

• **2° JORNADA MÉDICA** •

Manejo de la mujer en perimenopausia
con obesidad/bariátrica: un territorio
poco conocido



**MÉDICOS
CLÍNICOS**

Anemia en la Mujer Perimenopáusica y en la Cirugía Bariátrica

Dr Christopher Tabilo Heavey

Medicina Interna / Hematología y Oncología

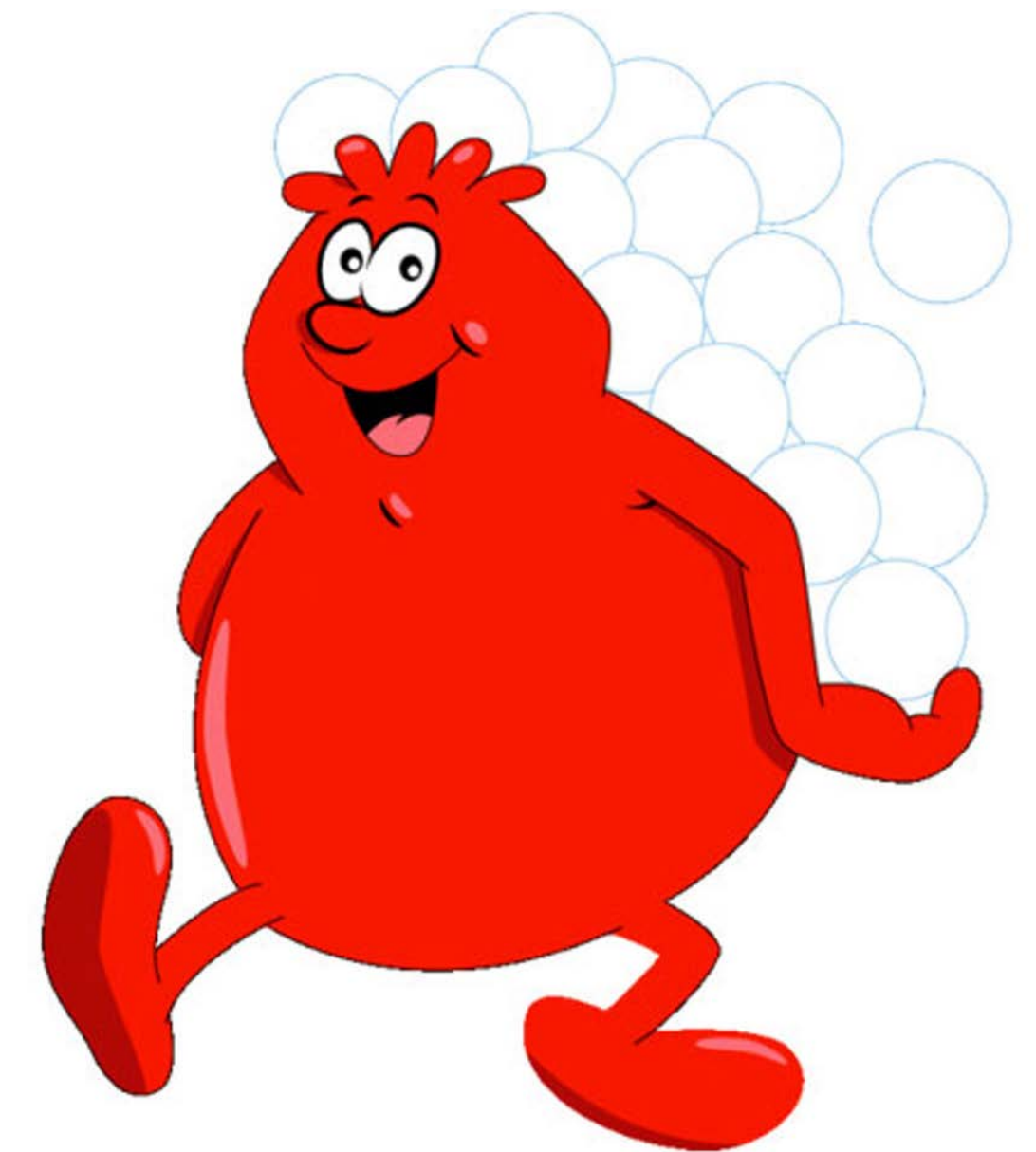
Afiliaciones y Conflictos de Interés



- Speaker para Industria Farmacéutica : AstraZeneca, Tecnofarma / Addium, Pfizer, Sandoz, Gilead/Gador, BMS
- Laboral : Redsalud / ICRS, Hospital de la Fuerza Aérea
- Sociedades :
 - Sociedad Chilena Oncología Médica (SCOM) - Director
 - Sociedad Chilena de Hematología (SOCHICHEM) - Miembro
 - Sociedad Internacional de Cardio Oncología (ICOS)

Objetivos de la Presentación

1. Definición de Anemia y conceptos generales
2. Menopausia y Anemia, más allá del hierro, senescencia e inflammasoma
3. Cirugía bariátrica y Anemia
4. Tratamientos para las anemias por deficiencia de nutrientes
5. Manejo Transfusional básico
6. En qué nos ayuda el Hematólogo ?



Anemia

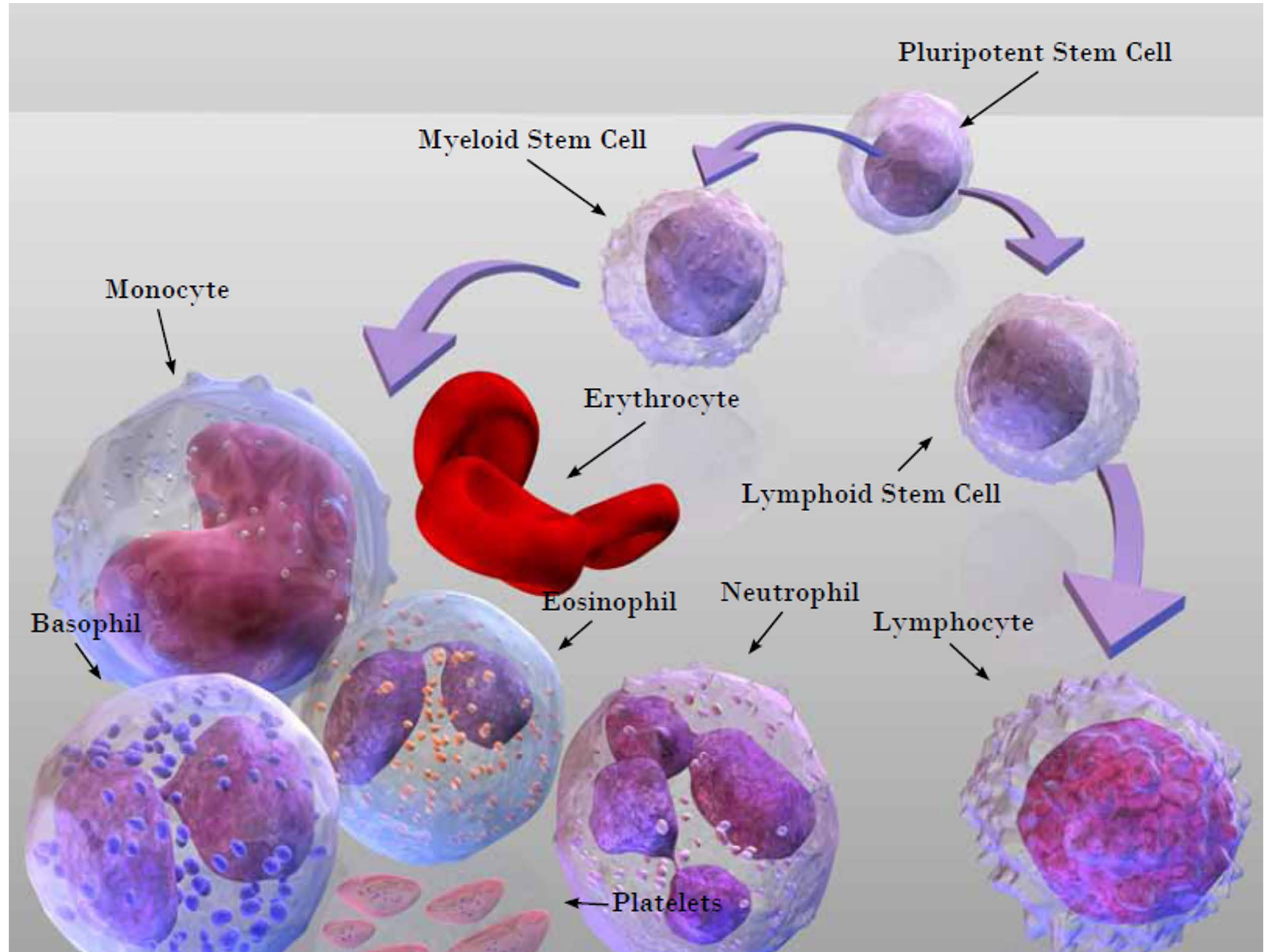
Fisiopatológicamente se define como cuando la masa de eritrocitos circulantes es insuficiente para mantener el adecuado suministro de oxígeno a los tejidos. Hay una reducción de la masa de glóbulos rojos circulantes.

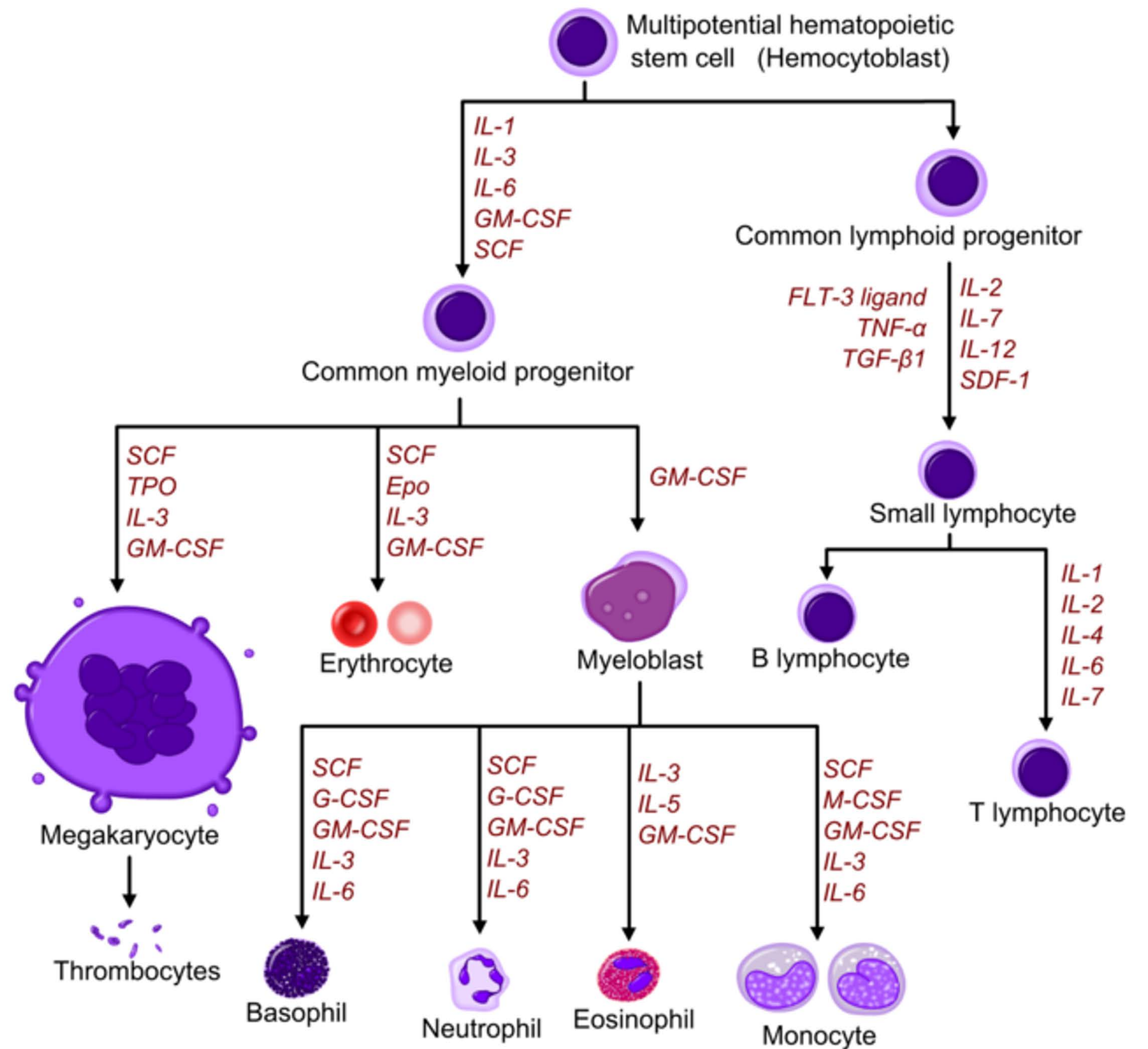
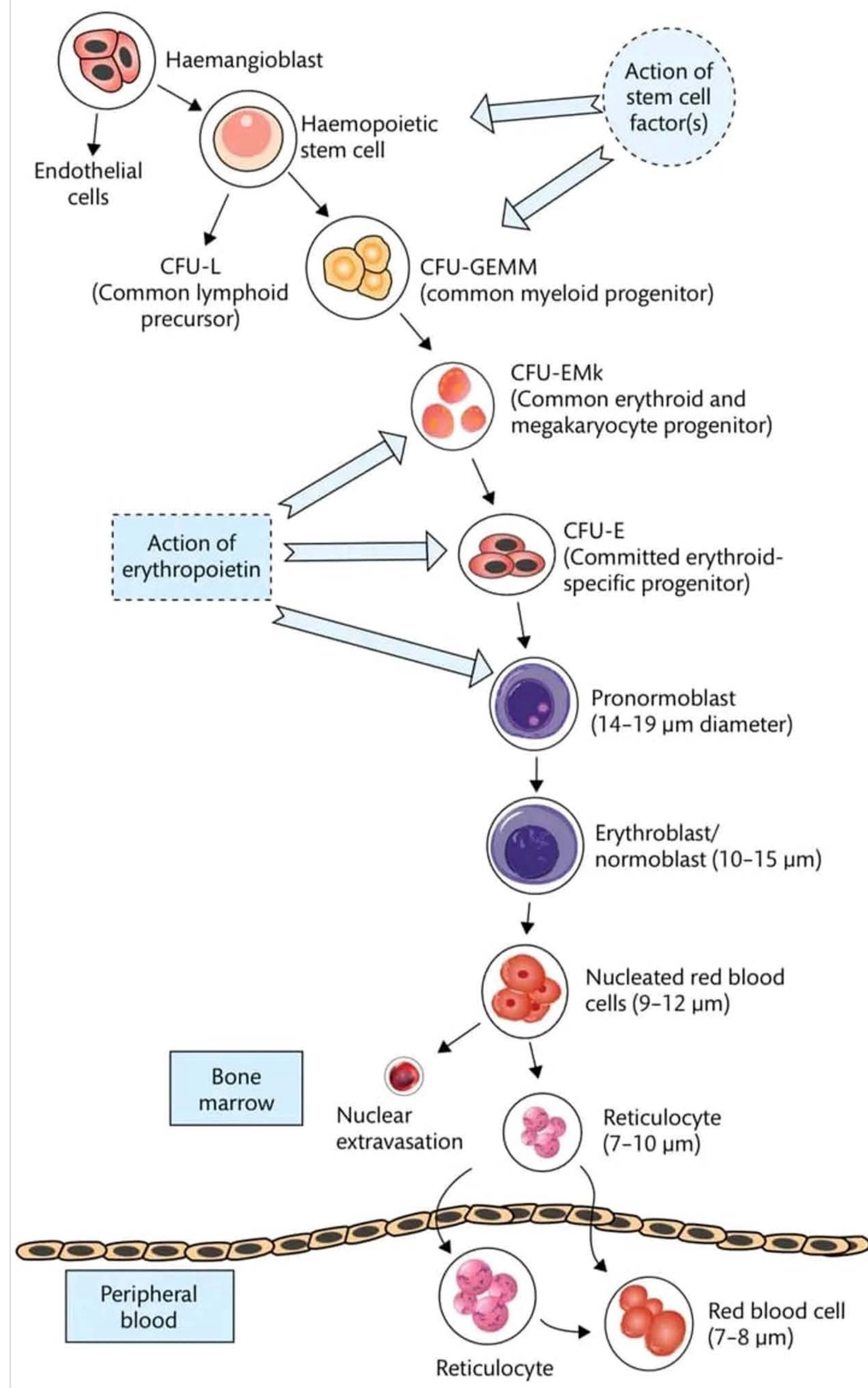
Clínicamente, se define como disminución del nivel de hemoglobina por debajo de los niveles fisiológicos para la edad y sexo del paciente (valores de referencia).



Población	Hemoglobina (< de)	Hematocrito (< de)
Niños menores de seis años	11g/dl	33%
Niños de 6 – 12 años	12g/dl	36%
Mujeres en edad fértil no gestantes	12g/dl	36%
Mujeres gestantes	11g/dl	33%
Varones adultos	13g/dl	40%

(OMS, Inf. Técnico 316, 1968).





