

Ixtapa, Zih. GRO.
4-7 JUNIO

CARNOT®
LABORATORIOS



Ponente:

**Dr. Gabriel A.
Gallo Olvera**

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

Tema: **Deficiencia de hierro y su manejo alternativo**

Hierro en el organismo

El contenido medio de hierro en el organismo es de 3-4 g, distribuido en eritrocitos, macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE), hígado, médula ósea, músculos y otros tejidos.

-Transporte: 1% - Reservas: 30% - Hierro funcional (hem): 69%

Definiciones

Anemia =

Hombres <13g/dl

Mujeres <12g/dl

LÍDERES EN
INNOVACIÓN
MÉDICA 2024

- La deficiencia de hierro (DH) resulta de la insuficiente reserva de este elemento para cubrir las necesidades tisulares y culmina con Anemia por deficiencia de Hierro (ADH) con alteraciones en la eritropoyesis y hemoglobina baja

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE HIERRO

Panel 1: Causes of absolute iron deficiency

- Inadequate iron uptake**
- Inadequate nutritional iron intake
 - Inadequate dietary iron content
 - Low haem iron content (eg, from a vegetarian or vegan diet)
 - Food insecurity or low dietary diversity* (eg, resulting from poverty, especially in low-income countries)
 - Low iron content complementary diet* (eg, prolonged breastfeeding or milk preference)
 - Inadequate nutritional iron absorption
 - Concomitant consumption of inhibitors of iron absorption (eg, calcium or tea)
 - Inadequate stomach acidification
 - Atrophic gastritis
 - Use of antacids or proton pump inhibitors*
 - Helicobacter pylori infection
 - Procedures after gastric bypass
 - Intestinal mucosal dysfunction (eg, coeliac disease* or inflammatory bowel disease)
 - Obesity
 - Inappropriately increased hepcidin concentrations preventing iron absorption (eg, during chronic inflammation or iron-refractory iron deficiency anaemia caused by TMPRSS6 mutations)
- Increased iron requirements**
- Growth (eg, during early childhood and adolescence)*
 - Pregnancy*
 - Physiological blood losses exceeding iron intake*
 - Erythropoiesis stimulating agent therapy*
- Blood loss**
- Intestinal blood loss
 - Desquamation
 - Varices
 - Carcinoma
 - Ulceration
 - Reflux oesophagitis
 - Gastric*
 - Gastric cancer and gastric polyps*
 - Gastric ulcers*
 - Lymphoma, cancer, and polyps
 - Angiodysplasia, telangiectasia, and Meckel's diverticulum
 - Extreme exercise-induced gastrointestinal bleeding
 - Milk protein allergy (in infants younger than 12 months)
 - Colon
 - Colon cancer*
 - Polyps*
 - Diverticular bleeding*
 - Angiodysplasia*
 - Inflammatory bowel disease*
 - Heyde's syndrome (severe aortic stenosis, acquired type 2 von Willebrand syndrome, angiodysplasia, and iron deficiency anaemia)
 - Hamartomatous polyps in Peutz-Jeghers syndrome
 - Anal
 - Haemorrhoids
 - Entire gastrointestinal tract
 - Hereditary haemorrhagic telangiectasia
 - Gynaecological bleeding
 - Menstrual (eg, in premenopausal women and girls)*
 - Exacerbated by bleeding disorders (von Willebrand disease*, carrier for haemophilia A or B, and platelet dysfunction)
 - Use of an intrauterine device
 - Fibroids
 - Uterine or other reproductive tract cancers
 - Other causes of bleeding
 - Renal or bladder cancer
 - Urinary schistosomiasis (Schistosoma haematobium)
 - Intravascular haemolysis (eg, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)
 - Intravascular haemolysis (eg, valve haemolysis, march haemoglobinuria, and malaria)
 - Respiratory bleeding
 - Severe haemoptysis (eg, lung cancer and infection)
 - Blood donation (especially whole blood donation*)
 - Excess iatrogenic blood losses (eg, excessive blood collection for diagnostic testing and iron losses during



Iron deficiency. Sant-Rayn Pasricha, Jason Tye-Din, Martina U Muckenthaler, Dorine W Swinkels. Annals of Hematology, 93(4), 557-563. doi:10.1007/s00277-013-1901-3

¿En qué pacientes debo buscar la deficiencia de hierro?
¿Qué estudios solicito?



LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

Hemoglobina: Presencia de ANEMIA

Hb menor 13 g/dL
Hb menor 12 g/dL

Ferritina: Presencia de deficiencia de hierro

- Menor a 30 ng/mL
- Menor a 100-299 ng/mL en proceso o estado inflamatorio

Transferrina (saturación): Hierro DISPONIBLE

Menores de 20%

Proteína C reactiva: Inflamación

Elevada

- Mundialmente, más del 47% de los niños preescolares presentan anemia de cualquier causa
- 15% a 24% de los niños en edad escolar presentan anemia a nivel mundial
- En América Latina se reporta que la anemia afecta a 50% de los niños menores de 5 años, 75% de los niños menores de 2 años.

Suplementación en niños 6-12 meses

El consumo insuficiente de hierro puede retardar significativamente el desarrollo del sistema nervioso central de los niños de 6 a 12 meses de edad, por lo que se recomienda la suplementación profiláctica con hierro (2mg/kg/día durante 6 meses) en las siguientes circunstancias:

- Productos de embarazo múltiple
- Niños de término alimentados con leche de vaca
- Niños de término alimentados al seno materno que no recibieron alimentos ricos en hierro a partir de los 6 meses de edad
- Niños con patologías que impliquen mala absorción o pérdida crónica de hierro
- Niños que hayan presentado hemorragia en el período neonatal
- Niños cuya madre presentó deficiencia de hierro durante el embarazo.

-La anemia por deficiencia de hierro es la deficiencia más frecuente en el embarazo

- Mundialmente: 40% de embarazadas presentan anemia por cualquier causa
- 10 - 20% de embarazadas tendrán anemia por deficiencia de hierro
- Niveles de Hb de menores de 10.5 gr/100 ml se asocian con bajo peso para edad gestacional y parto pretérmino.
- Es recomendable evaluar los niveles de hemoglobina en cada trimestre del embarazo.
- Hb < 11 gr/dl en embarazo son candidatas a recibir terapia con suplemento de hierro.

MENSTRUACIÓN Y SANGRADO UTERINO ANORMAL

Sangrado menstrual abundante (SMA)

- El riesgo de DH o de ADH aumenta en estados normalmente fisiológicos de pérdida de sangre (menstruación) y en estados patológicos
- El sangrado menstrual abundante (SMA) se define como la pérdida objetiva de 80 ml. De sangre durante el periodo menstrual y puede afectar del 18 al 30% de las pacientes en etapa reproductiva
- El NICE lo define como la pérdida excesiva de o material de la paciente sangre menstrual de manera regular que afecta la calidad de vida física, social, emocional.
- Los depósitos de hierro pueden depletarse con las menstruaciones abundantes ocasionando DH.
- Menstruaciones de más de 7 días, o sangrados moderados combinados con dietas bajas en hierro (veganos y adolescentes), pueden contribuir a ese riesgo.

Anemia en la Posmenopausia

- La principal causa de anemia en las mujeres postmenopáusicas es la pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal
- La prevalencia de ADH en pacientes con sangrado intestinal es del 61%
- El hierro vía oral se considera la primera opción de tratamiento en ADH, sin embargo, las pacientes en la menopausia y con anemia de etiología gastrointestinal, tienen una pobre respuesta a esta vía por la mala absorción y los efectos secundarios
- En estos casos, el uso de hierro intravenoso es de primera elección para corregir la DH y la ADH
- La DH requiere tratamiento porque se asocia con morbi-morbilidad

- La DH requiere tratamiento porque se asocia con morbi-morbilidad
- Las mujeres con sangrado menstrual abundante pierden en promedio 5-6 veces más hierro por ciclo que las que no lo presentan

Anemia prequirúrgica

- 23% de las mujeres programadas para histerectomía tiene anemia
- Es ADH es factor de riesgo para aumento morbimortalidad postquirúrgica (riesgo de infección, mayor sangrado mayor y días de hospitalización promedio, y transfusiones perioperatorias)
- LA DH aumenta la mortalidad postoperatoria, eventos adversos severos, eventos cardiacos y cerebrovasculares mayores y el uso de transfusiones
- El tratamiento PREOPERARTORIO de la DH y/o ADH puede reducir el número de transfusiones mejorado simultáneamente los parámetros hematológicos.

