

Eritropatías

Anemias hierro restringidas

Gustavo Chiappe

Eritropoyesis hierro-restricta

Adquirida:

ferropenia
(carencia)

absoluta

falta de aporte

↑ pérdidas

↑ requerimientos

malabsorción

relativa: rHuEpo

secuestro

↑ Hpc

A. procesos inflamatorios

adenomas hepáticos

↓ Cp

- deficiencia de cobre

Congénita:

mutaciones DMT1

deficiencia de hem oxigenasa

enfermedad por ferroportina

IRIDA (↑ hepcidina)

hipotransferrinemia

aceruloplasminemia

mutaciones ALAS2

Anemia procesos inflamatorios

Ferropenia

Anemia de los procesos inflamatorios

Sinonimia

Anemia of chronic disorders

(Cartwright 1966 Seminars in Hematology)

Anemia de los procesos crónicos

APC

Anemia of chronic diseases

ACD

**Anemia ~~secundaria~~ → Las anemias adquiridas
son todas secundarias**

Anemia ~~crónica simple~~

Anemia de la inflamación

Anemia de los procesos inflamatorios API

Anemias con reticulocitos disminuídos (Hipoproliferativas)

por déficit eritropoyetina

- insuficiencia renal crónica

- anemia de los procesos inflamatorios

por defecto médula ósea eritroide

- anemia aplásica

- aplasia eritroide pura

- (mielofibrosis metaplasia mieloide)

- (reemplazo médula ósea)

- (HPN)

Anemia de los procesos inflamatorios

**Anemia leve (moderada) hiporregenerativa
normocítica, normocrómica**

que se instala en presencia de patologías

con componente inflamatorio - infecciosas

- neoplásicas

- autoinmunes

2ª en frecuencia (1ª: anemia ferropénica)

1ª en frecuencia en pacientes internados

Anemia de los procesos inflamatorios

Fisiopatología

- Hipoproliferación eritroide rHuEpo
 - producción inadecuada de Epo
 - menor respuesta medular a la Epo
- Eritropoyesis hierro restricta Fe EV
 - síntesis aumentada de hepcidina
 - síntesis aumentada de ferritina
 - liberación de lactoferrina
- Hiperhemólisis leve