Anemia

- Clasificación según la morfología: microcítica, macrocítica, normocítica.

	FERROPÉNICA	ENF. CRÓNICA	MEGALOBLÁSTICAS
Hb (gr/dl)	H: < 13.5 M: < 12.5 N: < 11.5	H: < 13.5 M: < 12.5 N: < 11.5	H: < 13.5 M: < 12.5 N: < 11.5
HCM (pg)	Hipocrómica < 28 pg/h	Normocrómicas 28-33 pg/h	Hiperrcrómicas ➤ 33 pg/h
VCM (fl)	< 80 fl	80-96 fl	➤ 96 fl

H: hombre; M. mujer; N. niño; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; CVM: volumen corpuscular medio

HEMOGRAMA

SERIE ROJA			Valores de Referencia			Valores de Referencia		
ERITROCITOS	3.73	x10e6/↓L	3.82 - 5.02	VCM	97.3	fL	↑	82 - 95
HEMATOCRITO	36.3	%	36 - 46	HCM	32.2	pg		26 - 34
HEMOGLOBINA	12.0	gr/dL	11.6 - 15.5	CHCM	33.1	%		31 - 36

LEUCOCITOS

RECuento	3.98	x10e3/↓L	4 - 10
----------	------	----------	--------

RECuento DIFERENCIAL

BLASTOS	0	%	
BASOFILOS	1	%	0 - 2
EOSINOFILOS	2	%	1 - 5
PROMIELOCITOS	0	%	
JUVENILES	0	%	
MIELOCITOS	0	%	
BACILIFORMES	0	%	0 - 2
SEGMENTADOS	27	%	37 - 70
LINFOCITOS	51	%	25 - 40
MONOCITOS	19	%	2 - 10
	100	%	

RECuentos ABSOLUTOS

BASOFILOS	40	x mm3	0 - 200
EOSINOFILOS	80	x mm3	0 - 500
NEUTROFILOS	1075	x mm3	2000 - 8000
LINFOCITOS	2030	x mm3	1000 - 4500
MONOCITOS	756	x mm3	200 - 1000

PLAQUETAS	349	x10e3/uL	150 - 400	V. H. S. 1 Hora	2	mm/hr	0 - 20
-----------	-----	----------	-----------	-----------------	---	-------	--------

CARACTERISTICAS DEL FROTIS

ERITROCITOS Anisocitosis + Macroцитosis +

LEUCOCITOS Leucopenia confirmada al frotis. Linfocitos reactivos escasos

PLAQUETAS Normales al frotis.

HEMOGRAMA

SERIE ROJA			Valores de Referencia			Valores de Referencia		
ERITROCITOS	3.73	x10e6/↓L	3.82 - 5.02	VCM	97.3	fL	↑	82 - 95
HEMATOCRITO	36.3	%	36 - 46	HCM	32.2	pg		26 - 34
HEMOGLOBINA	12.0	gr/dL	11.6 - 15.5	CHCM	33.1	%		31 - 36

LEUCOCITOS

RECuento	3.98	x10e3/↓L	4 - 10
----------	------	----------	--------

RECuento DIFERENCIAL

BLASTOS	0	%	
BASOFILOS	1	%	0 - 2
EOSINOFILOS	2	%	1 - 5
PROMIELOCITOS	0	%	
JUVENILES	0	%	
MELOCITOS	0	%	
BACILIFORMES	0	%	0 - 2
SEGMENTADOS	27	%	37 - 70
LINFOCITOS	51	%	25 - 40
MONOCITOS	19	%	2 - 10
	100	%	

RECuentos ABSOLUTOS

BASOFILOS	40	x mm3	0
EOSINOFILOS	80	x mm3	0
NEUTROFILOS	1075	x mm3	2000
LINFOCITOS	2030	x mm3	1000
MONOCITOS	756	x mm3	200

PLAQUETAS	349	x10e3/uL	150 - 400	V. H. S. 1 Hora	2	mm/hr	0
-----------	-----	----------	-----------	-----------------	---	-------	---

CARACTERISTICAS DEL FROTIS

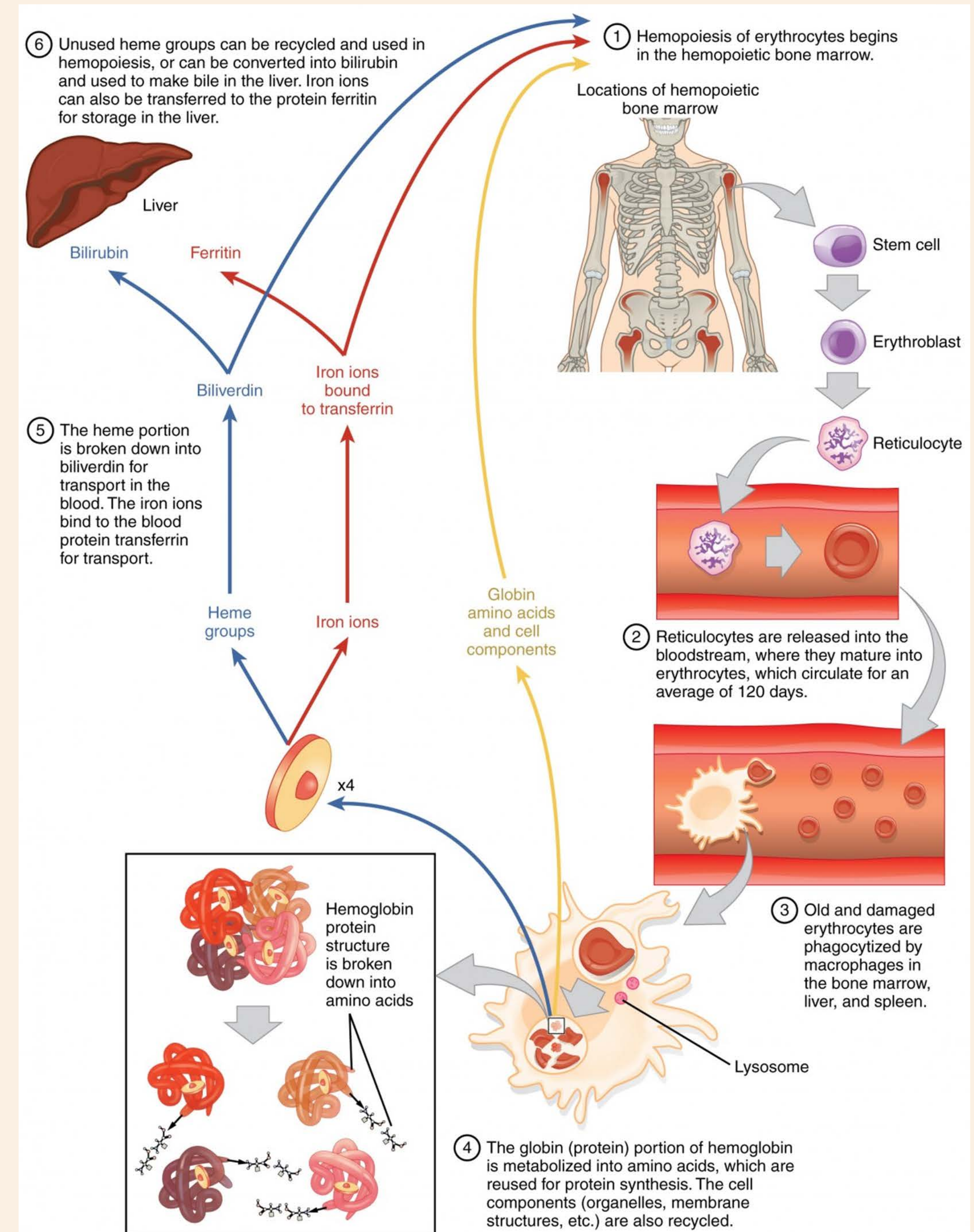
ERITROCITOS	Anisocitosis + Macrocitosis +
LEUCOCITOS	Leucopenia confirmada al frotis. Linfocitos reactivos escasos
PLAQUETAS	Normales al frotis.



Anemia

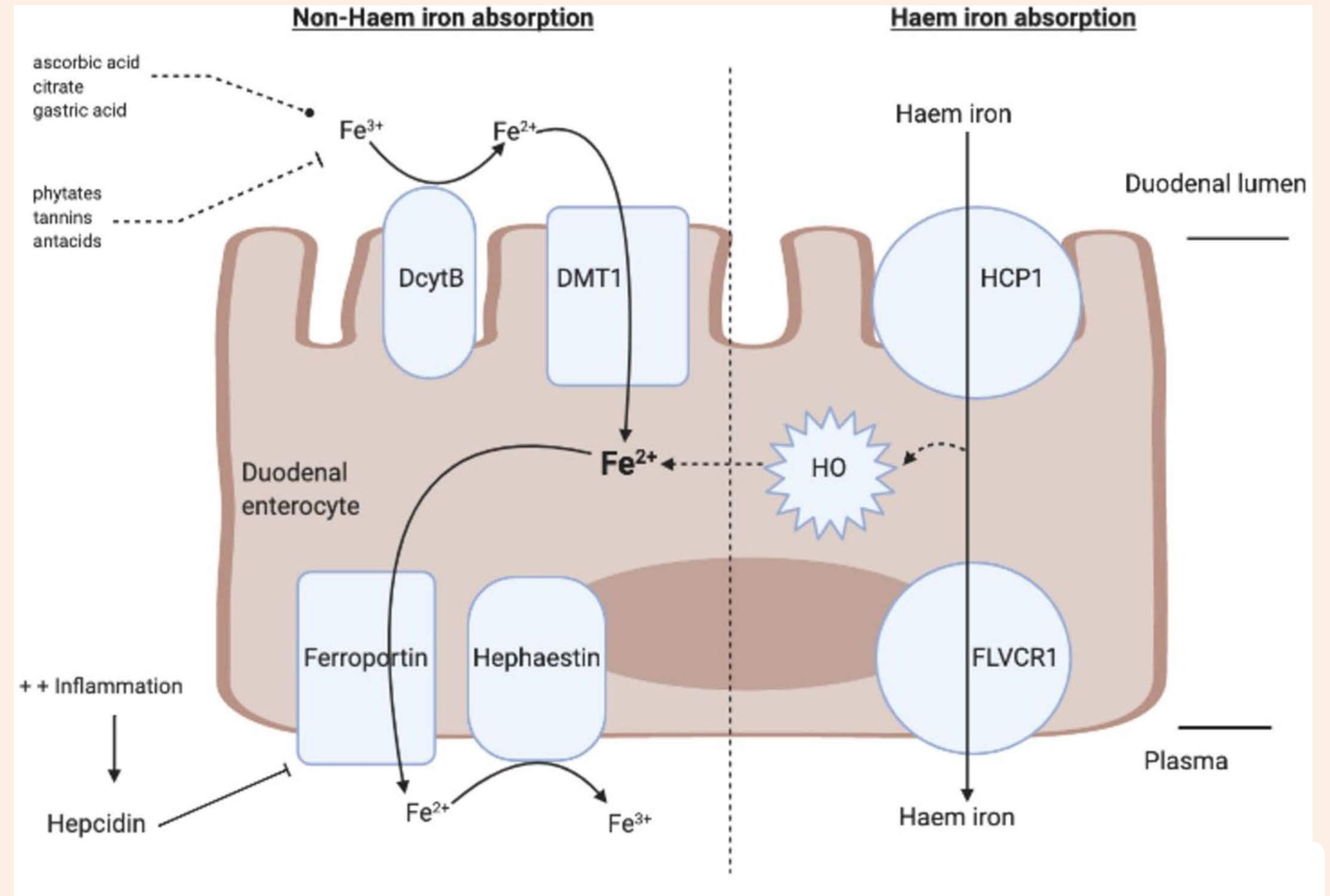
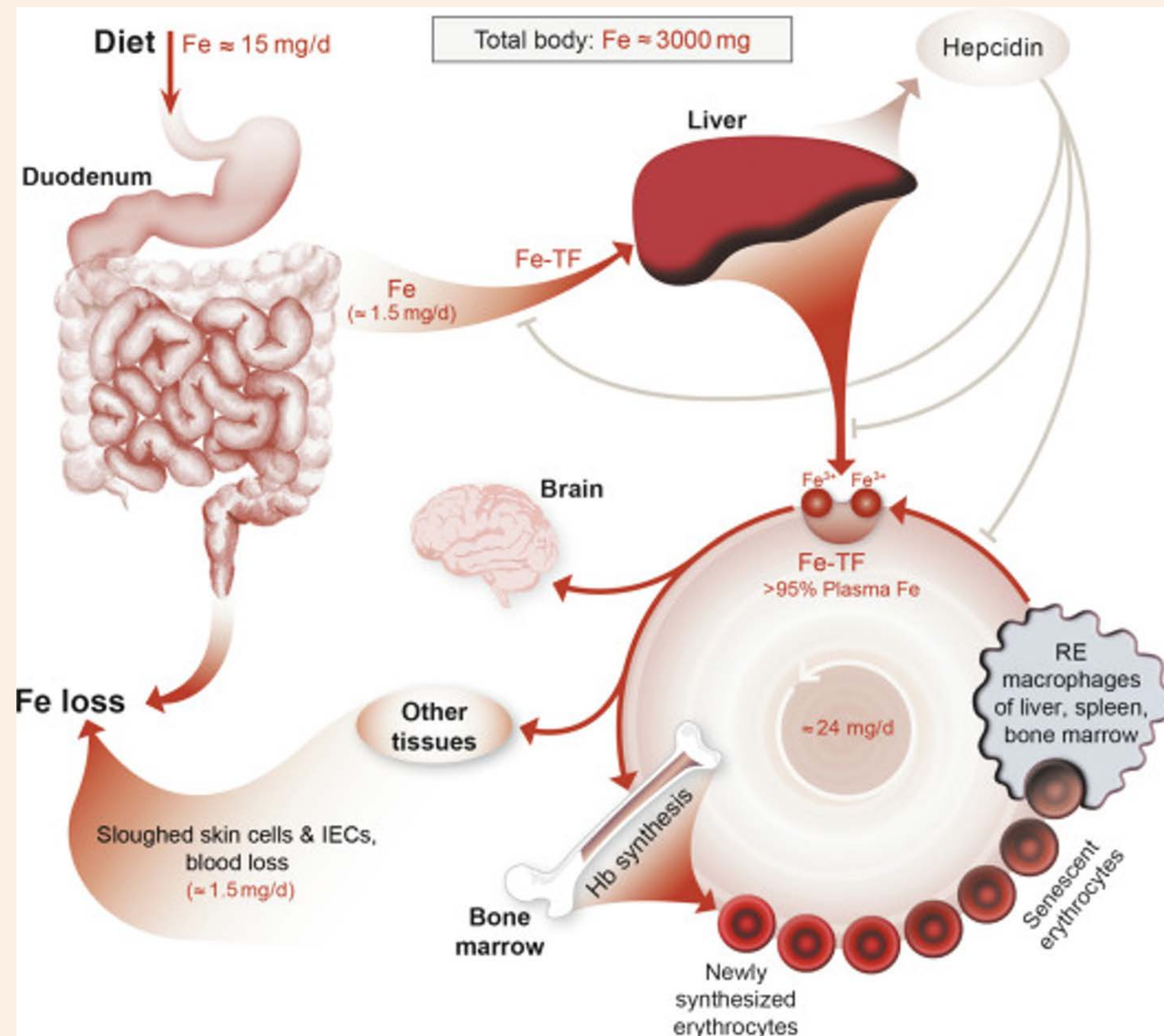
- Mecanismos de producción de glóbulos rojos.
- Influencia de la deficiencia de hierro y vitaminas en la eritropoyesis.
- Fisiopatología de las Anemias : más allá del equilibrio del hierro.