-El hierro por vía oral es el tratamiento estándar para anemia de leve a moderada

- Hay una gran cantidad de preparaciones disponibles y varios regímenes de dosificación, disponibles en tabletas y cápsulas, así como en forma líquida o gotas.

-La tasa de absorción del hierro es inversamente proporcional a la dosis administrada; es una relación entre el aumento óptimo de la hemoglobina y la tolerabilidad del hierro. La dosis recomendada elemental por día es de 80-160 mg.

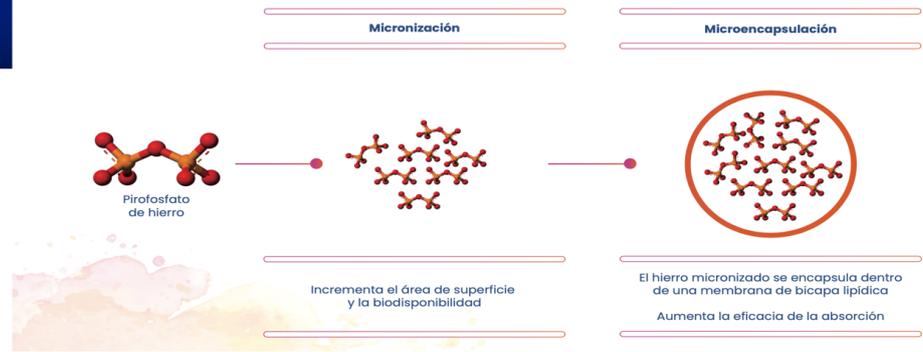
Suplementación

- Hay múltiples variables que pueden aumentar o disminuir la absorción del hierro. Las diferencias en absorción se deben comúnmente a los requerimientos de acidez del duodeno y parte superior de yeyuno para la solubilidad del hierro, el microambiente alcalino reduce su absorción.
- La absorción disminuye cuando se ingieren bloqueadores H₂, tetraciclinas, leche, bebidas carbonatadas que contienen fosfatos y multivitamínicos con sales de calcio, fósforo o magnesio.
- Idealmente los pacientes no deben tomar suplementos de hierro dentro de las dos primeras horas de haber ingerido alimentos o antiácidos. Se sugiere tomarlo de 15 a 30 minutos antes de los alimentos y no acompañarlo con lácteos.
- El tiempo de prescripción del hierro es variable: una vez obtenido el valor normal de hemoglobina y hematocrito debe continuarse con su administración, a igual dosis, durante un tiempo similar al que fue necesario para alcanzar la normalización de la hemoglobina.

¿Hay algo más nuevo?

- El hierro micronizado endosomal** es una preparación de pirofosfato férrico micronizado, que se transporta dentro de un liposoma (vesícula esférica con una cavidad acuosa interna).
- Sus componentes estructurales son fosfolípidos sintéticos incorporados con esteroides.
- Los liposomas** son bifásicos ergo, tienen la capacidad de actuar como portadores de fármacos lipofílicos e hidrofílicos. La encapsulación de fármacos en liposomas aumenta los índices terapéuticos de diversos agentes.

Hierro micronizado endosomal



- Para obtener este preparado ocurren dos procesos:
- **Micronización.** Implica la reducción del tamaño de las partículas, lo que aumenta la solubilidad del hierro. El procesamiento en partículas más pequeñas incrementa la relación entre el área superficial y el fármaco, por ende, la velocidad de disolución del fármaco y biodisponibilidad.
- **Microencapsulación.** El hierro micronizado se envuelve dentro de una membrana de bicapa lipídica, de esta forma, el liposoma formado tiene una membrana bicapa externa y un núcleo interno que contiene las partículas de hierro.

Biniwale P, Pal B, Sundari T et al. Liposomal iron for iron deficiency anemia in women of reproductive age: Review of current evidence. *Open J Obstet Gynecol* 2018;8:993-1005.

