6° Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria
19, 20 y 21 de noviembre de 2014
Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center
Ciudad de Buenos Aires

Tipo de actividad: Tren Pediátrico
Viernes 21 de Noviembre de 2014: 09.15 – 10.00 hs

Anemias... cuando no responden al hierro...

Orientación diagnóstica, estudios, cuando derivar

Dr. Hugo Donato

Hospital del Niño
San Justo
Buenos Aires

Consultorios de
Hematología Infantil
Buenos Aires

Interrogantes

1. ¿La anemia que estamos tratando, tiene realmente indicación de tratamiento con hierro? O sea..... ¿Que tipo de anemias deben tratarse con hierro?

2. ¿ Como definimos la “no respuesta al tratamiento con hierro”?

3. ¿ Cuales son las estrategias diagnósticas y/o terapéuticas frente al fallo del tratamiento?

Interrogantes

1. ¿La anemia que estamos tratando, tiene realmente indicación de tratamiento con hierro? O sea..... ¿Que tipo de anemias deben tratarse con hierro?

2. ¿ Como definimos la “no respuesta al tratamiento con hierro”?

3. ¿ Cuales son las estrategias diagnosticas y/o terapéuticas frente al fallo del tratamiento?

La anemia ferropénica es el paradigma de la anemia microcítica hipocrómica

- ✓ **Índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM y ADE o RDW): Disminuidos *(siempre considerar valores normales según la edad)***

EDAD	VCM	CHCM
Nacimiento	108 (98)	33 (30)
1 m	104 (85)	33 (29)
2 m	96 (77)	33 (29)
3 - 6 m	91 (74)	33 (30)
6 m - 2 a	78 (70)	33 (30)
2 - 6 a	81 (75)	34 (31)
6 - 12 a	86 (77)	34 (31)
12 - 18 a	88 (78)	34 (31)

- ✓ **Reticulocitos: Normales o elevados**
- ✓ **Plaquetas: Normales o aumentadas**
- ✓ **Morfología eritrocitaria: Hipocromía, microcitosis. Ocasionalmente eliptocitos, dacriocitos, policromatofilia, punteado basófilo**

Interpretación de las pruebas que evalúan el estado del hierro corporal

- ✓ **Ferremia: Disminuida *(<60 µg/L)***
- ✓ **Porcentaje de saturación: Disminuido *(<16 %)***
- ✓ **Ferritina sérica: Disminuida *(<12 ng/mL)***
- ✓ **Protoporfirina libre eritrocitaria: Aumentada**
- ✓ **Hemosiderina en médula ósea: Disminuida**

Interpretación de las pruebas que evalúan el estado del hierro corporal

Con un solo valor alterado es suficiente para el diagnóstico de ferropenia, pero hay factores que pueden modificar los resultados:

PRUEBA	Elevación	Disminución
Ferremia	Extracción por la tarde Ingesta de alimentos ricos en hierro Ingesta de suplementos de hierro	Infección/Inflamación
Ferritina	Infección/Inflamación Hepatopatía	Hipotiroidismo Deficiencia de vitamina C
Protoporfirina libre	Intoxicación plúmbica Anemia hemolítica Infección/Inflamación Proporfiria eritropoyética	

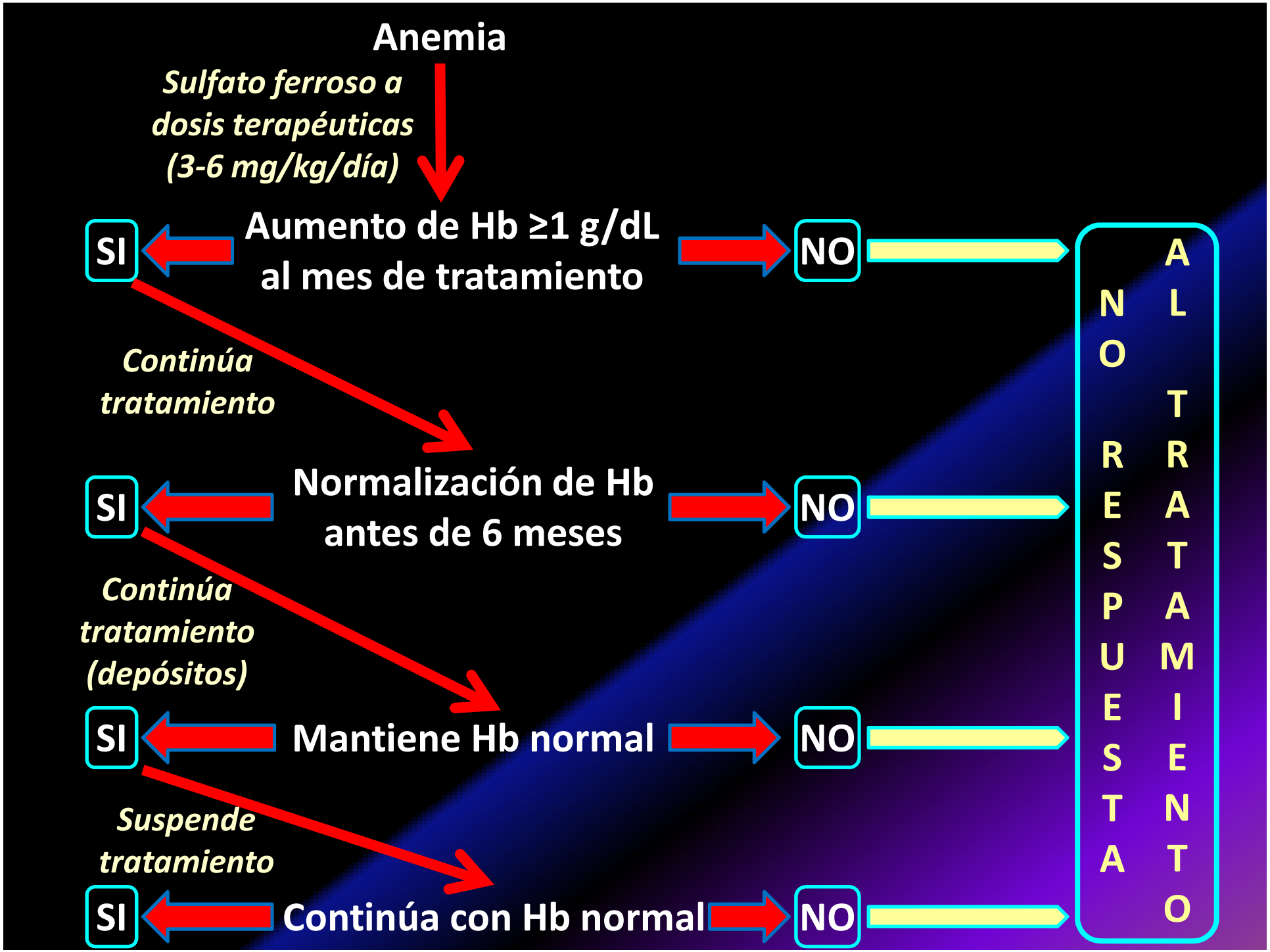
Por lo tanto, no siempre los resultados reflejan la deficiencia de hierro y en ocasiones el tratamiento debe instaurarse en forma empírica

Interrogantes

1. ¿La anemia que estamos tratando, tiene realmente indicación de tratamiento con hierro? O sea..... ¿Que tipo de anemias deben tratarse con hierro?

2. ¿ Como definimos la “no respuesta al tratamiento con hierro”?

3. ¿ Cuales son las estrategias diagnosticas y/o terapéuticas frente al fallo del tratamiento?


Anemia
Sulfato ferroso a dosis terapéuticas (3-6 mg/kg/día)
Aumento de Hb ≥1 g/dL al mes de tratamiento
SI
NO
Continúa tratamiento
Normalización de Hb antes de 6 meses
SI
NO
Continúa tratamiento (depósitos)
Mantiene Hb normal
SI
NO
Suspende tratamiento
Continúa con Hb normal
SI
NO
NO RESPUESTA A
ALTRATAMIENTO

Interrogantes

1. ¿La anemia que estamos tratando, tiene realmente indicación de tratamiento con hierro? O sea..... ¿Que tipo de anemias deben tratarse con hierro?

2. ¿ Como definimos la “no respuesta al tratamiento con hierro”?

3. ¿ Cuales son las estrategias diagnósticas y/o terapéuticas frente al fallo del tratamiento?

Causas de fallo terapéutico

- ✓ Incumplimiento del tratamiento
- ✓ Prescripción inadecuada
- ✓ Falta de resolución de la causa
- ✓ Error diagnóstico
- ✓ Coexistencia con otra patología hematológica
- ✓ Enfermedad coexistente

Causas de fallo terapéutico

- ✓ **Incumplimiento del tratamiento**
- ✓ **Prescripción inadecuada**
- ✓ **Falta de resolución de la causa**
- ✓ **Error diagnostico**
- ✓ **Coexistencia con otra patología hematológica**
- ✓ **Enfermedad coexistente**

Verificar que el niño recibió:

- ✓ El preparado recetado
- ✓ A la dosis indicada
- ✓ Fraccionada según lo indicado
- ✓ Alejado de los alimentos
- ✓ Durante el tiempo indicado

Causas de fallo terapéutico

- ✓ Incumplimiento del tratamiento
- ✓ **Prescripción inadecuada**
- ✓ Falta de resolución de la causa
- ✓ Error diagnostico
- ✓ Coexistencia con otra patología hematológica
- ✓ Enfermedad coexistente

Recordar pautas de tratamiento:

- ✓ *Preparado de elección:* Sulfato ferroso
- ✓ *Dosis terapéutica:* 3-6 mg/kg/día, fraccionada en 1-2 tomas diarias
- ✓ *Administración:* Alejado de las comidas (1/2 hora antes o 2 hs después)
- ✓ *Tiempo de tratamiento:* Una vez alcanzados valores normales, debe continuarse el tratamiento durante un tiempo igual al que fue necesario para alcanzar normalización
- ✓ *Control sin tratamiento:* Realizar hemograma a los 3 meses de suspendido el tratamiento para detectar posibles recaídas

Causas de fallo terapéutico

- ✓ Incumplimiento del tratamiento
- ✓ Prescripción inadecuada
- ✓ **Falta de resolución de la causa**
- ✓ Error diagnostico
- ✓ Coexistencia con otra patología hematológica
- ✓ Enfermedad coexistente

Causas más probables

- ✓ Trastorno alimentario
  - Por causas socioeconómicas
  - Por causas personales (bulimia/anorexia, etc.)
- ✓ Pérdidas
  - Evidentes
    - ✓ Parasitosis intestinales (uncinariasis)
    - ✓ Hipermenorrea
    - ✓ Epistaxis reiteradas
  - Ocultas
    - ✓ Parasitosis
    - ✓ Patología de tubo digestivo (reflujo, gastritis, úlcera, pólipos, diverticulosis, etc.), riñón, etc
- ✓ Malabsorción oculta
  - Enfermedad celíaca
  - Patologías de tubo digestivo

En pacientes con fallo terapéutico que tenían deficiencia de hierro confirmada al diagnóstico inicial, se debe siempre solicitar mínimamente:

- ✓ **Sangre oculta en materia fecal**
- ✓ **Examen parasitológico de materia fecal**
- ✓ **Orina completa**
- ✓ **Anticuerpos para celiaquía**

Paciente GR

- Consulta a los 11 años por presentar anemia en un hemograma de control
- RNTPAEG, sin antecedentes de importancia. Refiere consulta por anemia leve a los 12 m, por la cual recibió tratamiento con hierro con buena evolución
- No antecedentes familiares de anemia
- El examen inicial revela:
  - Hb 10,9 g/dL, Hto 33%, VCM 77 fL
  - Ferremia 58 µg/dL, % saturación 15%, ferritina 64,8 ng/mL

Paciente GR

- Recibe tratamiento con sulfato ferroso (3 mg/kg/día)
- En control luego de 2 meses de tratamiento:
  - Hb 10,3 g/dL, Hto 31%, VCM 83 fL
  - Ferremia 37 ug/dL, % saturación 9%, ferritina 56 ng/mL
- Se solicita estudios:
  - Rutina normal, orina normal, PMF negativo, SOMF negativo
  - Ac antiendomisio IgA e IgG negativos
  - AC antitransglutaminasa IgA 5,2 (VN <10)
  - AC antitransglutaminasa IgG 15,4 (VN <10)
  - Se realiza biopsia intestinal que confirma el diagnóstico de enfermedad celíaca

Anemia Ferropénica y Enfermedad Celíaca

- **En adultos, 2-5% de los pacientes con anemia ferropénica refractaria tienen enfermedad celíaca[1,2,3]**

- **A 13/579 (2,2%) donantes de sangre con deficiencia de hierro se les diagnosticó enfermedad celíaca[4]**

- **En 165/727 (23%) pacientes con enfermedad celíaca el síntoma único de presentación fue la anemia[5]**

1. *Calvey HD, Castleden CM. Age Ageing 1987; 16: 399*
2. *Sayer JM, Long RG. Gut 1993; 34: 1297*
3. *Hershko C, Camaschella C. Blood 2014; 123: 326*
4. *Cannizzaroa R, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26:721*
5. *Daya HA, et al. Cl Gastroenterol Hepatol 2013; 11:1472*

Anemia Ferropénica y Enfermedad Celíaca
Resultados en niños

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADO
Kalayci,2005, Turquía	Prospectivo, caso-control	6/135 (4,4%) niños con AFR tuvieron EC
Bansal,2011, India	Serie de casos	55/83 (66%) niños con EC habían recibido hierro sin respuesta 40/83 (48%) tenían anemia microcítica
Carroccio,1998, Italia	Serie de casos	91/130 (70%) niños con EC tenían AF En 2 (1,5%) el único síntoma había sido la AF
Kuloglu,2009, Turquía	Serie de casos	89/109 (81,6%) niños con EC tenían AF a la presentación En 16 (14,6%)la AF había sido el único síntoma
Dinier,2009, Turquía	Serie de casos	48/85 (56,5%) niños con EC tenían AF a la presentación En 6 (6,8%) la AF había sido el único síntoma
Kochhar,2012, India	Serie de casos	365/434 (84%) niños con EC tenían AF a la presentación En 169 (39%) la anemia había sido el modo de presentación

AFR: Anemia ferropénica refractaria; AF: Anemia ferropénica; EC: Enfermedad celiaca

Adaptado de Winter S & Halsey C. Arch Dis Child 2014; 99: 180

Causas de fallo terapéutico

- ✓ Incumplimiento del tratamiento
- ✓ Prescripción inadecuada
- ✓ Falta de resolución de la causa
- ✓ **Error diagnóstico**
- ✓ Coexistencia con otra patología hematológica
- ✓ Enfermedad coexistente

Anemias Microcíticas Hipocrómicas

- **Trastornos del hierro**
  - ***Adquiridos***
    - **Deficiencia: Anemia ferropénica**
    - **Mala utilización: Anemia de la inflamación**
  - ***Hereditarios***
- **Trastornos de la hemoglobina**

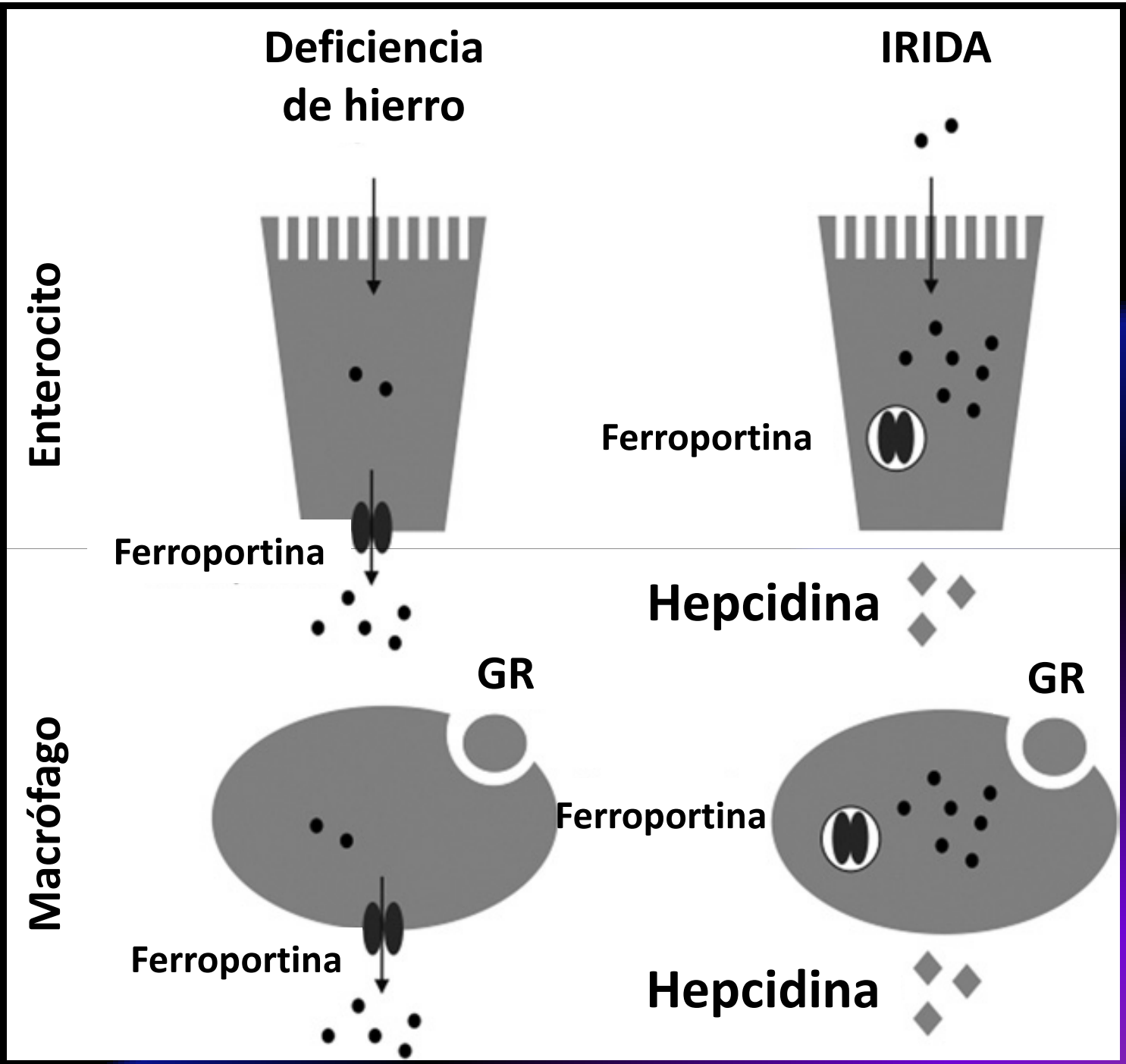
Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro

MECANISMO INVOLUCRADO	ENFERMEDAD	MANIFESTACION PRINCIPAL
Sistema de la hepcidina	Hemocromatosis	Sobrecarga
	IRIDA	Anemia
Transporte, utilización y reciclamiento	Hipotransferrinemia	Anemia/Sobrecarga
	Mutaciones del DMT1	Anemia/Sobrecarga
	Anemias sideroblásticas	Anemia
	Aceruloplasminemia	Anemia/Sobrecarga
Ferritina	Sindromes de hiperferritinemia	Sobrecarga