Lauralee Sherwood (trad. Alain Lockhart), Physiologie humaine, 2ème édition, Bruxelles, Belgique, De Boeck & Lacier s.a., 2006, 728 p. (ISBN 978-2- 8073-0286-0), p. 315-318



Anemia

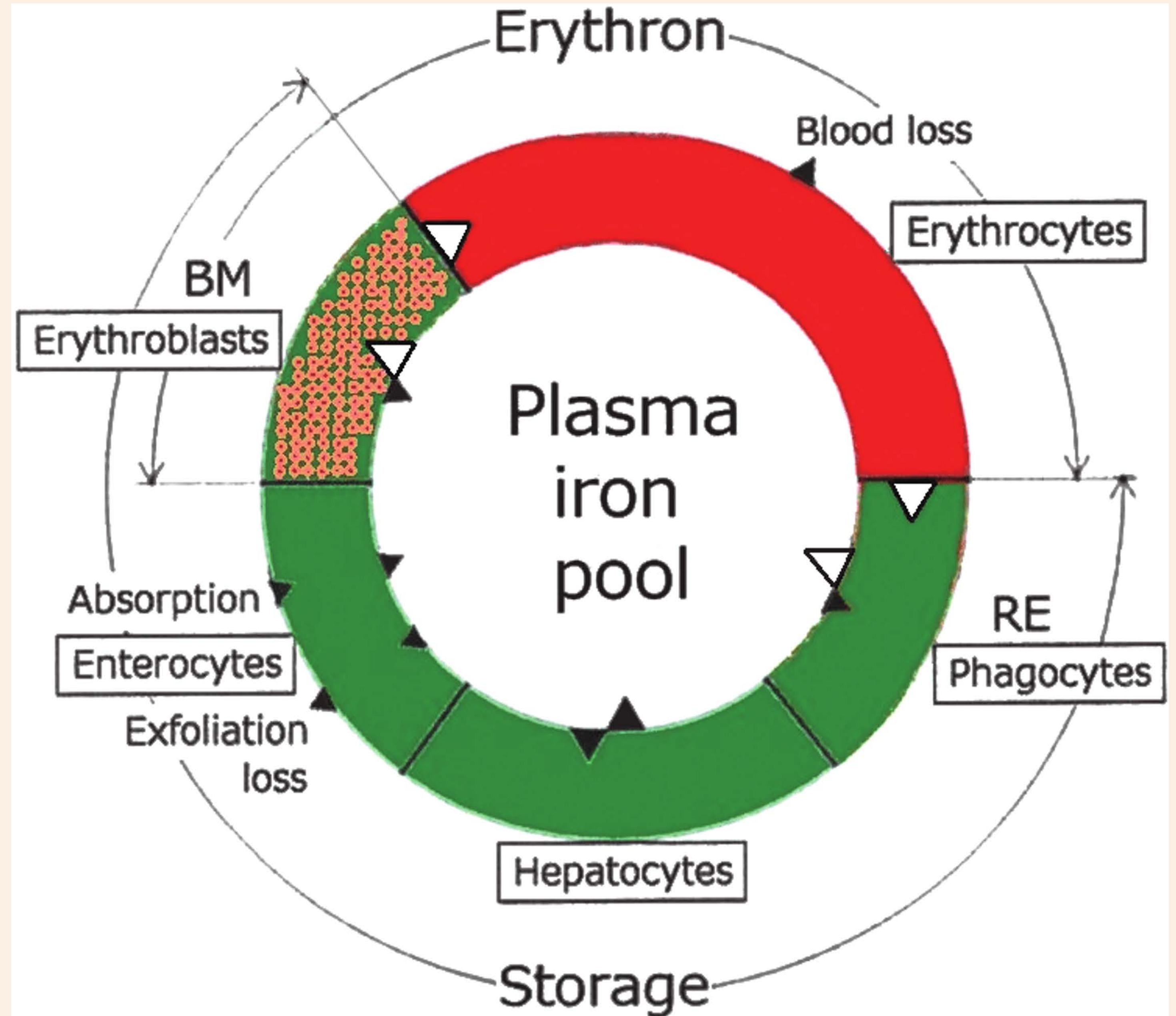
Absorción de Hierro

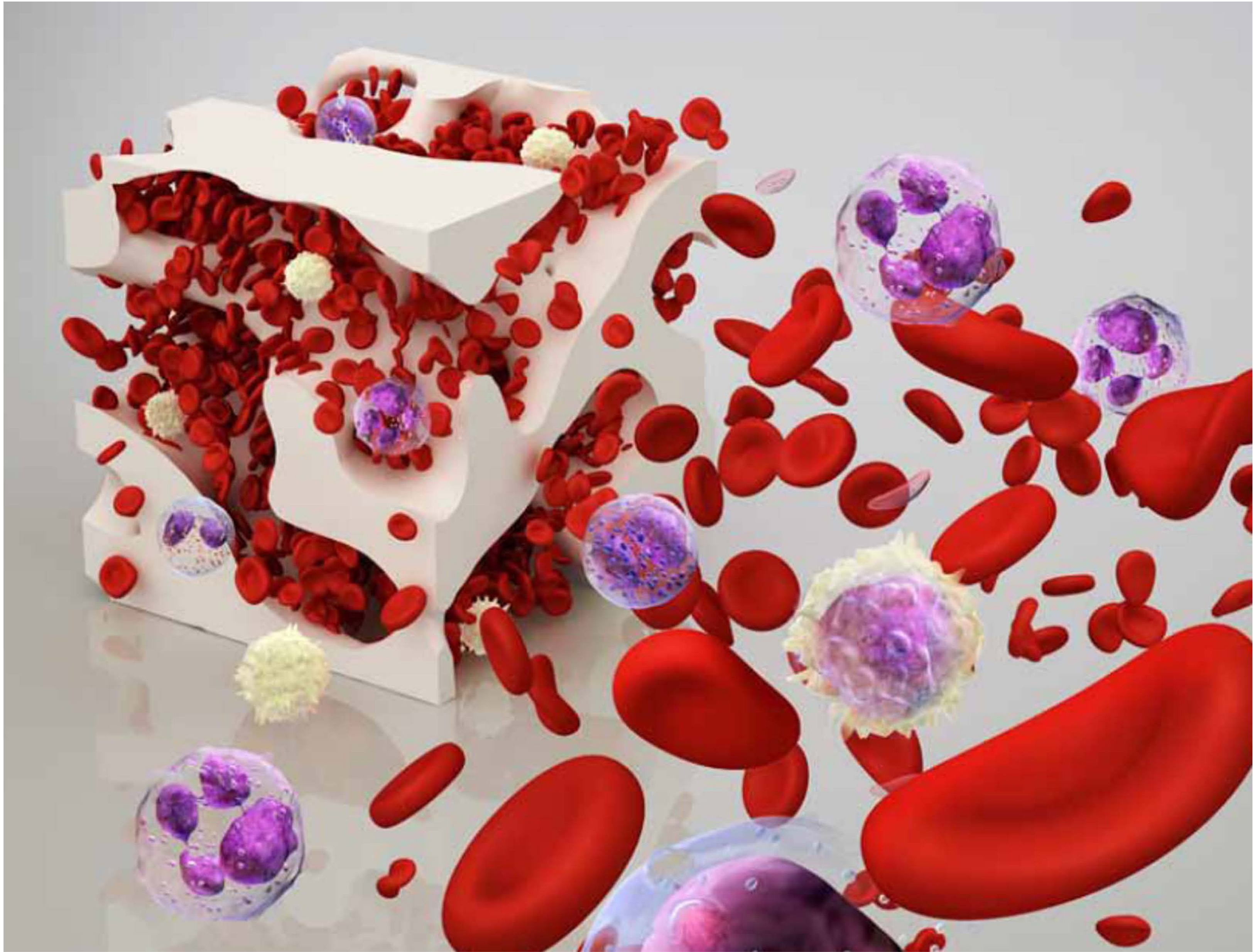


BMJ Open Gastroenterology 2022;9:e000759. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000759
Physiology of the Gastrointestinal Tract 2018, Sixth Edition (978-0-12-809954-4)

Anemia

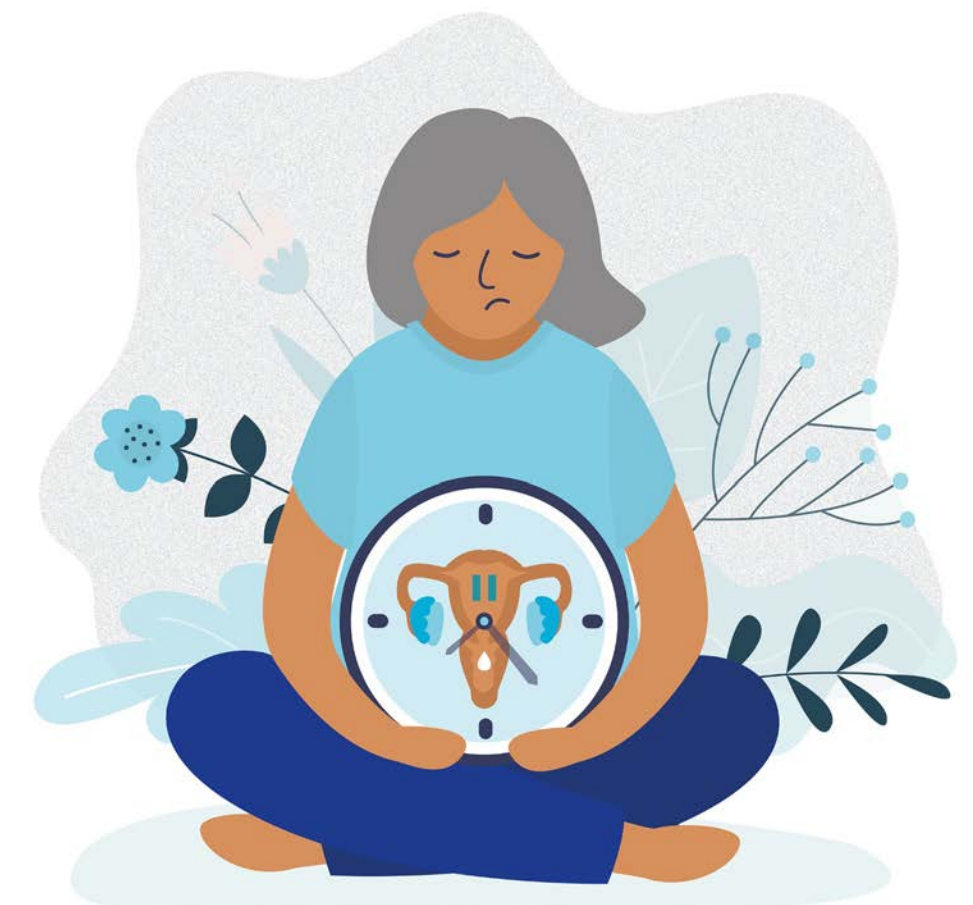
- Deficiencia en la ingesta y absorción del hierro y las vitaminas : impacto en la eritropoyesis.
- Rol endocrino de los E2 en la médula ósea y en particular en el eritron.
- Cambios en el equilibrio del eritrón durante la vida extrauterina y pérdidas aumentadas en la perimenopausia y en las enfermedades.





MENOPAUSE

HEART PALPITATIONS
ATTACKS OF ANXIETY OR PANIC
Thinning hair
HEADACHES
Feeling unhappy or depressed
SORE GUMS
Reduced self-esteem
MOOD SWINGS
Loss of interest in sex and/or level of arousal
Anxiety
Memory problems
Muscle and joint pains
Difficulty in sleeping
Crying spells
Tinnitus
Vaginal dryness, soreness
MORE THRUSH, CYSTITIS EPISODES
Feeling dizzy or faint
SWEATING AT NIGHT
LOW MOOD
Brain fog
Loss of confidence
Feeling tired or lacking in energy
Feeling tense or nervous
POOR SLEEP
BREATHING DIFFICULTIES
HOT FLUSHES
Irritability
Dry or itchy skin
DRY MOUTH AND EYES
Difficulty concentrating



Menopausia y **anemia**

Aunque la menopausia no es causa directa de la anemia, la **deficiencia de hierro en la sangre** es común en mujeres mayores, especialmente entre aquellas que ya están en la postmenopausia.

SÍNTOMAS

- Debilidad
- Fatiga
- Manos y pies fríos
- Antojos inusuales



TRATAMIENTO

Dependiendo de la causa subyacente, puede ser:

Natural:

- Dieta rica en hierro
- Suplementos de hierro



Farmacológico:

- Hierro intravenoso
- Medicamentos
- Cirugía



MenopauseNow.com

ANEMIA y MENOPAUSIA

- Eres Mujer
- Entre 45 - 55 años
- Presentas irregularidades menstruales

¿Te sientes...?

- ☐ Fatigada
- ☐ con Palpitaciones
- ☐ te ves Pálida
- ☐ te sientes Irritable
- ☐ notas Caída de tu cabello
- ☐ tienes Depresión
- ☐ Dolor de cabeza frecuente



...puede ser
Anemia por Deficiencia de Hierro



Vitamin B Deficiency After Menopause



Menopausia y la Médula Ósea ...

Las tres etapas de la menopausia



Perimenopausia

2-8 años antes de la menopausia:
los síntomas pueden incluir cambios
hormonales, menstruaciones
irregulares y sofocos.



Menopausia

Doce meses después
del último período
menstrual de una mujer.



Posmenopausia

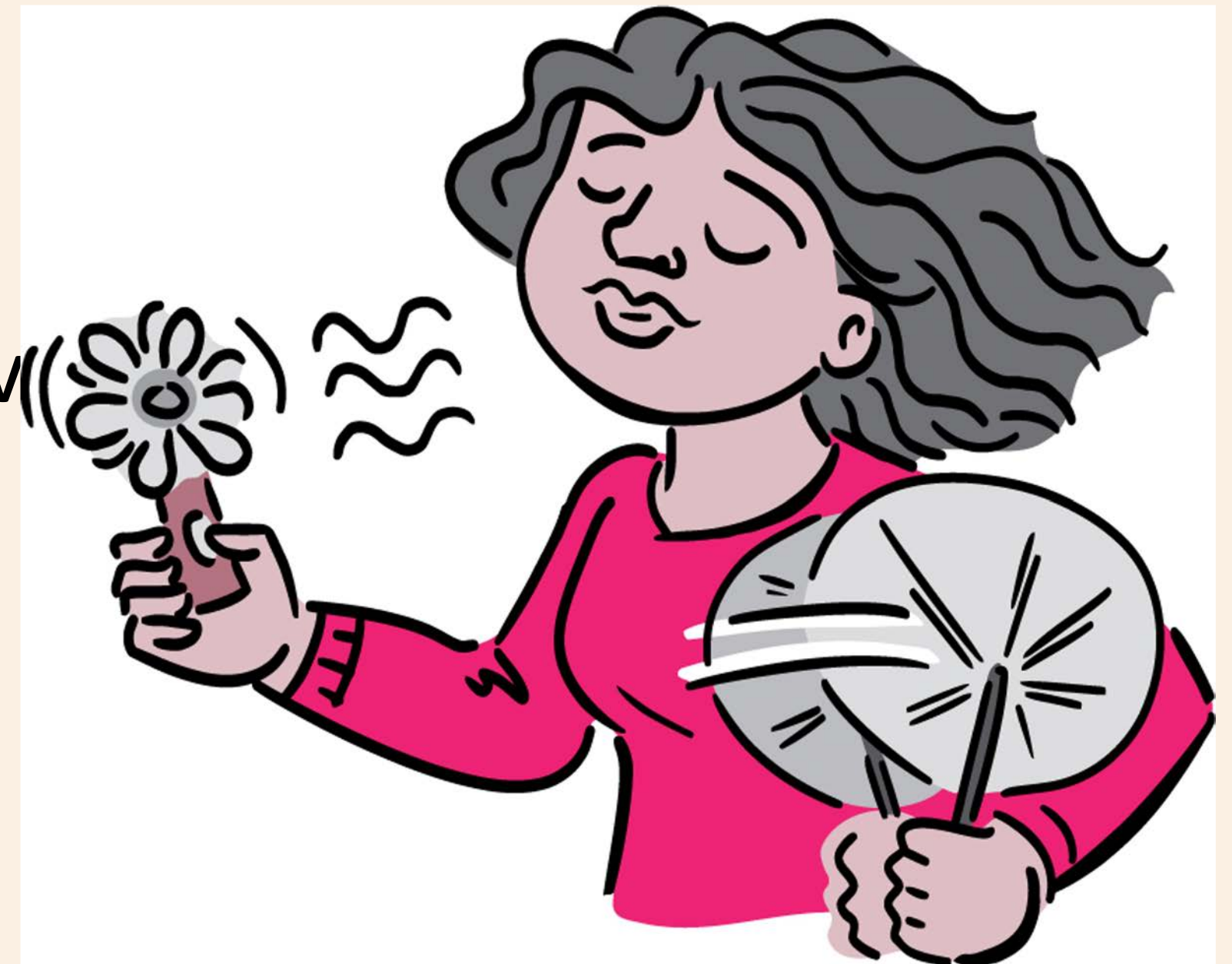
Los síntomas pueden disminuir:
los cambios en la salud incluyen
mayor riesgo de sufrir osteoporosis
y enfermedades cardíacas.

La menopausia representa un punto en el continuo de las etapas vitales de las mujeres, y marca el final de sus años reproductivos. Tras la menopausia, una mujer no se puede quedar embarazada, salvo algunos casos excepcionales en los que se aplican tratamientos especializados de fecundidad.