Hipoproliferación eritroide

Eritropoyesis hierro restricta

Diagnóstico

Tratamiento

Anemia de los procesos inflamatorios

Hipoproliferación eritroide

Inflamación

Macrófago activado

IL-1

FNT α

Linfocito T

O₂

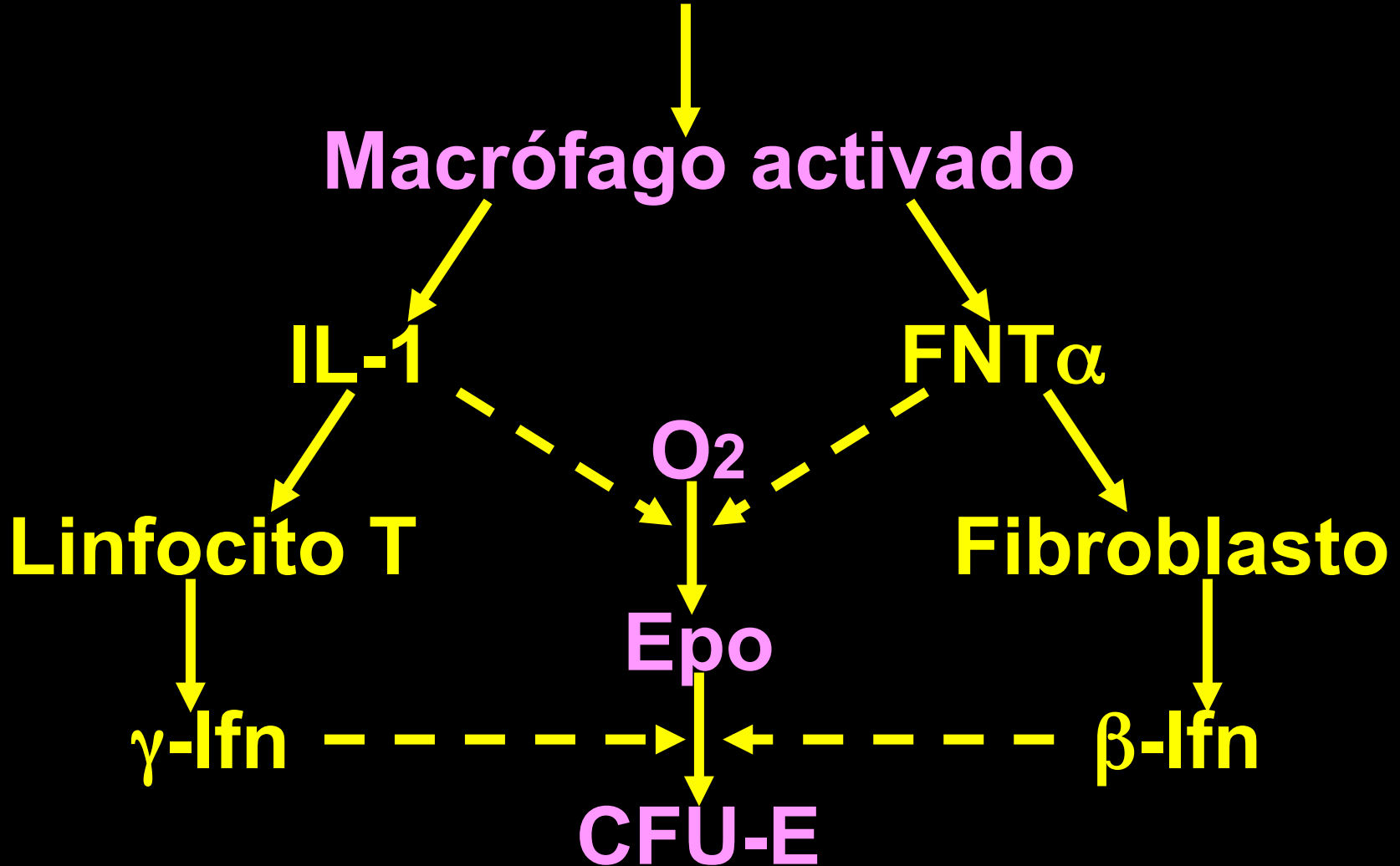
Fibroblasto

γ -Ifn

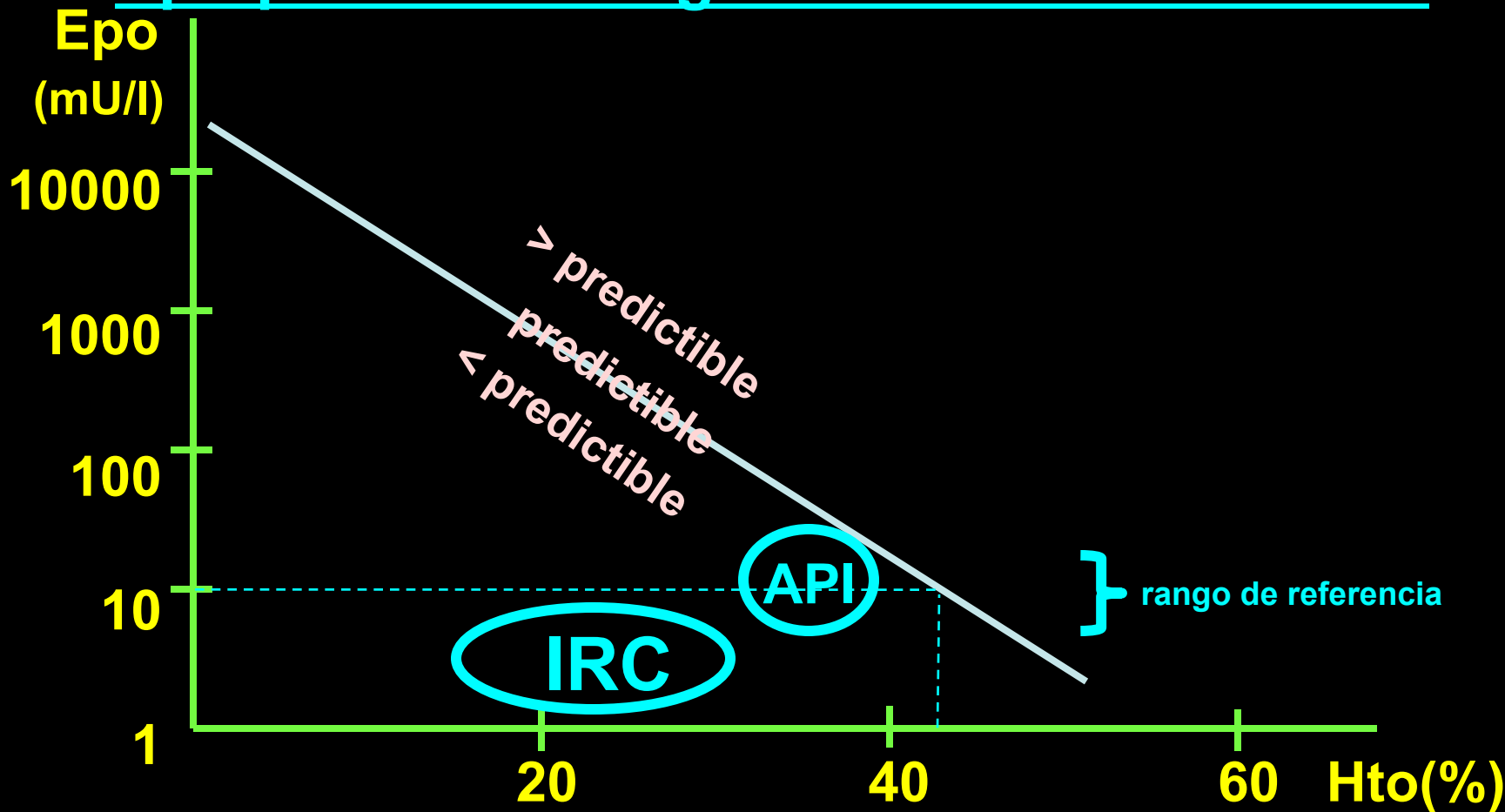
Epo

β -Ifn

CFU-E



Epo predictable según valores eritrocíticos



| Anemia | Síntesis (riñón) | - Consumo (MOE) | = [Epo] sérica |
|-----------------|------------------|-----------------|----------------|
| IRC - APC | ↓ | + | < predictable |
| AAS - AEP - SMD | ↑ | -- | > predictable |
| AF - AM - AH | ↑ | + | predictable |

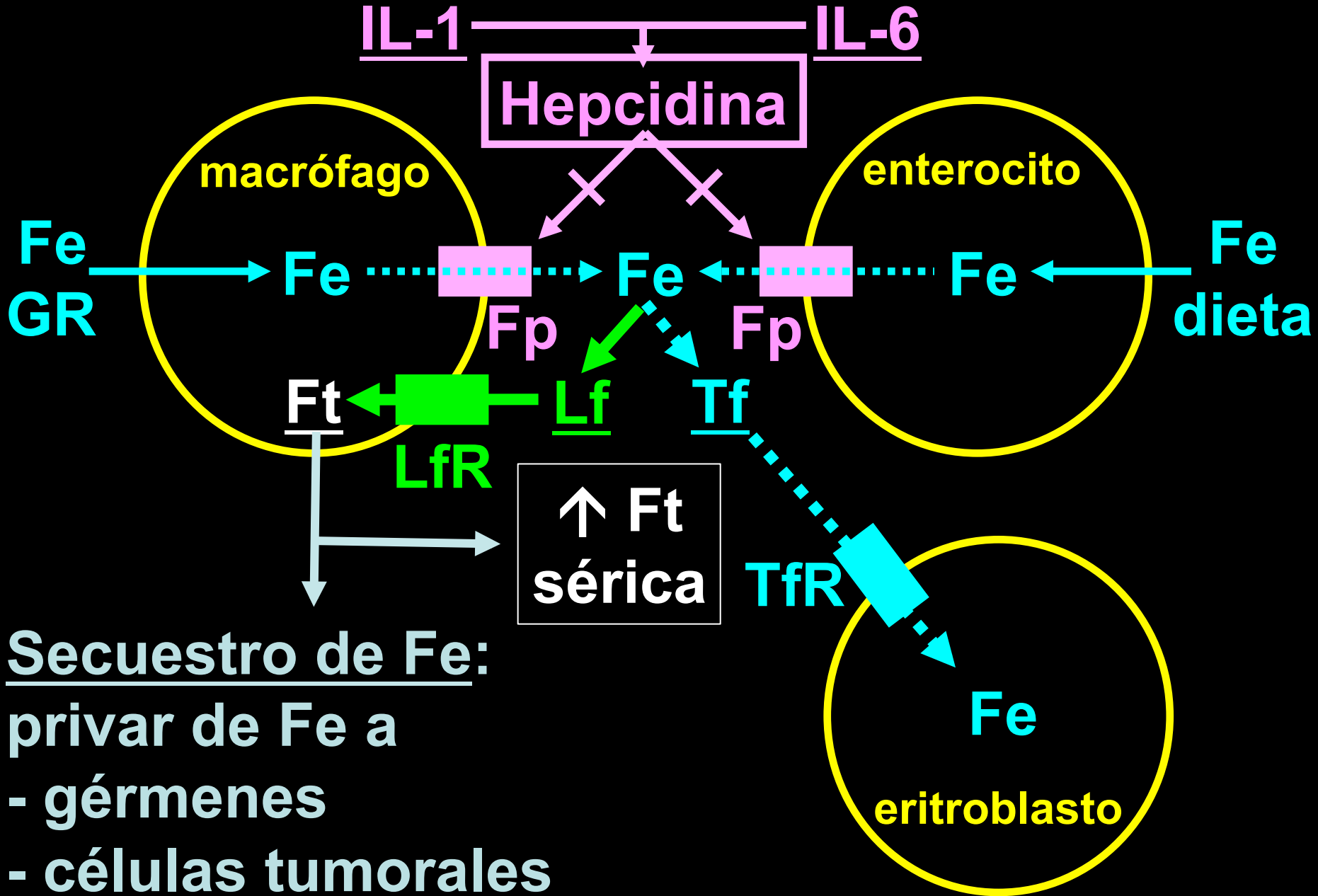
Hipoproliferación eritroide

Eritropoyesis hierro restricta

Diagnóstico

Tratamiento

API: fisiopatología secuestro del hierro



Hipoproliferación eritroide
Eritropoyesis hierro restricta

Diagnóstico

Tratamiento

Anemia procesos inflamatorios Diagnóstico

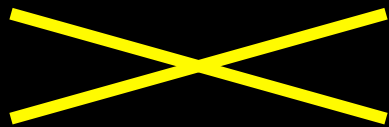
2 pilares fisiopatológicos

freno de la
eritropoyesis

secuestro
de hierro

¿Siempre están presentes los dos pilares?

1 pilar diagnóstico



secuestro
de hierro

API: perfil de hierro

Eritropoyesis
hierro restricta

Ferremia baja

hiposideremia
≠ ferropenia

Protoporfirina eritrocitaria libre ↑

Sideroblastos MO ↓

Reservas de Fe
normales

Cap. transporte ↓

% sat. normal

Ferritina normal o ↑

sTfR normal o ↓

Hemosiderina MO
normal o ↑

(PATRÓN ORO)

Hipoproliferación eritroide Eritropoyesis hierro restricta

Diagnóstico

Tratamiento

Anemia de los procesos inflamatorios

Tratamiento

- Hipoproliferación eritroide = ¿rHuEpo ?
- Eritropoyesis hierro restricta = ¿Fe EV ?

¿Es necesario corregir la anemia?