IRIDA

- ✓ **Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia (Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro)[1]**
- ✓ **Caracterizada por los siguientes hallazgos:[2]**
  - ***Anemia microcítica hipocrómica (generalmente Hb <9 g/dL)***
  - ***VCM muy bajo (generalmente <65 fL)***
  - ***Porcentaje de saturación bajo (generalmente <12%)***
  - ***Absorción anormal de hierro (evidenciada por falta de mejoría hematológica al tratamiento con hierro oral)***
  - ***Utilización anormal del hierro (evidenciada por respuesta lenta e incompleta al hierro parenteral)***
  - ***Patrón de transmisión recesiva***
  - ***Niveles de hepcidina normales o elevados***
- ✓ **El diagnóstico requiere confirmación de la mutación en TMPRSS6 (codifica matriptasa-2)**
- ✓ **Causada por sobreexpresión de hepcidina**

[1]Buchanan & Sheehan, J Pediatr 1981; 98:723 [2]Finberg y col, Nat Genet, 2008; 40:569



De: Finberg KE, Semin Hematol 2009; 46: 378

Datos sobre 23 menores de 15 años con IRIDA[1]

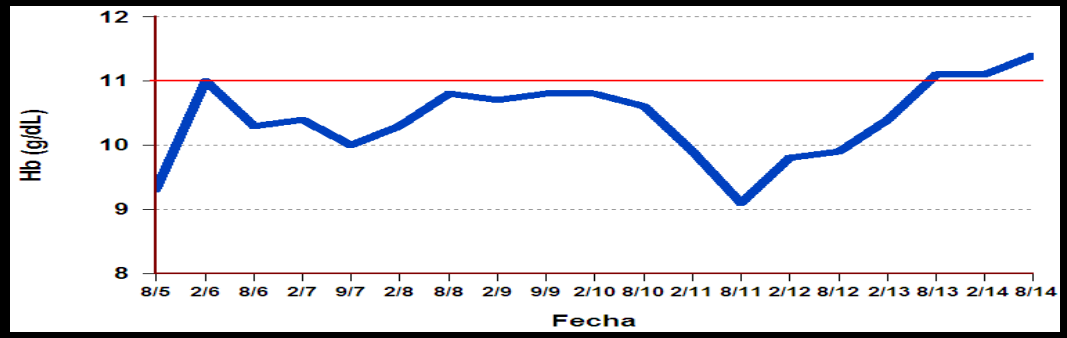
✓ Hemoglobina (g/dL)	8,9 ± 1,4
✓ VCM (fL)	58,4 ± 7,5
✓ Ferremia (µg/dL)	17,2 ± 11,2
✓ % Saturación	4,6 ± 1,9
✓ Ferritina (ng/mL)	64,4 ± 65,2
✓ Hepcidina (nMol/L)*	13,34 ± 10,8

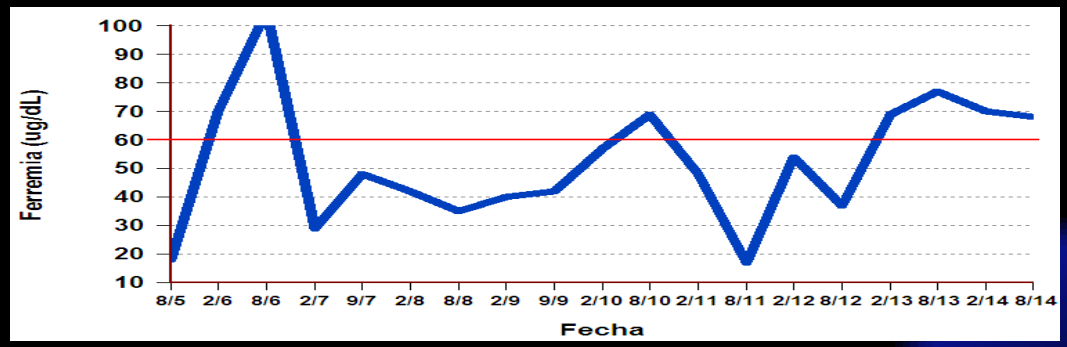
**VN: 4,30 ± 7,06 nmol/L*

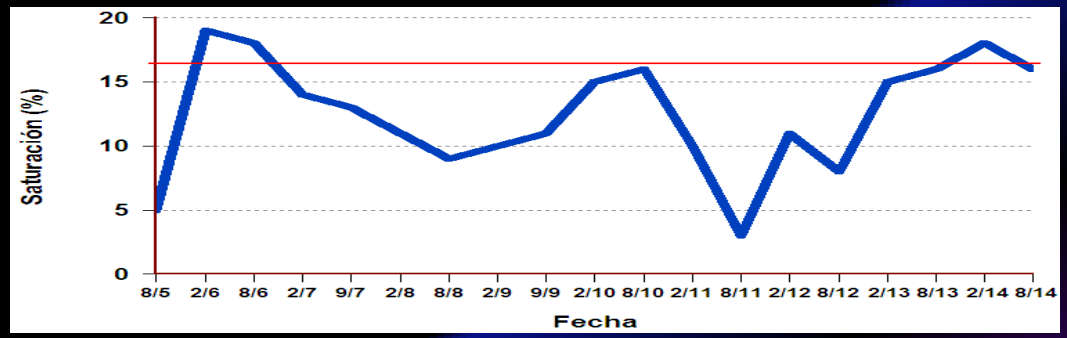
(1) Camaschella C, Poggiali E. Curr Opin Pediatr 2011; 23:14

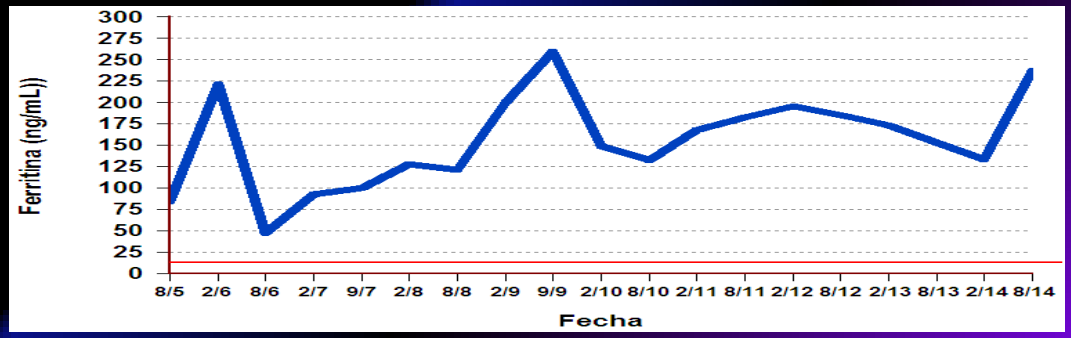
Paciente GRD

- Consulta a los 4 años por presentar anemia en un hemograma de control
- RNPTPAEG (33 sem, 1.800 g), sin antecedentes de importancia. Adoptado. Alimentación adecuada
- El examen inicial revela:
  - ✓ Hb 9,3 g/dL, Hto 30%, VCM 67 fL
  - ✓ Ferremia 18 ug/dL, % saturación 5%, ferritina 84,1 ng/mL
- Seguido hasta la fecha (durante 9 años), ha recibido tratamiento con hierro oral en forma casi continua
- Se descartó cualquier tipo de pérdida o sindrome de malabsorción


Hb (g/dL)
12
11
10
9
8
8/5 2/6 8/6 2/7 9/7 2/8 8/8 2/9 9/9 2/10 8/10 2/11 8/11 2/12 8/12 2/13 8/13 2/14 8/14
Fecha


Ferremia (ug/dL)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
8/5 2/6 8/6 2/7 9/7 2/8 8/8 2/9 9/9 2/10 8/10 2/11 8/11 2/12 8/12 2/13 8/13 2/14 8/14
Fecha


Saturación (%)
20
15
10
5
0
8/5 2/6 8/6 2/7 9/7 2/8 8/8 2/9 9/9 2/10 8/10 2/11 8/11 2/12 8/12 2/13 8/13 2/14 8/14
Fecha


Ferritina (ng/mL))
300
275
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
8/5 2/6 8/6 2/7 9/7 2/8 8/8 2/9 9/9 2/10 8/10 2/11 8/11 2/12 8/12 2/13 8/13 2/14 8/14
Fecha

TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA

- ***Alteraciones cuantitativas***
  - ✓ **Síndromes talasémicos**
- ***Alteraciones cualitativas***
  - ✓ **Hemoglobinopatías estructurales**
- **Alteraciones cualicuantitativas**
  - ✓ **Hemoglobinopatías talasémicas**

Trastorno	Cantidad de globina sintetizada	Estructura primaria
Sindrome talasémico	Disminuida/ Ausente	Normal
Hemoglobinopatía estructural	Normal	Anormal
Hemoglobinopatía talasémica	Disminuida	Anormal

Prevalencia de sindromes talasémicos en distintas poblaciones*

- *Sur de Italia y Grecia:* 10% de heterocigotas para β-talasemia (hasta 30% en Sicilia y algunas islas griegas)

- *Sudeste asiático (Tailandia, Malasia, etc.):* 20% de heterocigotas para α- (principalmente) o β-Talasemia

- *Argentina:* Aproximadamente 1,5-2% de heterocigotas para β-talasemia (estimado)

**Thalassaemia International Federation (TIF) Database*

Cuadros Clínicos (Fenotipos)

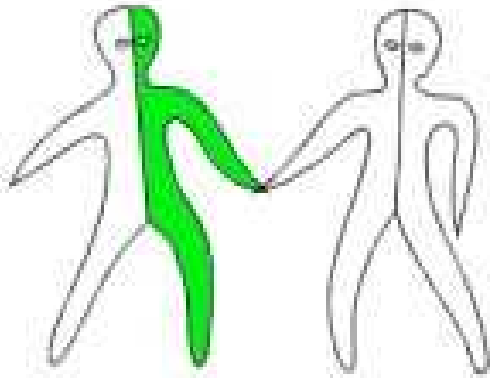
- **Talasemia menor**
  - ✓ Anemia leve/moderada o asintomático
- **Talasemia mayor**
  - ✓ Anemia severa (Hb <7,5 g/dL)
  - ✓ Presentación antes de los 2 años
  - ✓ Requerimiento transfusional periódico y muy frecuente
- **Talasemia intermedia**
  - ✓ Anemia moderada a severa (Hb >7,5 g/dL)
  - ✓ Presentación después de los 2 años
  - ✓ Requerimiento transfusional ocasional

Cuadros Moleculares (Genotipos)

- Heterocigota
- Homocigota
- Doble Heterocigota

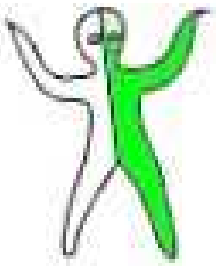
Heterocigota

Padre con Talasemia minor



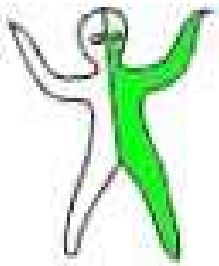
Padre sano

Hijo sano



Hijo con Talasemia minor

Hijo sano



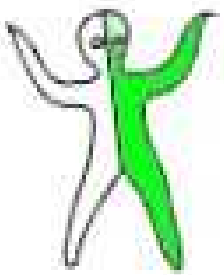
Hijo con Talasemia minor

Homocigota

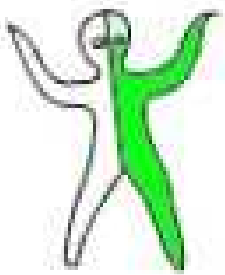
Padre con
Talasemia minor

Padre con
Talasemia minor

Hijo
sano



Hijo con
Talasemia minor

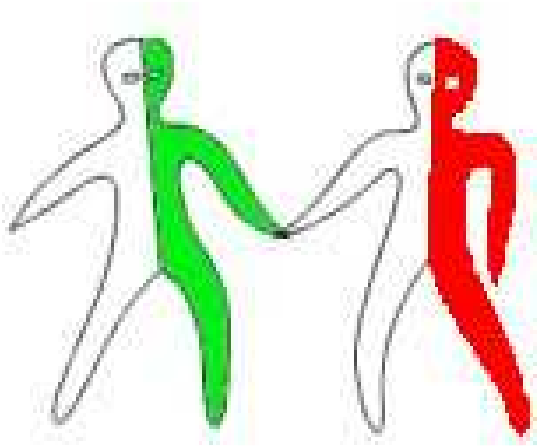


Hijo con
Talasemia minor

Hijo con
Talasemia major

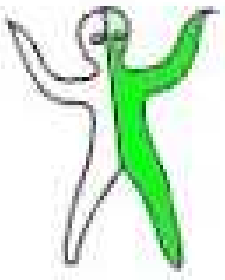
Doble Heterocigota

Padre con
Talasemia minor

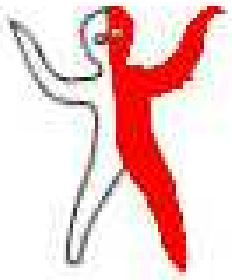


Padre con
Talasemia minor

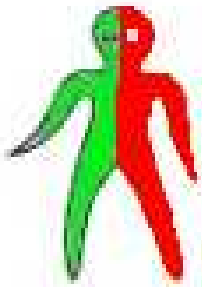
Hijo
sano



Hijo con
Talasemia minor



Hijo con
Talasemia minor



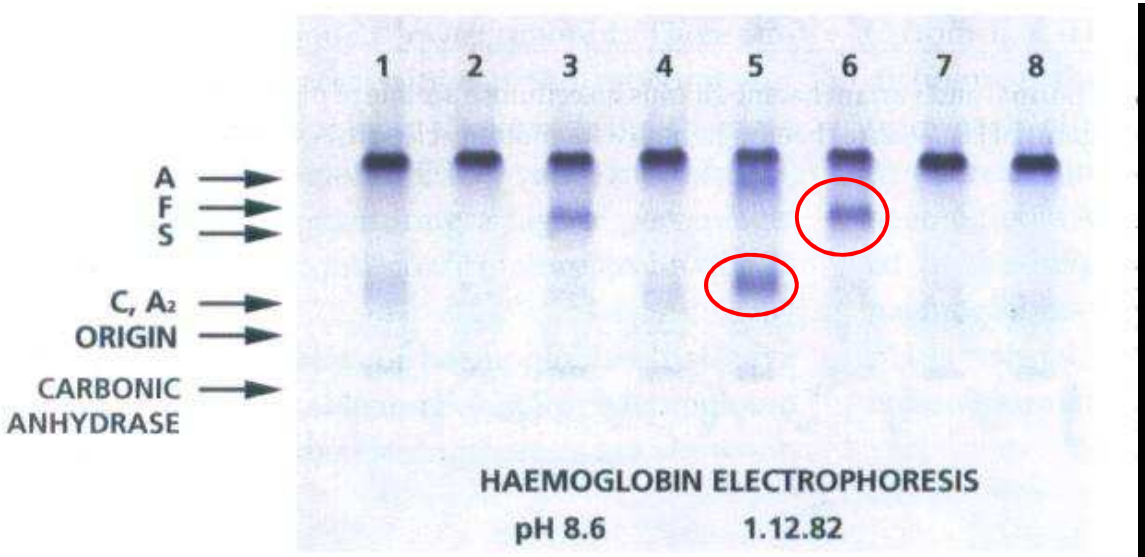
Hijo con
Talasemia major
o intermedia

Trastornos de la hemoglobina
¿Cuándo sospecharlos?

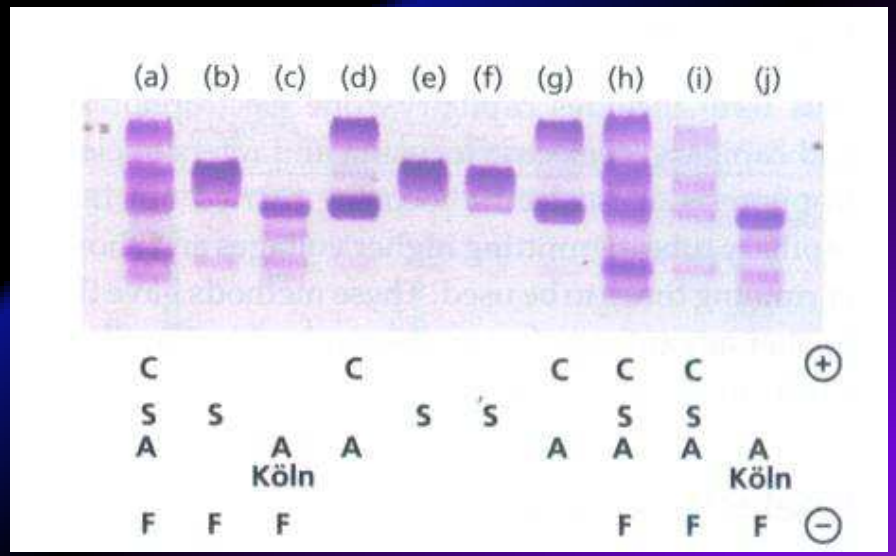
- ✓ Anemia microcítica hipocrómica persistente sin respuesta al tratamiento con hierro
- ✓ VCM disminuido no atribuible a ferropenia
- ✓ Cuadro hematológico similar en familiares (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos)
- ✓ Antecedentes familiares de talasemia (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos)

Trastornos de la hemoglobina
¿Como diagnosticarlos?