La mayoría de las mujeres experimentan la menopausia entre los 45 y los 55 años como un episodio natural fruto del envejecimiento biológico

Anemia en la Mujer Perimenopáusica

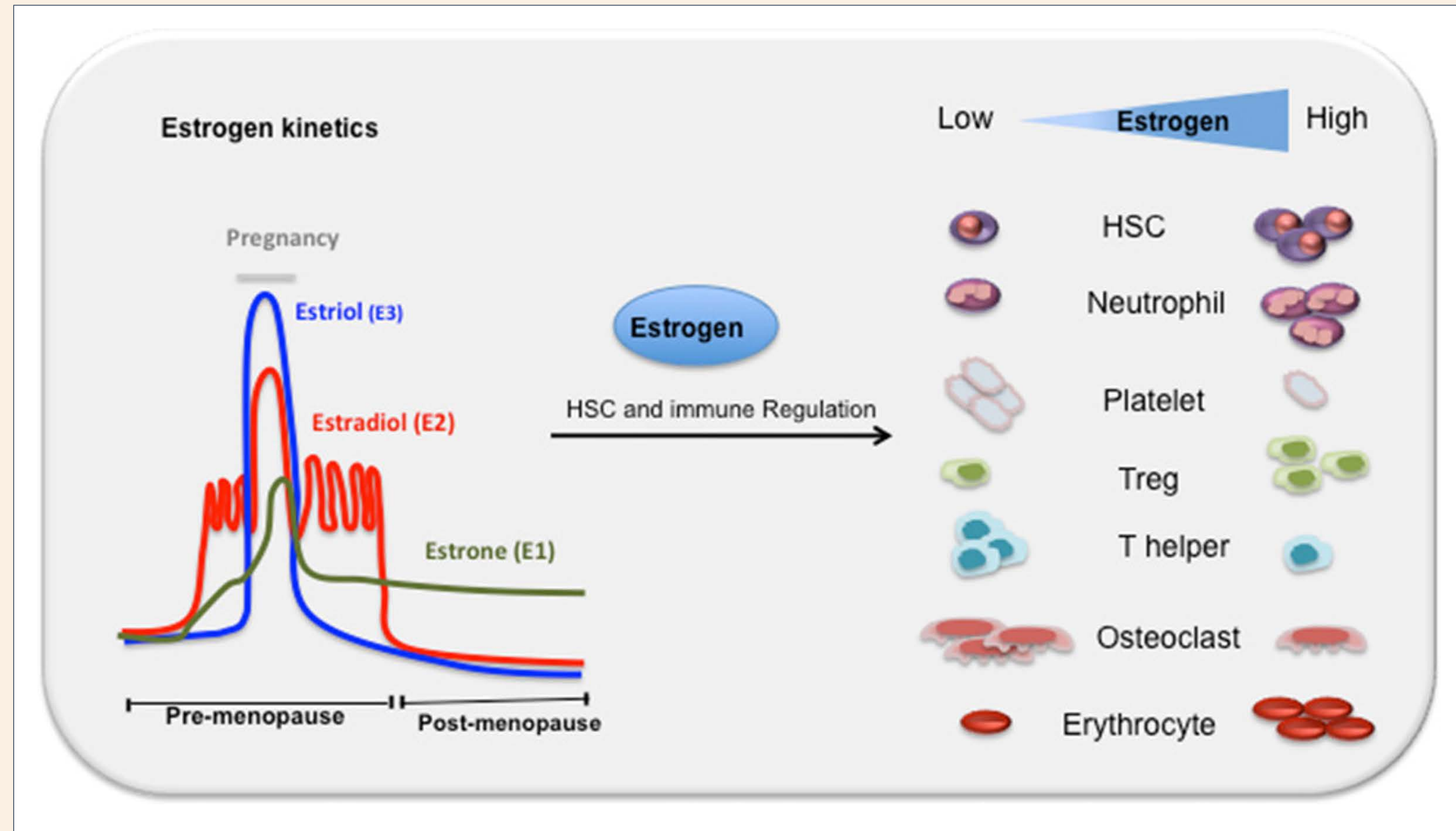
- Menopausia y cambios hormonales, su impacto en la producción de la MO.
- Menopausia e Inflamasoma
- Menopausia precoz y Hematopoyesis clonal, enfermedad cardiovascular
- Etiología de la Anemia en Mujeres Perimenopáusicas
 - Deficiencia de hierro = sangrado perimenopáusico vs secuestro de hierro
 - Anemia por enfermedad crónica = Inflamasoma vs Polipatología
 - Anemia megaloblástica = déficits de vitaminas vs hematopoyesis clonal



Menopausia y la Médula Ósea ...

El balance hormonal parece serlo todo ...

el enfoque tradicional de la menopausia se remite solamente a la ausencia de hormonas femeninas, sin embargo, este periodo de la vida está muy relacionado con el envejecimiento y suele ser el momento de aparición de enfermedades cardiovasculares y otras condiciones.

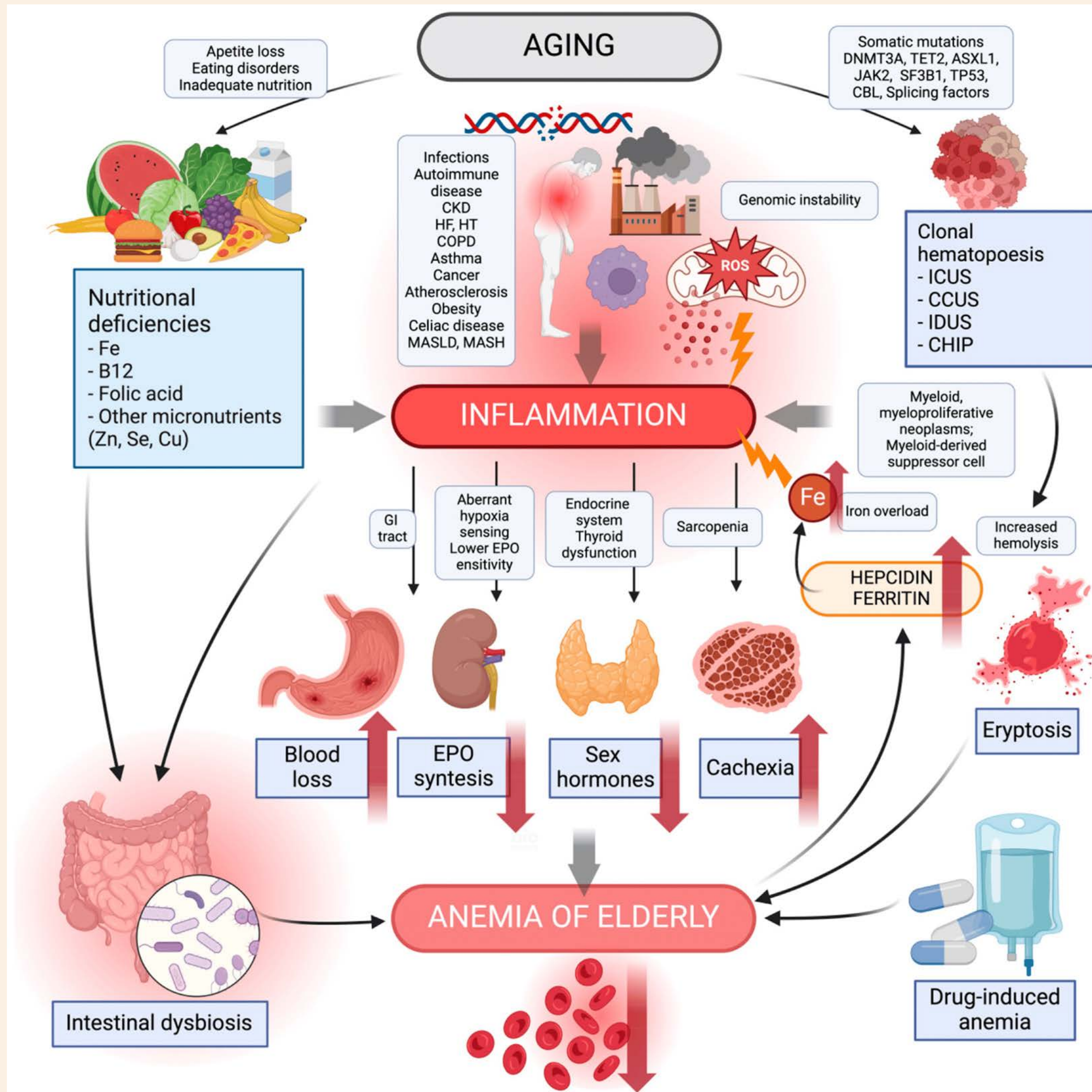


Menopausia y la Médula Ósea ...

Envejecimiento e inflammasoma

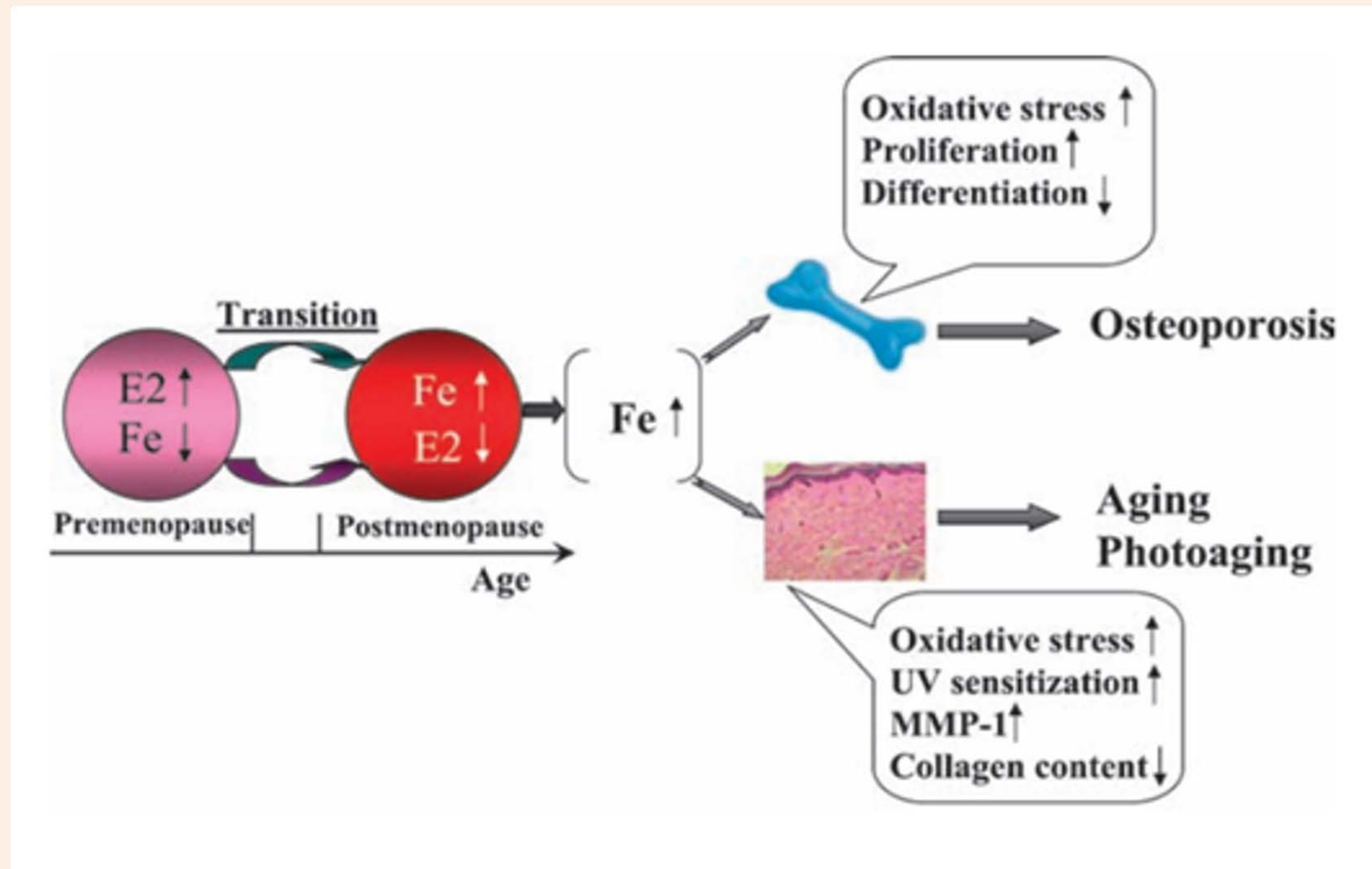
El envejecimiento está relacionado con incrementos de la inflamación sistémica, asociados a la activación generalizada del inflammasoma, lo cual acarrea consecuencias en todos los tejidos.

Si bien estos efectos son aparentes 20 o 30 años después, en la perimenopausia la activación de la inflammasoma tiene un efecto dominó ...

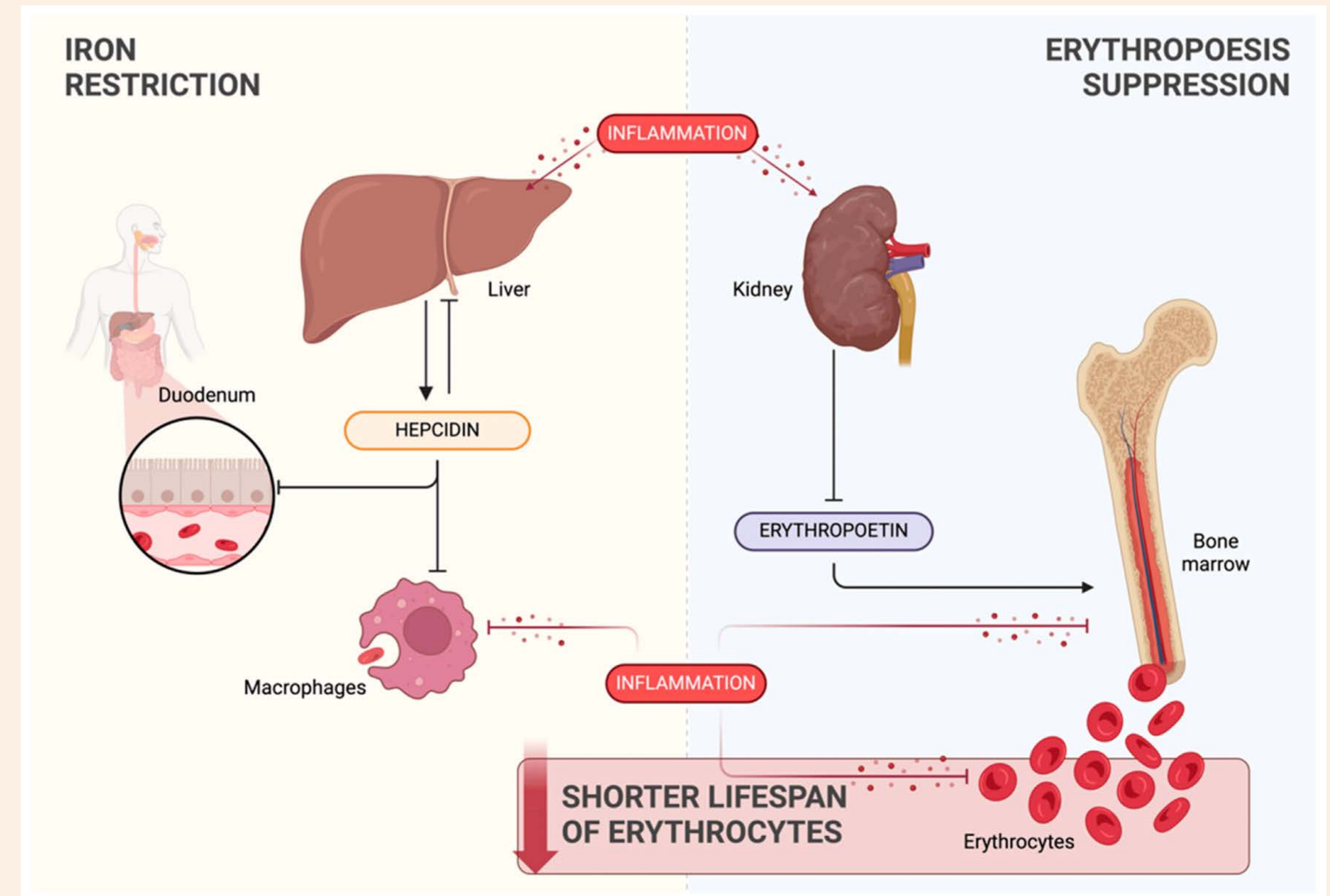


Menopausia y la Médula Ósea ...

