

# Anemias en el anciano y su tratamiento

## ANEMIA IN THE ELDERLY AND TREATMENT

José Rico Irles

*Facultad de Medicina. Universidad de Granada*

### Resumen

A partir de los 60 años de edad la aparición de anemia de origen incierto es algo muy frecuente en la población anciana. Por lo pronto, a nivel medular hay una tendencia a la aparición de sustancia grasa que sustituye al tejido habitual. En segundo lugar está demostrado que la capacidad de respuesta de la médula se atenúa y la presencia de algún tipo de neoplasias es más frecuente a partir de esta edad. Ello lleva a la aparición de algún tipo de trastorno en el sistema hematopoyético. El objetivo de esta revisión es analizar las causas más frecuentes de anemia en el anciano y revisar los posibles tratamientos.

### Abstract

Anemia of uncertain origin is very common in the elderly population. In bone marrow there is a tendency to the appearance of fatty substance that replaces the normal tissue. Second is shown that the responsiveness of the bone marrow is attenuated and the presence of any malignancy is more common after this age. This leads to the appearance of some kind of disruption in the hematopoietic system. The objective of this review is to analyze the most common causes of anemia in the elderly and review the possible treatments.

## 1. Frecuencia y Clasificación de Anemias en el Anciano

En un estudio realizado por nuestro equipo (1,2,3) encontramos la siguiente distribución de los tipos de anemias:

**Las anemias carenciales** suponían un 61% del total de las encontradas. La distribución de las mismas era a su vez la siguiente:

- **Anemias microcíticas hipocromas**, el 33% del total, por causas diversas: déficit de hierro por hemorragias digestivas microscópicas, enfermedades infecciosas asociadas o neoplasias, etc.

- **Anemias macrocíticas** supusieron el 28,1% del total, por déficit de ácido fólico o vitamina B12, alcoholismo, anemia perniciosa, cáncer gástrico o postgastrectomía.

Con menor frecuencia encontramos las siguientes:

- **Las anemias por síndromes mielodisplásicos** o aplasias medulares: a mucha distancia a las anteriores (6'8% del total). 12 casos eran anemias refractarias (todos varones) y 6 pancitopenias o citopenias parciales.

- **Las anemias hemolíticas** ocuparon el tercer lugar en frecuencia (4'1% del total). Se detectaron 8 anemias hemolíticas autoinmunes y 1 por déficit de G1-6-FDH, 1 hemoglobinuria nocturna paroxística y 1 talasemia minor.

- **Las anemias multifactoriales** (por déficit de Fe o de folatos o asociadas a déficit de B12,) ( 4,1% del total) seguían en frecuencia.

- **Anemias por insuficiencia renal** en un 1,1 % del total, todas ellas diagnosticadas desde el ingreso o posteriormente.

• Por último, **las anemias no bien filiadas**, de etiología imprecisa fueron 51 casos (19'3% del total).

### ANEMIAS FERROPÉNICAS

En los ancianos, las **anemias por falta de hierro** son muy frecuentes por las razones que enseguida podemos apreciar (5). Basta ver la tabla 1 (causas de deficiencia de hierro) para que veamos las circunstancias que abundan en su producción. Lo más frecuente en estas edades no es la falta de absorción de hierro (normalmente de 1 a 2 mgr/día por la mucosa intestinal).

**Tabla I. (4).**

Absorción inadecuada
-por antiácidos o pH elevado
-exceso de tanino o fitatos
-perdida o disfunción de los enterocitos
-resección intestinal
-enfermedad celiaca
-enfermedad inflamatoria
Incremento de pérdidas
-pérdidas gastrointestinales
-pérdidas genitourinarias
-pérdidas por vías respiratorias
-otras causas (traumatismos, flebotomias excesivas, malformaciones vasculares).