EFICACIA DEL HIERRO MICRONIZADO ENDOSOMAL

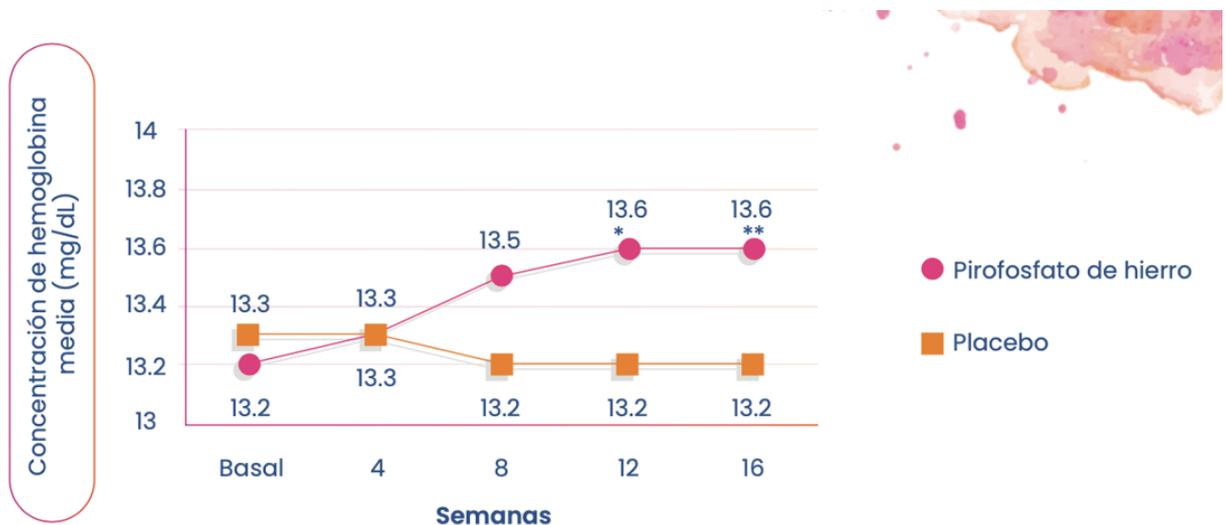


Figura 7. Cambios en los niveles de hemoglobina durante 16 semanas en dos grupos.
* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

Adaptado de: Biniwale P. et al. *OJOG* 2018;8:993-1005.

Biniwale P, Pal B, Sundari T et al. Liposomal iron for iron deficiency anemia in women of reproductive age: Review of current evidence. *Open J Obstet Gynecol* 2018;8:993-1005.

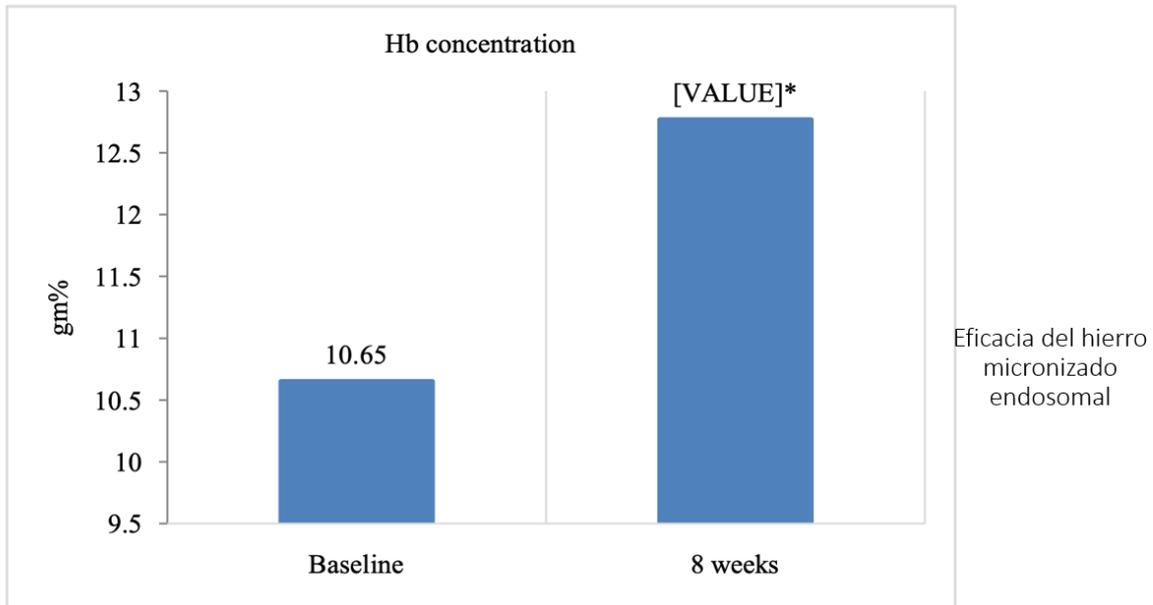


Figure 4. Change in serum Hb concentration form baseline to 8 weeks. *P < 0.0001.

