La profilaxis con sales de hierro en la gestación se recomienda en las mujeres con factores adicionales de déficit de hierro; los preparados con dosis bajas de hierro y ácido fólico se utilizan para la profilaxis de la anemia megaloblástica en la gestación.

Las **sales ferrosas** se deben administrar por vía oral siempre que sea posible. Difieren sólo ligeramente en la eficiencia de la absorción, por lo que la elección del preparado se suele decidir por la incidencia de efectos adversos y el coste. Las sales férricas se absorben mucho menos. La dosis oral de hierro elemental para el tratamiento de la anemia por déficit de hierro en adultos es de 100-200 mg al día con las comidas.

El contenido aproximado de hierro elemental de diversas sales ferrosas es fumarato ferroso 200 mg (65 mg de hierro), gluconato ferroso 300 mg (35 mg de hierro), succinato ferroso 100 mg (35 mg de hierro), sulfato ferroso 300 mg (60 mg de hierro), y sulfato ferroso desecado 200 mg (65 mg de hierro).

La concentración de hemoglobina debe aumentar unos 100-200 mg/100 ml al día *o bien* 2 g/100 ml durante 3-4 semanas. Después de que la hemoglobina haya aumentado a cifras normales, el tratamiento se debe seguir durante 3 meses más a fin de reponer los depósitos de hierro.

Se ha descrito que la ingesta de hierro por la tarde mejora su absorción. La ingesta de hierro con las comidas puede reducir la biodisponibilidad, pero mejora la tolerabilidad y la adhesión.

Si se presentan efectos adversos con una sal, se puede reducir la dosis o cambiar a una sal de hierro alternativa, aunque una mejor tolerabilidad puede ser debida a una menor cantidad de hierro elemental. Las sales de hierro pueden producir irritación gastrointestinal. Las náuseas y el dolor epigástrico están relacionados con la dosis. Los preparados de hierro que se administran por vía oral pueden producir estreñimiento, sobre todo en pacientes ancianos, con el riesgo ocasional de una impactación fecal. El hierro oral puede exacerbar la diarrea en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero también se requiere cuidado en pacientes con estenosis y divertículos intestinales. El hierro como **hierro dextrano** (un compuesto de hidróxido férrico con dextranos) [no incluido en la Lista Modelo de la OMS] sólo se debe administrar por vía parenteral si el paciente no puede tolerar el hierro oral, o no se tiene certeza de que se tome, o presenta pérdidas hemáticas importantes y continuadas, o malabsorción. Muchos pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis (y algunos con diálisis peritoneal) requieren hierro intravenoso de manera habitual. El hierro parenteral puede ser más perjudicial que beneficioso. Con la excepción de los pacientes en

hemodiálisis, la respuesta de la hemoglobina no es significativamente más rápida con la vía parenteral que con la vía oral.

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS. Las anemias megaloblásticas se deben a la falta de vitamina B₁₂ (hidroxicobalamina) o folato o ambos. Las manifestaciones clínicas de la anemia megaloblástica por déficit de folatos son similares a las del déficit de vitamina B₁₂ excepto en que la neuropatía grave asociada no se produce; es fundamental establecer la causa subyacente en cada caso. La **hidroxicobalamina** está indicada para el tratamiento del déficit de vitamina B₁₂ por una ingesta deficiente o malabsorción, incluida la anemia perniciosa (debida a la falta de factor intrínseco, que es esencial para la absorción de vitamina B₁₂). El déficit de folato a causa de una nutrición pobre, gestación, antiepilépticos o malabsorción se trata con **ácido fólico**, pero éste nunca debe ser administrado sin vitamina B₁₂ en caso de anemia megaloblástica no diagnosticada a causa del riesgo de precipitar cambios neurológicos por déficit de vitamina B₁₂.

Los preparados que contienen una **sal ferrosa y ácido fólico** se utilizan para la prevención de la anemia megaloblástica en la gestación. Las dosis bajas de ácido fólico en estos preparados son inadecuados para el tratamiento de las anemias megaloblásticas.

PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL. Una ingesta adecuada de **ácido fólico** antes de la concepción y durante las primeras semanas de la gestación reduce el riesgo de defectos del tubo neural en los niños. Por lo tanto, las mujeres que planean una gestación, deberían recibir un aporte suficiente de ácido fólico antes de la concepción y durante las primeras 12 semanas de gestación; se puede administrar ácido fólico como suplemento dietético o farmacológico a una dosis de 400-500 microgramos al día. Una mujer que no ha recibido suplementos de ácido fólico y sospecha que podría estar embarazada debería iniciar la toma de ácido fólico y seguir hasta la doceava semana de gestación.