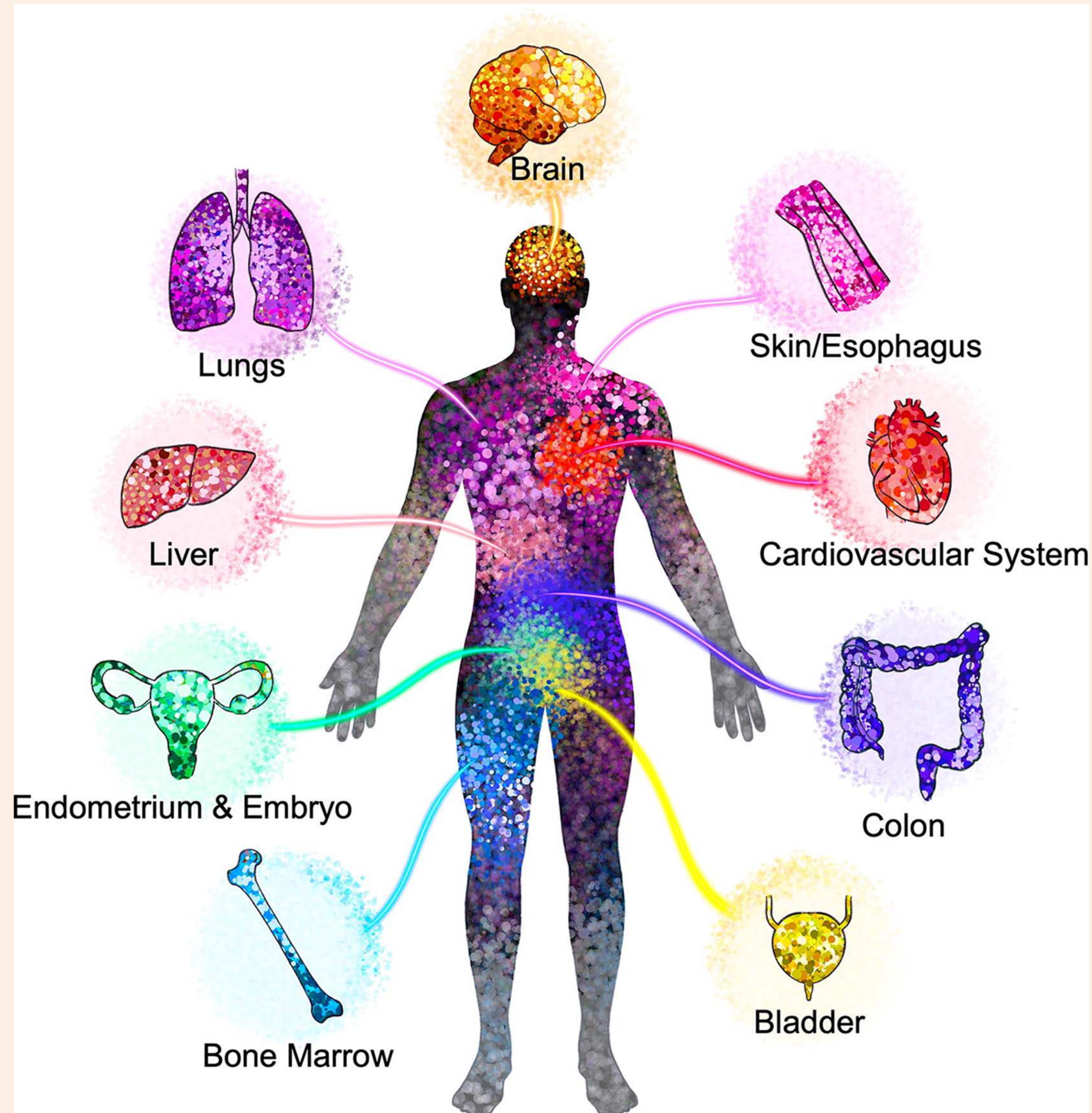
Un sutil equilibrio de citoquinas, hierro y hormonas ...



el desequilibrio del metabolismo del hierro y el aumento de la citocinas no son otra cosa que el reflejo del incremento de inflammasoma ...



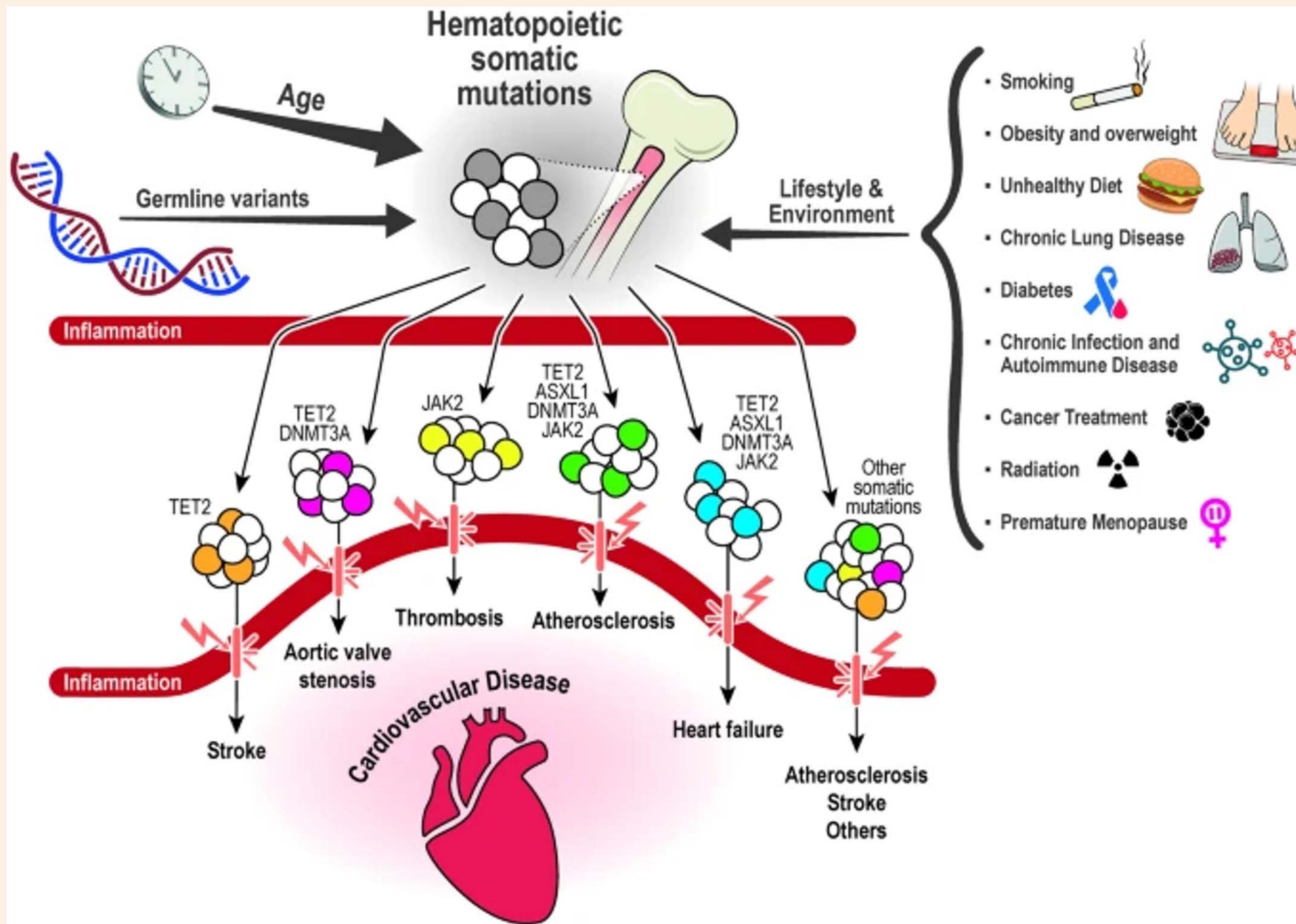
Menopausia y la Médula Ósea ...



Mosaicismo somático

El lento paso de los años y la sucesivas mitosis se asocian a un mosaicismo somático importante. Asociar esto con la aparición de cánceres es un tópico frecuente, pero además puede llevar a que los tejidos no cumplan sus funciones adecuadamente dada la expansión de clones con menos habilidad biológica.

Menopausia y la Médula Ósea ...

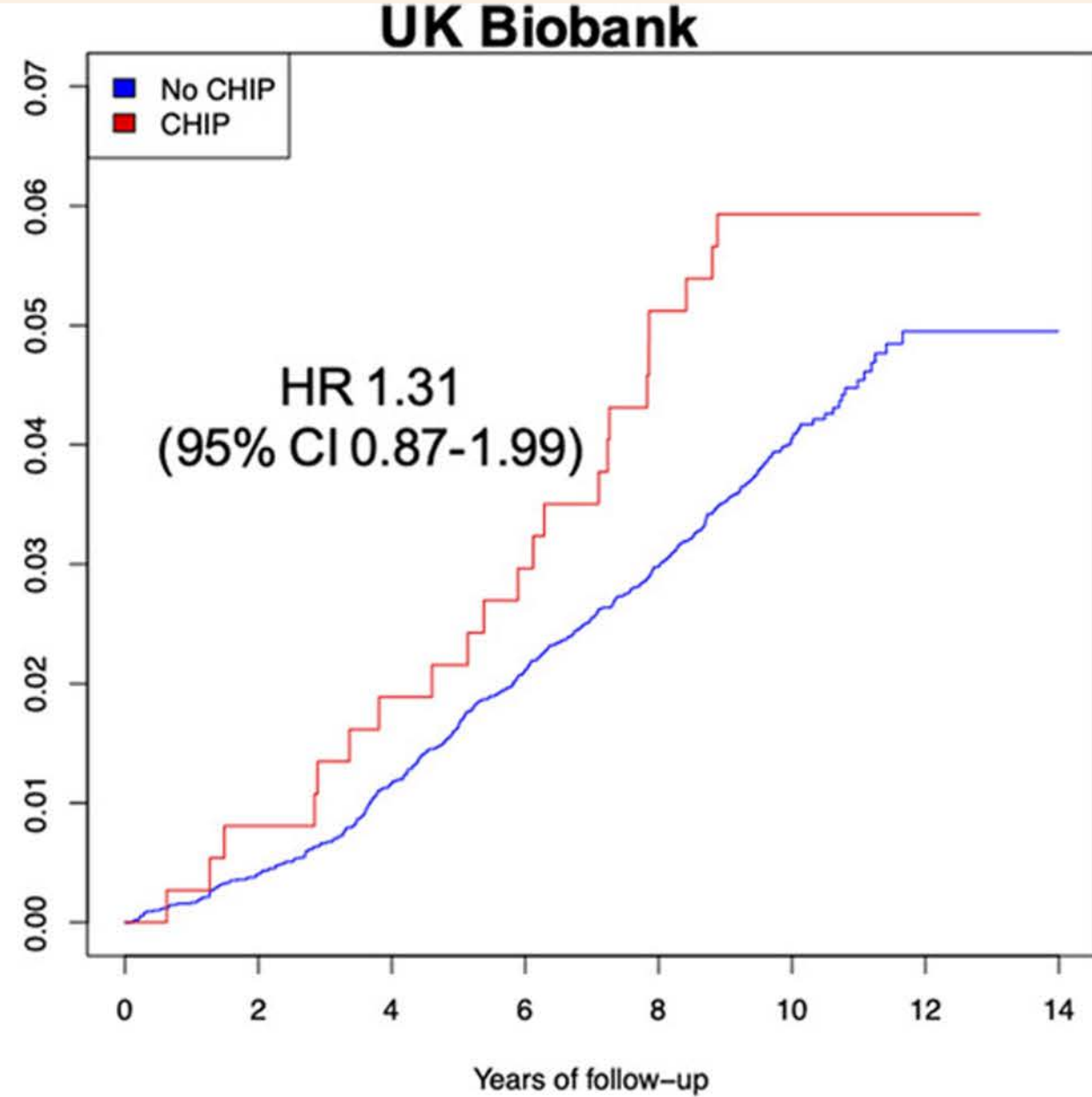
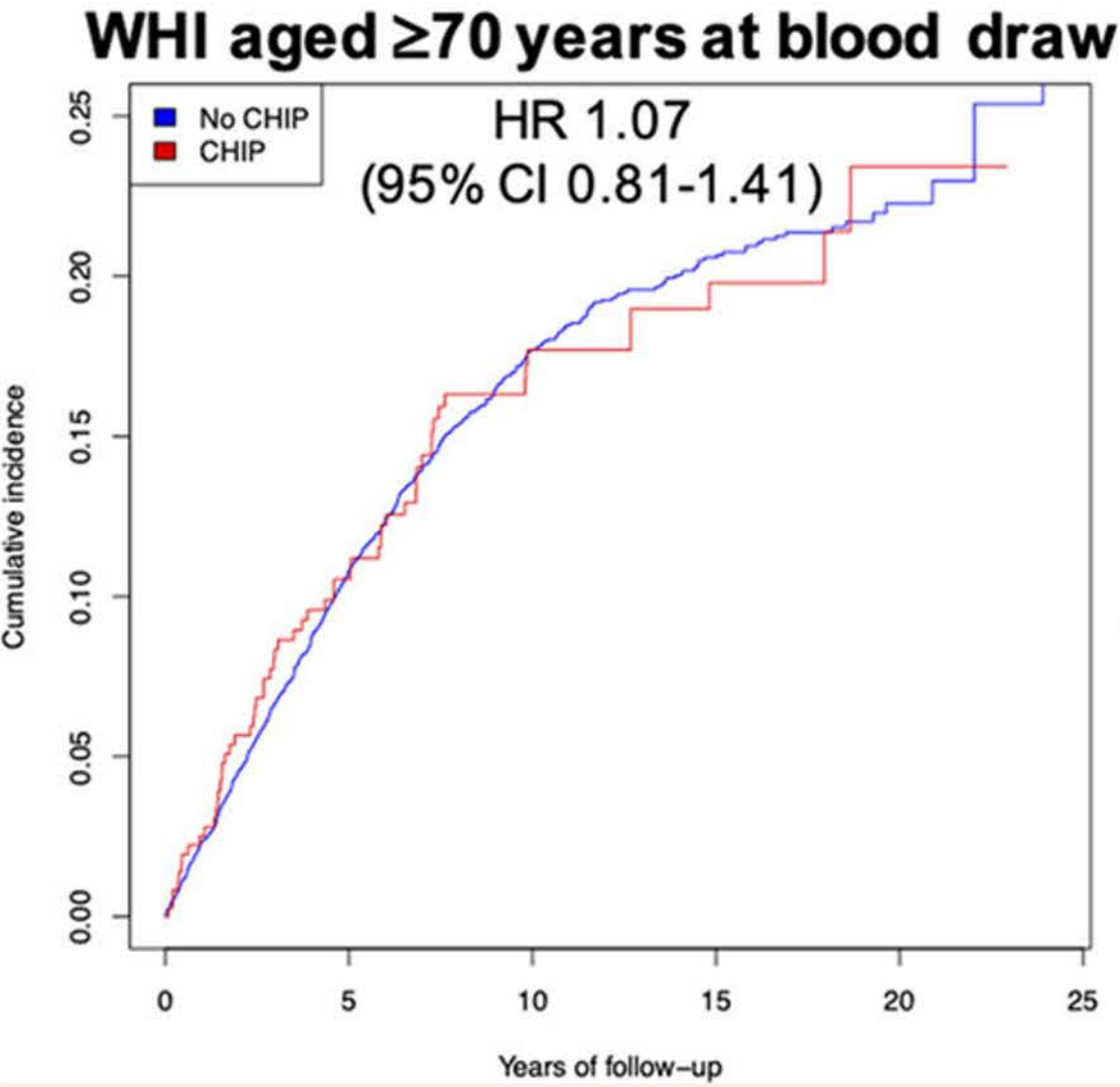
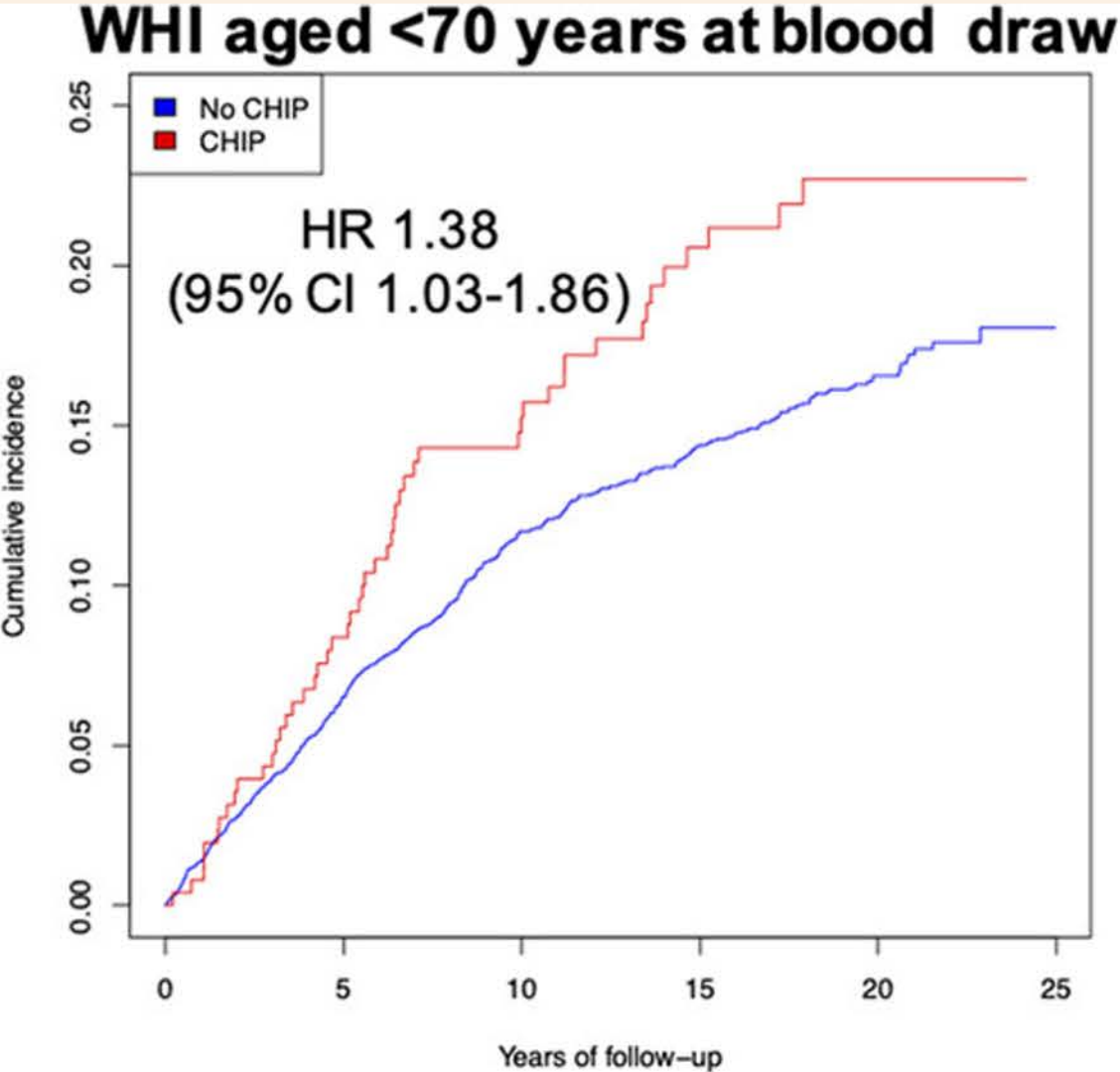


Hematopoyesis Clonal y Menopausia

Recientemente se ha asociado a la menopausia precoz con el desarrollo de hematopoyesis clonal.