Biniwale P, Pal B, Sundari T et al. Liposomal iron for iron deficiency anemia in women of reproductive age: Review of current evidence. Open J ObstetGynecol 2018;8:993-1005.

Encapsulation of Iron in Liposomes Significantly Improved the Efficiency of Iron Supplementation in Strenuously Exercised Rats

Zi Xu · Shangyuan Liu · Huijie Wang · Guofen Gao · Peng Yu · Yanzhong Chang

Absorción más rápida de niveles de hierro hepático vs. hierro oral convencional

La encapsulación del hierro se asocia a mejoría en la absorción vs. hierro no encapsulado

Mejor absorción y con menos efectos secundarios vs. hierro hem

Liberación gradual con estabilidad que mejora la absorción

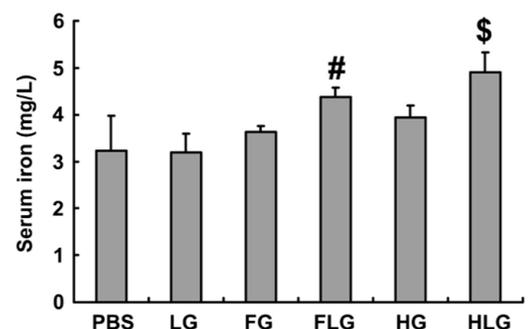


Fig. 5 Serum iron levels in EG rats treated with different forms of iron supplements. LG blank liposome group, FG ferric ammonium citrate group, FLG ferric ammonium citrate liposome group, HG heme iron group, HLG heme iron liposome group. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by post hoc test. #p<0.05, compared to FG; \$p<0.05, compared to HG

Xu, Z., et al. (2014). Encapsulation of Iron in Liposomes Significantly Improved the Efficiency of Iron Supplementation in Strenuously Exercised Rats. Biological Trace Element Research, 162(1-3), 181-188.

Sin inducción de daño oxidativo: El hierro liposomal se asocia a niveles disminuidos de malondialdehído y niveles elevados de superóxido-dismutasa evitando el daño oxidativo del hierro convencional.

COMPARATIVA DE HIERRO LIPOSOMAL VS. CONVENCIONAL

CARACTERÍSTICA	HIERRO MICRONIZADO LIPOSOMAL	HIERRO CONVENCIONAL
• Bicapa fosfolipídica	PRESENTE	AUSENTE
• Efecto de la acidez gástrica	NINGUNO	PRESENTE
• Oxidación de hierro	NO	SI
• Entrega dirigida de hierro	SI	NO
• Absorción de hierro	AUMENTADA	REGULAR
• Absorción de hierro vía células M	SI	NO
• Efecto de alimentos	NO	SI
• Daño oxidativo intestinal epitelial	NO	SI
• Efectos colaterales gastrointestinales	MINIMO/AUSENTE	SI
• Gusto metálico	NO	SI
• Quelación con otros metales	NO	SI

-Conduce a un aumento rápido en los niveles de hemoglobina sérica que el hierro oral convencional.

-Sin inducción de daño oxidativo al contrario del hierro convencional.

-La bicapa lipídica de los liposomas proporciona estabilidad y permite una liberación gradual del contenido, lo que ayuda a mejorar la absorción.

-Mejor sabor.

-Menor número de efectos adversos (acidez gástrica, malestar gastrointestinal y estreñimiento).

LÍDERES EN INNOVACIÓN MÉDICA 2024

La identificación de DH y ADH en la mujer es de vital importancia dados los factores que la hacen más propensa a estas patologías

Los suplementos de hierro deben ser indicados de manera rutinaria en estas pacientes, dando preferencia a la vía oral

CONCLUSIONES

Hay limitaciones en el uso de los preparados actuales debido a los efectos secundarios, por lo que son necesarias alternativas con ventajas en efectividad, absorción y tolerancia

Existen ya nuevas alternativas de tratamiento para anemia y deficiencia de hierro con mejor eficacia, tolerabilidad y seguridad