Relación lineal entre - anemia y

¿causa o efecto? - morbimortalidad

La mejoría de la anemia:

- NO mejora la - morbimortalidad
- expectativa de vida
- mejora +/- la - calidad de vida

Tratamiento

API

+/-

IRC

+

1) Corregir déficit eritropoyético = déficit Epo
(deficiencia relativa) (deficiencia absoluta)

- ESA (Epo)

- ESA (Epo)

- Estabilizadores HIF

2) Corregir metabolismo del hierro

(secuestro)

(deficiencia relativa)

- Fe (¿EV?)

- Fe (¿EV?)

- Antagonistas Hpc

- Estabilizadores HIF

Anemia procesos inflamatorios

Ferropenia

Ferropenia: grados de severidad

- Ferropenia relativa
- Ferropenia latente
 - Ferritina ↓
 - Hemosiderina ↓ o negativa
- Eritropoyesis ferropénica
 - ↓ % de saturación Tf
 - ↑ PEL
 - Sideroblastos negativos
- Anemia ferropénica
 - ↓ hemoglobina

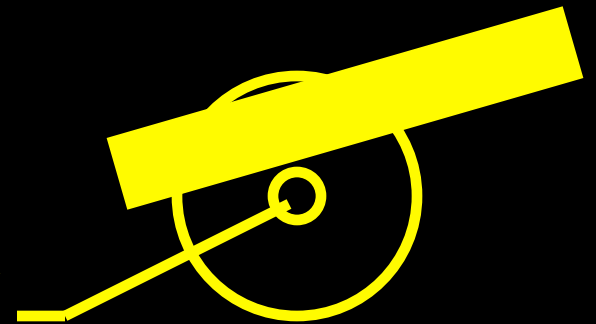
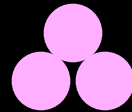
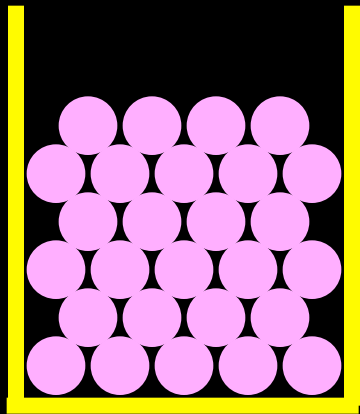
Ferropenia relativa

(Eritropoyesis hierro-restricta)

“Expansión eritropoyética limitada por la cantidad de hierro disponible”

Capacidad de expansión de la MO eritroide:

- x 3 posthemorragia o en plan Tf autóloga
- x 6 en AH congénitas crónicas
- x 8 en HH en plan de sangrías



Fe depósito

Fe disponible

Eritropoyesis

Diagnóstico

Tratamiento

¿Cuál de los siguientes parámetros define con más precisión a una anemia como ferropénica?

- a) Ferremia disminuida**
- b) Prueba terapéutica positiva**
- c) Ferritinemia disminuida**
- d) Capacidad de transporte de Fe aumentada**

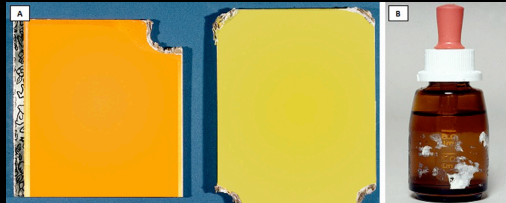
Ferropenia: interrogatorio

- Evaluar signo-sintomatología

- **astenia** - grado de ferropenia
- tiempo de evolución

- **faneras: uñas, cabello**

- **pica**



pagofagia



- Etiología del balance negativo

Ferropenia: exámenes complementarios

- Hb ↓ ↓↓ ↓↓↓
- VCM ↓ ↓↓ ↓↓↓

Ferropenia: exámenes complementarios

- Hb ↓ ↓↓ ↓↓↓

- VCM ↓ ↓↓ ↓↓↓

- Ferremia ↓ hierro sérico

- Cap. transp. ↑ avidéz del organismo x Fe

- % saturac. ↓ $Fe \times 100 / Cap. transporte$

- Ferritina ↓ hierro depósito

Ferropenia: exámenes complementarios

- Hb ↓ ↓↓ ↓↓↓

- VCM ↓ ↓↓ ↓↓↓

- Ferremia ↓ hierro sérico

- Cap. transp. ↑ avidéz del organismo x Fe

- % saturac. ↓ $Fe \times 100 / Cap. transporte$

- Ferritina ↓ hierro depósito

- PEL ↑ PPF eritrocitaria libre

- TfR soluble ↑ Receptor soluble de Tf

- Hepsidina ↓ Predice NO respuesta Rp/

- Hemosiderina (-)

- Sideroblastos (-)

Ferropenia: exámenes complementarios

- Hb ↓ ↓↓ ↓↓↓

- VCM ↓ ↓↓ ↓↓↓

- Ferremia ↓ hierro sérico

- Cap. transp. ↑ avidéz del organismo x Fe

- % saturac. ↓ $Fe \times 100 / Cap. transporte$

- Ferritina ↓ hierro depósito

- PEL ↑ PPF eritrocitaria libre

- TfR soluble ↑ Receptor soluble de Tf

- Hepsidina ↓ Predice NO respuesta Rp/

- Hemosiderina (-)

- Sideroblastos (-)

- Prueba terapéutica (+) (¡EV!) **PATRÓN ORO**

| Diag. dif. | AF | API |
|------------|--------------|-----|
| Astenia | +++ | -- |
| Hb | ↓ - ↓↓ ↓↓ ↓↓ | ↓ |
| VCM | ↓ - ↓ ↓ ↓ ↓ | N |
| Fe | ↓ - ↓ ↓ ↓ ↓ | ↓ |
| Tf | ↑ | ↓ |
| % sat | ↓ ↓ ↓ | N |
| Ft | ↓ | ↑ |
| HS | -- | ↑ |
| SB | -- | -- |
| Hpc | ↓ | ↑ |
| Prueba Rp/ | + | -- |

AF vs APC: Observaciones diagnósticas

- VCM bajo sin evidencia de talasemia y con perfil de hierro dudoso es muy sugestivo de ferropenia y amerita prueba terapéutica con hierro.

AF vs APC: Observaciones diagnósticas

- VCM bajo sin evidencia de talasemia y con perfil de hierro dudoso es muy sugestivo de ferropenia y amerita prueba terapéutica con hierro.
- La ferremia es un estudio con mayor margen de error que la transferrina:
- hipertransferrinemia: muy sugestiva de ferropenia
- hipotransferrinemia: muy sugestiva de APC.

AF vs APC: Observaciones diagnósticas

- VCM bajo sin evidencia de talasemia y con perfil de hierro dudoso es muy sugestivo de ferropenia y amerita prueba terapéutica con hierro.
- La ferremia es un estudio con mayor margen de error que la transferrina:
- hipertransferrinemia: muy sugestiva de ferropenia
- hipotransferrinemia: muy sugestiva de APC.
- Ferremia muy disminuída con transferrinemia disminuída es más sugestiva de hiperhepcidinemia +++ que de ferropenia.