Las mujeres con mayor riesgo de tener un niño con defectos del tubo neural (como un antecedente de un defecto del tubo neural en el hijo anterior) deberían recibir una dosis más alta de ácido fólico, de unos 5 mg al día, empezando antes de la concepción y durante 12 semanas después. Las mujeres tratadas con antiepilépticos deberían recibir consejo de su médico antes de iniciar el ácido fólico.

Ácido fólico

Comprimidos, ácido fólico 1 mg, 5 mg

Indicaciones: tratamiento de la anemia megaloblástica por déficit de folato; prevención del defecto del tubo neural en la gestación (véanse las notas anteriores)

Contraindicaciones: nunca se debe administrar sin vitamina B₁₂ en la anemia megaloblástica no diagnosticada u otros estados de déficit de vitamina B₁₂ por el riesgo de precipitar degeneración combinada subaguda de la médula espinal; enfermedad maligna dependiente de folatos

Precauciones: las mujeres tratadas con antiepilépticos necesitan consejo

médico antes de iniciar el tratamiento con ácido fólico; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Tratamiento del déficit de folatos, anemia megaloblástica, *por vía oral*, **ADULTOS** 5 mg al día durante 4 meses; en estados de malabsorción pueden ser necesarios hasta 15 mg al día

Prevención de un primer episodio de defecto del tubo neural, *por vía oral*, **ADULTOS** 400-500 microgramos al día antes de la concepción y durante las primeras doce semanas de gestación

Prevención de la recurrencia de defecto del tubo neural, *por vía oral*, **ADULTOS** 5 mg al día (reducidos a 4 mg al día, si hay un preparado adecuado disponible) desde por los menos 4 semanas antes de la concepción hasta la doceava semana de gestación

Hidroxicobalamina

Inyección (Solución para inyección), hidroxicobalamina 1 mg/ml, ampolla 1 ml

Indicaciones: anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂

Precauciones: excepto en urgencias, no se debe administrar antes de que se confirme el diagnóstico; hay que vigilar los niveles de potasio sérico—arritmias secundarias a la hipokaliemia al inicio del tratamiento

Posología:

Anemia megaloblástica sin afectación neurológica, *por inyección intramuscular*, **ADULTOS** y **NIÑOS** inicialmente 1 mg 3 veces por semana durante 2 semanas, después 1 mg cada 3 meses

Anemia megaloblástica con afectación neurológica, *por inyección intramuscular*, **ADULTOS** y **NIÑOS** inicialmente 1 mg a días alternos hasta que no se produzca más mejoría, después 1 mg cada 2 meses

Profilaxis de la anemia macrocítica, *por inyección intramuscular*, **ADULTOS** y **NIÑOS** 1 mg cada 2-3 meses

Ambliopía por tabaco y atrofia óptica de Leber, *por inyección intramuscular*, **ADULTOS** y **NIÑOS** 1 mg al día durante 2 semanas, después 1 mg dos veces a la semana hasta que no aparezca más mejoría, después 1 mg cada 1-3 meses

Efectos adversos: prurito, exantema, fiebre, escalofríos, sofocos, náusea, mareo; raramente erupciones acneiformes y ampollosas, anafilaxia

Sales ferrosas

Comprimidos, sulfato ferroso desecado 200 mg (65 mg de hierro); sulfato ferroso 300 mg (60 mg de hierro); fumarato ferroso 210 mg (68 mg de hierro); gluconato ferroso 300 mg (35 mg de hierro)

Solución oral, sulfato ferroso (25 mg de hierro)/ml

Indicaciones: anemia por déficit de hierro

Contraindicaciones: hemosiderosis, hemocromatosis; cualquier forma de anemia no causada por déficit de hierro; pacientes que reciben transfusiones sanguíneas repetidas; tratamiento con hierro parenteral

Precauciones: no se debe administrar durante más de 6 meses; gestación; úlcera péptica, enteritis regional, colitis ulcerosa, estenosis intestinal, diverticulosis; **sobredosificación:** véase la sección 4.2.4; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Anemia por déficit de hierro, *por vía oral*, **ADULTOS** hierro elemental 100-200 mg al día distribuidos en varias tomas

Prevención de la anemia por déficit de hierro (en casos de especial riesgo), *por vía oral*, **ADULTOS** (mujeres) hierro elemental 60 mg al día; **NIÑOS** menores de 5 años hierro elemental 2 mg/kg (máximo 30 mg) al día, mayores de 5 años hierro elemental 30 mg al día; en mujeres y niños mayores de 5 años, también puede administrarse ácido fólico.