Tabla1. Causas de deficiencias de hierro

En cambio sí es frecuente la existencia de pérdidas microscópicas diarias, que pasan desapercibidas al paciente y que lentamente van vaciando los depósitos de hierro del organismo. Suelen ser de origen nasal o digestivo: como por epistaxis, varices esofágicas, hernia de hiato, ulcus gastroduodenal, divertículos intestinales, divertículo de Meckel, malformaciones vasculares (angiomas) o hemorroides. También son muy frecuentes las pérdidas microscópicas o macroscópicas de sangre por el tracto urinario: tumores benignos o malignos incipientes de vejiga urinaria especialmente. Las pérdidas de sangre de origen pulmonar suelen ser más llamativas

(hemoptisis por bronquiectasias o tuberculosis pulmonar inaparente). Por último deberíamos señalar las hemorragias de origen yatrogénico que en los ancianos abundan más de lo deseado: en pacientes sometidos a anticoagulación con dicumarínicos y las subsiguientes al uso incontrolado de antiinflamatorios no esteroideos (AINES),(6) como una causa importante de dispepsias y anemias en personas que presentan artrosis, artritis o dolores óseos que las llevan al uso inmoderado de los mismos. Los efectos tóxicos de los AINES se han descrito como una "epidemia silenciosa" que afecta al 10-20% de los pacientes que los consumen. En cambio la ingesta de AAS, warfarina o heparina de bajo peso molecular no parece afectar en forma significativa a la mucosa gástrica.

### LAS ANEMIAS POR DÉFICIT DE B12

Son propias de **mujeres con más de 50 años**. En nuestro estudio ya vimos que su frecuencia es muy inferior a las ferropénicas..La anemia perniciosa genuina de Addison y Biermer (7,8) es junto a la de los síndromes mielodisplásicos, propia de edades avanzadas. La anamnesis y la exploración clínica en una persona sin déficit nutricional, así como la asociación a síntomas neurológicos (trastornos en la marcha, Romberg ++ por afectación de cordones medulares posteriores o mielosis funicular), debe hacer pensar en ella. Si en el hemograma aparece un VCM = o > a 100 fl. habrá que pedir inmediatamente valores de vitamina B12 en sangre, y si estos están bajos, una gastroscopia que nos mostrará la gastritis atrófica en el fundus que es causa del déficit de factor intrínseco. En un porcentaje moderado de casos se encuentran anticuerpos antimucosa gástrica o anticuerpos antitiroideos.

### LA ANEMIA POR DÉFICIT DE FOLATOS

(También **macrocítica, con VCM 100 o más**) (9) a diferencia de la anterior, no se acompaña nunca de trastornos neurológicos. Se puede presentar más precozmente pero es característica su asociación a un cuadro de desnutrición (pensar en residencias de ancianos, falta de

aporte de folatos con la alimentación, vegetarianismo estricto, ingesta de alcohol, citostáticos, etc).

**ANEMIAS POR SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (10,11)**

Son anemias que en principio quedan mal caracterizadas, rebeldes a tratamientos iniciales con hierro o vitamina B12 y que se diagnostican por punción en médula ósea y tras observar niveles altos de hierro y de saturación de transferrina en los pacientes. Pueden cursar en forma variable: desde unos cuantos años (2/3 de los casos) a una transformación rápida en leucemia mielomonocítica (1/3 de ellos). Por fortuna son bastante menos frecuentes que las anteriores (un 6-8% del total de las anemias hospitalarias) aunque, como también se les llama, son refractarias y rebeldes a tratamiento. Este tipo de respuesta y su evolución potencialmente maligna es lo que ha provocado que desde su reconocimiento hayan sido objeto de múltiples denominaciones (anemia refractaria, preleucemia, leucemia aguda de bajo voltaje, anemia dismielopoyética, etc). La clasificación de las mismas por el grupo Franco-Americano-Británico (F.A.B.) ha venido a establecer un esquema de clasificación (ver tabla 2) que sigue los hallazgos en médula ósea y permite asimismo prever el pronóstico en cada caso concreto con mayor o menor precisión.

**Tabla II (11)**

1. Anemia refractaria
2. Anemia refractaria con sideroblastos en anillo
3. Anemia refractaria con exceso de blastos
4. Leucemia mielomonocítica
5. Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación.

Índices de supervivencia:

alto: 57 años

medio: entre 1'2 a 3'5 años

bajo: 0'4 años.

(en relación con el nº de blastos en médula, cariotipo y citopenias en cada grupo).