AF vs APC: Observaciones diagnósticas

- VCM bajo sin evidencia de talasemia y con perfil de hierro dudoso es muy sugestivo de ferropenia y amerita prueba terapéutica con hierro.
- La ferremia es un estudio con mayor margen de error que la transferrina:
- hipertransferrinemia: muy sugestiva de ferropenia
- hipotransferrinemia: muy sugestiva de APC.
- Ferremia muy disminuída con transferrinemia disminuída es más sugestiva de hiperhepcidinemia +++ que de ferropenia.
- Hiposideremia (dato semiológico)
NO es sinónimo de ferropenia (enfermedad carencial)

Diagnóstico

sintomático

Anemia

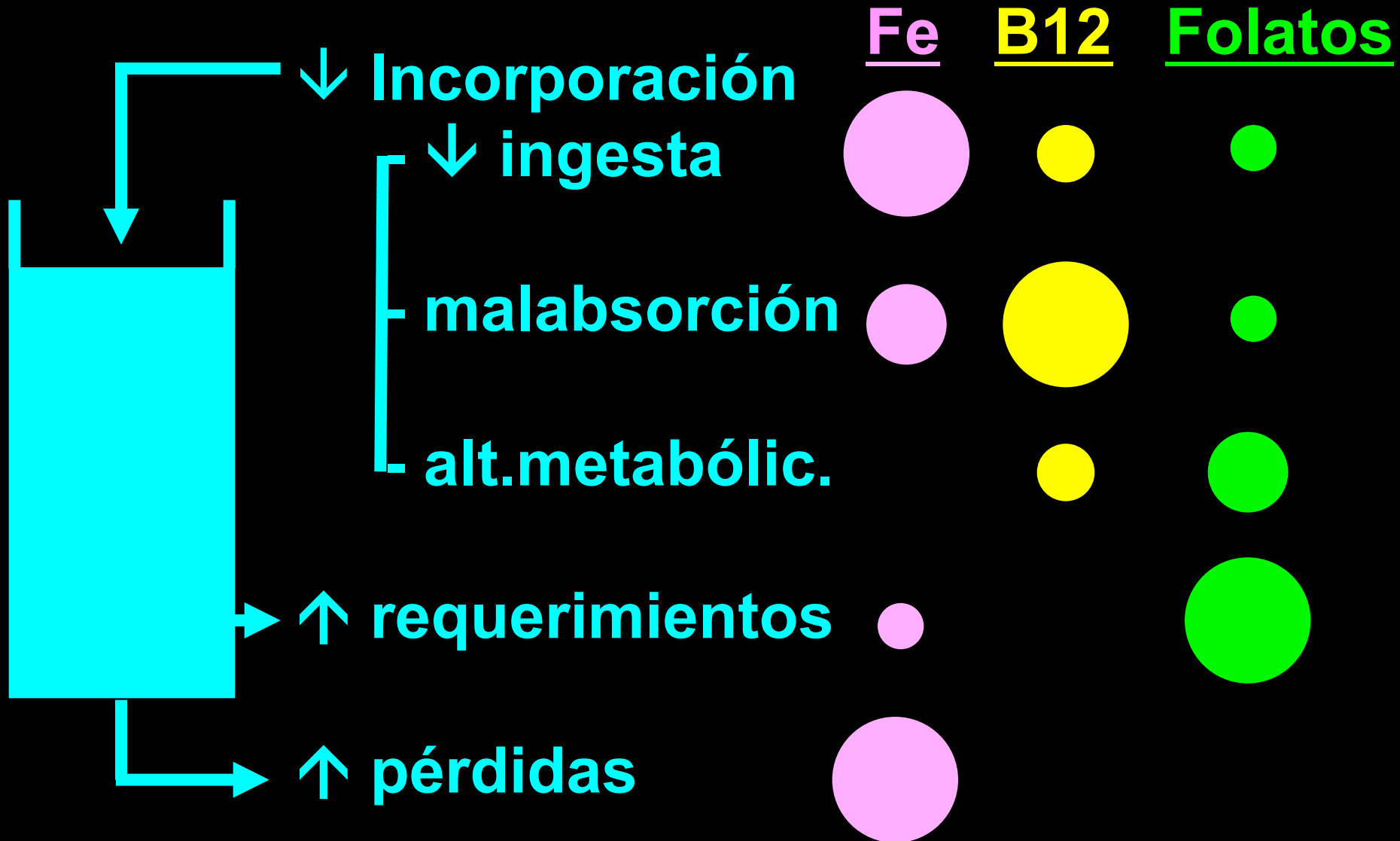
patogénico

ferropénica

etiológico

por
Causa del
balance (-)

Carencia = balance negativo



Diagnóstico

Tratamiento

Ferropenia: tratamiento

Invertir balance: (-) → (+)

- Solucionar etiología causal:
 - mejorar aporte: hierro hemínico
 - corregir malabsorción
 - disminuir / eliminar pérdidas
- Reponer hierro faltante por vía
 - oral
 - IM
 - EV

Anemia ferropénica: tratamiento con hierro

- oral = sales ferrosas: 60 mg Fe elemental
sulfato, fumarato, gluconato. Complejo Fe polisacáridos.
1-2 x día/día x medio, lejos de las comidas con jugo cítrico
- IM = - hierro dextran 5 %: 100 mg Fe elemental
1-3 veces por semana IM profundo
- EV = - hierro sacarato: 100 mg Fe elemental
1-2 ampollas 5 ml disueltas en 100-200 ml
a pasar a 40 gotas/minuto
 - hierro gluconato férrico
 - hierro dextrán de bajo PM (!)

- hierro carboximaltosa: 500 mg Fe elemental
1-2 ampollas 10 ml disueltas en 250 ml
a pasar en no menos de 15 minutos
 - hierro isomaltosa
 - ferumositol (!)

Ferroterapia parenteral

| | <u>Dosis habitual por infusión</u> | <u>Dosis máxima por infusión</u> |
|---|--|----------------------------------|
| - <u>gluconato férrico (Ferlecit)</u> | 125 mg/10-60 min | 250 mg/60 min |
| - <u>hierro sacarato (Venofer)</u> | 100-200 mg/2-90 min | 300 mg/120 min |
| - <u>ferumoxytol (Feraheme)</u> | 510 mg/>1 min | 1020 mg/15-60 min |
| | dosis total puede administrarse en una sola infusión | |
| - <u>carboximaltosa férrica (Ferinject)</u> | 750 mg/15-30 min | 1000 mg/15-30 min |
| | (dosis total: 500 mg/20 Kg peso) | |
| | dosis total puede administrarse en una sola infusión | |
| - <u>isomaltosato de hierro (Monofer)</u> | 20 mg/Kg/15 min | 20 mg/Kg/15 min |
| - <u>hierro dextran de bajo PM (INFeD)</u> | 100 mg/2 min | 1000 mg/ 60-240 min |
| | dosis total puede administrarse en una sola infusión | |
| - (hierro dextran de <u>alto</u> PM solía provocar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis) | | |

Fe parenteral: ventajas

- puentea problemas de absorción o intolerancia al hierro oral

Fe parenteral: ventajas

- puentea problemas de absorción o intolerancia al hierro oral
- ¿respuesta más rápida?

Fe parenteral: ventajas

- puentea problemas de absorción o intolerancia al hierro oral
- ¿respuesta más rápida?
- dosis total requerida (hasta 1000 mg) puede ser administrada en una sola infusión

Fe parenteral: ventajas

- puentea problemas de absorción o intolerancia al hierro oral
- ¿respuesta más rápida?
- dosis total requerida (hasta 1000 mg) puede ser administrada en una sola infusión
- permite aportar mayores cantidades de hierro en pacientes con pérdidas crónicas importantes (telangiectasia hemorrágica hereditaria)

Fe parenteral: ventajas

- puentea problemas de absorción o intolerancia al hierro oral
- ¿respuesta más rápida?
- dosis total requerida (hasta 1000 mg) puede ser administrada en una sola infusión
- permite aportar mayores cantidades de hierro en pacientes con pérdidas crónicas importantes (telangiectasia hemorrágica hereditaria)
- evita inflamación intestinal (enfermedad intestinal inflamatoria)

Dosis total de hierro a reponer (de no persistir la causa etiológica)

+ 2.3 mg x peso (Kg)

x δ Hb (Hb diana - Hb actual)

+ 500-1000 mg (depósito)

Fórmula de Ganzoni

+ 2.4 mg x peso (Kg)

x δ Hb (Hb diana - Hb actual)

+ 15 mg x peso (Kg)

Dosis total / dosis Mx x infusión = N° aplicaciones

Hierro EV: recomendaciones para prevenir reacciones

- en Hospital de Día
- por personal entrenado
- infusión lenta
- con observación atenta del paciente