CONSEJO AL PACIENTE: Aunque los preparados de hierro se absorben mejor con el estómago vacío, se pueden administrar después de las comidas para reducir los efectos adversos gastrointestinales; pueden decolorar las heces. Los preparados líquidos que contienen sales de hierro deben diluirse bien con agua (y si es posible ingerirlos con una caña para prevenir la decoloración de los dientes)

Efectos adversos: estreñimiento, diarrea, heces oscuras, náusea, dolor epigástrico, irritación gastrointestinal; la administración crónica o excesiva puede producir hemosiderosis

Sal ferrosa con ácido fólico

Comprimidos, sulfato ferroso desecado 325 mg (105 mg de hierro), ácido fólico 350 microgramos; sulfato ferroso desecado 160 mg (50 mg de hierro), ácido fólico 400 microgramos; fumarato ferroso 322 mg (105 mg de hierro), ácido fólico 350 microgramos

Indicaciones: prevención de los déficits de hierro y ácido fólico en la gestación

Precauciones: las dosis bajas de ácido fólico en las combinaciones anteriores son inadecuadas para el tratamiento de la anemia megaloblástica; **sobredosificación:** véase la sección 4.2.4; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Anemia grave, *por vía oral*, **ADULTOS** hierro elemental 120 mg al día con ácido fólico 400 microgramos al día durante 3 meses; **NIÑOS** menores de 2 años hierro elemental 25 mg al día con ácido fólico 100-400 microgramos al día durante 3 meses, 2-12 años hierro elemental 60 mg al día con 400 microgramos de ácido fólico al día durante 3 meses

Prevención de los déficits de hierro y ácido fólico en la gestación, *por vía oral*, **ADULTOS** el equivalente de unos 100 mg de hierro elemental con 350-400 microgramos de ácido fólico al día durante toda la gestación

Efectos adversos: véanse Sales ferrosas

10.2 Fármacos que alteran la coagulación

Los anticoagulantes están indicados para prevenir la formación de trombos o la extensión de un trombo existente en la parte más lenta de la circulación, donde el trombo se compone de una malla de fibrina enredada con plaquetas y hematíes. Por tanto, son ampliamente utilizados en la prevención y el tratamiento de las trombosis venosas profundas de extremidades inferiores, la profilaxis del tromboembolismo en la

cardiopatía reumática y la fibrilación auricular, y en la prevención de la formación de trombos en las válvulas cardíacas prostéticas.

La **heparina** es un anticoagulante parenteral que inicia la anticoagulación de manera rápida, pero tiene una duración de acción corta. Las heparinas de bajo peso molecular tienen una duración de acción más prolongada.

Para el tratamiento de las trombosis venosas profundas y el tromboembolismo pulmonar se administra con una dosis de carga intravenosa, seguida por una infusión intravenosa continua (mediante una bomba de infusión) o por una inyección subcutánea intermitente. Al mismo tiempo que la heparina, se inicia la administración de un anticoagulante oral. La heparina se debe continuar durante 5 días como mínimo, hasta que el anticoagulante oral haya ejercido su efecto y el INR (razón internacional normalizada) se sitúe en el margen terapéutico durante 2 días consecutivos. Es esencial la vigilancia diaria de laboratorio. La heparina también se utiliza en pautas para el tratamiento del infarto de miocardio, el tratamiento de la angina inestable, la oclusión arterial periférica aguda y en diálisis.

En pacientes sometidos a cirugía general, se administra heparina a dosis bajas por inyección subcutánea para prevenir la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar postoperatorio en pacientes de alto riesgo (con obesidad, neoplasia, antecedente de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, pacientes mayores de 40 años, los que padecen un trastorno trombofílico o los sometidos a cirugía mayor o complicada). También está indicada en pacientes médicos de alto riesgo, por ejemplo obesidad, insuficiencia cardíaca, encamados.