- **Electroforesis de Hb:** ***Identifica las bandas correspondientes a hemoglobinas normales (A y A_2) y anormales (S, C, Lepore, etc.)***
- **Cuantificación de la Hb A_2:** ***>3,5%= β-talasemia***
- **Cuantificación de la Hb F:** ***Normal hasta 2%***
- **Prueba de falciformación (sickling):** ***Para Hb S***
- **Prueba de Carrell y Kay:** ***Para Hbs inestables***
- **Estudio molecular:** ***Identificación de la mutación***



Electroforesis de Hb a pH alcalino

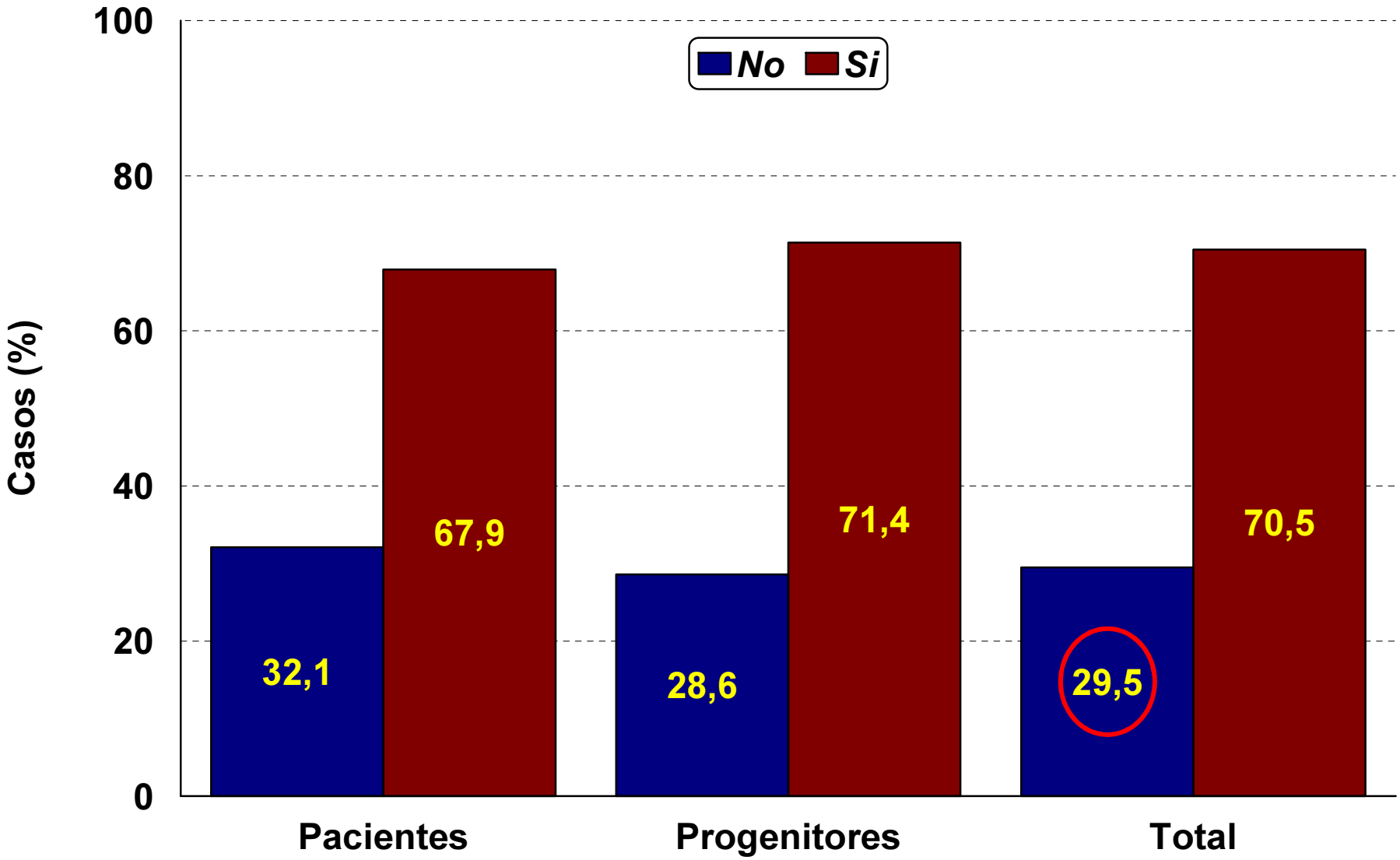


Electroforesis de Hb a pH ácido

Prueba de falciformación

Análisis sobre 451 niños con Talasemia Minor

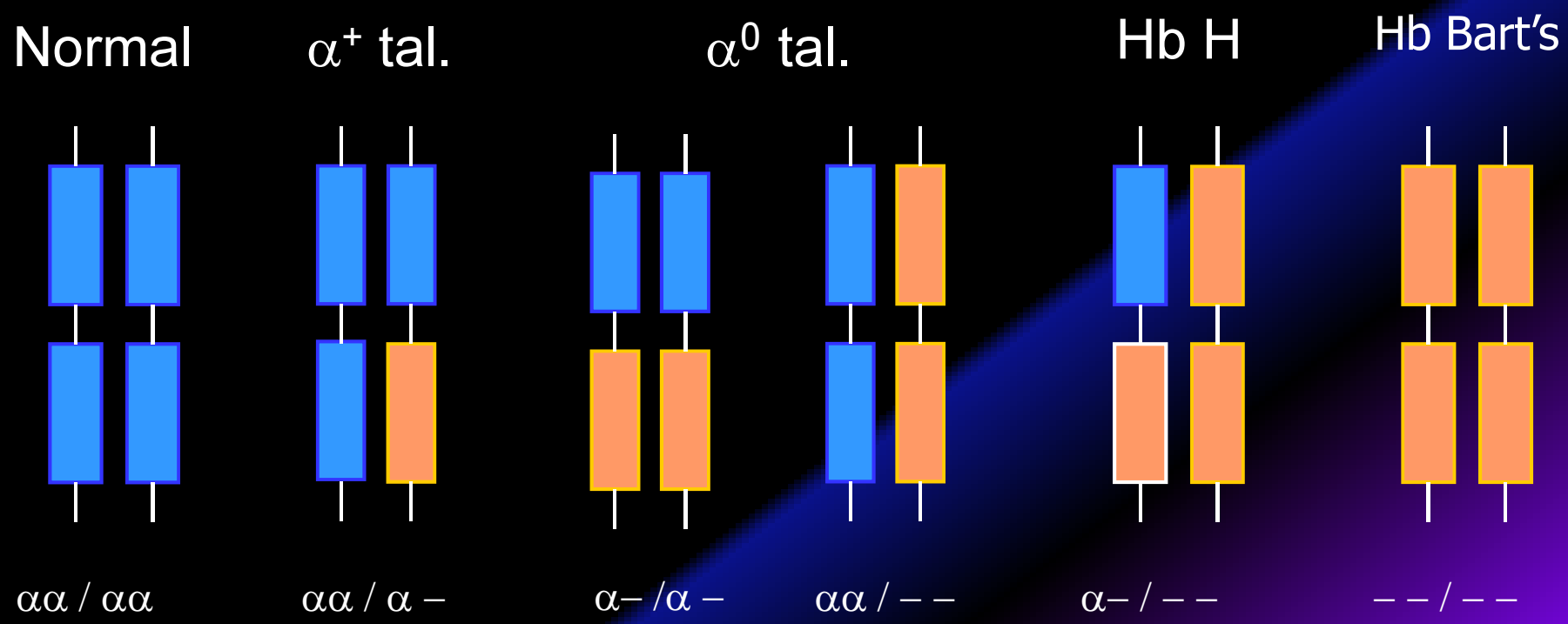
Confirmación del diagnóstico previo a la primera consulta



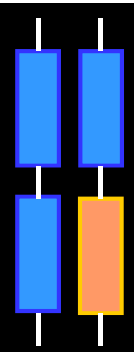
Trastornos de la hemoglobina
¿Como diagnosticarlos?

- ✓ El estudio del trastorno de hemoglobina debe siempre incluir la evaluacion del estado del hierro (ferremia, TIBC, % de saturación y ferritina), ya que su deficiencia puede llevar a dosajes de HbA_2 falsamente normales
- ✓ En la α-talasemia la electroforesis de Hb es normal y el dosaje de HbA_2 es normal o bajo
- ✓ Actualmente, el diagnóstico de α-talasemia se realiza por estudio molecular

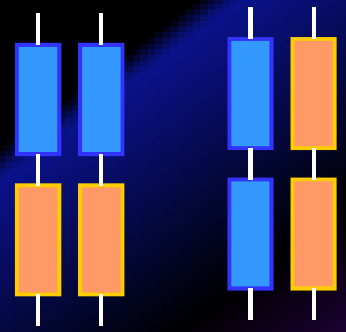
α-talasemias



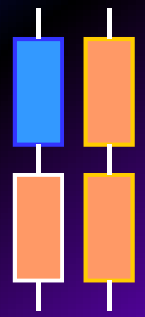
- **Portador asintomático (α^+)**
  - Hemograma normal



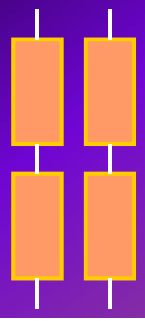
- **Portador (α^0)**
  - Anemia microcítica hipocrómica



- **Enfermedad por Hb H (β_4)**
  - Anemia hemolítica crónica con cuerpos de inclusión



- **α–Talasemia homocigota (γ_4)**
  - Hydrops fetalis, anemia grave, muerte
  - Incompatible con la vida



Hemoglobinopatías estructurales de importancia clínica

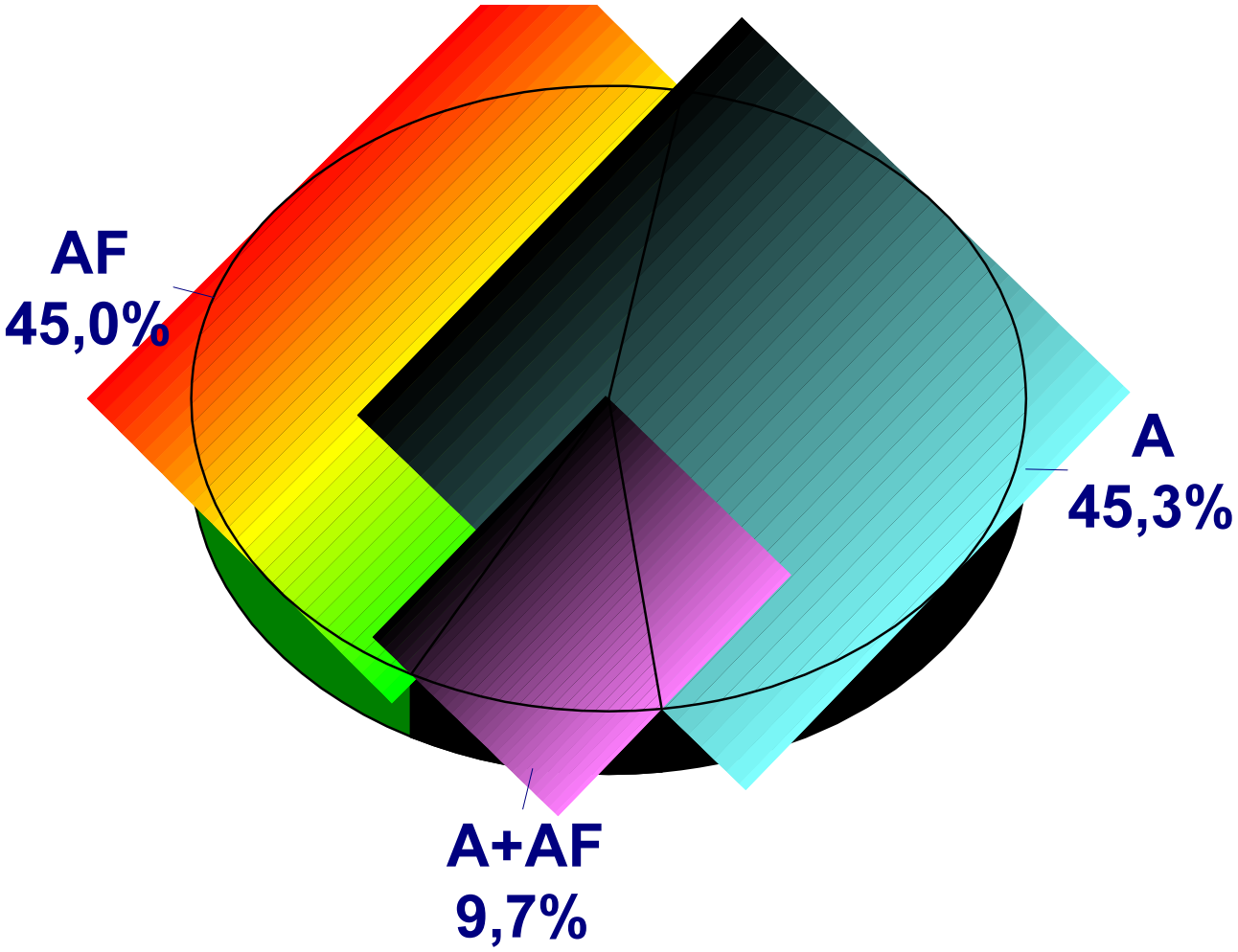
- Hemoglobina S (sindromes falciformes)
  - Heterocigota
  - Homocigota
  - Asociaciones doble heterocigota
- Hemoglobinas inestables
  - Anemia congénita con Cuerpos de Heinz
- Hemoglobinas con afinidad anormal por el O_2
  - Alta afinidad: Eritrocitosis Familiar
  - Baja afinidad: Cianosis Familiar
- Hemoglobinas M
  - Cianosis Familiar
- Variantes estructurales que resultan en fenotipo talasémico
  - Fenotipo Beta Talasemia
    - Hb Lepore
    - Hb E
    - Otras (Indianápolis, Geneve, etc.)
  - Fenotipo Alfa Talasemia
    - Hb Constant Spring, etc.

Trastornos de la Hemoglobina
¡¡¡ LO IMPORTANTE !!!!

- **Estudio del grupo familiar completo**
- **Estudio de la pareja**
- **Consejo genético**

Análisis sobre 451 niños con Talasemia Minor

Motivo de consulta

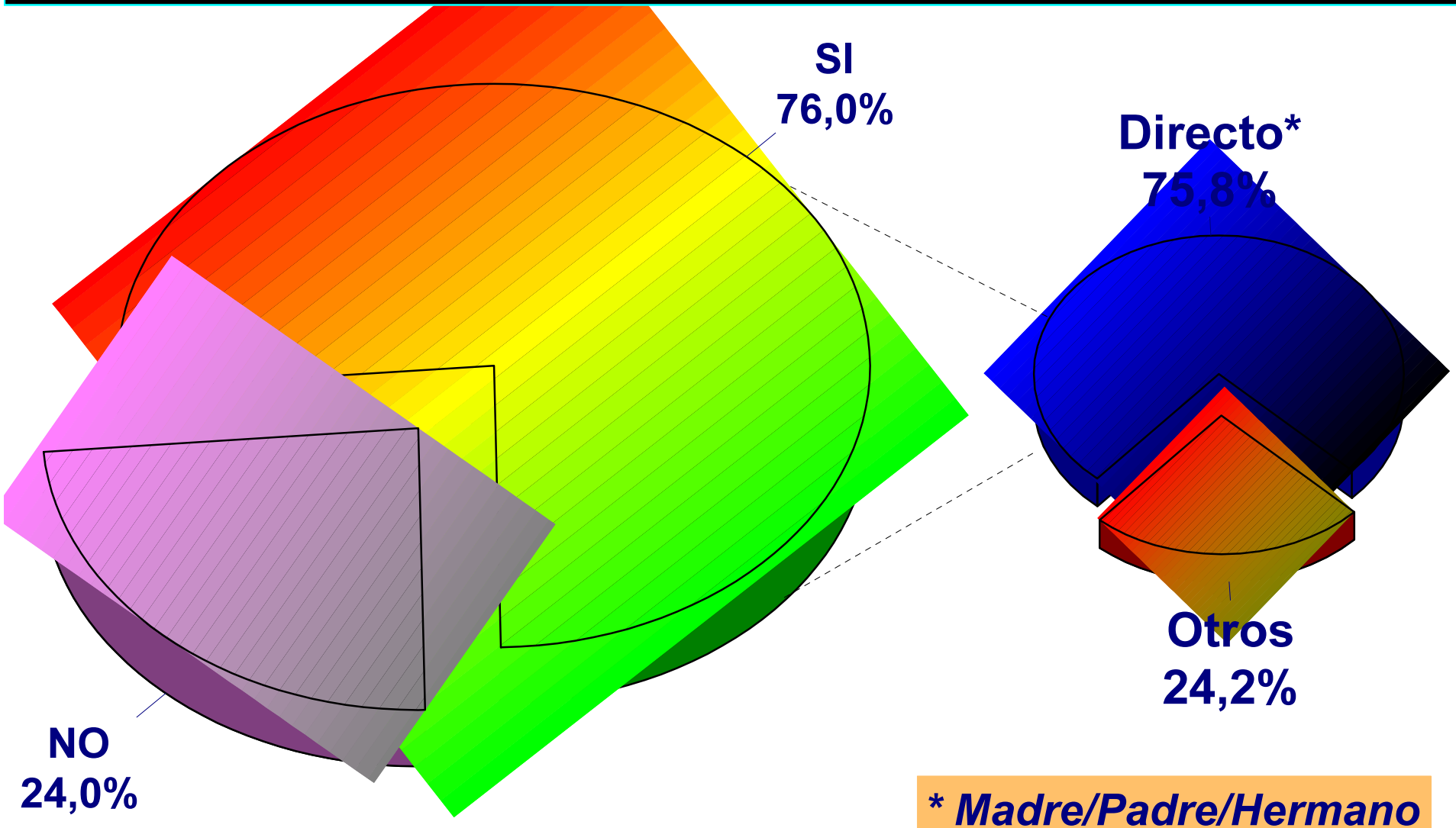


A. Anemia AF: Antecedente familiar A+AF: Ambos

Análisis sobre 451 niños con Talasemia Minor

Interrogatorio en consulta inicial

¿Antecedente familiar conocido?