La dosis de prueba puede dar falsos negativos

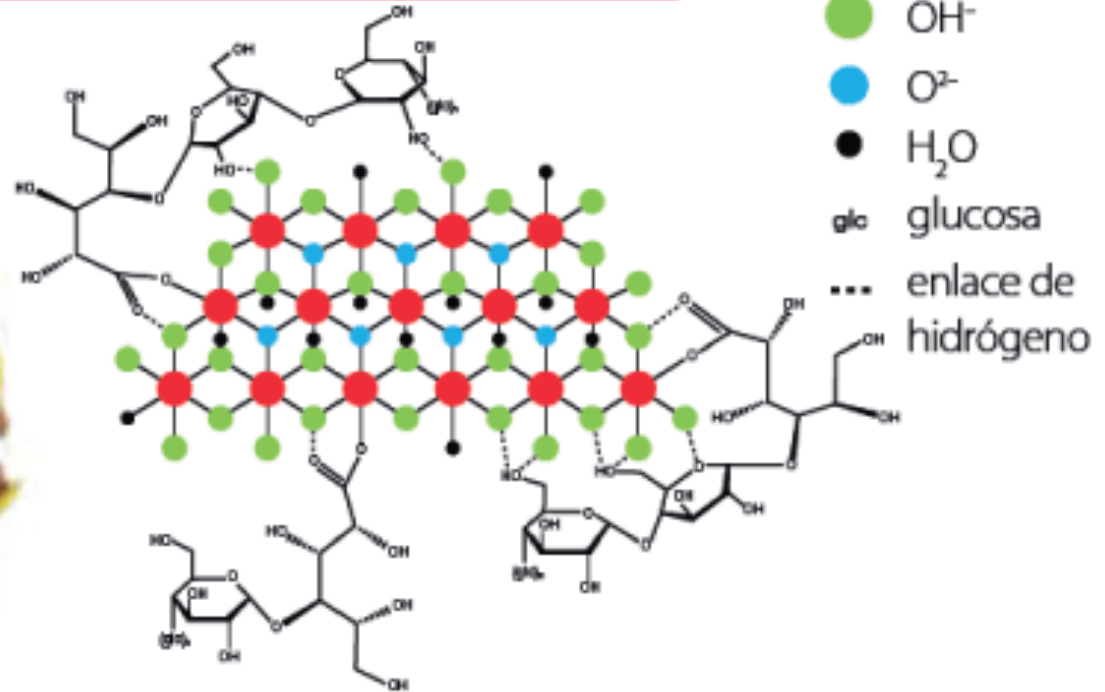
No usar antihistamínicos previos por hipotensión y taquicardia

Fe parenteral: reacciones adversas

- extravasación local
No EV - IM sino en celular subcutáneo
tatuaje: reabsorción lenta por macrófagos
- urticaria local
- náuseas, dolor abdominal
- síndrome de hombre rojo (= vancomicina EV)
por activación de células cebadas
prevenir con aplicación más lenta
- hipofosfatemia
- reacción anafiláctica (raro)

Carboximaltosa férrica: estructura

Figura 1: Distintas representaciones esquemáticas de modelos de la estructura de la carboximaltosa férrica



Hierro EV: preocupación por los efectos biológicos a largo plazo

- liberación en plasma de hierro libre
 - generación de radicales de oxígeno
 - > susceptibilidad a infecciones
 - empeoramiento de enfermedades metabólicas crónicas (DBT tipo II)
- ∴ por el momento usar sólo cuando los beneficios superan los riesgos.

Indicaciones de hierro parenteral

- establecidas

- intolerancia o ineffectividad con hierro oral
 - malabsorción con refractariedad al hierro oral:
 - infección por HP
 - enfermedad celíaca } sólo hasta tratamiento etiológico
 - necesidad de recuperación rápida o perentoria
 - en inicio de tratamiento con rHuEpo en IRC (relativa)
 - en remplazo de transfusiones de glóbulos rojos por motivos religiosos
-

- potenciales

- anemia x IRC sin rHuEpo
- anemia por cáncer en QT que no mejora con rHuEpo
- API que no mejora con rHuEpo
- potenciales pero con datos de soporte insuficientes:
 - ferropenia en insuficiencia cardíaca
 - prevención de transfusiones en pacientes quirúrgicos

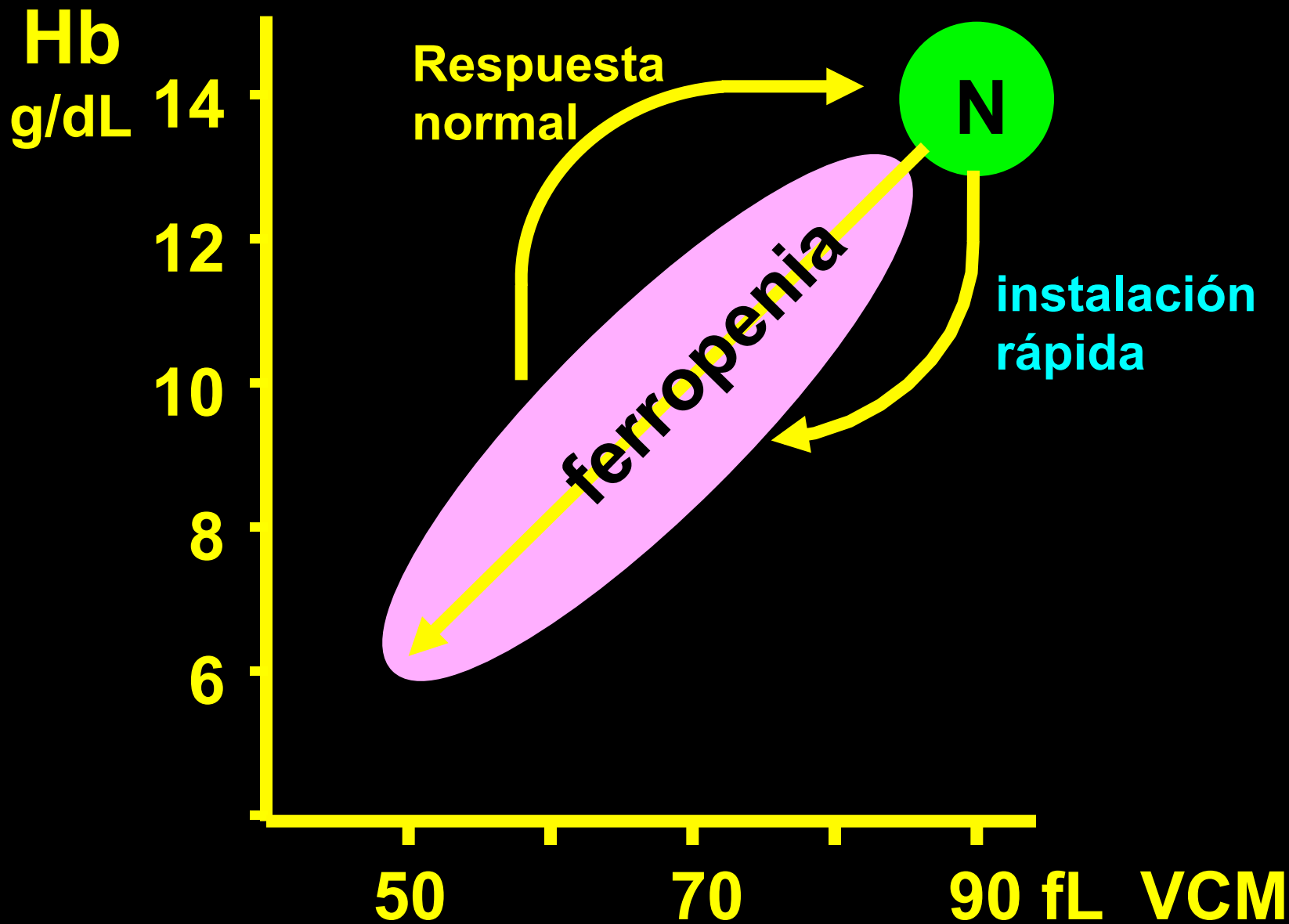
Tratamiento anemia ferropénica

Evolución de la respuesta

| | |
|----------------------|---|
| Pocos días | mejoría sintomática |
| 6 - 8 días | pico reticulocitario + PCF + ↑ RDW |
| 1 - 2 meses | histograma binodal + doble población |
| 3 - 4 semanas | ↑ Hb |
| 3 - 4 meses | ↑ VCM |