En caso de hemorragia, habitualmente basta con retirar la heparina, pero si se requiere una reversión rápida de los efectos de la heparina, el **sulfato de protamina** es un antídoto específico.

Los anticoagulantes orales tardan por lo menos 48-72 horas en alcanzar el efecto anticoagulante completo; si se necesita un efecto inmediato, se administra heparina de manera concomitante. La **warfarina** está indicada en la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar, en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de tromboembolismo y para portadores prótesis valvulares cardíacas mecánicas (para prevenir la formación de émbolos a partir de las válvulas); los anticoagulantes orales no son de primera elección en la trombosis cerebral ni en la oclusión arterial periférica. El principal efecto adverso de los anticoagulantes orales es la hemorragia. Hay que determinar el tiempo de protrombina (expresado habitualmente como INR, razón internacional normalizada) cada día inicialmente y después a intervalos más largos según la respuesta.

Si se produce una hemorragia grave, hay que suspender la warfarina y administrar **fitomenadiona** (vitamina K) por inyección intravenosa lenta.

ANTICOAGULANTES EN LA GESTACIÓN. Los anticoagulantes orales son teratogénicos y no se deben administrar en el primer trimestre de la gestación. Hay que advertir a las mujeres con riesgo de gestación sobre este riesgo puesto que la suspensión de warfarina antes de la sexta semana de gestación puede evitar en gran parte el riesgo de anomalía fetal. Los anticoagulantes orales atraviesan la placenta con el riesgo de hemorragia placentaria o fetal, sobre todo durante las últimas semanas de la gestación

y en el parto. Por consiguiente, si es posible, los anticoagulantes orales deben ser evitados durante la gestación, sobre todo en el primer y tercer trimestre. Algunas decisiones pueden resultar difíciles, especialmente en mujeres con válvulas cardíacas protésicas o con antecedente de trombosis venosa o tromboembolismo pulmonar recurrentes.

HEMOFILIA. La **desmopresina** [no se incluye en la Lista Modelo de la OMS] en inyección puede ayudar la hemostasia y ser útil en formas leves de hemofilia. En procedimientos menores como cirugía dental, puede evitar la necesidad de factor VIII. Para el uso de factor VIII y factor IX en la hemofilia, véase la sección 11.2.

Heparina sódica

Inyección (Solución para inyección), heparina sódica 1.000 unidades/ml, ampolla 1 ml; 5.000 unidades/ml, ampolla 1 ml; 25.000 unidades/ml, ampolla 1 ml

Indicaciones: tratamiento y profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la heparina; hemofilia y otros trastornos hemorrágicos, trombocitopenia, úlcera péptica, hemorragia cerebral reciente, hipertensión grave, enfermedad hepática o renal grave, después de un traumatismo mayor o cirugía reciente (sobre todo ocular o del sistema nervioso)

Precauciones: alteración hepática (Apéndice 5) e insuficiencia renal (Apéndice 4); hipersensibilidad a las heparinas de bajo peso molecular; anestesia espinal o epidural—riesgo de hematoma espinal; gestación (Apéndice 2); diabetes *mellitus*, acidosis, fármacos ahorradores de potasio de manera concomitante—incrementa el riesgo de hiperkaliemia; **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, *por inyección intravenosa*, **ADULTOS** dosis de carga de 5.000 unidades (10.000 unidades en tromboembolismo pulmonar grave) seguida *por una infusión intravenosa continua* de 15-25 unidades/kg/hora o *por inyección subcutánea* de 15.000 unidades cada 12 horas; la vigilancia de laboratorio es esencial, preferiblemente cada día y con ajuste de dosis en conformidad; *por inyección intravenosa*, **ADULTOS JÓVENES** y **NIÑOS**, dosis de carga menor, después *por infusión intravenosa continua*, 15-25 unidades/kg/hora o *por inyección subcutánea*, 250 unidades/kg cada 12 horas

Profilaxis en cirugía general, *por inyección subcutánea*, **ADULTOS** 5.000 unidades 2 horas antes de la cirugía, después cada 8-12 horas durante 7 días o hasta la deambulación del paciente (no es necesaria la vigilancia); durante la gestación (con vigilancia) 5.000-10.000 unidades cada 12 horas (**importante:** no pretenda cubrir el tratamiento de la válvula cardíaca protésica durante la gestación, que requiere un tratamiento especializado)