Esta condición asociada a los síndromes mielodisplásicos, tiene efectos deletéreos cardiovasculares.

Menopausia y la Médula Ósea ...



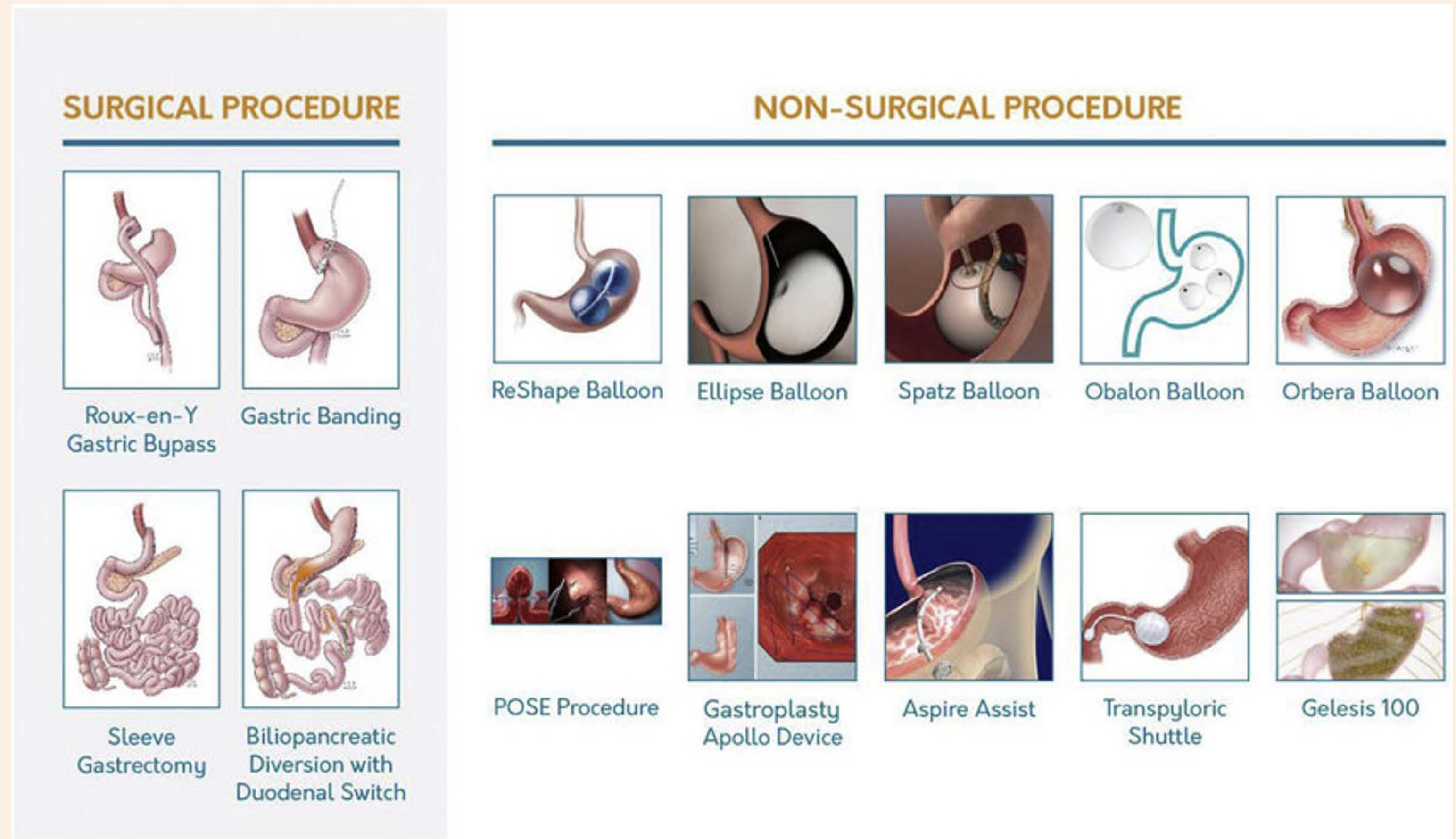
	Cohort	OR	95% CI	
All CHIP	UK Biobank	1.31	(0.87–1.99)	
	WHI (<70)	1.38	(1.03–1.86)	
	Fixed effects model	1.36	(1.07–1.73)	
CHIP with VAF >0.1	UK Biobank	1.56	(0.88–2.78)	
	WHI (<70)	1.45	(1.07–1.98)	
	Fixed effects model	1.48	(1.13–1.94)	

Hematopoyesis Clonal y Menopausia

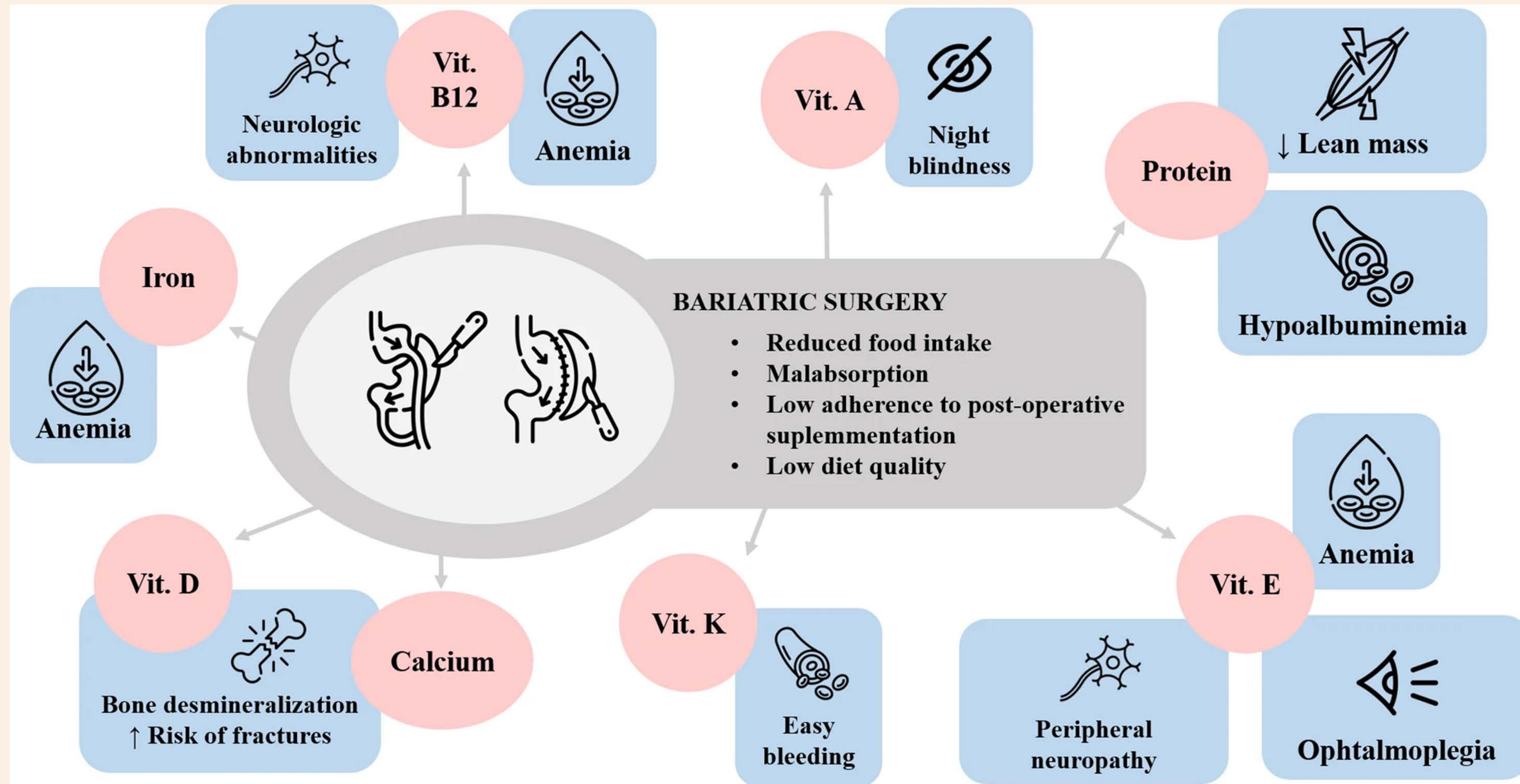
En las mujeres que desarrollan hematopoyesis clonal y asociado a ello una menopausia precoz, existe una clara tendencia al aumento de la mortalidad cardiovascular.

Cirugía Bariátrica y Anemia

- Tipos de cirugía bariátrica (bypass gástrico, manga gástrica).
- Efectos de la cirugía en la absorción de nutrientes.
- Etiología de la Anemia Post-Cirugía Bariátrica
 - Malabsorción de hierro y vitamina B12.
 - Pérdida de sangre postquirúrgica.
- Importancia del Detección y Manejo Temprano de complicaciones nutricionales



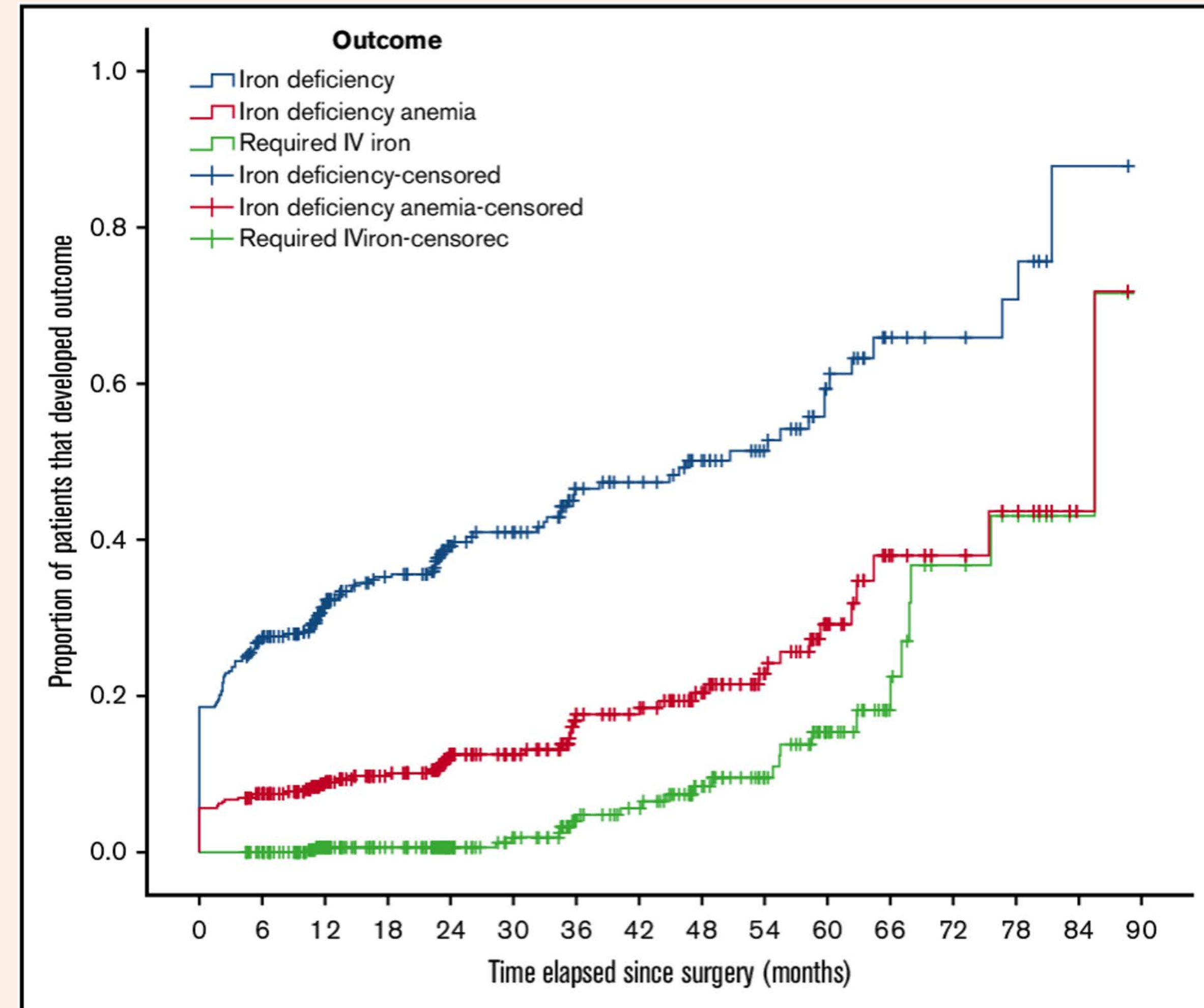
Cirugía Bariátrica y Anemia



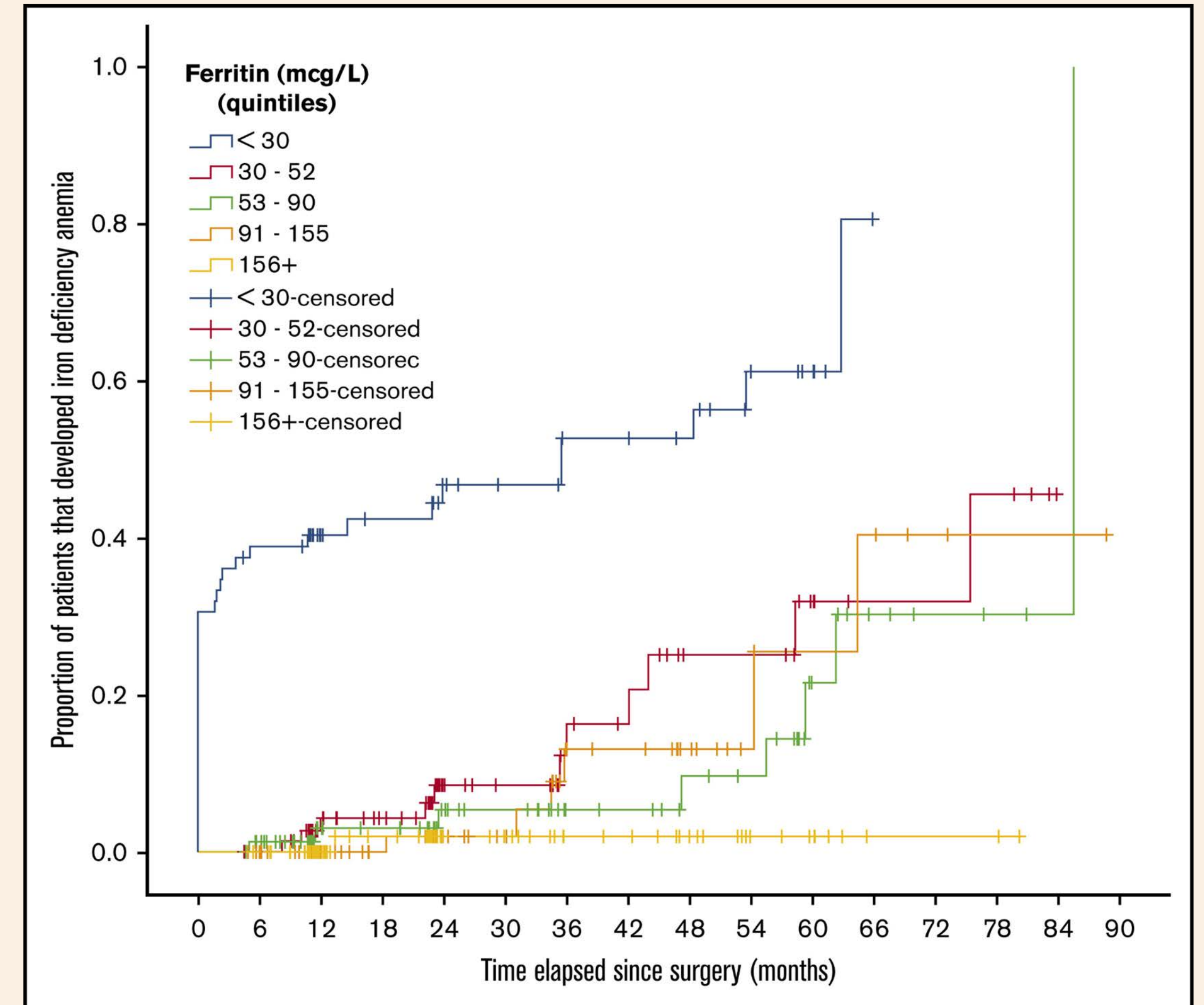
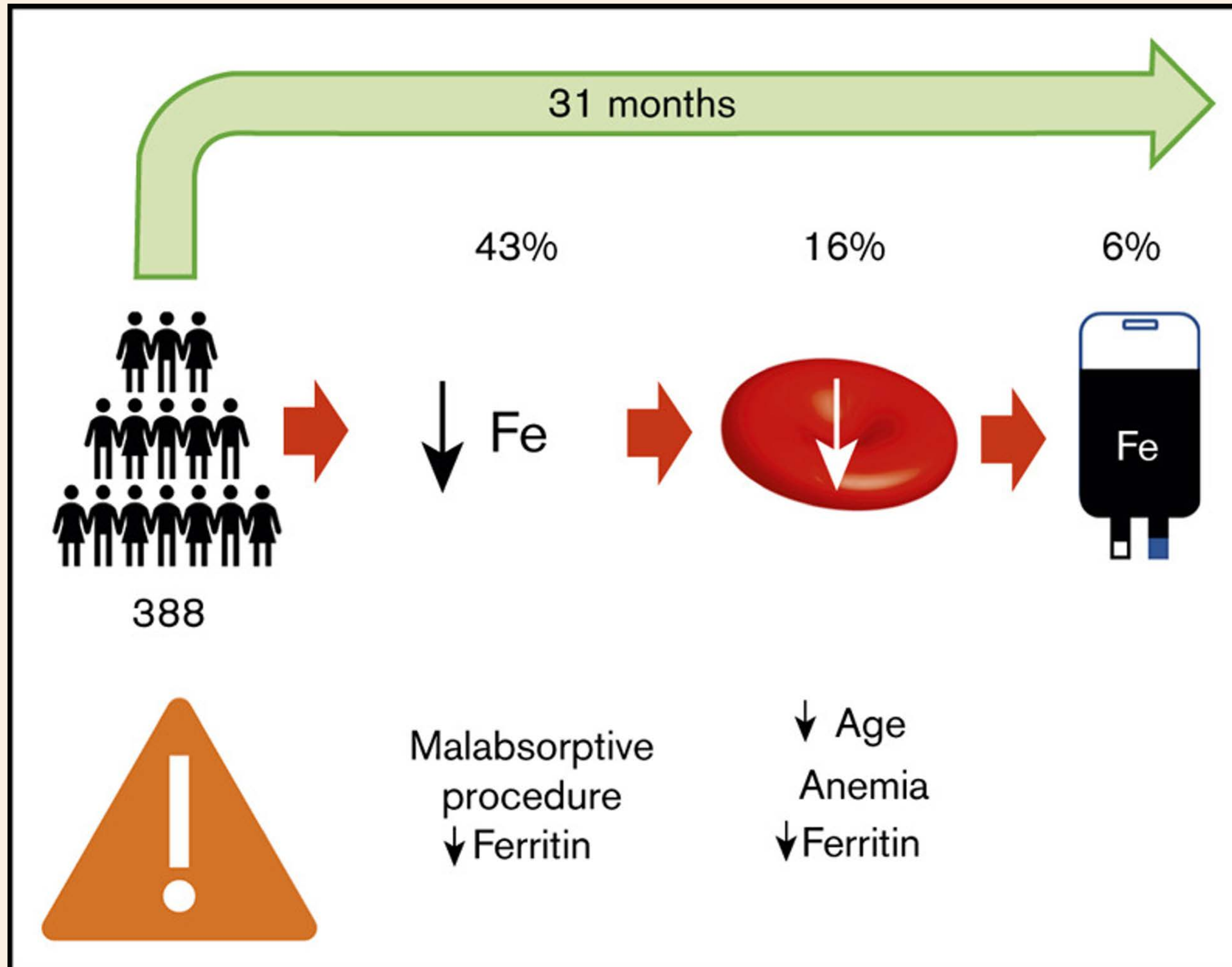
Cirugía Bariátrica y Anemia