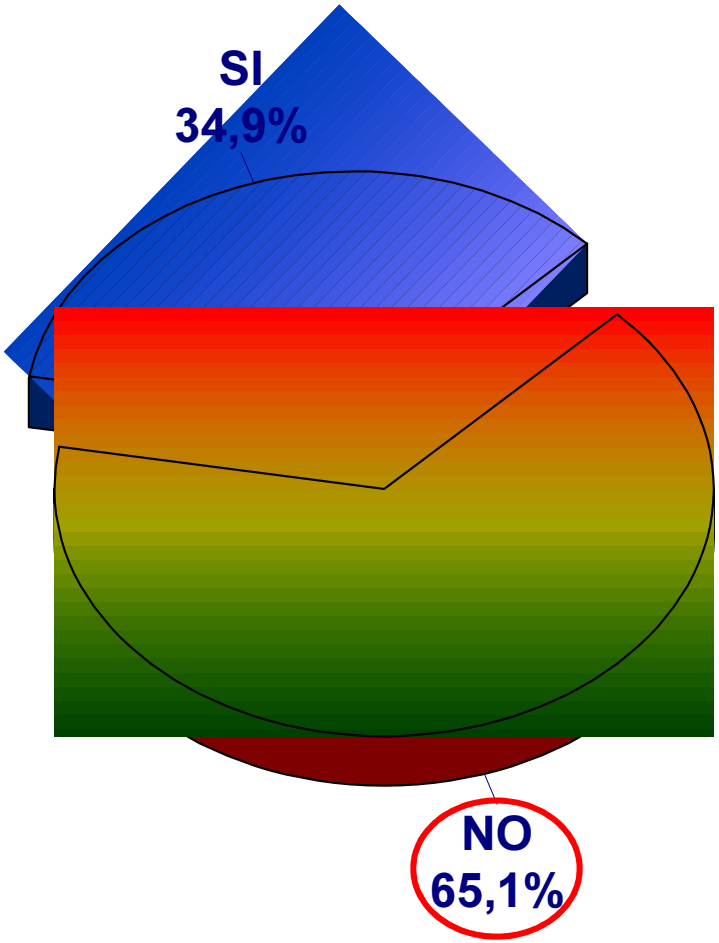


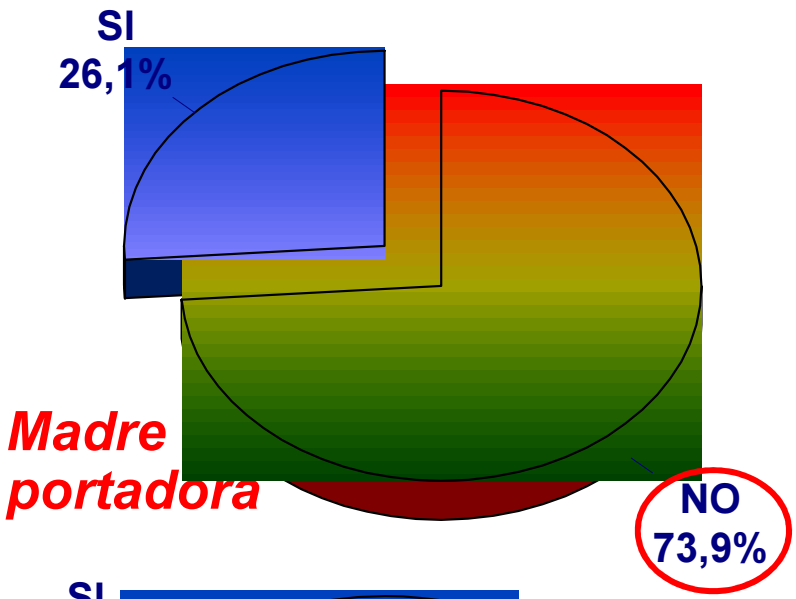
** Madre/Padre/Hermano*

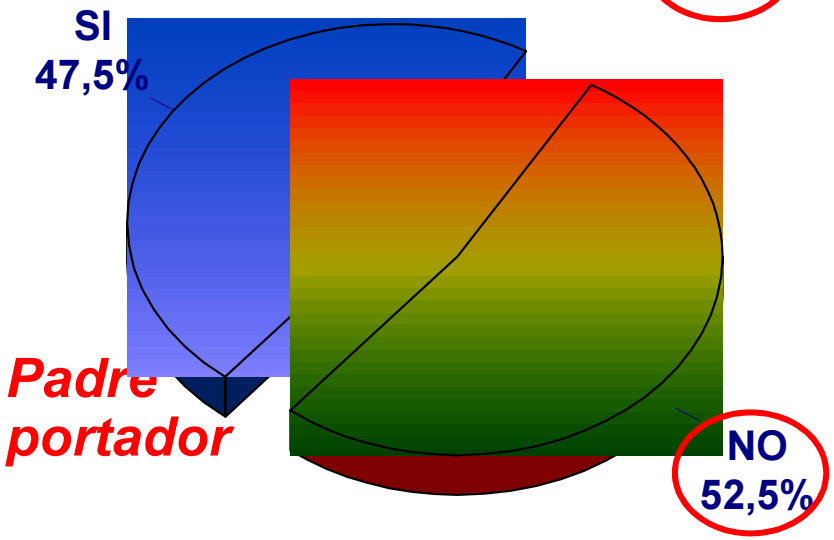
Análisis sobre 451 niños con Talasemia Minor

Interrogatorio en consulta inicial

¿Ambos miembros de la pareja están estudiados?

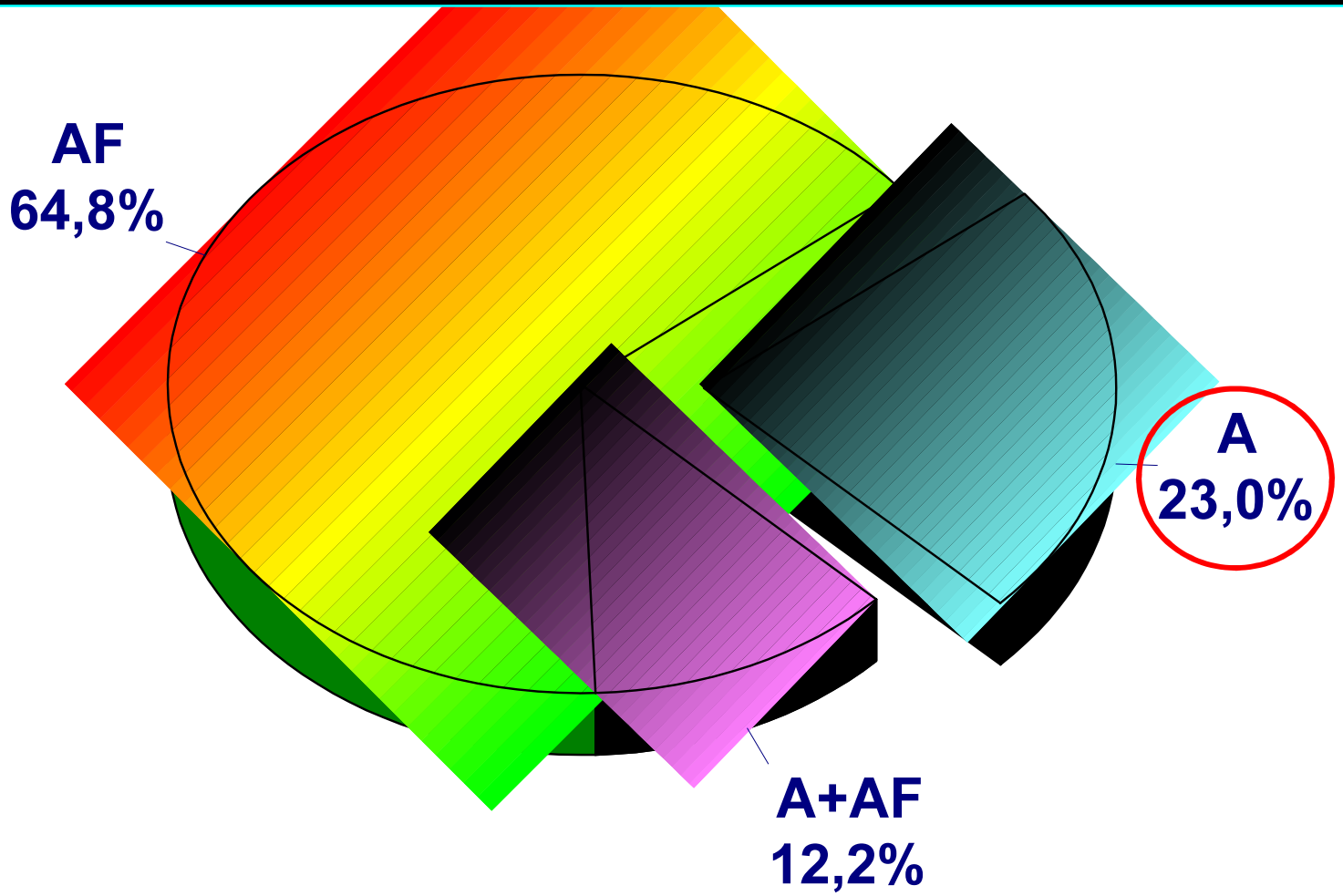






Análisis sobre 451 niños con Talasemia Minor

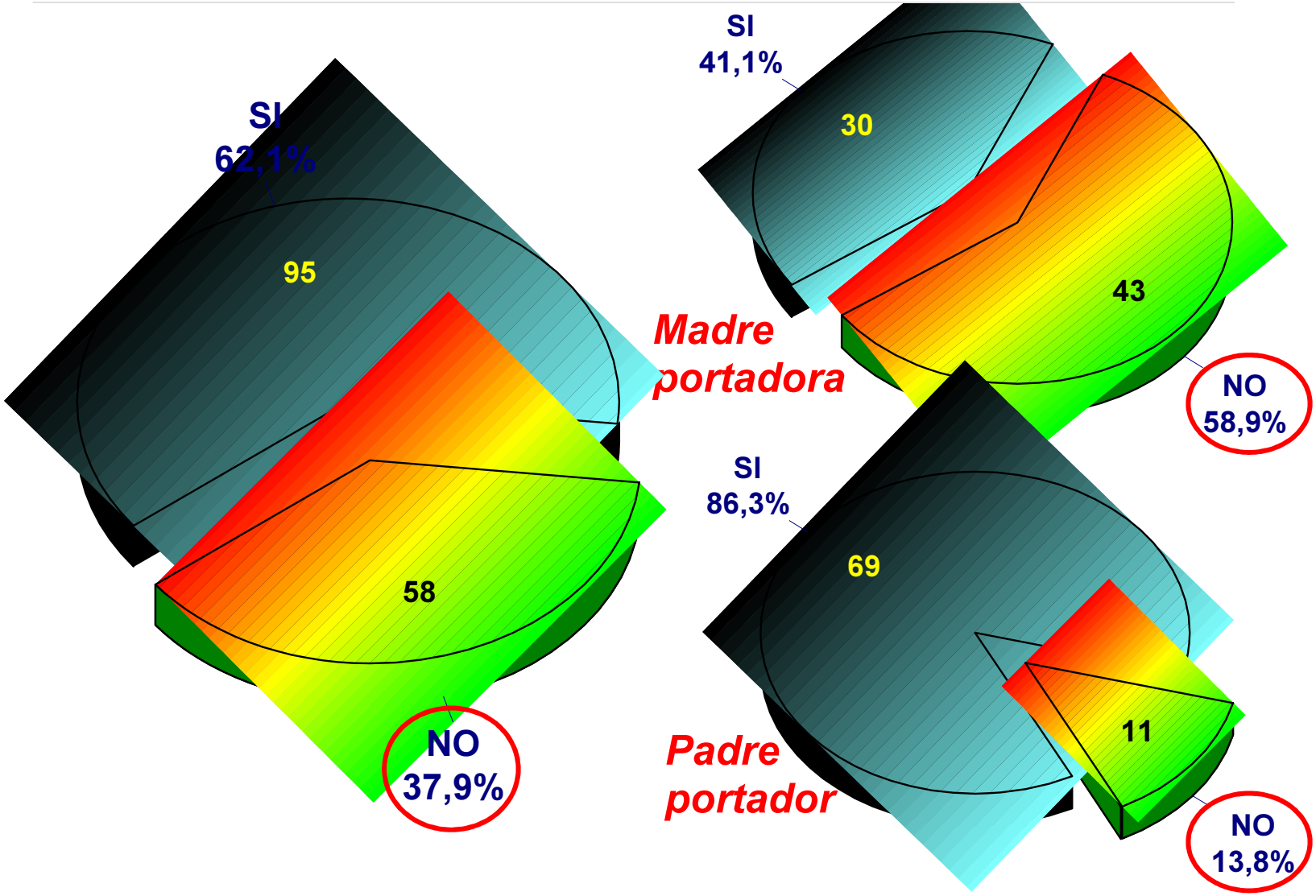
Motivo de consulta en pacientes con antecedente familiar conocido



A. Anemia AF: Antecedente familiar A+AF: Ambos

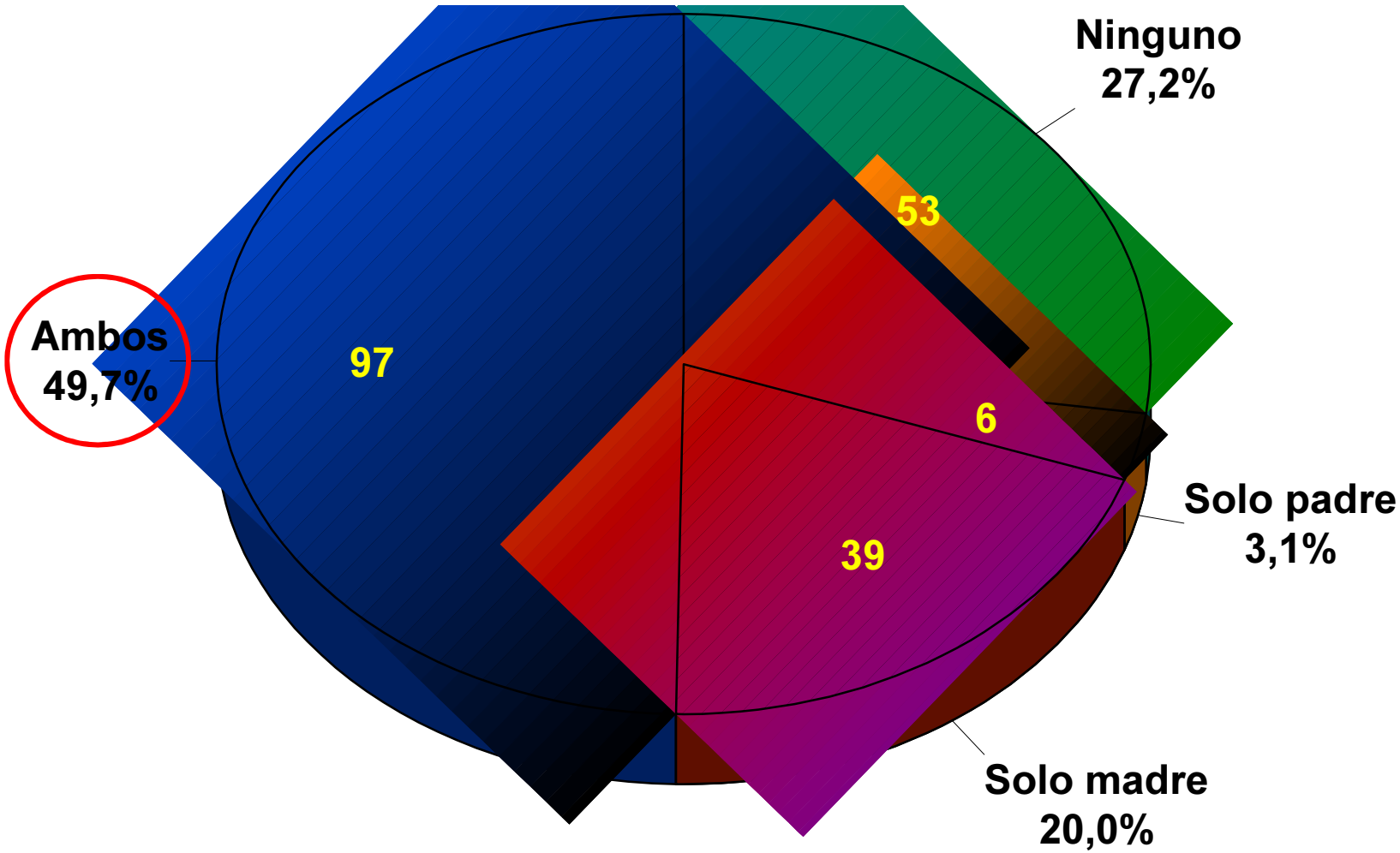
Análisis sobre 451 niños con Talasemia Minor

¿Se pudo completar el estudio de la pareja luego de realizado el diagnóstico en el paciente?



Análisis sobre 451 niños con Talasemia Minor

Cantidad de padres que pudieron ser estudiados



Trastornos de la Hemoglobina

¡¡¡ LO IMPORTANTE !!!!

- **Estudio del grupo familiar completo**
- **Estudio de la pareja**
- **Consejo genético**

PARA EVITAR QUE PASE ESTO:

Paciente JG

- Consulta a los 9 m por esplenomegalia detectada por su pediatra sobre el final de un cuadro febril de 48 hs de evolución

- RNT sin antecedentes patológicos

- Antecedentes familiares
  - ✓ Padre con talasemia minor
  - ✓ La madre refiere anemia muy leve en forma habitual, nunca estudiada

- Examen físico: palidez severa, bazo a 6 cm del RC

Paciente JG

- Hemograma
  - Paciente
    - ✓ Hb 6,3 g/dL, Hto 18%, VCM 63,5 fL, reticulocitos 3,8%
    - ✓ Hipocromía +++, micro +++, macro+, ovalo ++, elipto + dacrio ++, diano +, policromatofilia ++, PB +++
  - Padre
    - ✓ Hb 11,4 g/dL, Hto 34%, VCM 55 fL
    - ✓ Hipocromía ++, micro +++, dacrio +, policromatofilia ++
  - Madre
    - ✓ Hb 11,5 g/dL, Hto 35%, VCM 61 fL
    - ✓ Hipocromía ++, micro ++, macro +, policromatofilia +, PB ++

- Estudio de Hb
  - Padre: HbA 93,1%, HbA2 6,3%, Hb F 0,6%
  - Madre: HbA 95,3%, HbA2 4,7%, Hb F 1%
  - Paciente: HbA 2%, HbA2 2,7%, HbF 95,3%

DIAGNOSTICO: TALASEMIA MAYOR

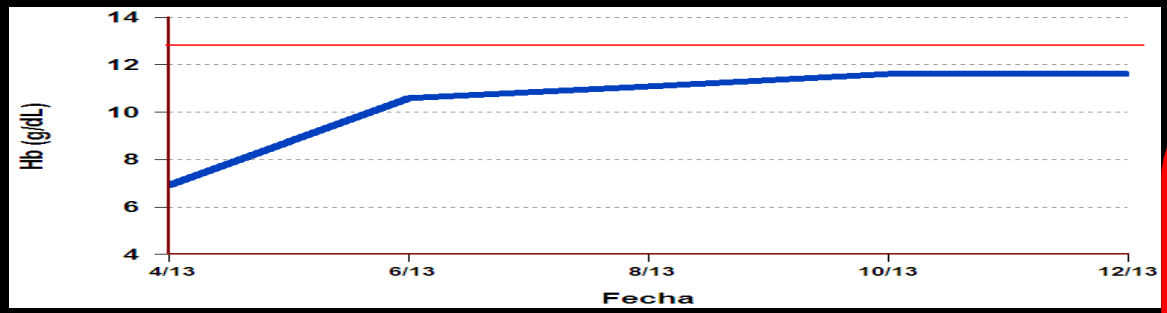
Causas de fallo terapéutico

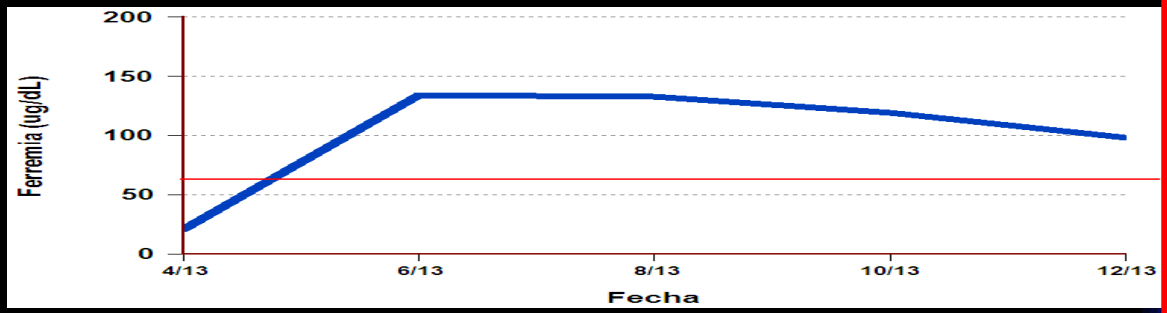
- ✓ Incumplimiento del tratamiento
- ✓ Prescripción inadecuada
- ✓ Falta de resolución de la causa
- ✓ Error diagnostico
- ✓ **Coexistencia con otra patología hematológica**
- ✓ Enfermedad coexistente