Tabla2. Clasificación F.A.B. de las anemias refractarias

**ANEMIAS HEMOLÍTICAS EN EL ANCIANO (12,13)**

Son un 8% de nuestro estudio, con variaciones de unas a otras estadísticas. En nuestro medio (España, Andalucía) las anemias hemolíticas por trastornos globínicos, sigue siendo el cuadro más frecuente (beta-talasemia menor). Este cuadro es compatible con una vida prolongada y no es extraño de vez en cuando encontrarnos con personas mayores que de siempre han sido pálidas, tolerando cifras bajas de hemoglobina entre 9 y 11 gr/dl. Muchas veces vienen diagnosticadas, otras no lo habían sido nunca y al hacer estudio de hemoglobinas por electroforesis, muestran valores elevados de Hemoglobina A2 y F, totalmente impropios de su edad. NO es infrecuente que se asocien a ferropenias (por pérdidas de Fe asociadas), con lo que las cifras de hemoglobina llegan a valores más bajos.

**LAS ANEMIAS POR HEMOGLOBINAS ANORMALES (14)**

Son infrecuentes (con excepción de los inmigrantes) aunque podemos encontrarnos rara vez asociaciones de Hemoglobina S y beta-talasemia, bien por los ancestros cubanos, bien por las mezclas raciales entre portugueses y miembros de sus antiguas colonias africanas, en especial en el sur de la Península Ibérica.

En cambio no resulta raro encontrar algún caso de anemia eritro-enzimopática secundaria a déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (13), bien de carácter crónico, bien en relación con la ingesta de habas (favismo). Este déficit afecta en nuestro medio a un 0,2% de la población. Muchas veces es totalmente asintomático y otros se refleja en las cifras de hematíes por lo general moderadamente bajas salvo crisis hemolíticas.

**LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (16)**

Suele ser propia de adultos jóvenes, entre los 30-40 años. Algún caso infrecuente puede aparecer por encima de los 60 como acompañante de un trastorno grave de la hematopoyesis: aplasia medular, mielodisplasia, mielofibrosis. Lo característico de ella es, en estos casos, un cuadro de subictericia, esplenomegalia y por supuesto

anemia, con episodios de hemoglobinuria (orinas oscuras con test de Ham positivo) así como episodios de trombosis venosa a nivel de suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), embolismos pulmonares o encefálicos, tromboflebitis. A efectos prácticos, su aparición se debe considerar como un síndrome paraneoplásico y debe ser estudiada en profundidad en este sentido.

### LAS ANEMIAS APLÁSICAS (17)

Poco frecuentes en nuestros estudios, son importantes en los ancianos, bien afectando a las tres series o bien en forma de agranulocitosis o de bicitopenia (anemia y leucopenia, anemia y trombopenia, etc). La sensibilidad de la médula en estas edades a ciertos fármacos, que sean especialmente sensibles a preparados de uso común como antidiabéticos orales, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos (paracetamol) , antitiroideos, sales de litio, radiaciones, quimioterapia, benzeno debe ser tenidos en cuenta. En Europa, un 25% de las reacciones aplásicas son atribuidas a drogas (tabla 3). Por fortuna la respuesta a la supresión del fármaco suele ser inmediata en la mayor parte de los casos. Dejando a un lado las anemias subsiguientes a insuficiencia renal y las de índole mixta, quisieramos resaltar las anemias asociadas a otros cuadros hematológicos graves propios de la edad senil: síndromes linfoproliferativos crónicos (leucemia linfoide crónica) y discrasias de células plasmáticas (mieloma, macroglobulinemia); y mucho menos frecuente, los síndromes mieloproliferativos.

En la leucemia mieloide o granulocítica crónica (el síndrome mieloproliferativo más importante) (18) la anemia se produce en fase avanzada. Se trata de anemia normocrómica y normocítica acompañada de leucocitos polinucleares inmaduros con fosfatasa alcalina leucocitaria ausente y cromosoma Filadelfia +. A veces está influida por el tratamiento utilizado (busulfan, hidroxiurea) .Va asociada a la evolución del cuadro y especialmente a la fase final de transformación blástica. Por fortuna, este tipo de trastorno es muy poco frecuente en ancianos.

La leucemia linfoide crónica (19) sí es un cuadro privativo de personas mayores, por encima de los 50 años. La mayor parte de ellas es producida por linfocitos B. La aparición de anemia o no es uno de los factores que se utilizan en la evaluación pronostica del cuadro. La leucemia linfoide crónica es un proceso de evolución habitualmente prolongada a no ser

que aparezcan complicaciones (infecciones sobre todo). La aparición de anemia (menos de 11 gr de Hgb/dl) supone la inclusión en el grupo III (alto riesgo) de la clasificación de Binet.