Históricamente, la anemia en esta situación es principalmente ferropriva, pues la mayoría de los pacientes son estandarizados y seguidos para el déficit de vitamina B12.

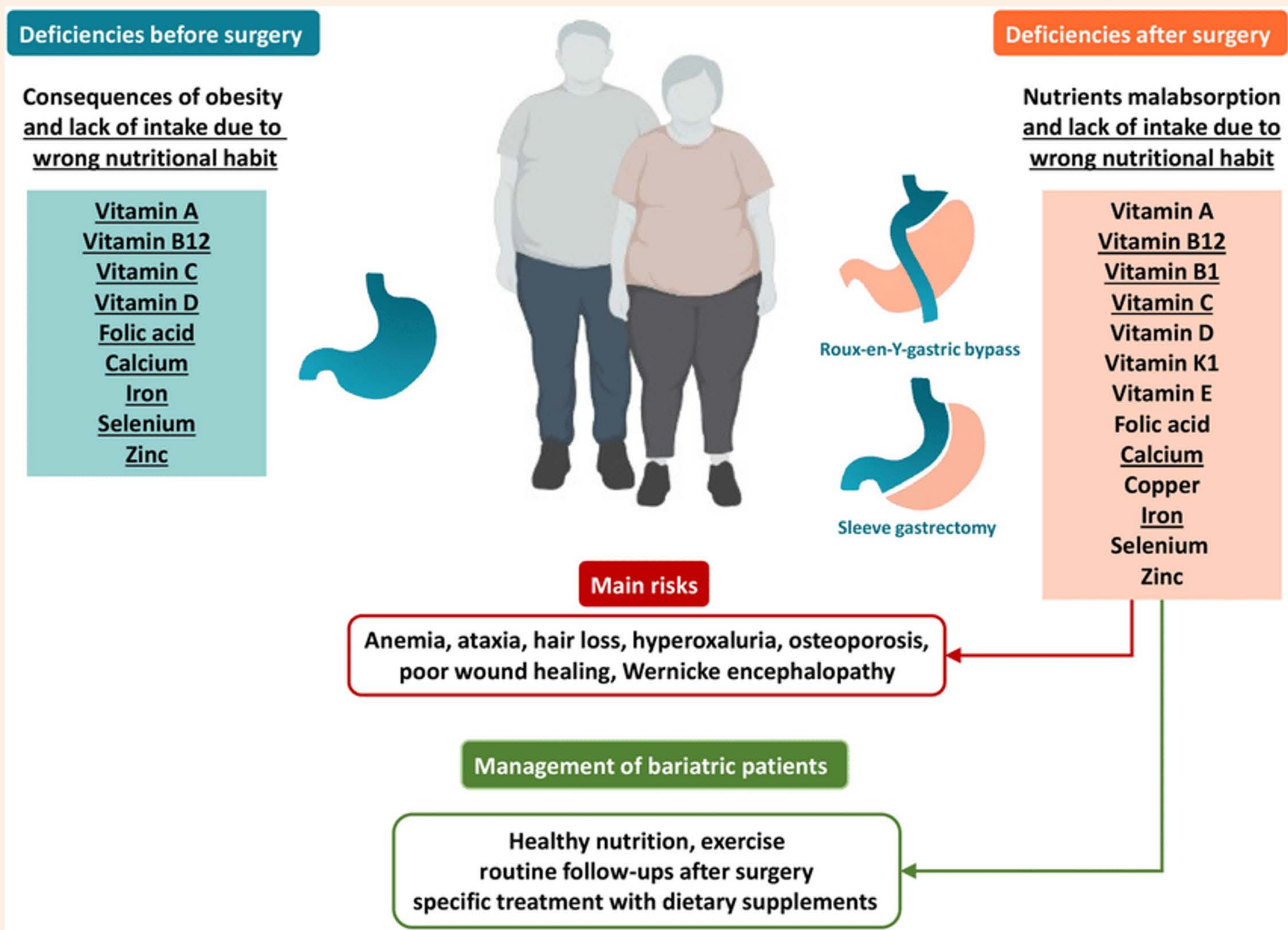
Aún así existe la posibilidad de realizar tratamiento oral en estos pacientes, pero debe utilizarse y hierros modificados, no sales ferrosas.



Cirugía Bariátrica y Anemia

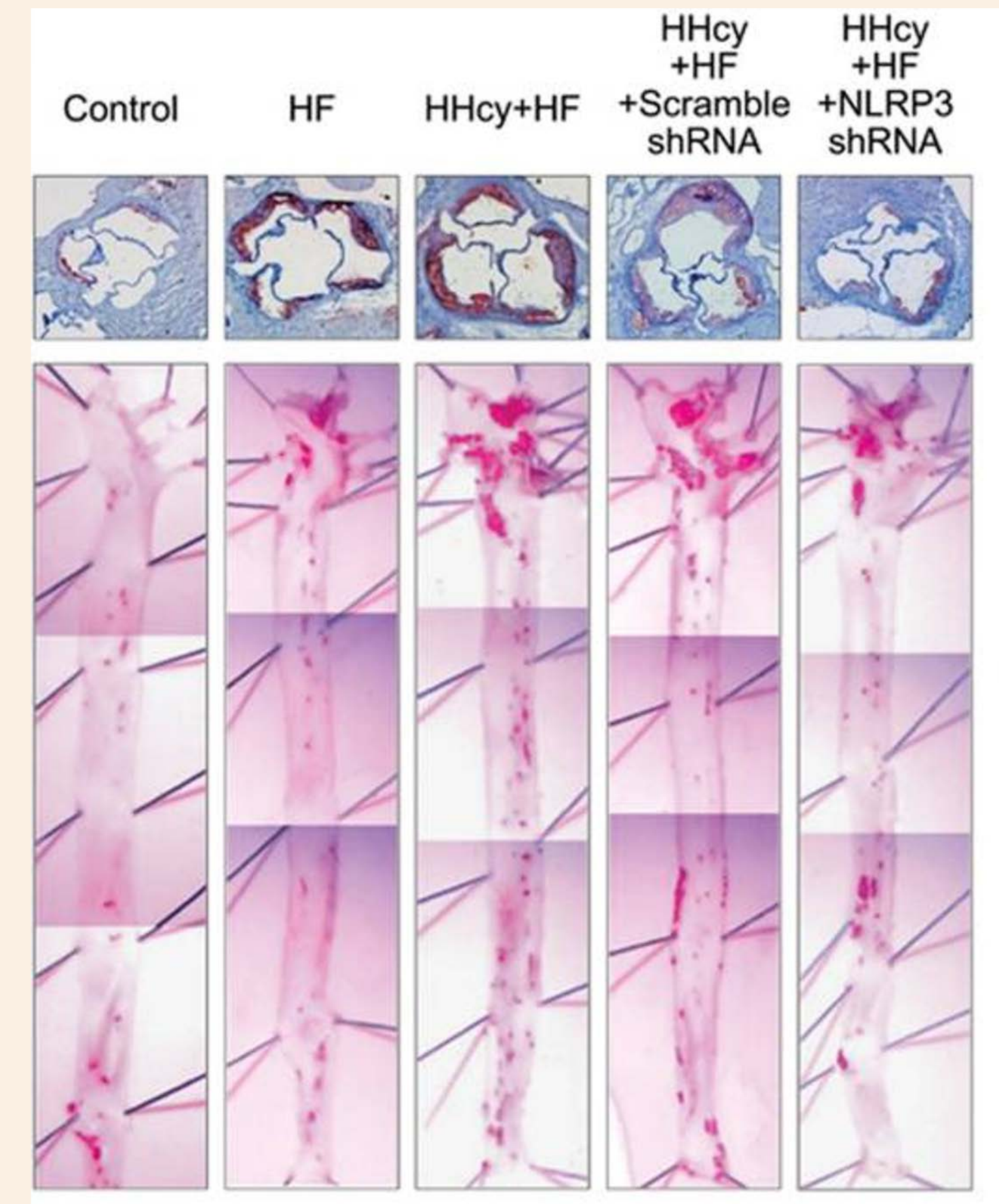
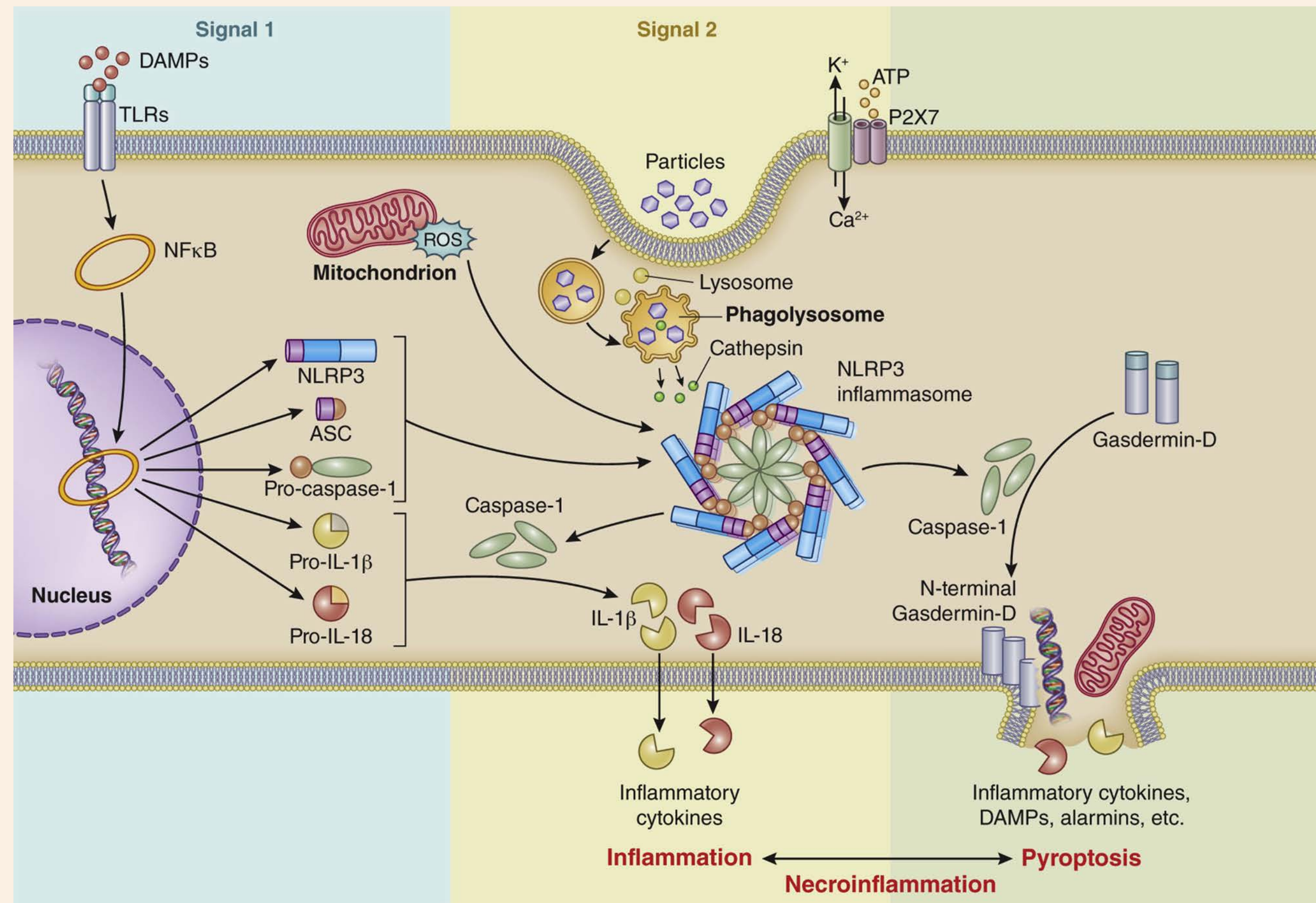