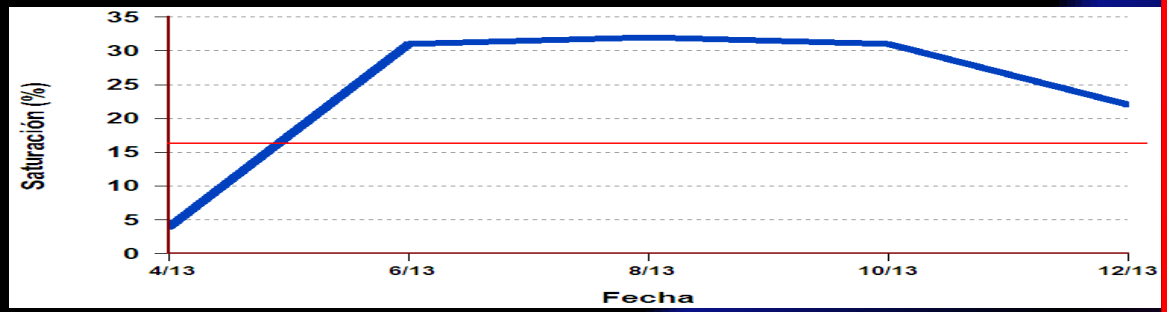
Paciente VDM

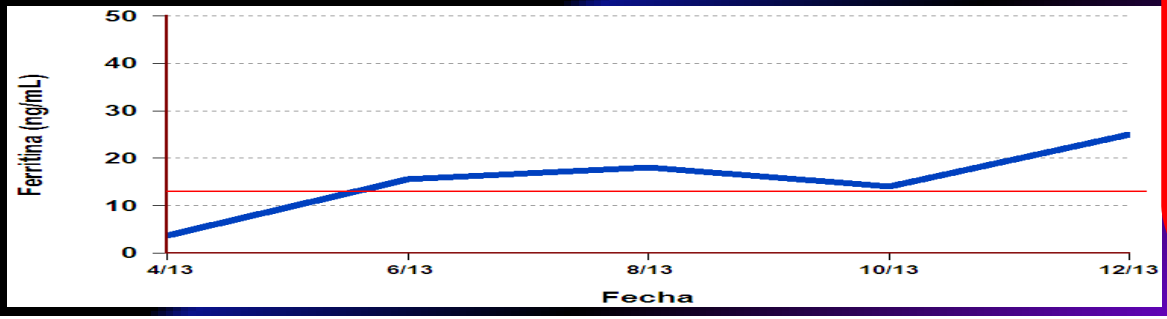
- Niña que consulta a los 14 años por presentar anemia en un hemograma realizado por astenia y decaimiento
- RNTPAEG, sin antecedentes de importancia. Alimentación adecuada. Refiere menstruaciones prolongadas y abundantes
- Antecedente familiar: madre con anemia habitual, leve, no estudiada
- El examen inicial revela:
  - Hb 6,9 g/dL, Hto 25%, VCM 54 fL
  - Ferremia 21 ug/dL, % saturación 4%, ferritina 3,7 ng/mL
- Comienza sulfato ferroso (3mg/kg/día)

Hierro









Octubre 2013

MADRE

Hb 10,5 g/dL
VCM 65 fL
Ferremia 91 µg/dL
Saturación 24%
Ferritina 80 ng/mL
HbA_2 4,7%
HbF <2%

PADRE

Hb 15,6 g/dL
VCM 94 fL
Ferremia 95 µg/dL
Saturación 26%
Ferritina 299 ng/mL
HbA_2 2,9%
HbF <2%

Diciembre 2013

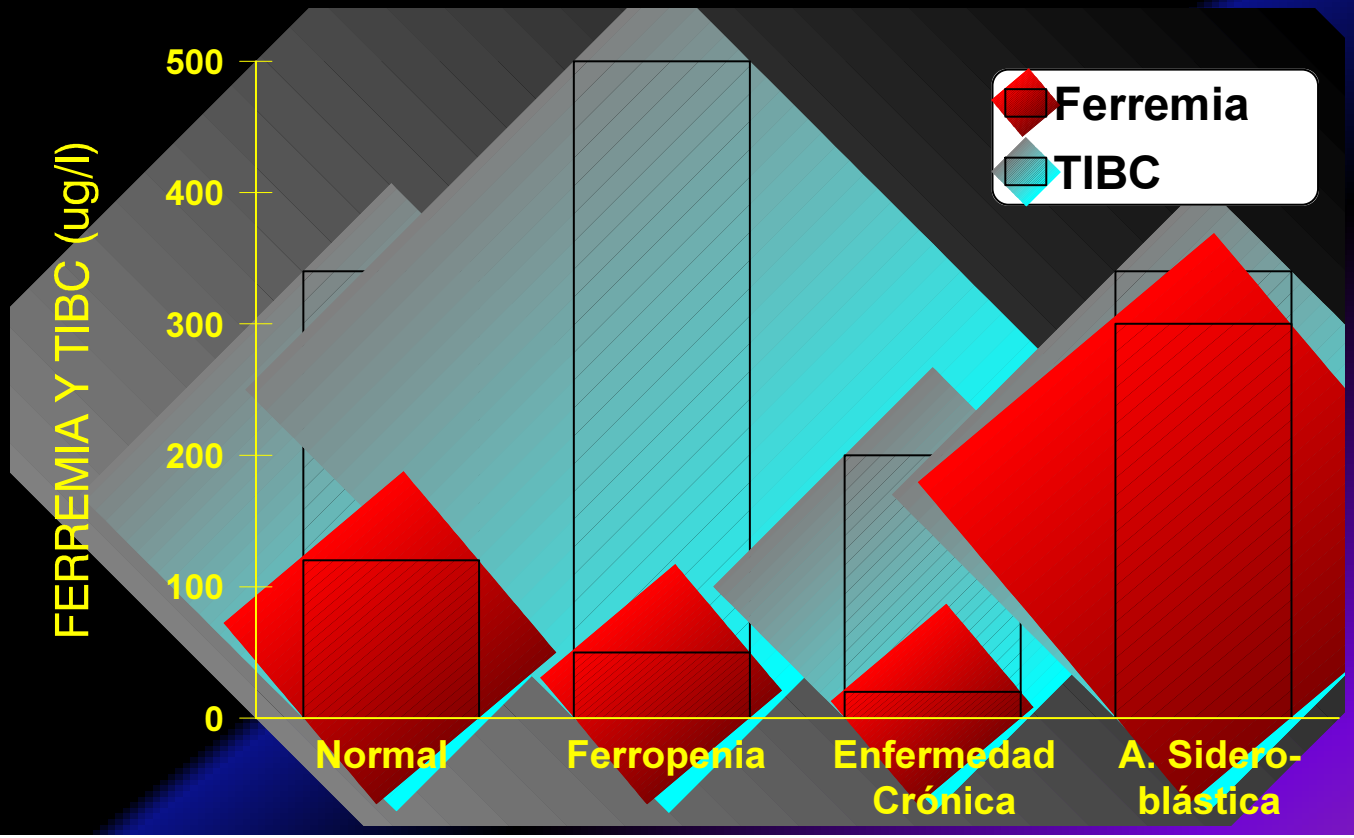
PACIENTE

HbA_2 4,2%
HbF <2%

Causas de fallo terapéutico

- ✓ Incumplimiento del tratamiento
- ✓ Prescripción inadecuada
- ✓ Falta de resolución de la causa
- ✓ Error diagnostico
- ✓ Coexistencia con otra patología hematológica
- ✓ **Enfermedad coexistente**

- La anemia de la inflamación suele acompañar a enfermedades crónicas (colagenopatías, tumores, infecciones, etc.), pudiendo ser el síntoma único y/o inicial de estas patologías
- Es una anemia hipocrómica microcítica indistinguible de la ferropénica por estudios habituales
- La determinación de ferremia, capacidad total de saturación y % de saturación puede servir para diferenciar entre ambas



Diagnóstico diferencial de anemia microcítica hipocrómica

PRUEBA	Anemia ferropénica	Anemia de la inflamación	Beta talasemia heterocigota	Alfa talasemia	IRIDA
Ferremia	D	N/D	N	N	D
CTSH	A	N/D	N	N	N/A
% Saturación	D	N/D	N	N	D
Ferritina	D	A	N	N	N
RSTf	A	N	A	A	N/A
PLE	A	N	N	N	N
Hemoglobina A_2	N/D	N	A	N/D	N
Hemoglobina F	N	N	N/A	N	N
Hemosiderina	D	N/A	N	N	D

Nuestro grupo de trabajo….

- *Hospital del Niño de San Justo*
  - Hematología/Oncología:
    - Hugo Donato
    - María Cristina Rapetti
    - Ana Rosa Awdejczuk
    - Paola Gattari
    - Laura García
- *Consultorios de Hematología Infantil*
    - Hugo Donato
    - Gabriel Schvartzman
    - Renée Crisp
- *Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA)*
  - Cátedra de Análisis Biológicos:
    - Renée Crisp
    - Alcira Nesse
    - María Eugenia Chamorro
    - Daiana Vota
    - Daniela Vittori
- *Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas*
  - Hematología Clínica:
    - Renée Crisp
  - Citometría de flujo:
    - Daniel Gammela
    - Liliana Solari
  - Onco-Hematología Infantil
    - Eliana García
    - Cecilia Ricchieri
    - Armando Picón
  - Medicina Transfusional:
    - Sergio Caldarola
    - Gabriela Miguez

Bibliografía recomendada

- Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE. (eds) Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009 p. 521.
- Bain BJ, Wild BJ, Stephens A, Phelan LA. Variant Haemoglobins. Wiley-Blackwell, Oxford, 2010.
- Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. Current Opin Pediatr 2011; 23:14.
- Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2009; 107:353.
- de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. WHO Press, Ginebra, Suiza, 2008.
- Donato H, Rapetti MC, Crisp R, Buys MC. Anemia ferropénica y trastornos hereditarios del metabolismo del hierro. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds), Anemias en Pediatria. Journal Ediciones, Buenos Aires, 2013, p. 35.
- Old J, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders. Thalassaemia International Federation, Chipre, 2013.
- Winter S, Halsey C. Should children presenting with iron deficiency anaemia be screened for coeliac disease? Arch Dis Child 2014; 99:180.

Muchas gracias por su atención

Arch Argent Pediatr 2007; 105(6):491-497 / 491

Artículo original

Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado

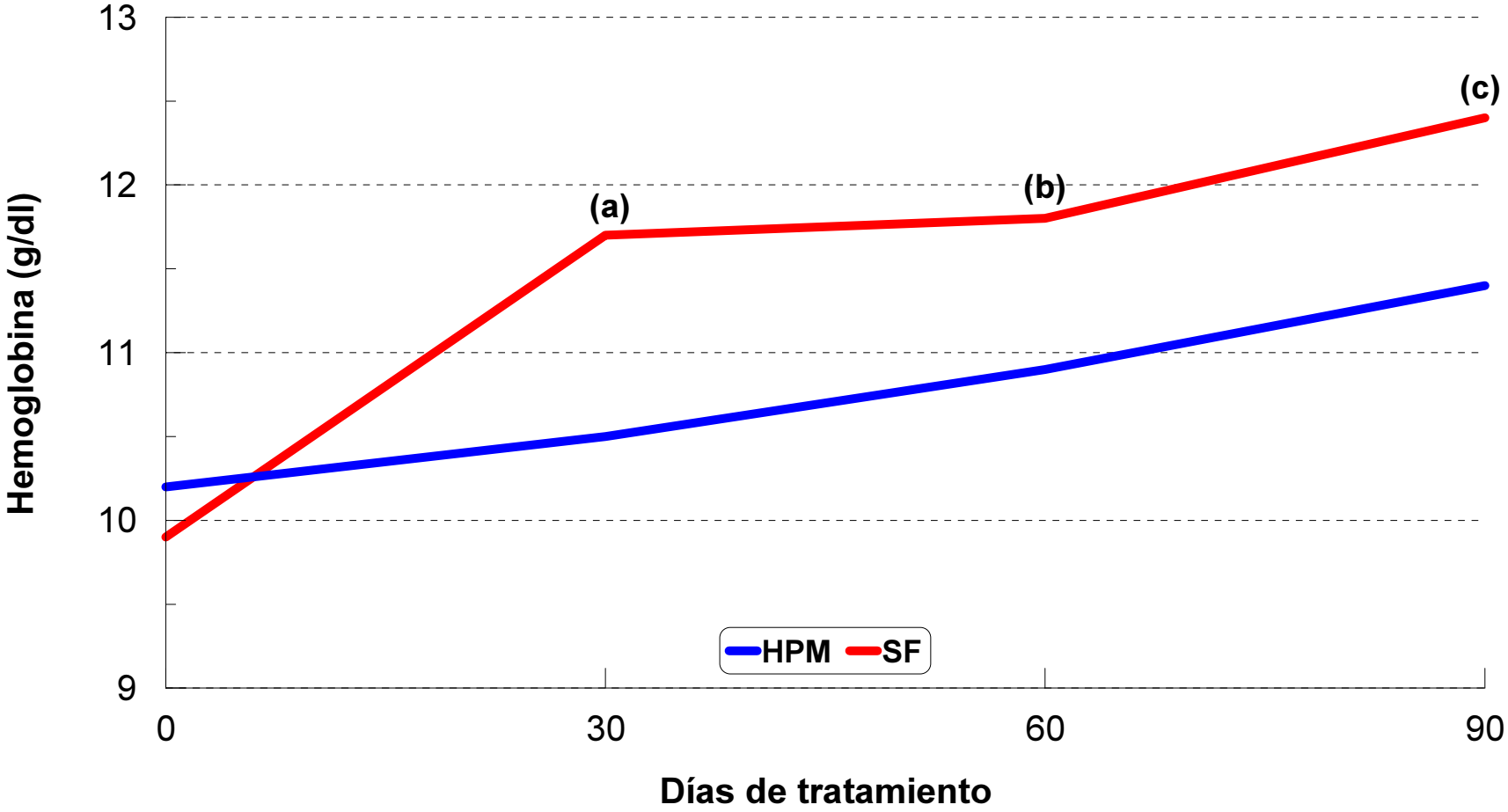
Iron polymaltose versus ferrous sulfate for the treatment of iron deficiency anemia: A prospective randomized study

Dres. Hugo Donato, María C. Rapetti*, Lorena Morán* y Marcela Cavo**

- ✓ **Población estudiada (n)*:**
  - **HPM: 23**
  - **SF: 36**
- ✓ **Estratificación por grupos etarios: 6-12, 13-24 y 25-48 meses**
- ✓ **Dosis: 5 mg/kg/día**
- ✓ **Variables evaluadas: hemoglobina, hematocrito, ferremia, capacidad total de saturación, % de saturación, ferritina, efectos adversos, adherencia al tratamiento**
- ✓ **Controles a días: 0, 30, 60 y 90**

Estudio detenido luego de analizar resultados del 2° corte

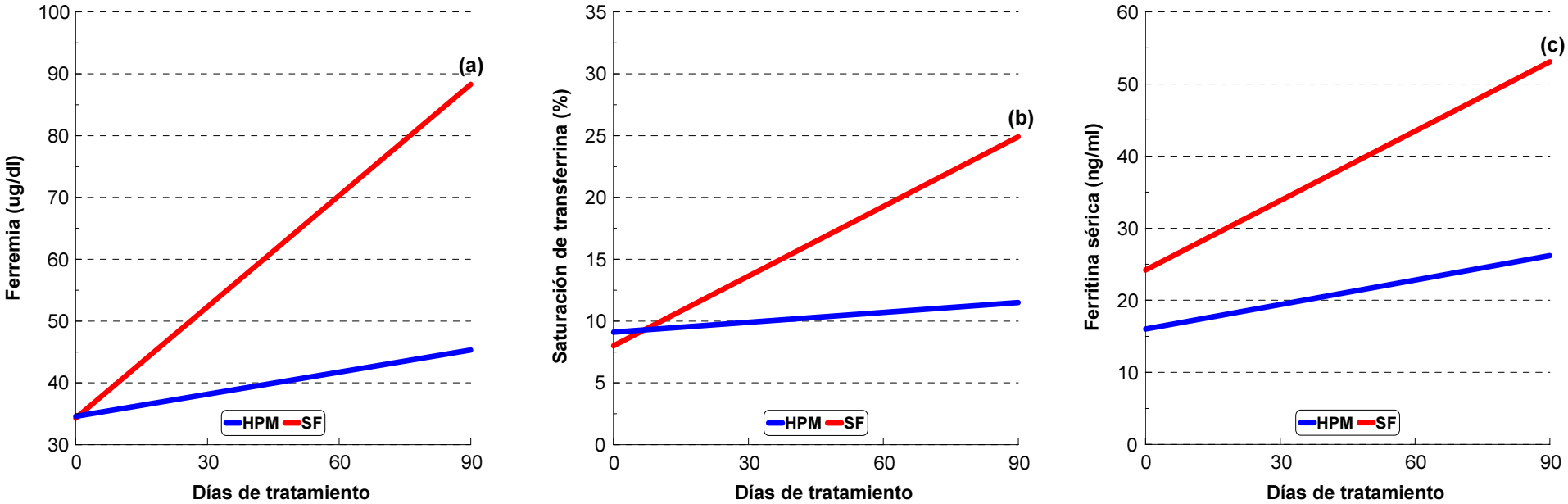
Figura 1. Valores promedio de hemoglobina durante el periodo de estudio



	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
HPM	**10,1 ± 0,9**	**10,5 ± 0,7**	**10,9 ± 0,8**	**11,4 ± 0,7**
SF	**9,9 ± 1,5**	**11,7 ± 1,2**	**11,8 ± 1,0**	**12,4 ± 1,0**

Los niveles de hemoglobina fueron significativamente mayores en el grupo SF que en el HPM durante todo el tratamiento: [(a)]$p = 0{,}004$; [(b)]$p = 0{,}050$; [(c)]$p = 0{,}007$

Figura 3. Valores promedio de ferremia, saturación de transferrina y ferritina durante el periodo de estudio