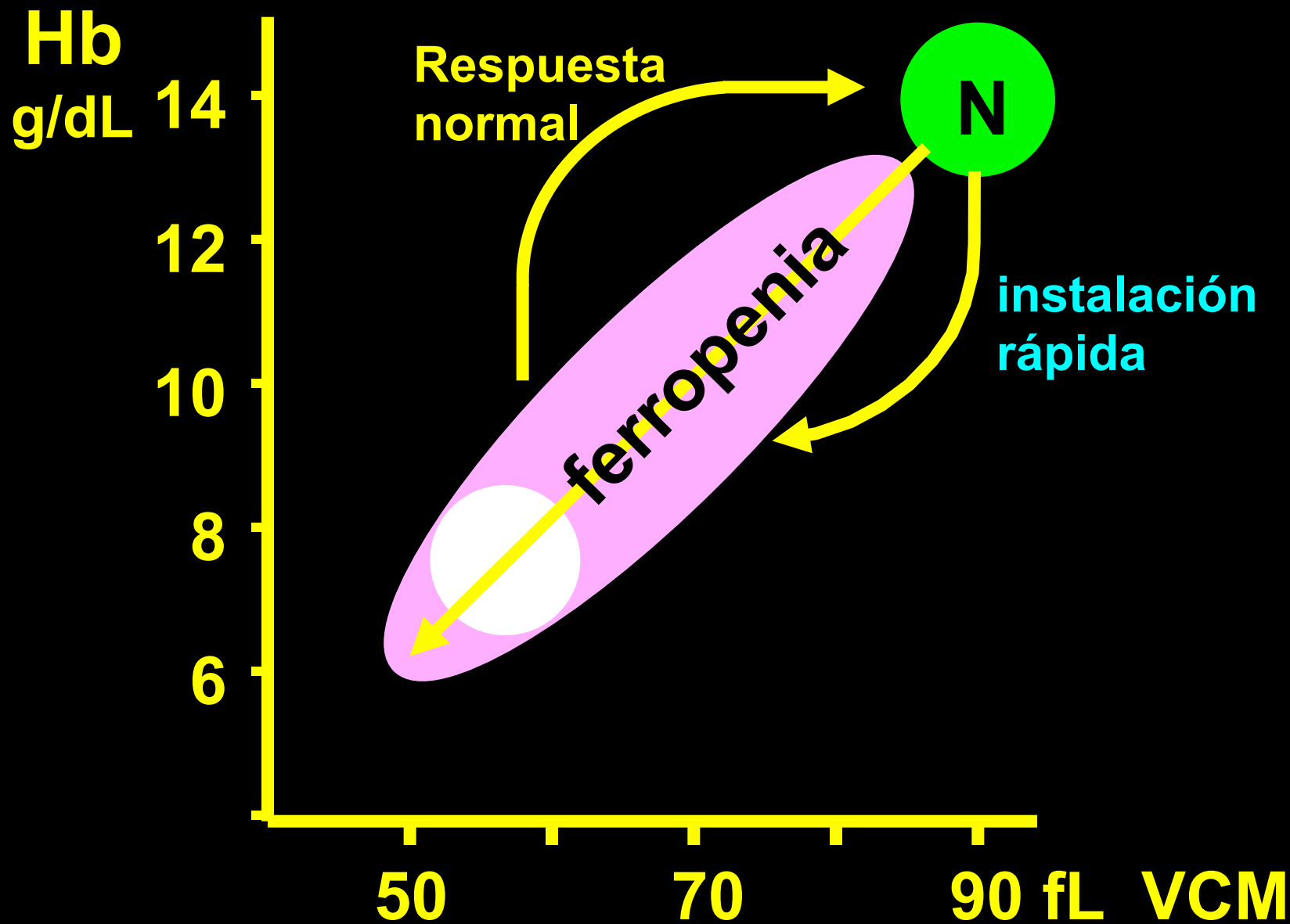
Anemia ferropénica: relación Hb – VCM

Respuesta al tratamiento con hierro oral



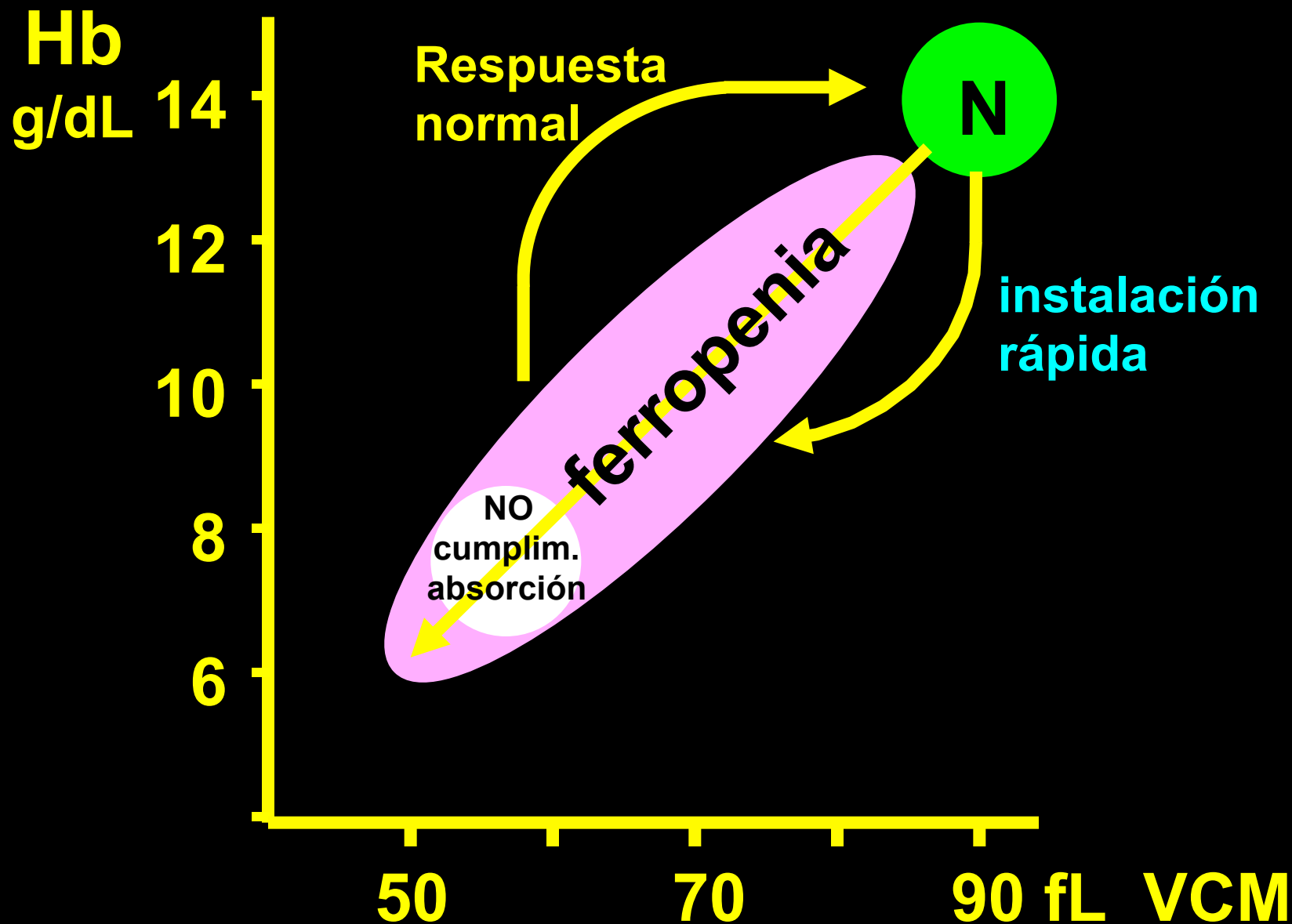
Anemia ferropénica: relación Hb – VCM

Respuesta al tratamiento con hierro oral



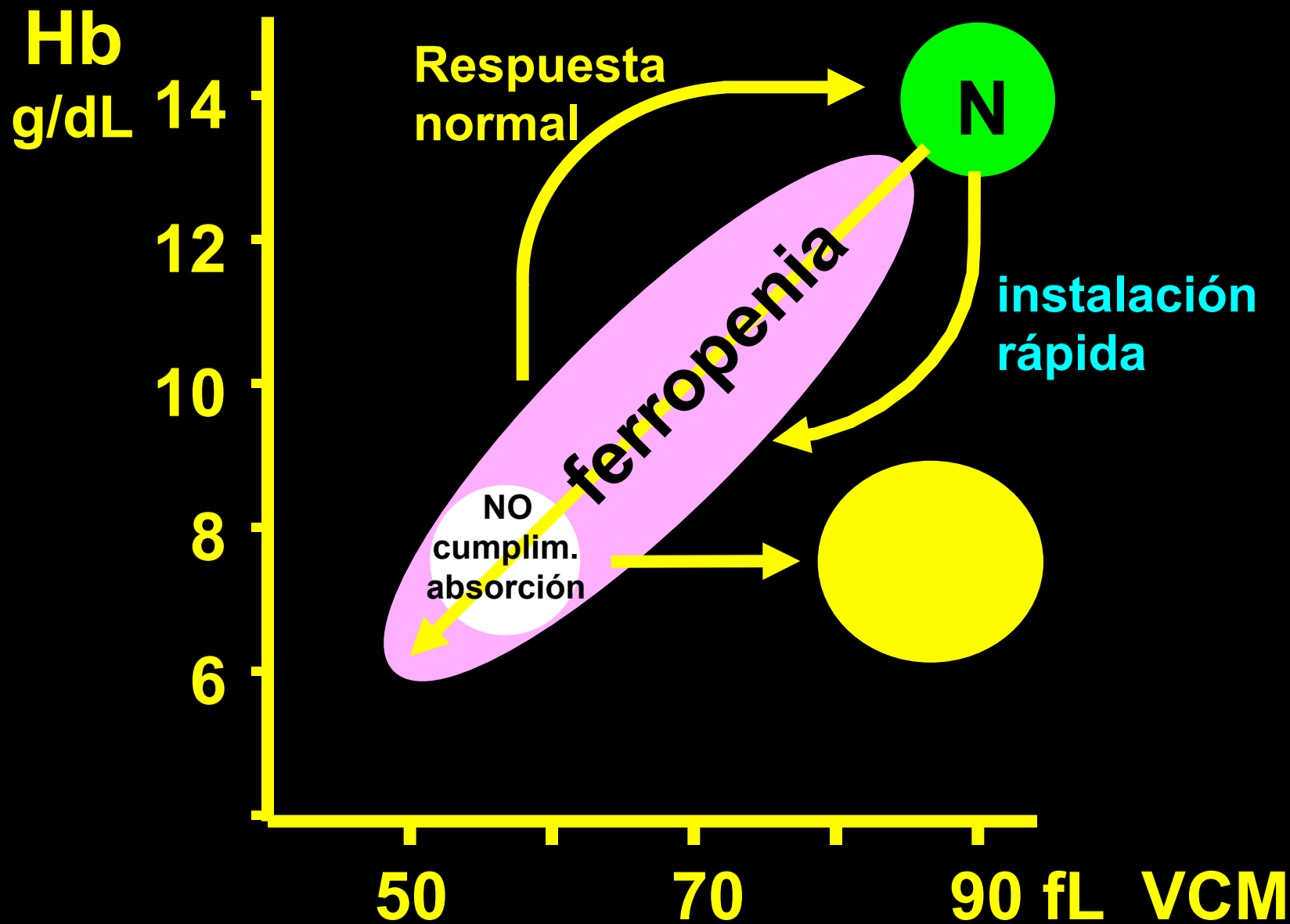