La presencia de anemia en el plasmocitoma es casi la norma (20). Está presente en el 80-90% de los pacientes mielomatosos y suele ser normocrómica y normocítica, secundaria a la infiltración medular de células plasmáticas o bien a la afectación renal que casi en el 50 por 100 de los casos se presenta. Ante toda persona de 60 años con dolores óseos generalizados o localizados y anemia moderada con velocidad de sedimentación elevada hay que hacer inmediatamente un proteinograma por electroforesis y determinación de Inmunoglobulinas.

Tabla III. (9).

<b>Anticonvulsivantes</b> (fenitoina, mesantoina, etosuximida, etc)
<b>Antidiabéticos</b> (clorpropamida, tolbutamida)
<b>Antiinfecciosos</b> (cloranfenicol, sulfamidas, cotrimoxazol, meticilina, penicilina, ampicilina, estereptomicina, oxitetraciclina, anfotericina-B, arsenicales orgánicos...)
<b>Antipalúdicos</b> (cloroquina, quinacrina, amodiaquina, pirimetamina, trimetoprim)
<b>Antirreumáticos y analgésicos</b> (fenilbutazona, aminopirina, indometazina, oro, AAS, alopurinol, colchicina, paracetamol, ibuprofeno ,penicilamina)
<b>Antitiroideos</b> (propiltiouracilo, metiltiourazilo, carbimazol, metimazol, perclorato potásico.)
<b>Citostáticos</b>
<b>Diuréticos</b> (acetazolamida,clorotiazida,hidroflumetiazina.)
<b>Psicofármacos:</b> (clorpromazina, meprobamato, clordiazepooxido, proclorperazina, litio.)
<b>Otros</b> (quinidina,dinitrofenol,antihistaminicos, tiocianato,metildopa,salicilamida.)
<b>Hidrocarburos,insecticidas,radiaciones</b> (benzol, toluol, xilol, disolventes volátiles industriales, colas, tintes capilares, tetracloruro de carbono)

Tabla3. Fármacos productores de aplasia medular

## EL DIAGNÓSTICO DE UNA ANEMIA EN EL ANCIANO

No es difícil, pero inmediatamente hay que ponerle el adjetivo y la causa de la misma sin quedarnos en aquello de que "en los ancianos las anemias son frecuentes". El envejecimiento por sí mismo no produce anemia.

En las anemias por falta de hierro (las más frecuentes) hay una microcitosis, VCM < 70, Fe bajo (menos de 40 microgram/ml), saturación de transferrina muy baja y ferritina igualmente baja.

Las anemias macrocíticas (VCM 100 o más fl) requieren determinación de vitamina B12, niveles de folato en sangre y gastroscopia. En su caso, hay que hacer determinación de hormonas tiroideas y fundamentalmente TSH para descartar hipotiroidismo. También habrá que hacer un test (CAGE o MAST) para descartar alcoholismo y el interrogatorio adecuado al paciente y a la familia (9).

Las anemias hemolíticas mostrarán una cifra de Fe y saturación de transferrina normal o alta. En la beta-talasemia hay microcitosis (VCM 60 fl) con cifras de hierro en sangre normales o elevadas. En las demás puede haber volúmenes normales salvo en las crisis hemolíticas: en ellas habrá una marcada anisocitosis muy llamativa (12,13,14). La electroforesis de hemoglobinas es fundamental en el diagnóstico de hemoglobinopatías.

Las anemias hemolíticas autoinmunes en el anciano suelen ser frecuentes en las leucemias linfoides crónicas con producción de autoanticuerpos. También lo pueden ser en infecciones respiratorias por micoplasmas con carácter transitorio y benigno. (14). La hemoglobinuria paroxística nocturna hay que sospecharla ante la presencia de orinas oscuras y Fe en ellas (también se llama "diabetes férrica o siderúrica"). El test de Ham o de acidificación de la orina permite establecer el diagnóstico de la afección. Es obligatorio descartar si se trata de un cuadro primario o un síndrome secundario a otras afecciones más graves.