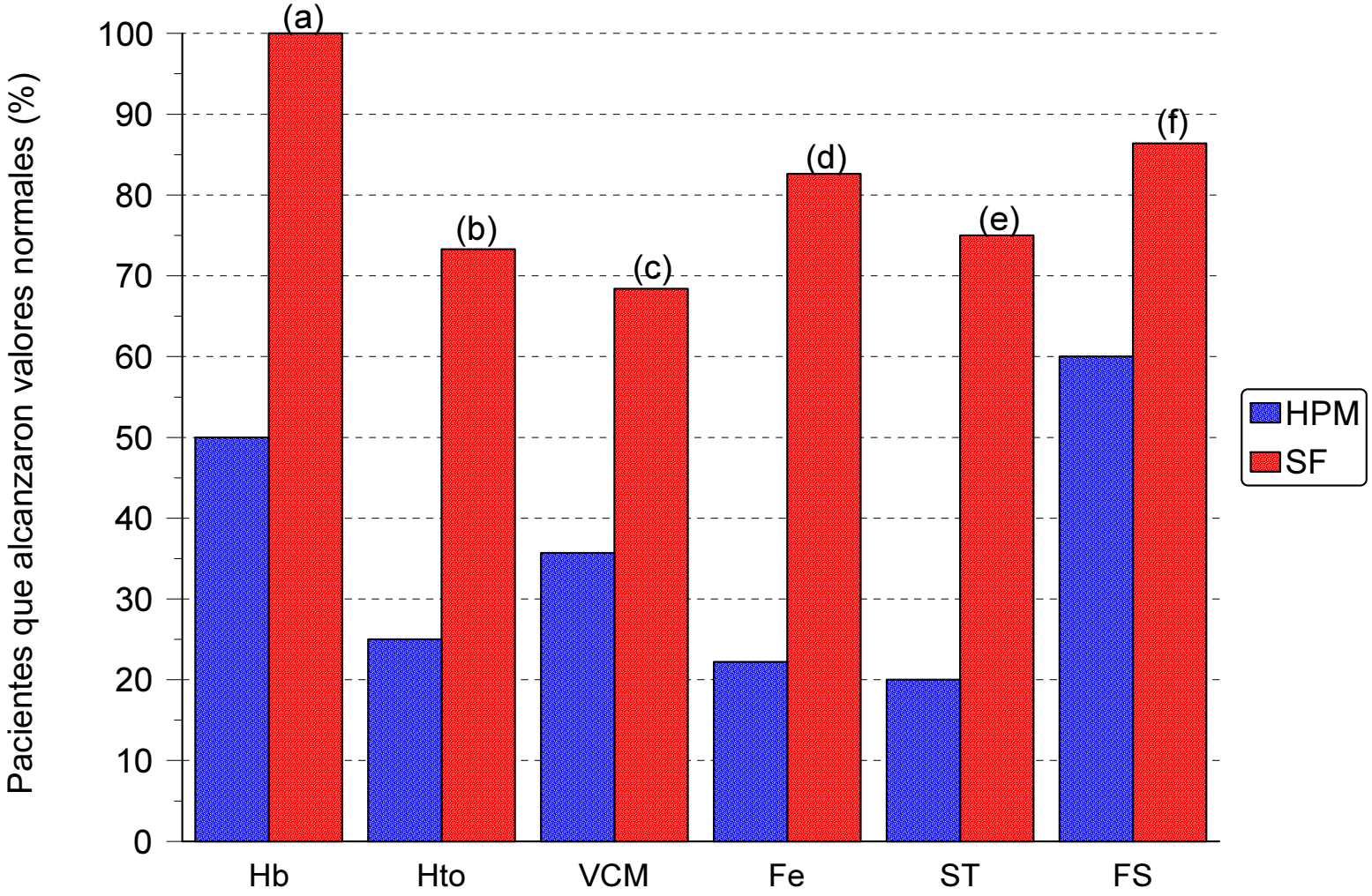
	Día 0	Día 90
HPM	**34,6 ± 11,8**	**45,3 ± 17,5**
SF	**34,3 ± 11,0**	**88,3 ± 37,7**

	Día 0	Día 90
HPM	**9,1 ± 2,9**	**11,5 ± 4,2**
SF	**8,0 ± 3,4**	**24,9 ± 11,8**

	Día 0	Día 90
HPM	**15,9 ± 16,4**	**26,2 ± 22,7**
SF	**24,2 ± 27,2**	**53,1 ± 36,5**

Los niveles de las tres determinaciones fueron significativamente mayores en el grupo SF que en el HPM al día 90: [(a)]$p= 0,002$; [(b)]$p= 0,004$; [(c)]$p= 0,031$

Figura 4. Comparación del porcentaje de pacientes que alcanzaron valores normales en ambos grupos.



Hb: Hemoglobina *Hto: Hematocrito* *VCM: Volumen corpuscular medio*
Fe: Ferremia *ST: Saturación de transferrina* *FS: Ferritina sérica*

La diferencia entre ambos grupos fue significativa para Hb, Hto, VCM, Fe y ST:
[a]*p= 0,000*; [b]*p= 0,004*; [c]*p= 0,050*; [d]*p= 0,002*; [e]*p= 0,006*; [f]*p= 0,165*

CONCLUSION

Ambos preparados produjeron incrementos de las variables evaluadas, pero el SF sigue siendo de elección debido a que:

- **Produce incrementos más precoces y de mayor intensidad que el HPM para todos los parámetros estudiados**
- **Permite la normalización de valores en mayor cantidad de pacientes**
- **Presenta similar tolerabilidad digestiva y grado de adherencia al tratamiento que el HPM**

El uso de HPM debe quedar limitado a aquellos casos en los cuales no se pueda administrar SF por distintas razones

Profilaxis

La prevención comprende cuatro aspectos:

a) **Suplementación con hierro medicinal**

b) **Introducción de alimentos con alta biodisponibilidad de hierro**

c) **Ingesta de alimentos fortificados con hierro**

d) **Incremento del hierro de depósito al nacimiento**

La prevención comprende cuatro aspectos:

a) **Suplementación con hierro medicinal**

b) **Introducción de alimentos con alta biodisponibilidad de hierro**

c) **Ingesta de alimentos fortificados con hierro**

d) **Incremento del hierro de depósito al nacimiento**

SUPLEMENTACION CON HIERRO MEDICINAL: INDICACIONES

- √ Pretérminos
- √ Gemelares
- √ Niños de término alimentados a leche de vaca
- √ Niños de término alimentados a pecho (si no comienzan alimentos sólidos ricos en Fe antes de los 6 meses de edad)
- √ Pacientes con patologías que impliquen pérdida crónica de sangre
- √ Pacientes con patologías digestivas que dificulten la absorción del hierro

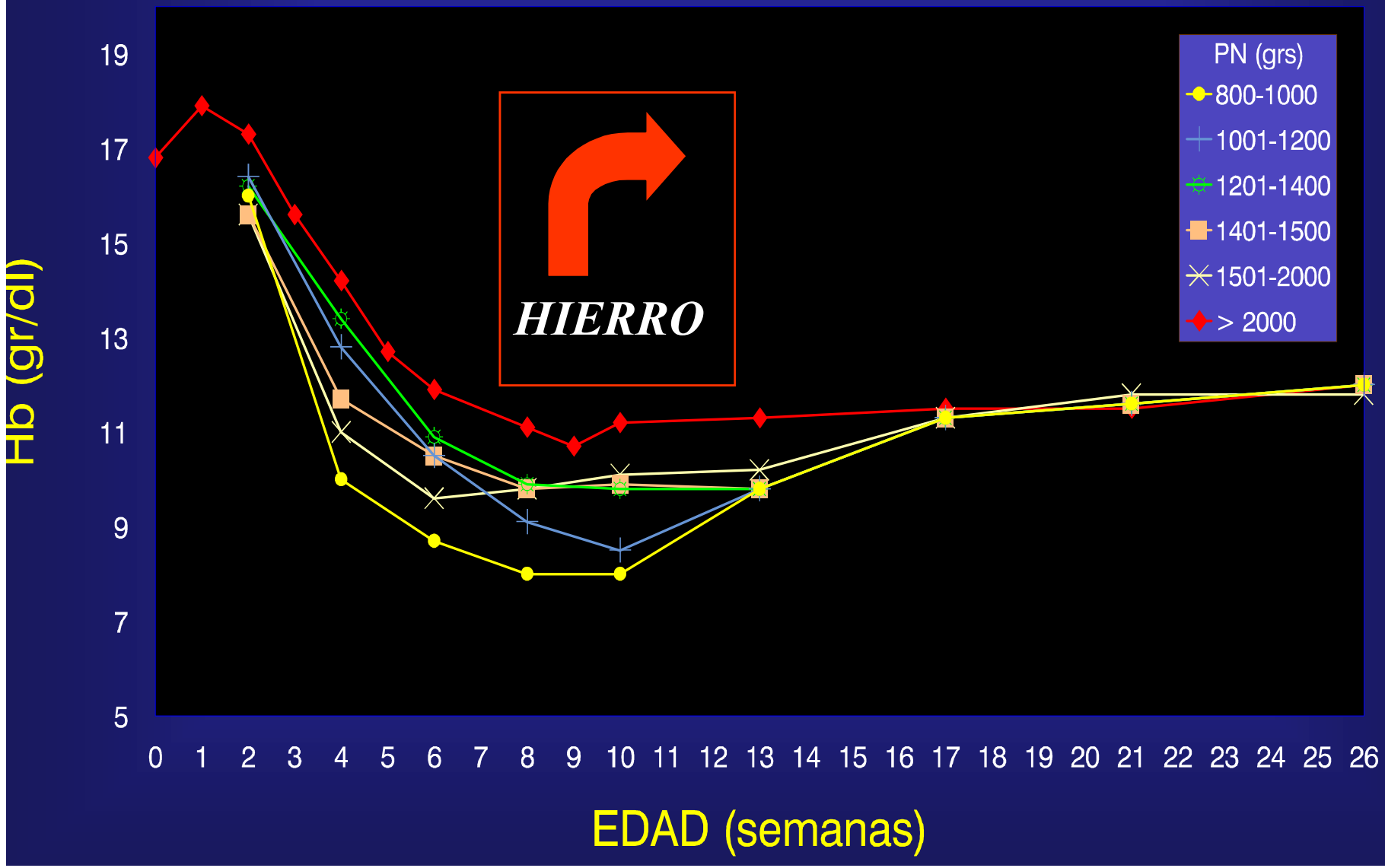
SUPLEMENTACION CON HIERRO MEDICINAL: DOSIS

- *RN de término (> 2500 gr):* 1 mg/kg/día, comenzando antes del 4º mes.
- *RN pretérmino (1501-2500 gr):* 2 mg/kg/día, comenzando antes del 2º mes.
- *RN pretérmino de muy bajo peso (750-1500 gr):* 3 a 4 mg/kg/día, comenzando antes del 1º mes.
- *RN pretérmino de peso extremadamente bajo (<750 gr):* 5 a 6 mg/kg/día, comenzando antes del 1º mes.

Todos deben recibirlo hasta los 18 meses

VALORES NORMALES DE HEMOGLOBINA

Según Peso al nacimiento



La prevención comprende cuatro aspectos:

a) Suplementación con hierro medicinal

b) Introducción de alimentos con alta biodisponibilidad de hierro

c) Ingesta de alimentos fortificados con hierro

d) Incremento del hierro de depósito al nacimiento

Introducción de alimentos con alta biodisponibilidad de hierro

La introducción de alimentos sólidos a partir de los 6 meses debe contemplar el consumo de alimentos con hierro de alta biodisponibilidad

La prevención comprende cuatro aspectos:

a) Suplementación con hierro medicinal

b) Introducción de alimentos con alta biodisponibilidad de hierro

c) Ingesta de alimentos fortificados con hierro

d) Incremento del hierro de depósito al nacimiento

FORTIFICACION DE ALIMENTOS CON HIERRO: VEHICULOS POTENCIALES

- Leche (en polvo o fluída)
- Cereales
- Pan/Galletitas

La fortificación de otros alimentos (cereales, harinas, legumbres) es sencilla y efectiva si los mismos constituyen una porción constante de la dieta.

Su utilidad en poblaciones de bajo nivel socioeconómico no ha sido claramente establecida. La absorción del hierro contenido en los mismos es baja debido a que el resto de la dieta es pobre en carne o alimentos ricos en sustancias facilitadoras de la absorción

Se debe tener en cuenta que la ingesta indiscriminada de alimentos fortificados por niños no carenciados de hierro conlleva el riesgo potencial de desencadenar enfermedad por sobrecarga de hierro (Hemocromatosis)

La prevención comprende cuatro aspectos:

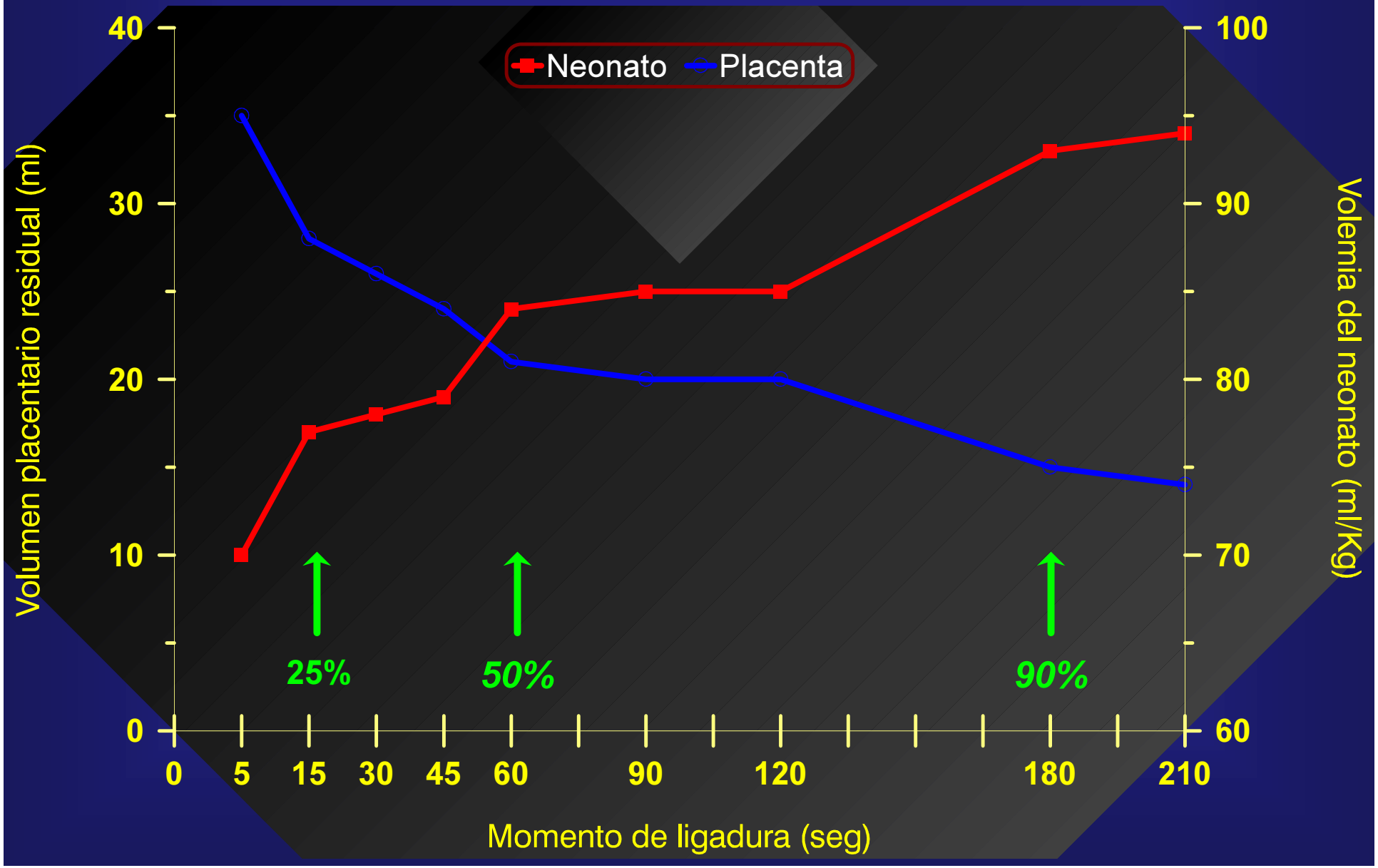
a) Suplementación con hierro medicinal

b) Introducción de alimentos con alta biodisponibilidad de hierro

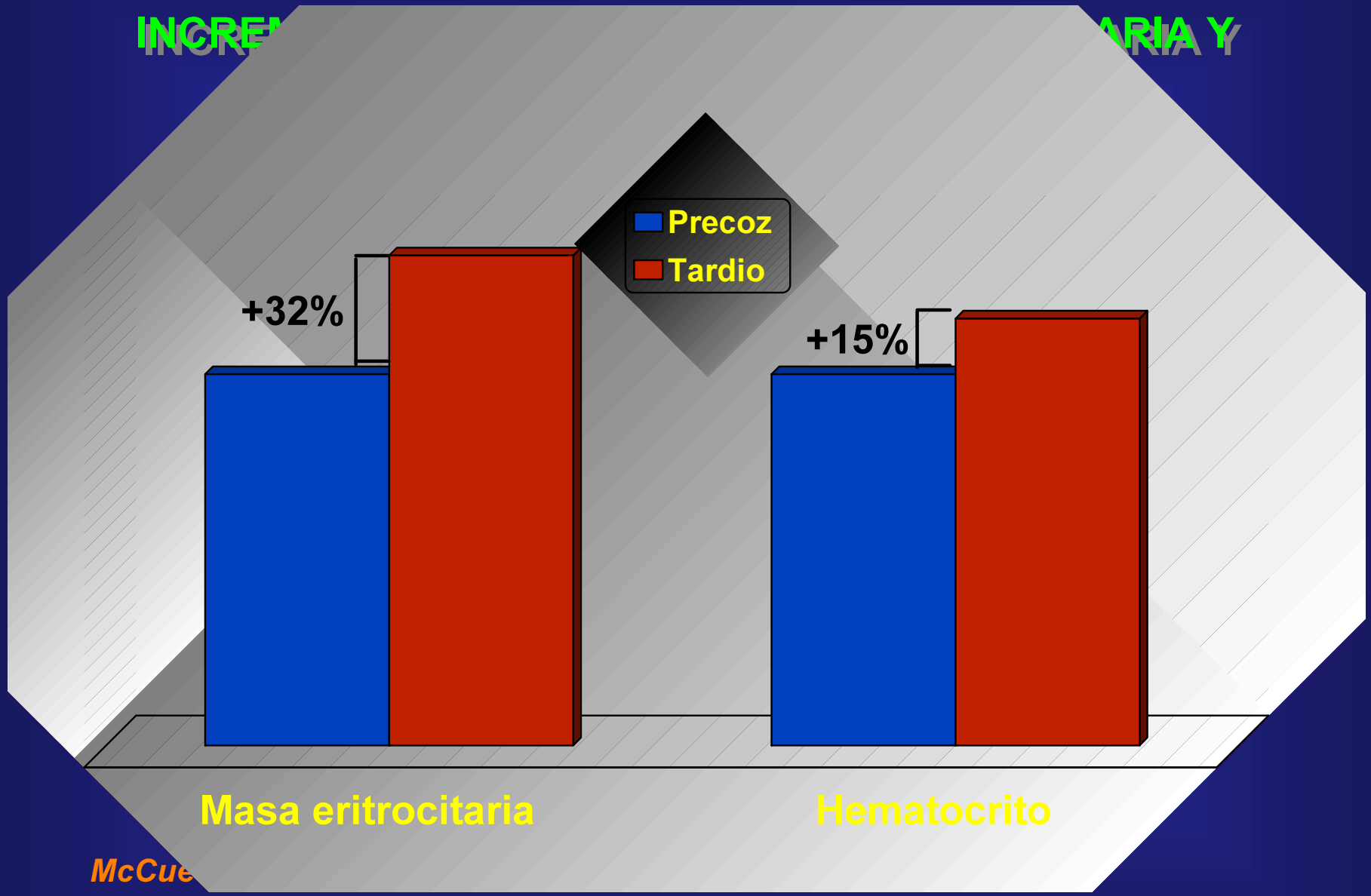
c) Ingesta de alimentos fortificados con hierro