Anemia ferropénica: relación Hb – VCM

Respuesta al tratamiento con hierro oral



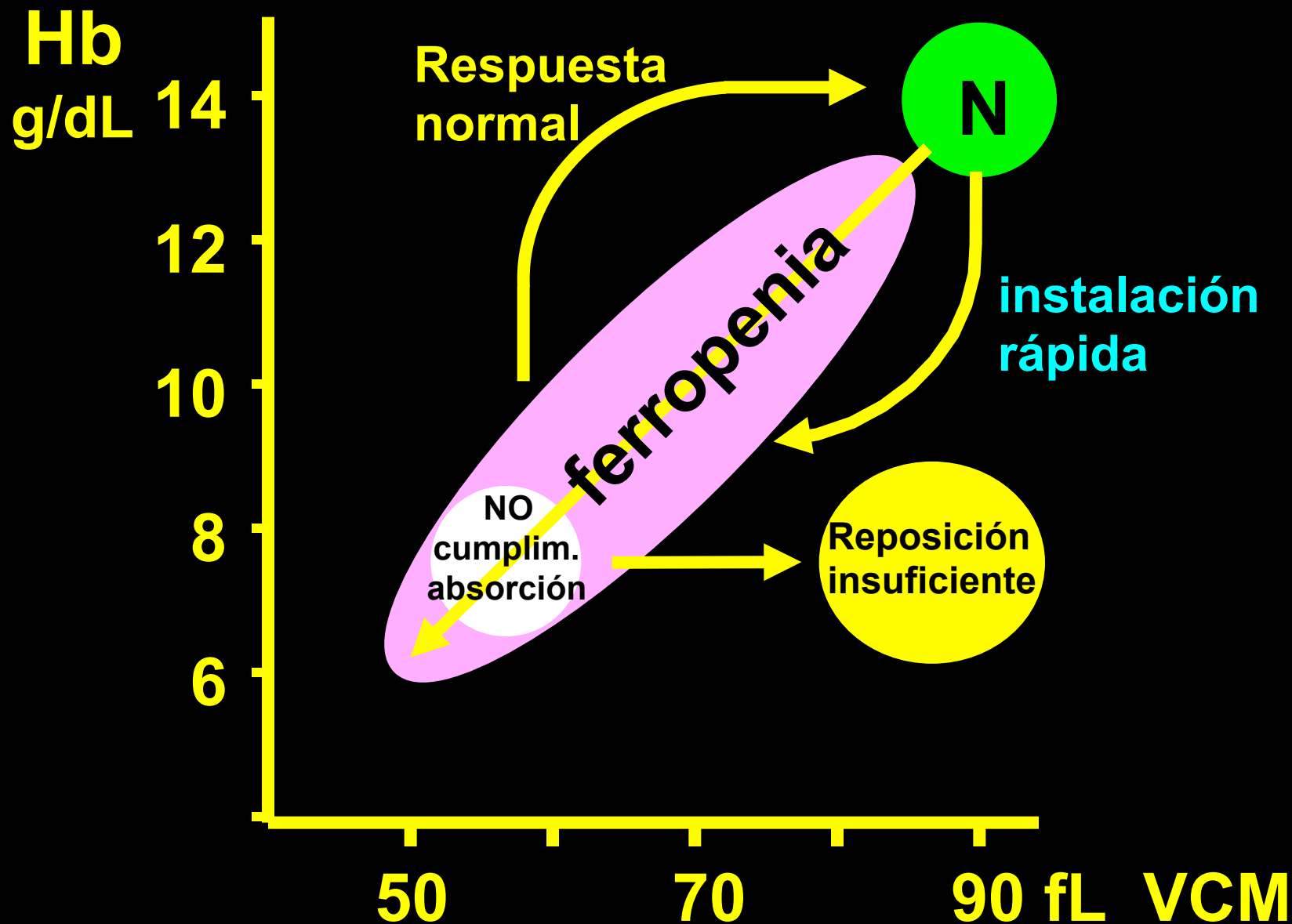
Anemia ferropénica: relación Hb – VCM

Respuesta al tratamiento con hierro oral



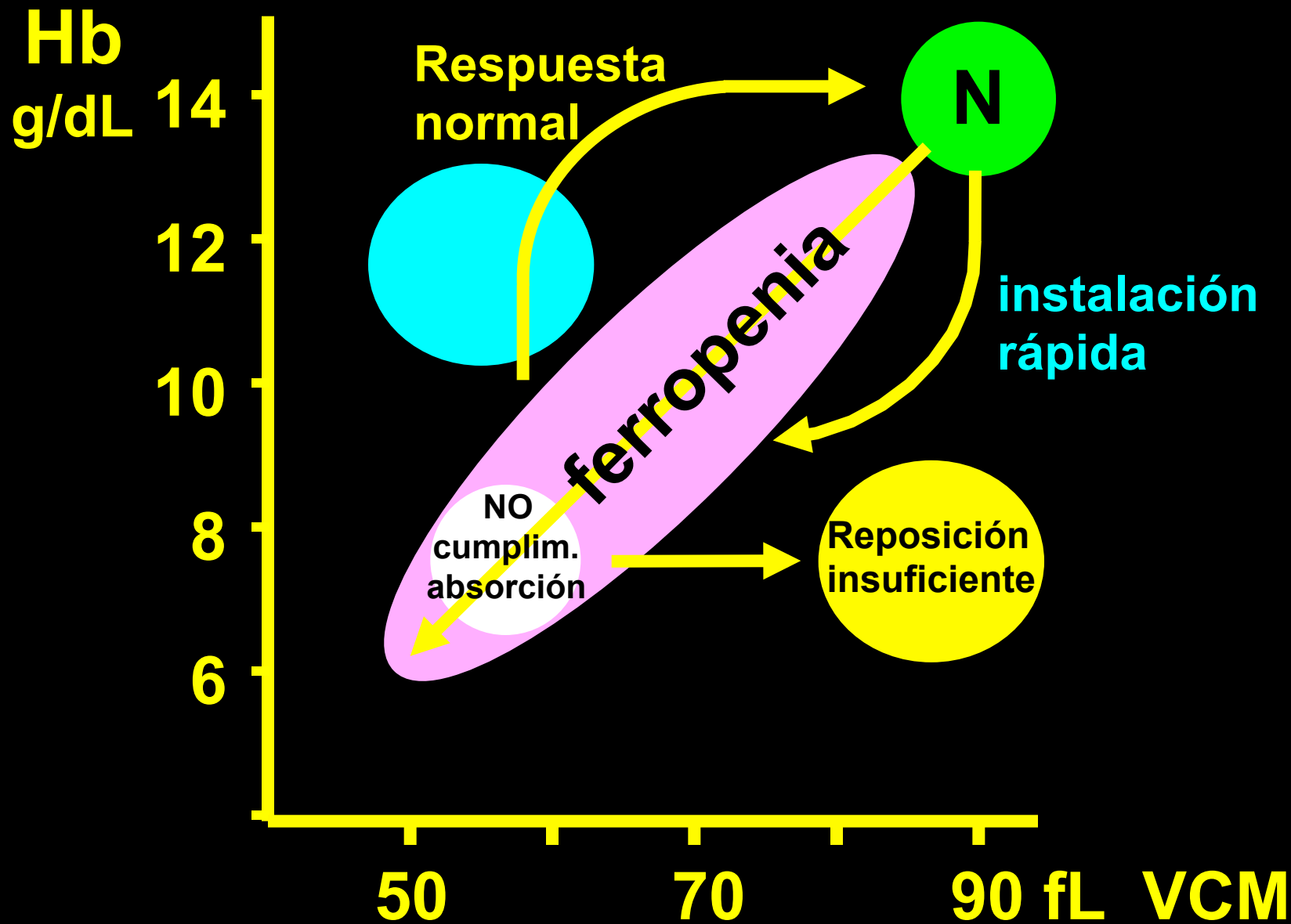
Anemia ferropénica: relación Hb – VCM