Las anemias refractarias se sospecharán ante la resistencia a los tratamientos habituales, niveles de sideremia altos con saturación de transferrina y ferritina alta. Aquí se hace obligatoria la punción esternal. Ello permitirá su identificación y

clasificación que tiene valor pronóstico (16). También es obligatoria la punción esternal en las aplasias medulares y por razones obvias, en las leucemias mieloide crónica y linfóide crónica, así como en las discrasias de células plasmáticas (mieloma y macroglobulinemia fundamentalmente). En estas últimas, además, hay que hacer determinación de inmunoglobulinas (17,18,19).

## EL TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS EN EL ANCIANO

Depende, como es obvio, de su etiología. En las anemias ferropénicas el tratamiento será el hierro oral, siempre que sea posible. El hierro por vía parenteral se reserva para situaciones muy especiales por sus reacciones de intolerancia tan frecuentes (4).

La administración de vitamina B12 parenteral o de ácido fólico oral son rápidamente eficaces. Es característica la crisis reticulocitaria que se produce a la semana escasa del comienzo del tratamiento.

Se ha propuesto también en los ancianos la administración diaria de una tableta de vitamina B12 de 1 mgr. basándose en la observación de que un 1% de la vitamina B12 se absorbe por efecto masa en ausencia de factor intrínseco (8).

Más complicado es el tratamiento en los otros tipos de anemias. En las anemias hemolíticas eritropáticas lo más útil es ayudar a la médula con aportes de fólico o vitamina B12 (ya que su funcionamiento está aumentado hasta 10 veces lo normal). Y en las anemias hemolíticas autoinmunes, es fundamental la administración de corticoides vía parenteral, al mismo tiempo que se averigua la etiología de las mismas (21).

En los otros tipos de anemia, el tratamiento está subordinado a la causa principal. En las leucemias linfoides crónicas por linfocitos B la norma terapéutica es la abstención si no hay síntomas y la vigilancia. En el mieloma, administración de tandas de corticoides más melfalán que provocan remisiones pasajeras de la enfermedad. También se usa el  $\beta$ -interferón en los intermedios, que mejora mucho la sintomatología de estos enfermos (19,20).



En las aplasias medulares lo primero es la supresión del fármaco o fármacos sospechosos en su caso. Puede haber recuperación espontánea. La administración de eritropoyetina recombinante (muy utilizada en las anemias nefrogénicas) puede ser útil en estos enfermos. El trasplante de médula en los ancianos no parece indicado, dadas las medidas pre y postrasplante que se aplican y que pueden comprometer la vida del enfermo por sí mismas (citostáticos, aplasia medular, etc) (17).

Tal vez las más rebeldes sean las anemias refractarias que no tienen ningún tipo de tratamiento realmente válido. Las llamadas anemias sideroacrísticas de Biorkman en su tiempo, un pequeño grupo de ellas que se daba en gente joven, se trataban con vitamina B6. Parece que el tratamiento no es transferible a las anemias refractarias de los mayores. De hecho hoy ni se nombra esta terapéutica (10,11).

Las transfusiones en los ancianos se harán cuando sea preciso.

En las anemias de instauración crónica se pueden apreciar niveles muy bajos de hemoglobina cuando el enfermo llega al hospital. En todo caso no se debe transfundir cuando los niveles de hemoglobina estén situados en 8 gr/dl o por encima. En todo caso, nunca realizar transfusión como sustitutos del tratamiento específico de una anemia concreta (22).

Y recordemos en fin que un grupo importante de anemias (casi un 20%, la quinta parte en nuestra experiencia) no queda bien filiado. Muchas veces un tratamiento prudente y empírico puede resolver la situación. Y siempre que podamos, evitar métodos diagnósticos traumáticos (punción de cresta iliaca, gastroscopia, colonoscopia) a efectuar solo cuando se han agotado los métodos más incruentos (23).