d) Incremento del hierro de depósito al nacimiento

Incremento del hierro de depósito al nacimiento



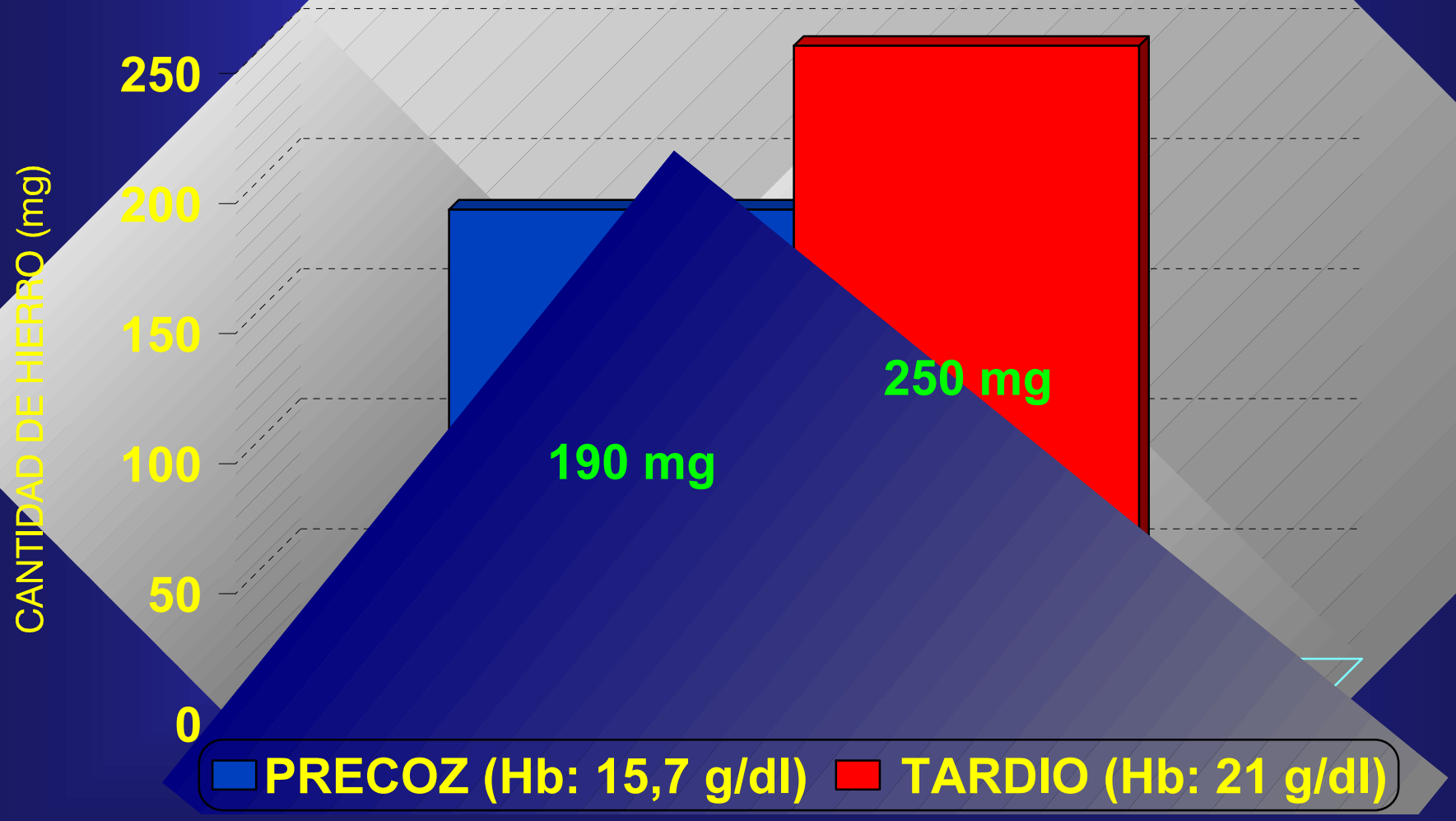
INCRE ARIA Y



McCue

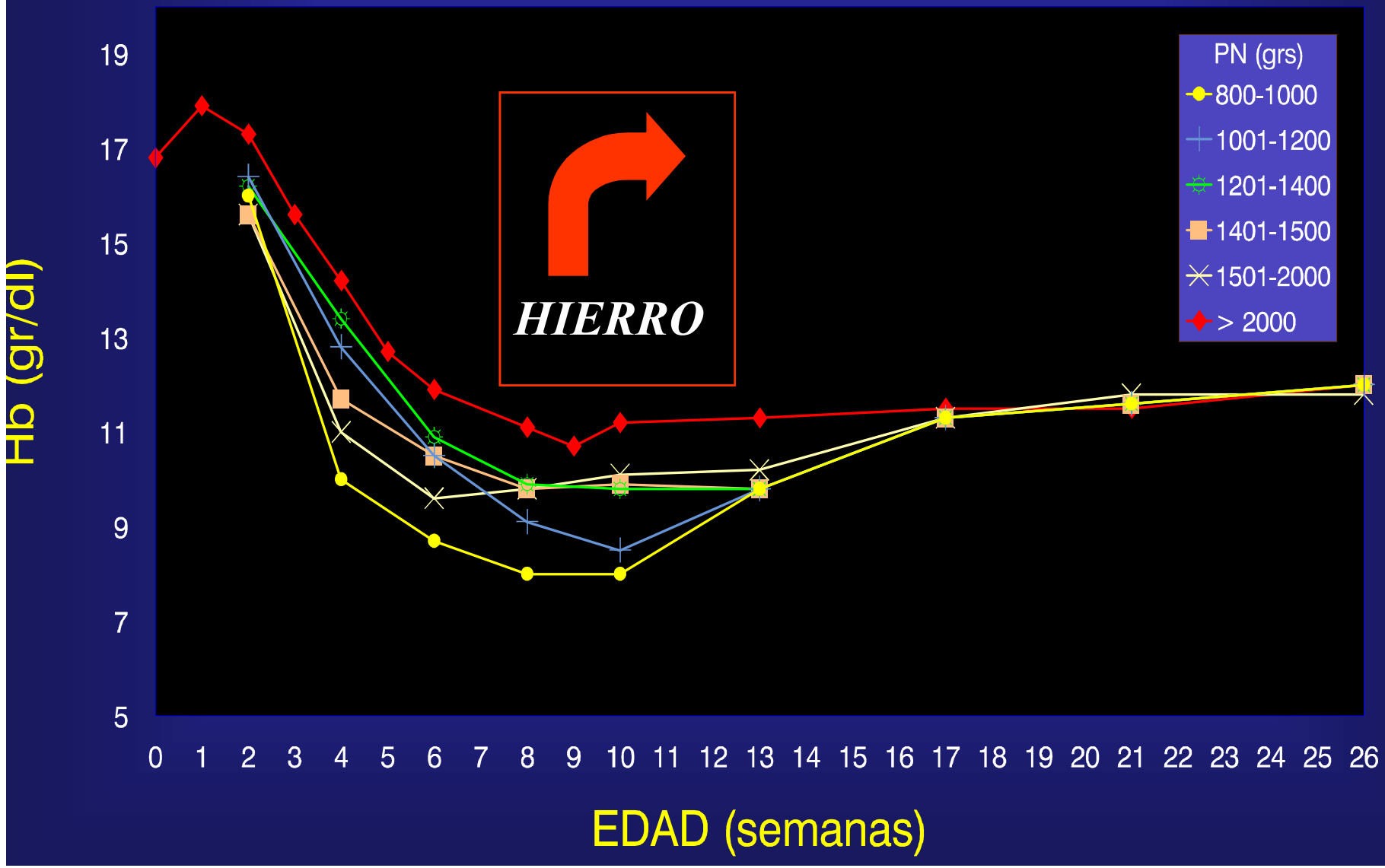
INFLUENCIA DEL MOMENTO DEL CLAMPEO SOBRE LA CANTIDAD DE HIERRO HEMOGLOBINICO

Según valores a las 2 hs de vida



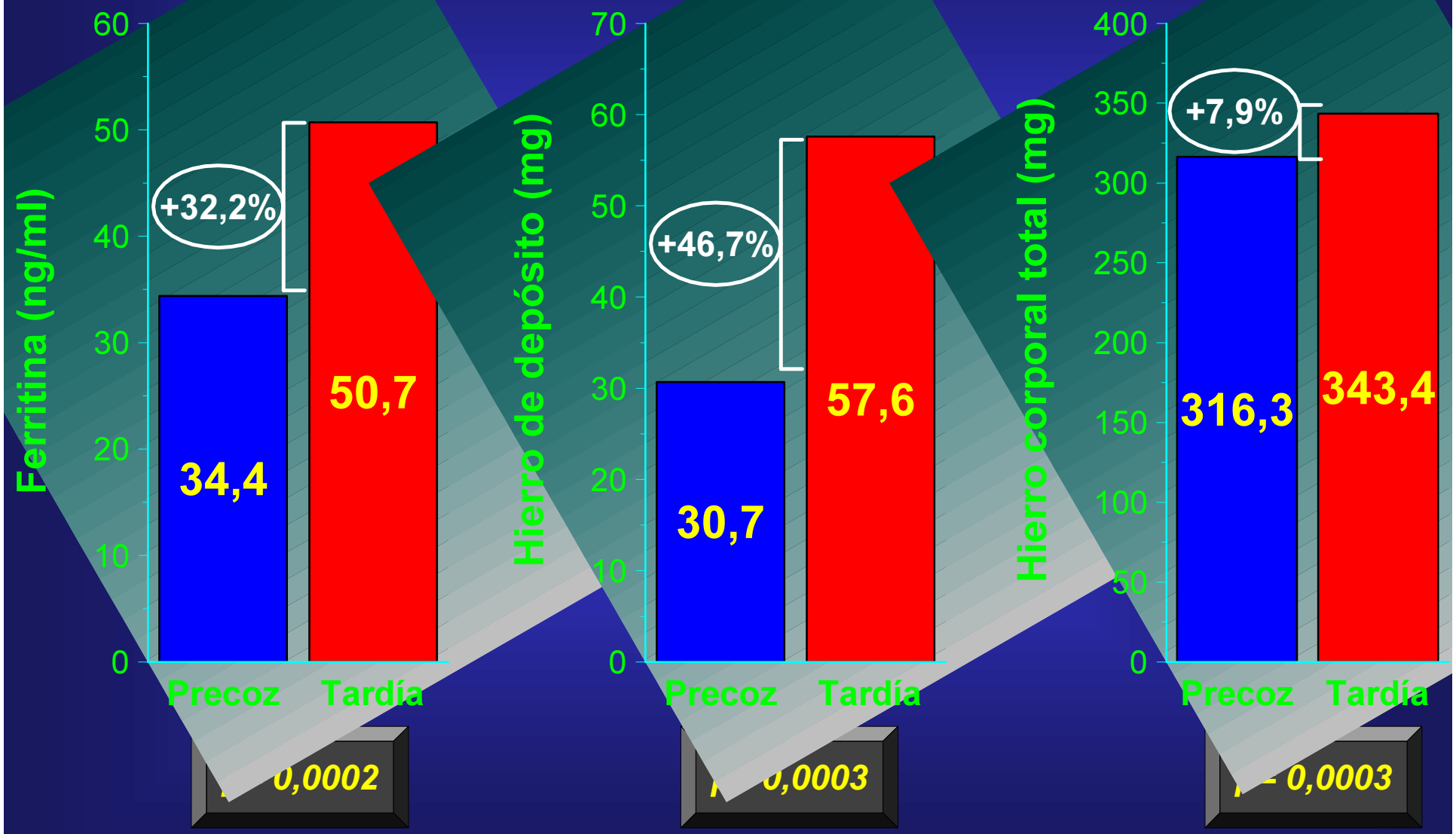
VALORES NORMALES DE HEMOGLOBINA

Según Peso al nacimiento



Efecto del momento de ligadura del cordón sobre los depósitos de hierro a los 6 meses de vida en 358 neonatos

(Chaparro CM et al, Lancet 2006; 367: 1997)



Ligadura tardía: a los 2 minutos

Efecto del momento de ligadura del cordón sobre la ferritina a los 6 meses de vida en 252 neonatos

(Ceriani Cernadas J et al, Arch Argent Pediatr 2010; 108: 201

	Ligadura precoz (15 seg)	Ligadura tardía (1 min)	Ligadura tardía (3 min)
n	*86*	*83*	*83*
Ferritina (ug/L) (Media ± DE)	20,9 ± 26,3	25,5 ± 26,0	33,2 ± 36,8
Hemoglobina (g/dL) (Media ± DE)	10,6 ± 1,1	10,8 ± 0,9	10,8 ± 1,0
VCM (fl) (Media ± DE)	74,8 ± 4,6	75,8 ± 4,6	75,0 ± 4,3
Niños con Ferritina <9 ug/L	13 (15,1%)	10 (12,1%)	6 (7,2%)
Niños con Hemoglobina <10,5 g/dL	37 (43,0%)	27 (32,1%)	29 (34,9%)
Niños con anemia ferropénica	6 (7,0%)	3 (3,6%)	2 (2,4%)
Policitemia neonatal (Hto >65%)	4,4%	5,9%	14,1%

*Meta-análisis sobre efecto del tratamiento con hierro sobre el espasmo del sollozo**

- **Se analizaron 2 estudios con un total de 87 niños**
- **Resultados**
  - ✓ **El tratamiento con hierro redujo significativamente la frecuencia de los ataques**

    (OR 76,48; 95% CI 15.65 – 373,72; p <00001)
  - ✓ **El tratamiento con hierro fue significativamente efectivo para obtener resolución completa del cuadro**

    (OR 53.43; 95% CI 6.57 – 434.57; p <00002)

Zehetner AA y col, Cochrane Review, 2010

Asociación entre anemia ferropénica y ACVI*

		ACVI	CONTROLES	*p*
n		*15*	*143*	
Hb	Media	8,8	11,6	*< 0,01*
(g/dL)	Mediana	9,2	12	
VCM	Media	65	76	*< 0,01*
(fl)	Mediana	57	77	
Rto.plaquetario	Media	458	358	*<0,05*
(x 10^9/L)	Mediana	415	351	
Trombocitosis (% de casos)		47	16	

✓ *Los niños que desarrollan ACVI tienen probabilidad 10 veces mayor de tener anemia ferropénica*

✓ *Factor de mayor riesgo para trombosis de seno venoso que para trombosis arterial?*

** Maguire JL y col, Pediatrics, 2007*

Walters T et al. Tolerance and acceptability in infants of iron polymaltose complex. Ars Medicine 2005; 9:428.

- **Estudio dirigido a evaluar grado de aceptación de HPM y SF**
- **Los resultados mostraron**
  - **Mejor aceptación al HPM**
  - **Similar frecuencia de efectos adversos digestivos**
- **Observaciones:**
  - **¿Con que justificación se administró hierro a dosis terapéuticas elevadas (5 mg/kg/día) a niños sanos no anémicos? La dosis profiláctica universalmente aceptada es 1 mg/kg/día**
  - **No es la práctica habitual administrar esa dosis de hierro en una sola toma diaria, ya que su tolerabilidad es dosis-dependiente**
  - **No evalúa en su verdadera importancia el hecho de que las manifestaciones de intolerancia digestiva se presentaran con frecuencia igualmente baja en ambos grupos**

LECHE FLUIDA FORTIFICADA CON SULFATO FERROSO

CONTENIDO :

1,5 mg de Fe elemental/ 100 ml de leche

ABSORCION* :

10,2 ± 4,7 % (1,2 - 22,6)

***Gotelli et al, 1994**

VARIACIONES DE HEMATOCRITO Y FERREMIA

Durante la administración de leche

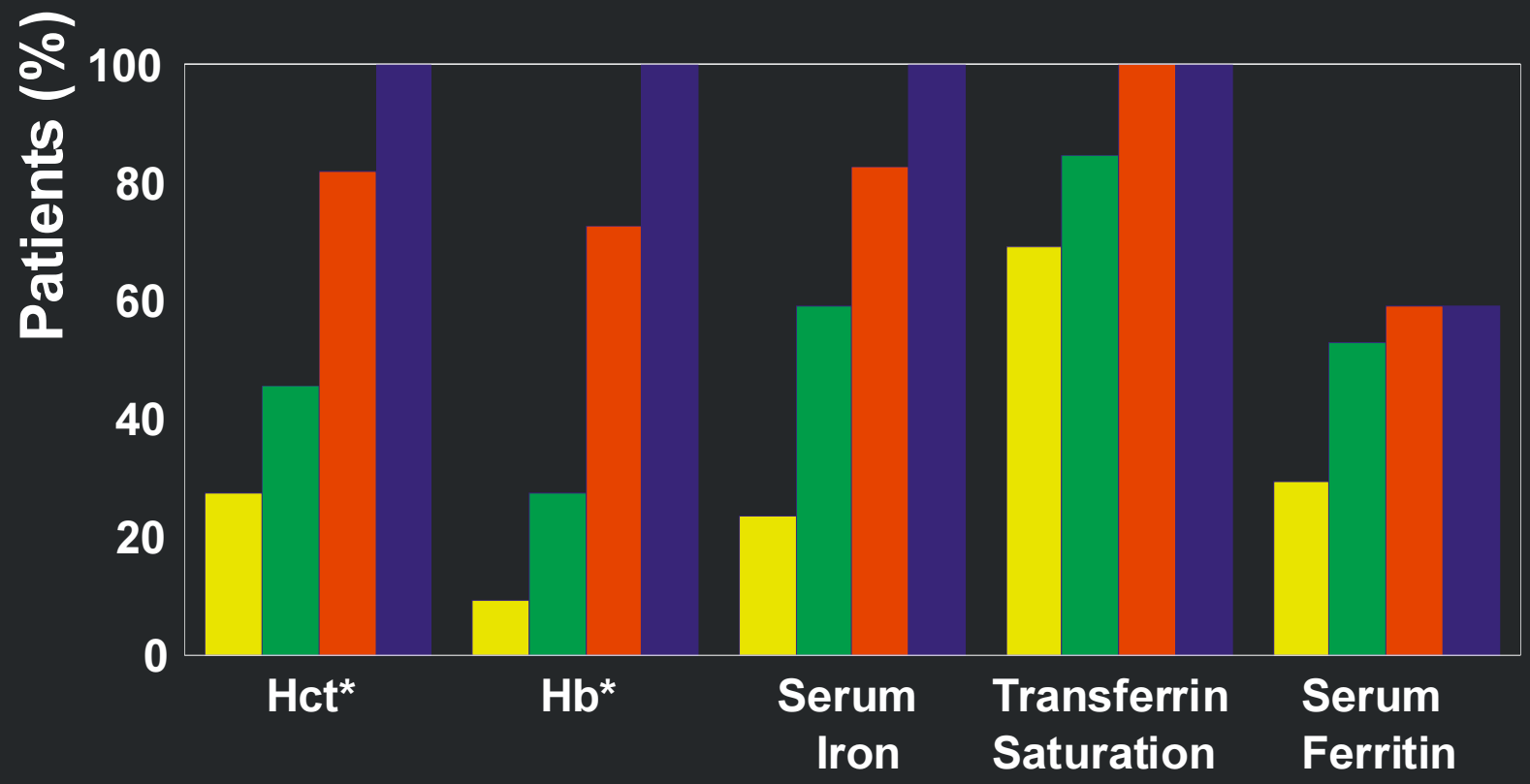
Pacientes anémicos

COMPARACION ENTRE NIÑOS TRATADOS CON LECHE Y CON HIERRO MEDICINAL·

	HIERRO* (n=52)	LECHE (n=10)	*p*
EDAD (meses)	20,1±8,0	23,0±9,2	0.22
HTO INICIAL (%)	32,5±1,9	33,0±1,9	0.5
DIFERENCIA HTO (I-F) (%)	6,1,±2,5	5,5±2,9	0.66
TIEMPO PARA HTO NORMAL (días)	38,3±15,0	51,1±23,5	0.09