Respuesta al tratamiento con hierro oral



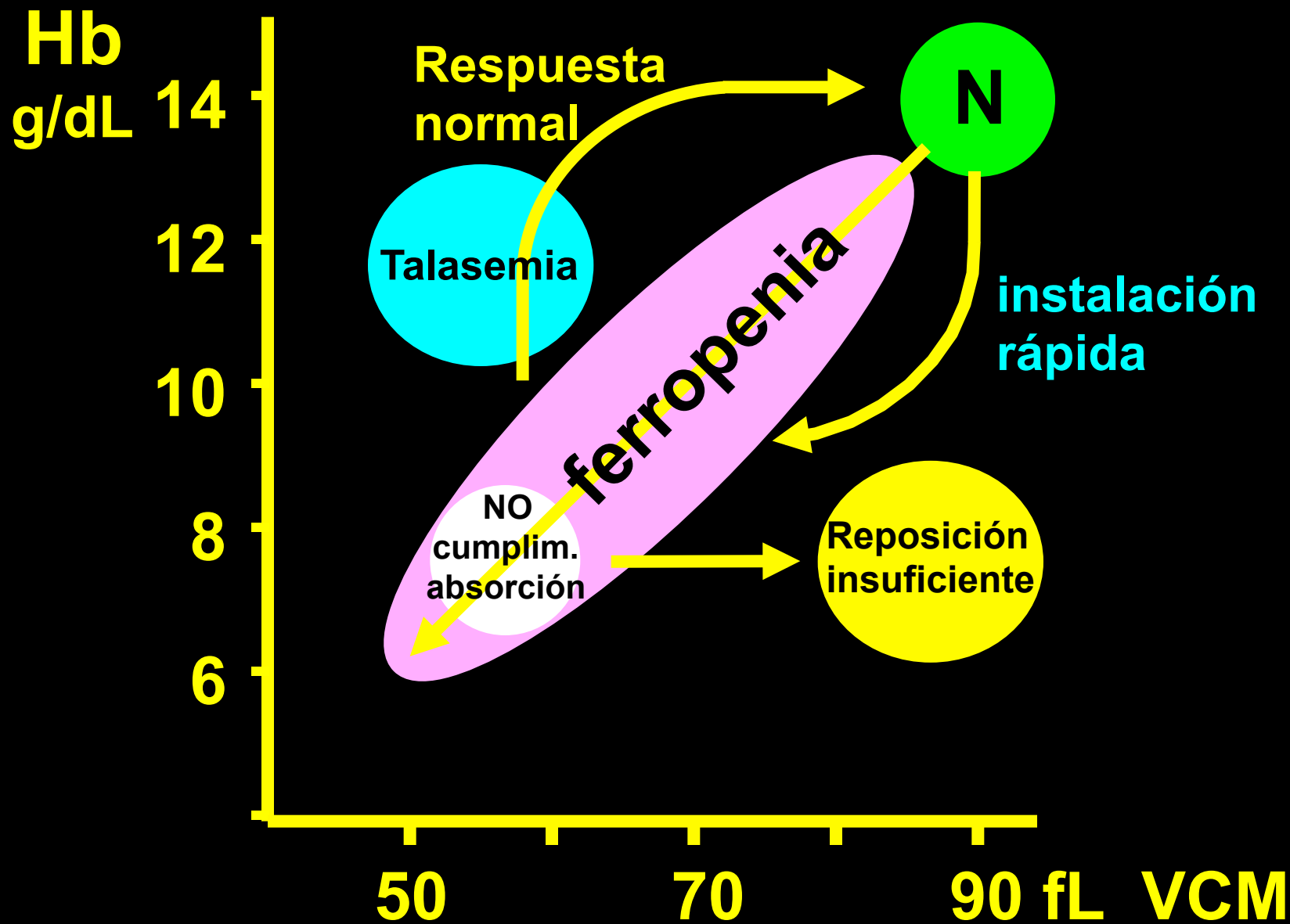
Anemia ferropénica: relación Hb – VCM

Respuesta al tratamiento con hierro oral



Anemia ferropénica: relación Hb – VCM

Respuesta al tratamiento con hierro oral



Muchas gracias