## Referencias

1. Williams,W. Hematology in the aged. En:Hematology (Williams,Beutler,Erslev,Lichtman) 1990.Mac Graw-Hill.pgs 112-117.
2. Rico Irlés J,Bermudez JM,Aguilar JL,Soto J,Diez A y Garcia P. Anemias en el anciano en un servicio de Medicina Interna. XII Congreso Asoc. Europea de Medicina Interna.XXI Congreso de la SEMI. Alicante 13 a 16 abril 1994. Anales de Med.INterna 1994,supl.I,pg 153
3. Rico Irlés J,Bermudez JM,Aguilar JL,Diez A,Soto J,Miralles MC, Aranda Valle MC, Ruiz Garcia P. Que tipo de enfermos se ven en Medicina Interna.Casística de 1994 en nuestro Servicio. XIII Reunion de SADEMI Cadiz 2-4 novbre 1995. Anales de Med.Interna.nº extr.noviembre 1995.
4. Andrews,N.C. Disorders of Iron metabolism. N.Engl.J.Med.1999;341:1986-95.
5. Rockey,D.C. Occult gastrointestinal bleeding. N.Engl.J.Med.1999;341:38-47.
6. Wolff M.M. Lichtenstein D.R. and Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N.Engl.J.Med.1999;340:1888-1899.
7. Garcia P,Rico Irlés J,Bermudez JM,Aguilar JL,Soto J, Diez A y Lavin I. Anemia perniciosa genuina en ancianos en un servicio de Medicina Interna. XII Reunion SADEMI.Granada 3 a 5 novbre 1994 Anales de Med.Interna(supl.novbre 1994 pg 55).
8. Toh,B.H, Van Driel I.R., and Gleeson P.A. Mechanisms of disease: Pernicious Anemia N.Eng.J.Med.1997;337:1441-48.
9. Vives Corrons, J.L. Macrocytosis y anemia macrocítica. En:Hematología Clínica.2ª ed.1988.Edit.Doyma.pgs 194-212.
10. Marin Gamez N,Soto Mas J, Bermudez Garcia JM,Aguilar Martinez JL,Diez Ruiz A y Rico Irlés J. Mielodisplasia con exceso de blastos. IV Reunion SADEMI.Granada,octubre 1986. Anales de Med.Interna,1986,supl.4,pg 33.
11. Heaney M.L. and Golde D.W. Medical progress: Myelodysplasia. N.Eng.J.Med.1999;340:1649-1660.
12. Rodriguez Cuartero A, Canora J, Gonzalez F, Urbano F, Gonzalez L y Rico Irlés J. Anemias hemolíticas observadas en un servicio de Medicina Interna. Estudio prospectivo de 124 casos estudiados en 10 años. XVI Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna.Almeria 3-6 novbre 1999. Anales de Med.Interna.nº extra. noviembre 1999,pg 61
13. Rodriguez Cuartero A, Nuñez Carril J, Perez Blanco F, Rico Irlés J. Deficit de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y favismo en España. XII Congreso Asoc.Europea de Med.Interna.XXI Congreso SEMI.Alicante 13-16 abril 1994. Anales de Med.Interna,vol XI,supl.1,pg 68.
14. Beutler,E. Hemoglobinopathies associated with unstable hemoglobin. En:Williams,Beutler,Erslev y Lichtman. Hematology. Edit. McGraw-Hill.N.York.1990.pgs 644-652
15. Beutler,E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. EN:Williams,Beutler,Erslev y Lichtman. Hematology. Edit. McGraw-Hill.N.York.1990.pgs 591-605.
16. Rose WF,parker,CG. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clin.Haematol.1985,14,105-111.
17. Young N.S. and Maciejewski,J. Mechanisms of disease: the pathophysiology of acquired aplastic anemia. N.Engl.J.Med.1997;336:1365.
18. Sanchez Fayos,J. Síndromes mieloproliferativos crónicos. En:Medicina Interna

(Espinosa, Diaz-Rubio). 1994, tomo 1, pgs 965-975.

19. Rozman, C. and Montserrat, C. Chronic lymphocytic leukemia. N.Engl.J.Med.1995;333:1052-7.

20. Bataille, R and Harousseau, J.L. Medical progress: Multiple Myeloma. N.Eng.J.Med.1997;336:1657.

21. Rosee W, y Bunn F. Anemias hemolíticas y por pérdida de sangre. En: Principios de Medicina Interna (Harrison). 1998, vol. I, 753-767.

22. Junta Directiva de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (Varios). Guía sobre las transfusiones de hematias, plaquetas y plasma. Med.Clin.1999;113:471.

23. Bermudez Garcia, JM, Rico Irles J, Aguilar Martinez, JL, Soto Mas, J, Diez Ruiz, A y Canora Lebrato, J. Types of Anemias in the elderly in a Service of Internal Medicine. 25 World Congress of Internal Medicine. 4-9 junio 2.000. Cancun (Mexico).