* Control histórico

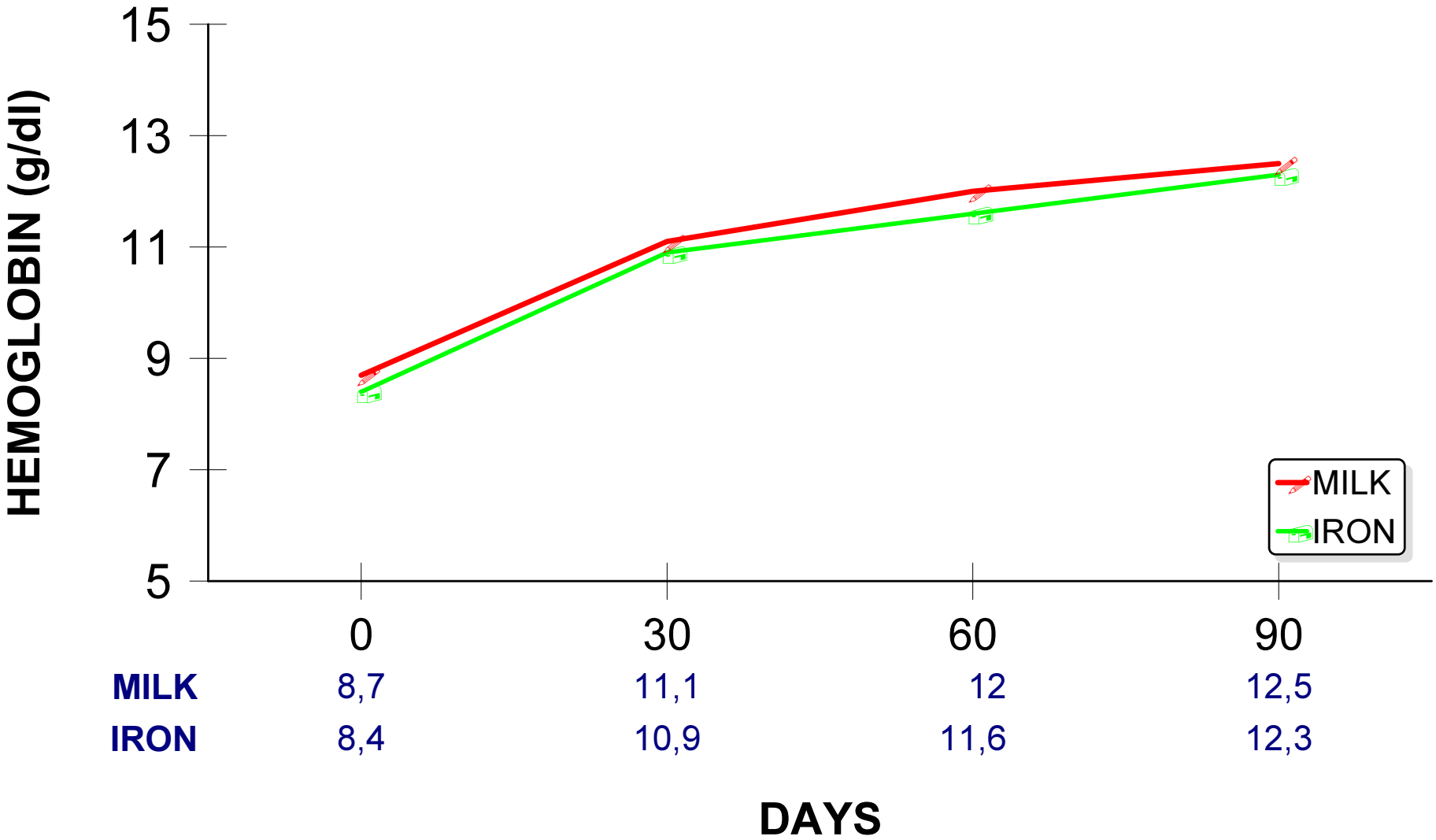
FIGURE 3. NUMBER OF CHILDREN REACHING NORMAL VALUES



	Hct*	Hb*	Serum Iron	Transferrin Saturation	Serum Ferritin
day 30	27.3	9.1	23.5	69.2	29.4
day 60	45.5	27.3	58.8	84.6	52.9
day 90	81.8	72.7	82.4	100	58.8
day 120	100	100	100	100	58.8

- ***GROUP A (n= 18)*:**
  - **FS (1 mg/Kg/day) and replacement of the customary whole cow's milk by IFFWCM(*)**
- ***GROUP B (n= 16)*:**
  - **FS (3 mg/Kg/day)**

Figure 1. Evolution of Hemoglobin



	0	30	60	90
MILK	8,7	11,1	12	12,5
IRON	8,4	10,9	11,6	12,3

Figure 5. Evolution of Erythocyte Protoporphyrin

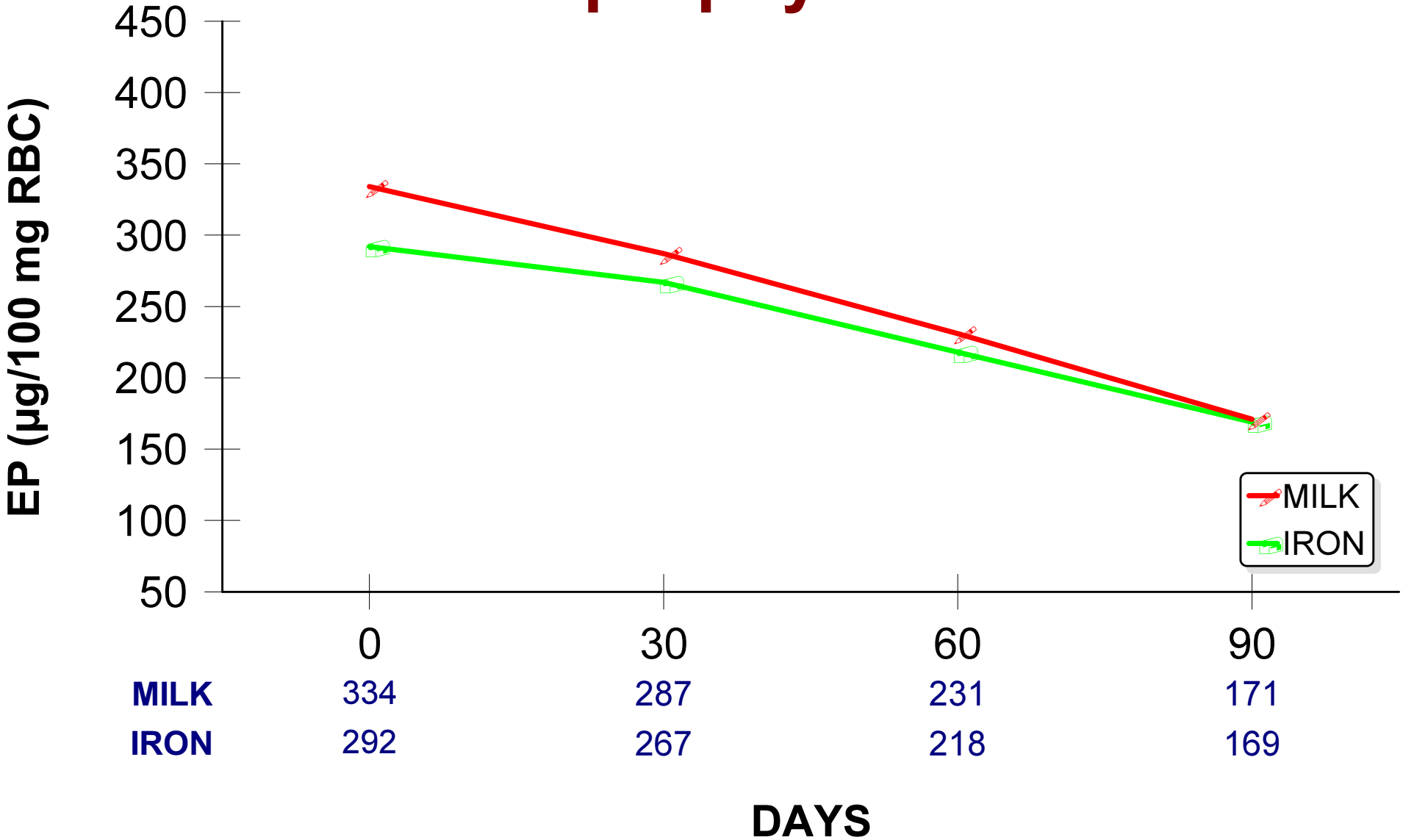


Figure 2. Evolution of Serum Iron

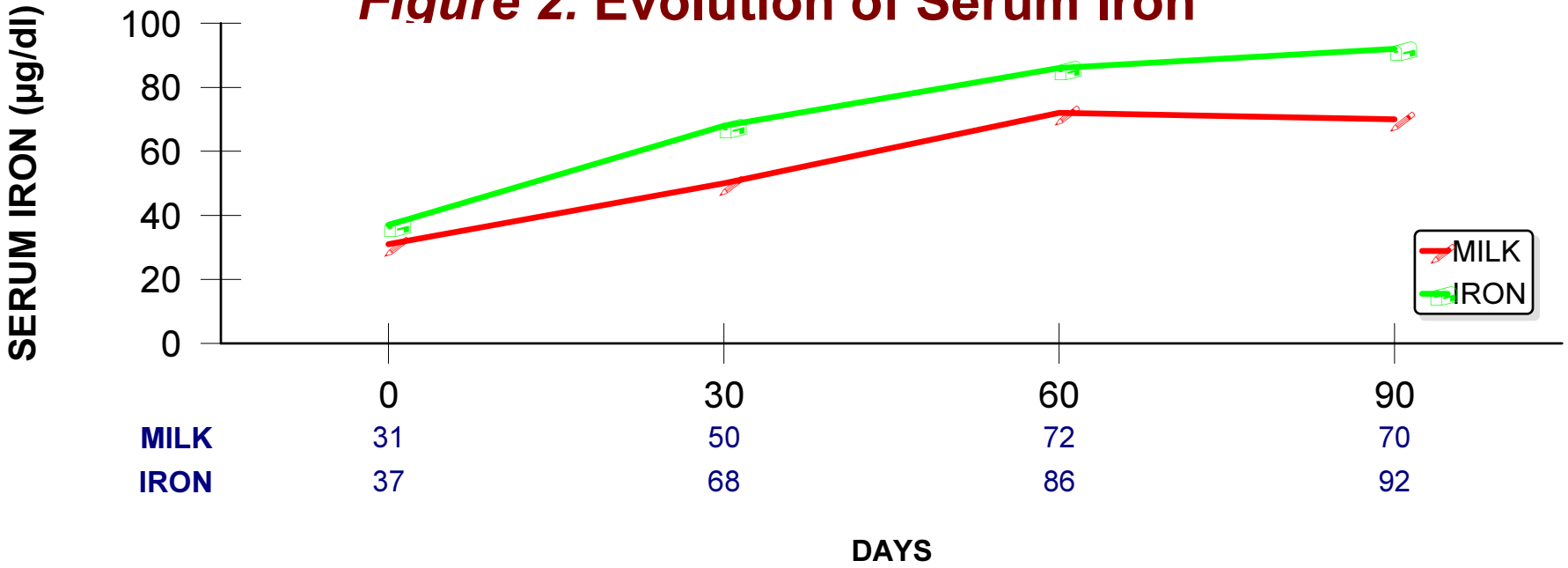


Figure 3. Evolution of Transferrin Saturation

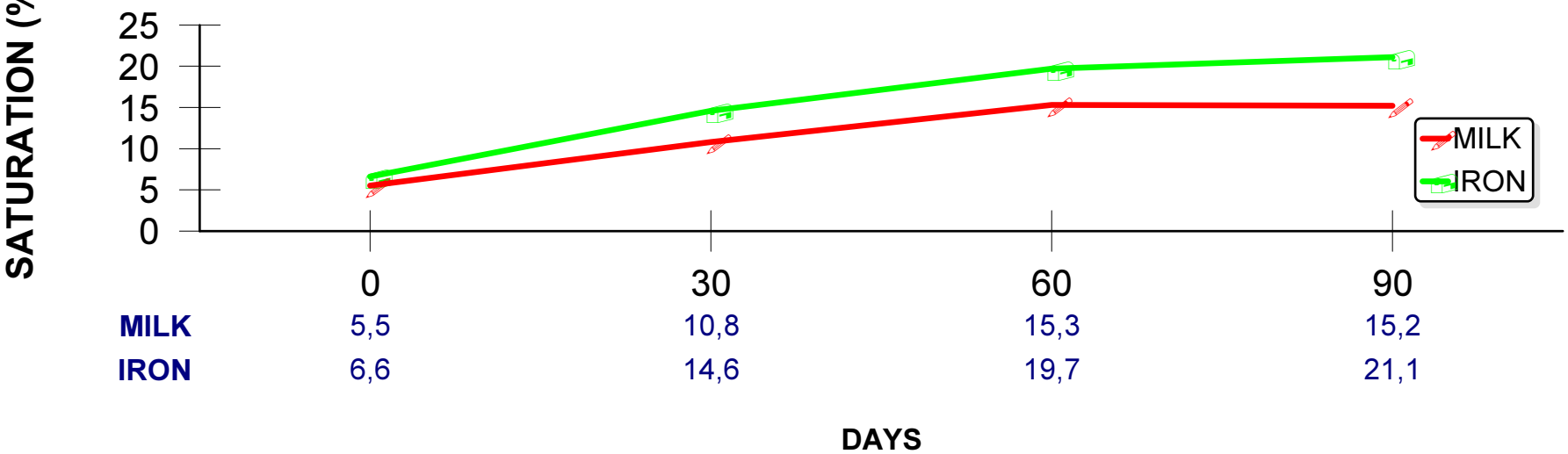
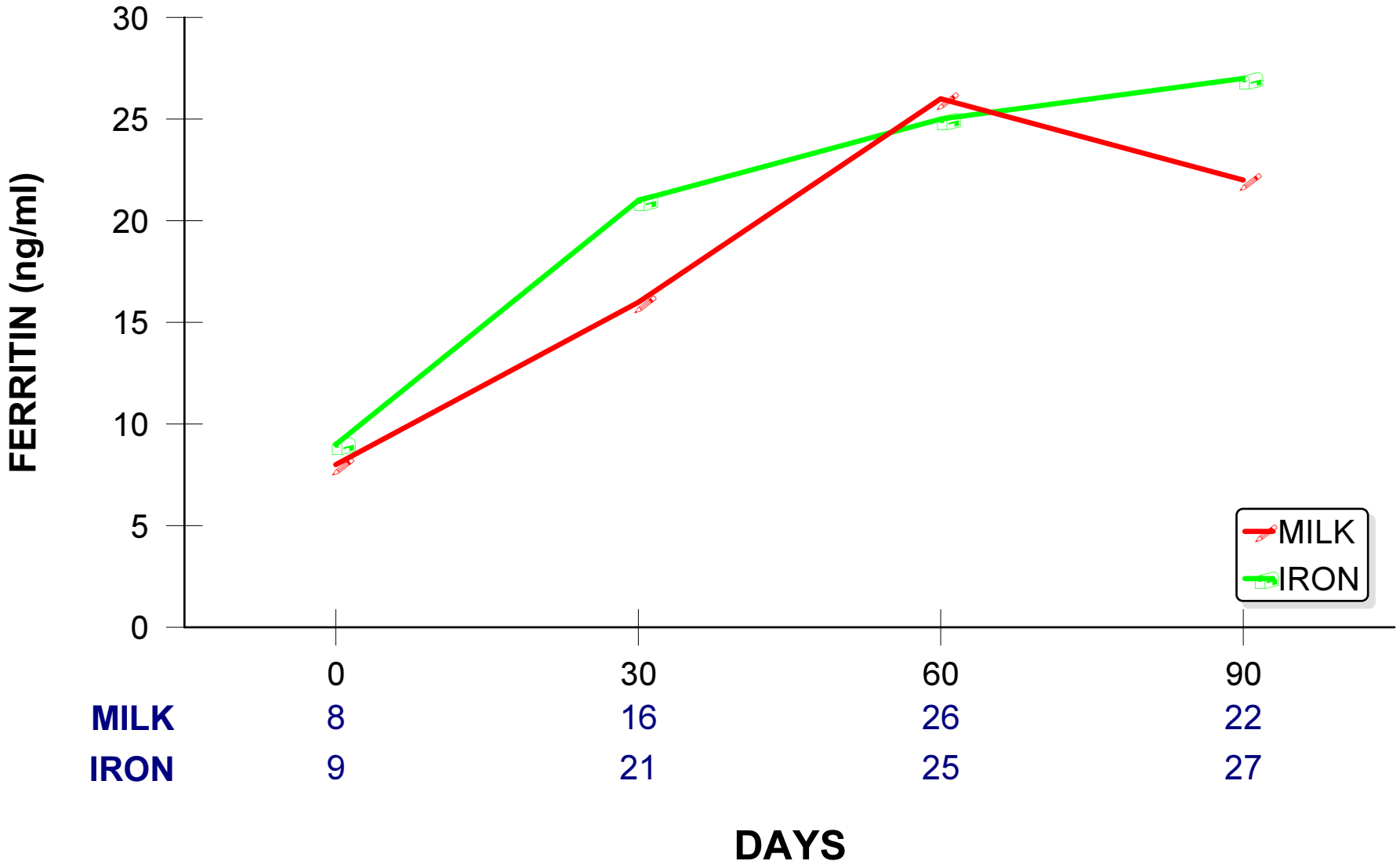


Figure 4. Evolution of Serum Ferritin



Hierro e Infección

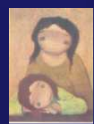
El tema es conflictivo:

1- La deficiencia de hierro favorece las infecciones

2- La deficiencia de hierro aumenta la resistencia a las infecciones

3- Dar hierro promueve las infecciones

4- Dar hierro protege de las infecciones



Para todos estos postulados hay experiencias “in vitro” que los confirman, pero están lejos de ser corroborados como pertinentes a la práctica clínica

En un meta-análisis en el que se analizaron datos pertenecientes a 7892 niños de todo el mundo incluídos en 28 estudios aleatorizados, se llegó a la conclusión que la suplementación con hierro no tuvo efecto desfavorable sobre la incidencia de enfermedades infecciosas.

Gera & Sachdev, BMJ 2002; 325: 1142