Efectos adversos: trombocitopenia inmune que habitualmente se produce entre los 6 y 10 días tras el inicio del tratamiento (requiere retirada inmediata de la heparina); hemorragia, necrosis cutánea, reacciones de hipersensibilidad como urticaria, angioedema y anafilaxia; osteoporosis tras el uso prolongado y raramente alopecia

Warfarina sódica

La warfarina es un anticoagulante oral representativo. Hay varios fármacos alternativos

Comprimidos, warfarina sódica 1 mg, 2 mg, 5 mg

Indicaciones: profilaxis del tromboembolismo en la cardiopatía reumática y la fibrilación auricular; profilaxis tras la inserción de una válvula cardíaca protésica; profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar; accidentes isquémicos transitorios

Contraindicaciones: gestación (véanse las notas anteriores y el Apéndice 2); úlcera péptica, hipertensión grave, endocarditis bacteriana

Precauciones: alteración hepática (Apéndice 5) o insuficiencia renal (Apéndice 4), cirugía reciente, lactancia (Apéndice 3); **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

NOTA. Donde sea posible, hay que determinar el tiempo de protrombina basal antes de administrar la dosis inicial

Profilaxis y tratamiento de los trastornos tromboembólicos, *por vía oral*, **ADULTOS** la dosis de inducción habitual es de 10 mg al día durante 2 días, según cada paciente; la dosis subsiguiente depende del tiempo de protrombina; la dosis de mantenimiento diaria habitual es de 3-9 mg administrada a la misma hora cada día

Efectos adversos: hemorragia; hipersensibilidad, erupción, alopecia, diarrea, caída inexplicable del hematocrito, “dedos de los pies morados”, necrosis cutánea, ictericia, disfunción hepática, náusea, vómitos y pancreatitis

Reversión de la anticoagulación

Fitomenadiona

Comprimidos, fitomenadiona 10 mg

Inyección (solución para inyección), fitomenadiona 10 mg/ml, ampolla 5 ml

Indicaciones: antagonista de la warfarina; profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido

Precauciones: hay que reducir la dosis en las personas de edad avanzada; alteración hepática; no es un antídoto de la heparina; gestación (Apéndice 2); **interacciones:** Apéndice 1

Posología:

Hipoprotrombinemia inducida por warfarina; sin hemorragia o hemorragia menor, *por inyección intravenosa lenta*, **ADULTOS** 500 microgramos *o por vía oral*, **ADULTOS** 5 mg; hemorragia menos grave, *por vía oral o por inyección intramuscular*, **ADULTOS** 10-20 mg; hemorragia grave, **ADULTOS**, *por inyección intravenosa lenta*, 2,5-5 mg, muy raramente hasta 50 mg (pero riesgo de supracorrección a dosis altas)

Enfermedad hemorrágica del recién nacido, tratamiento, *por inyección intravenosa o intramuscular*, NEONATOS 1 mg con más dosis si es necesario a intervalos de 8 horas

Enfermedad hemorrágica del recién nacido, profilaxis, *por inyección intramuscular*, NEONATOS 0,5-1 mg en dosis única *o por vía oral*, 2 mg seguidos de una segunda dosis después de 4-7 días y en lactantes una tercera dosis después de 1 mes

Efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad con sofocos, disnea, broncospasmo, mareo, hipotensión y colapso respiratorio o circulatorio que pueden ser debidos a surfactante de aceite de ricino polietoxilado en algunas formulaciones en inyección más que a la fitomenadiona

Protamina, sulfato

Inyección (solución para inyección), sulfato de protamina 10 mg/ml, ampolla 5 ml

Indicaciones: antídoto para la sobredosis de heparina

Precauciones: si se utiliza en exceso, la protamina tiene un efecto anticoagulante; aumento de reacciones alérgicas en personas con riesgo incluido tratamiento previo con protamina o insulina protamina, alergias a pescados, hombres infértiles o sometidos a vasectomía

Posología:

Sobredosis de heparina, *por inyección intravenosa* durante unos 10 minutos, 1 mg neutraliza 80-100 unidades de heparina cuando se administra durante los primeros 15 minutos; si el tiempo es mayor, se requiere menos protamina pues la heparina es excretada rápidamente

Efectos adversos: náusea, vómitos, lasitud, sofocos, hipotensión, bradicardia, disnea, reacciones alérgicas (como angioedema, anafilaxia)