Cirugía Bariátrica y Anemia

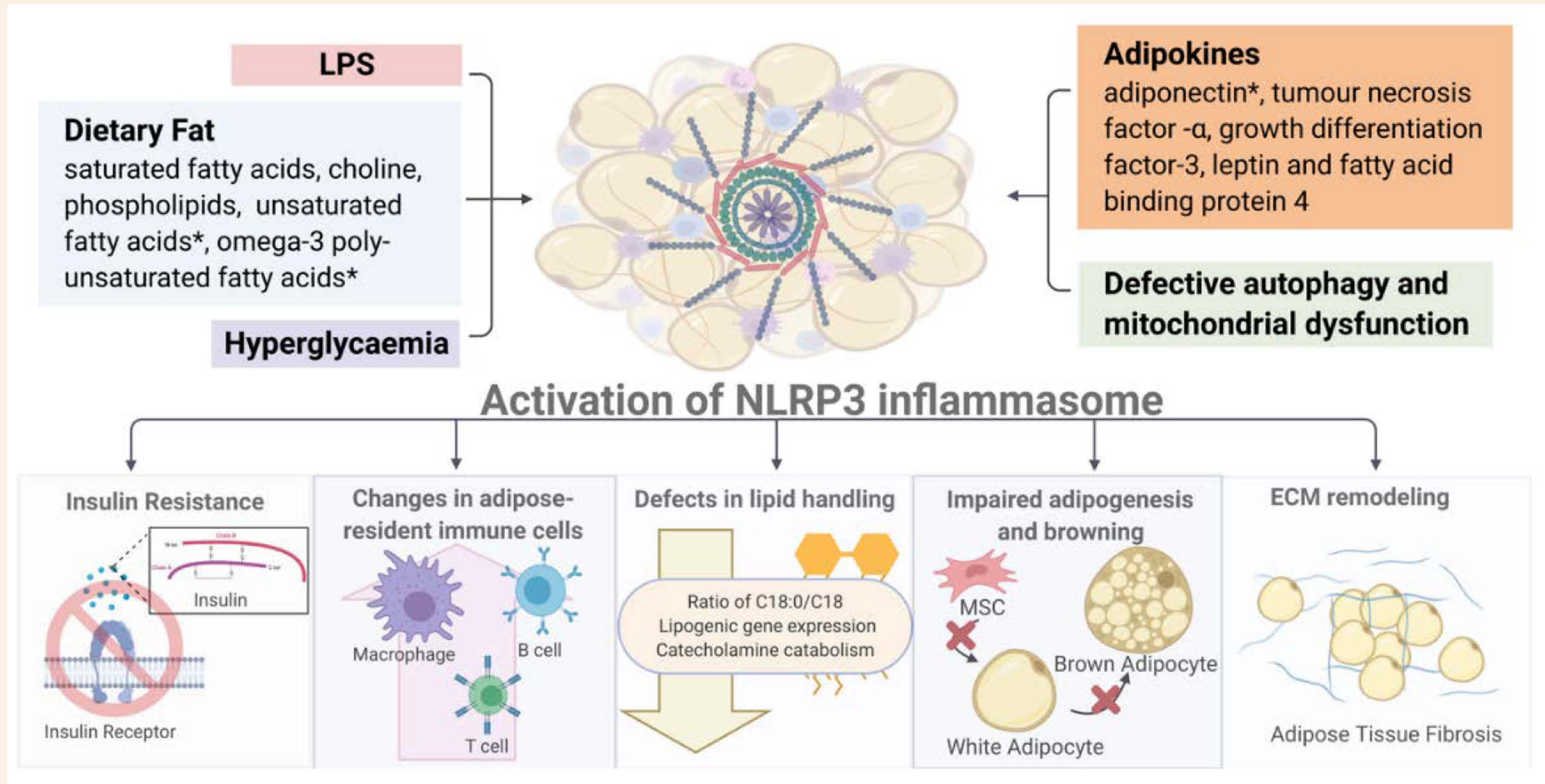


Cirugía Bariátrica y Anemia

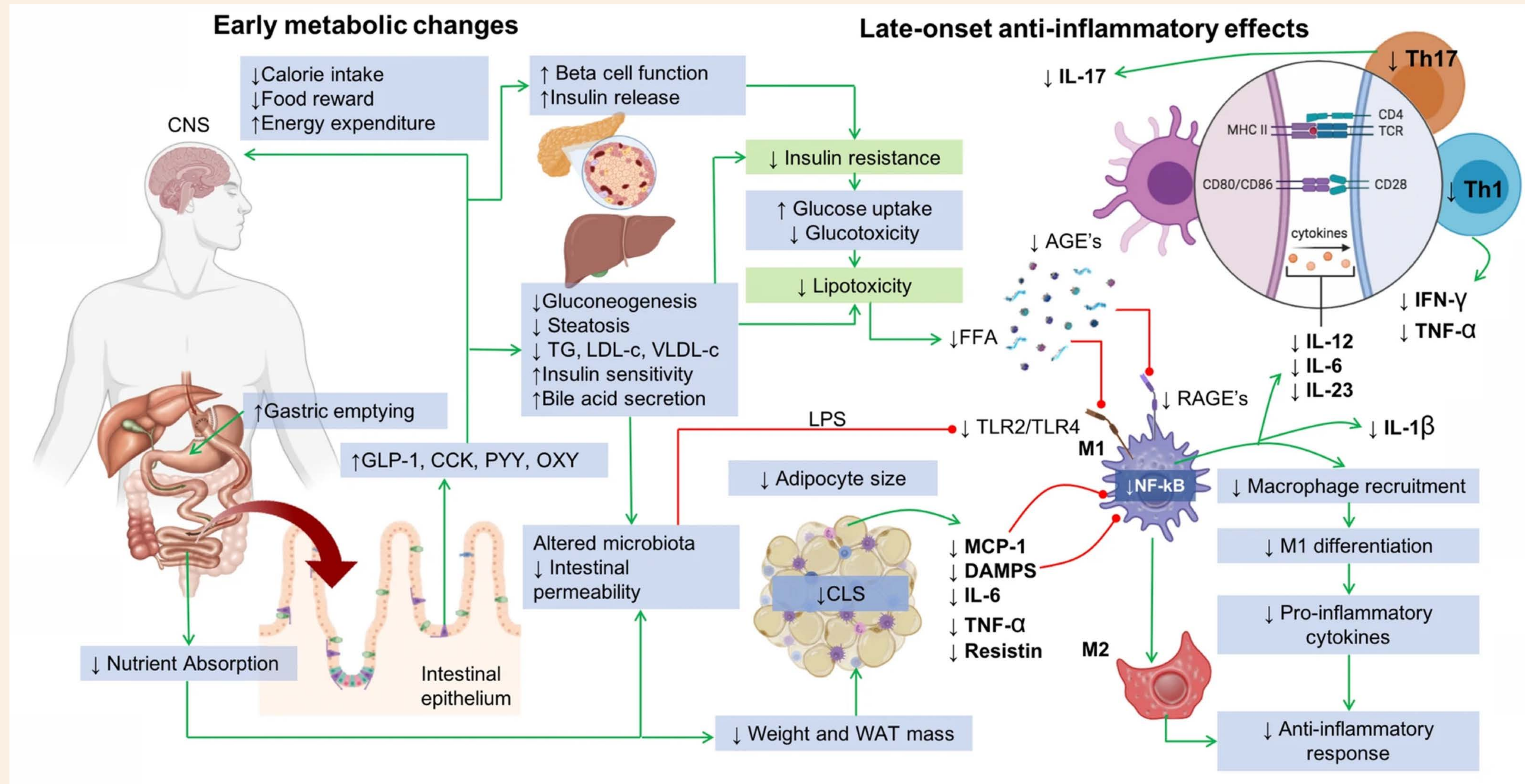
Relación entre el Inflamasoma NLRP3 y la HHcy



Cirugía Bariátrica y Anemia



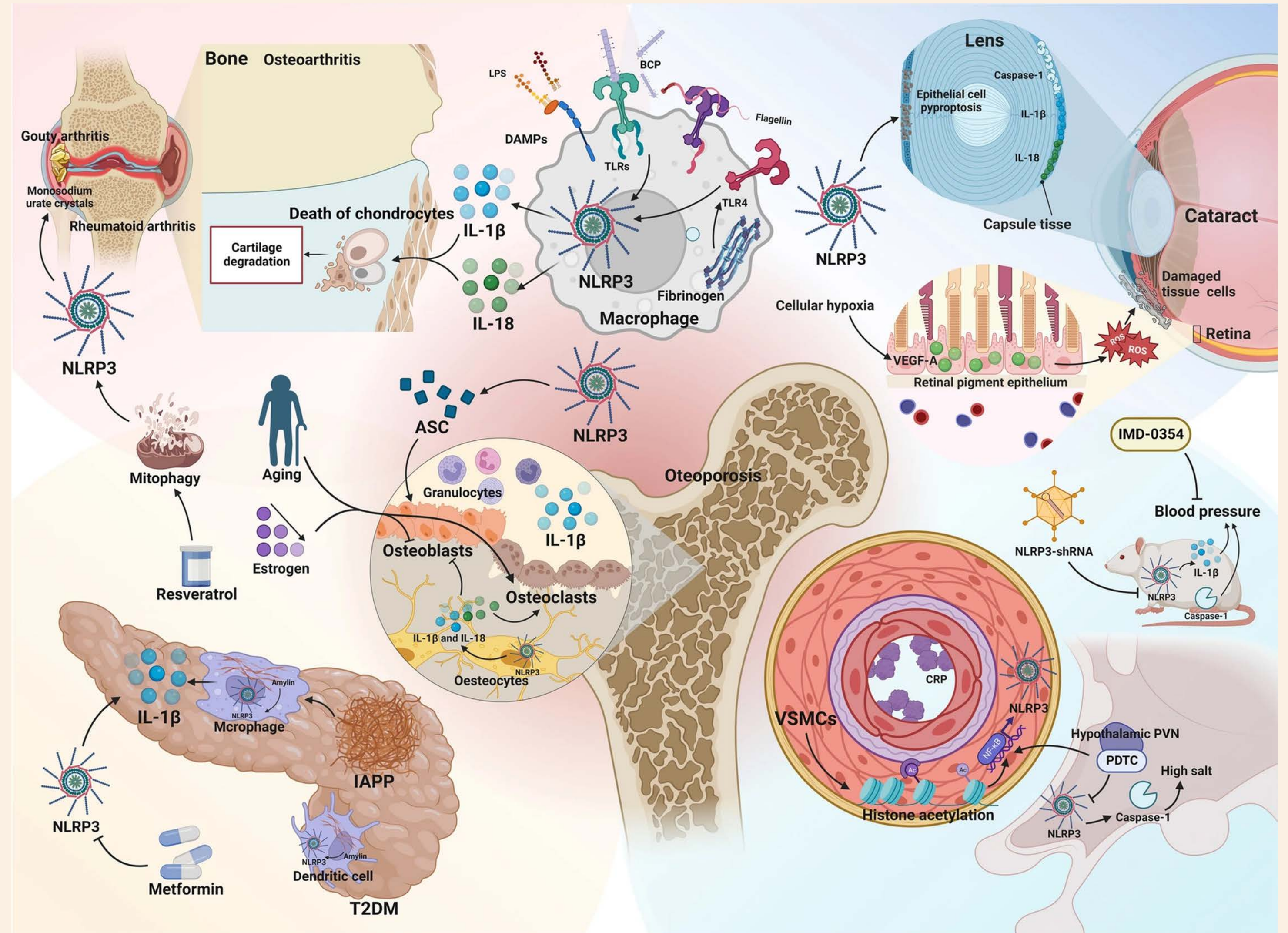
Cirugía Bariátrica y Anemia

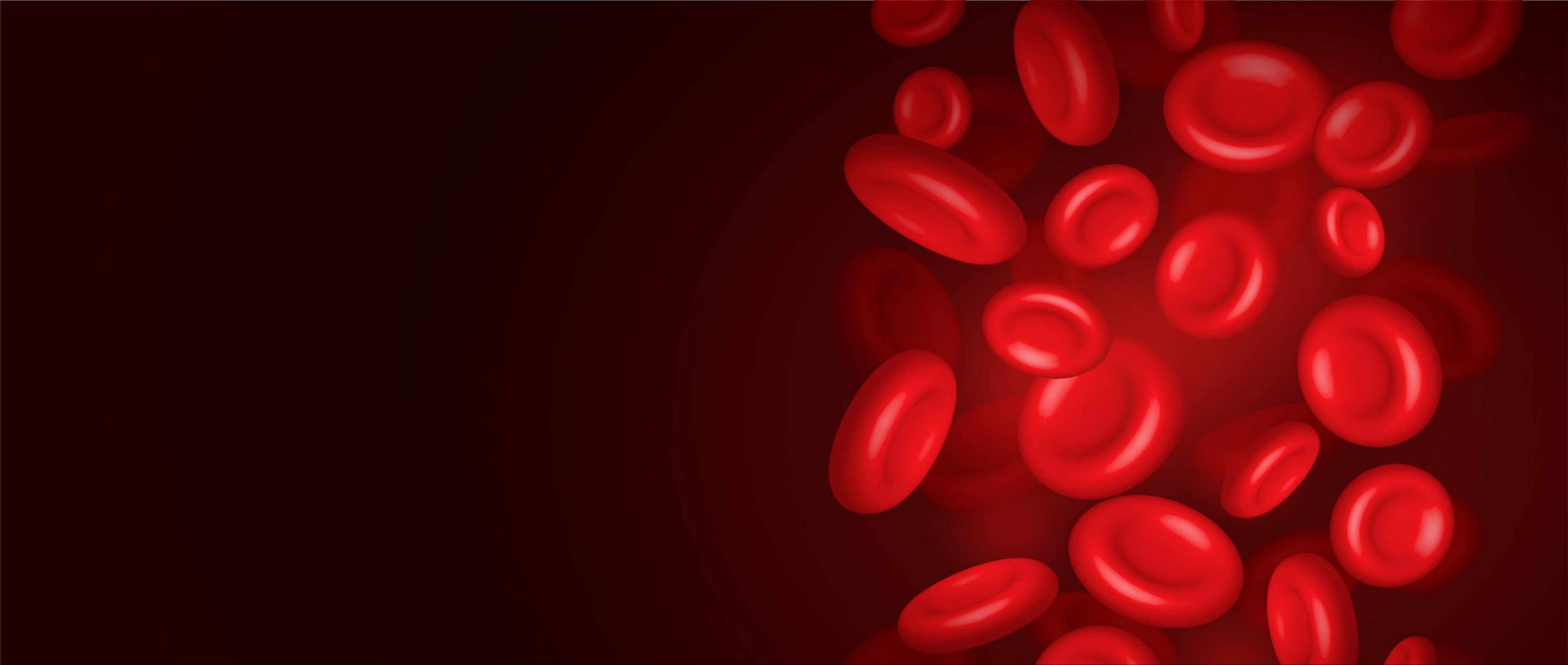


Cirugía Bariátrica y Anemia

Debemos incorporar también en la población perimenopáusica el impacto del envejecimiento y la activación de la vía de nlrp3, en la anemia de enfermedades crónicas.

Visto lo anterior, la cirugía bariátrica puede ser una intervención beneficiosa en el largo plazo para pacientes perimenopáusicas ... y reducir no solo las anemias !





Tratamiento ...

Recomendaciones de Tratamiento :

1.- Tratar con hierro por vía oral en lugar de una formulación de hierro por vía EV (Grado 1B).

2.- Dosis 150 a 200 mg/día de hierro elemental :

- Fumarato 106 mg / Sulfato 65 mg / gluconato 28 a 36 mg.
- Protein succinilato férrico 40 mg/dosis, Hierro III-polimaltosa
- Hierro Bis Glicinato Quelato 150 mg (equivalente a 30 mg de Hierro Elemental).

3.- Respuesta esperada :

- Pagofagia o el síndrome de piernas inquietas desaparece tan pronto como se inicia la terapia de hierro.
- Reticulocitosis en aproximadamente 7 a 10 días.
- Hb comienza a aumentar una a dos semanas.
- Se eleva + 2 g / dl durante las siguientes tres semanas. El déficit de hemoglobina debe reducirse a la mitad en + Hb normal en 6 a 8 semanas.
- Recuperación papilas de la lengua en semanas a meses.
- En 6 meses normaliza reservas.

TABLE 3. Physical signs and symptoms of iron deficiency³⁶

PRIMARY PHYSICAL AREA	SYMPTOM
Head	Hair loss, headache, fainting
Face	Sore or swollen tongue, angular cheilitis, pallor
Mental status	Fatigue, irritability, difficulty concentrating
Other	Brittle nails with vertical ridges, spoon-shaped nails, persistent coldness, ice eating (or Pica), sensitivity to cold

*Adapted from the Iron chapter in *Micronutrition for the Weight Loss Surgery Patient*³⁶

Tto Anemia Ferropriiva



Presentaciones orales	Contenido de hierro elemental	Dosis
Sulfato ferroso 300 mg	64 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
Sulfato ferroso 200 mg	64 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
Sulfato ferroso 100 mg	36,8 mg/tableta	1-2 tabletas, 1-3 veces al día
Gluconato ferroso	38 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
Fumarato ferroso	106 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
Maltosa férrica	30 mg/tableta	1 tableta, 2 veces al día
Citrato férrico	210 mg/tableta	1-2 tabletas, 3 veces al día
Hierro liposomal	30 mg/tableta	1 tableta al día

Condición	Razón
Intolerancia al hierro oral	Efectos adversos gastrointestinales persistentes
Refractariedad al hierro oral	Absorción defectuosa: gastrectomía, bypass duodenal, cirugía bariátrica
	Trastornos intestinales (casos seleccionados): IBD, gastritis atrófica, infección por Helicobacter pylori, enteropatía por gluten
	Formas genéticas (IRIDA)
	Sin mejora de Hb después de 4 semanas de terapia oral
Anemia severa (Hb <7-8 g/dL)	Necesidad de mejora rápida de Hb
Segundo y tercer trimestre del embarazo	Necesidad de aumento rápido de Hb; a menudo intolerancia a preparaciones orales
Tratamiento con ESA	Más efectivo que el hierro oral en ERC
Pérdida crónica de sangre difícil de manejar con hierro oral	Sangrado uterino abundante
	Trastornos hereditarios de hemostasia
Otro	Anemia postoperatoria de cirugía mayor
	Insuficiencia cardíaca sistólica crónica

Ganzoni formula³⁰

Iron deficiency (mg)=[weight (kg) x (ideal Hb* – actual Hb) x 2.4**] + 500***

*Ideal or target Hb=15 g/dL (13 g/dL for weight<35 kg).

**Factor 2.4 : 0.0034 x 0.07 x 10 000

0.0034: iron content of Hb

0.07: blood volume

10 000: conversion from 1 g/dL to 10 000 mg/L

***Iron deposit=500 mg (15 mg/kg for weight<35 kg).

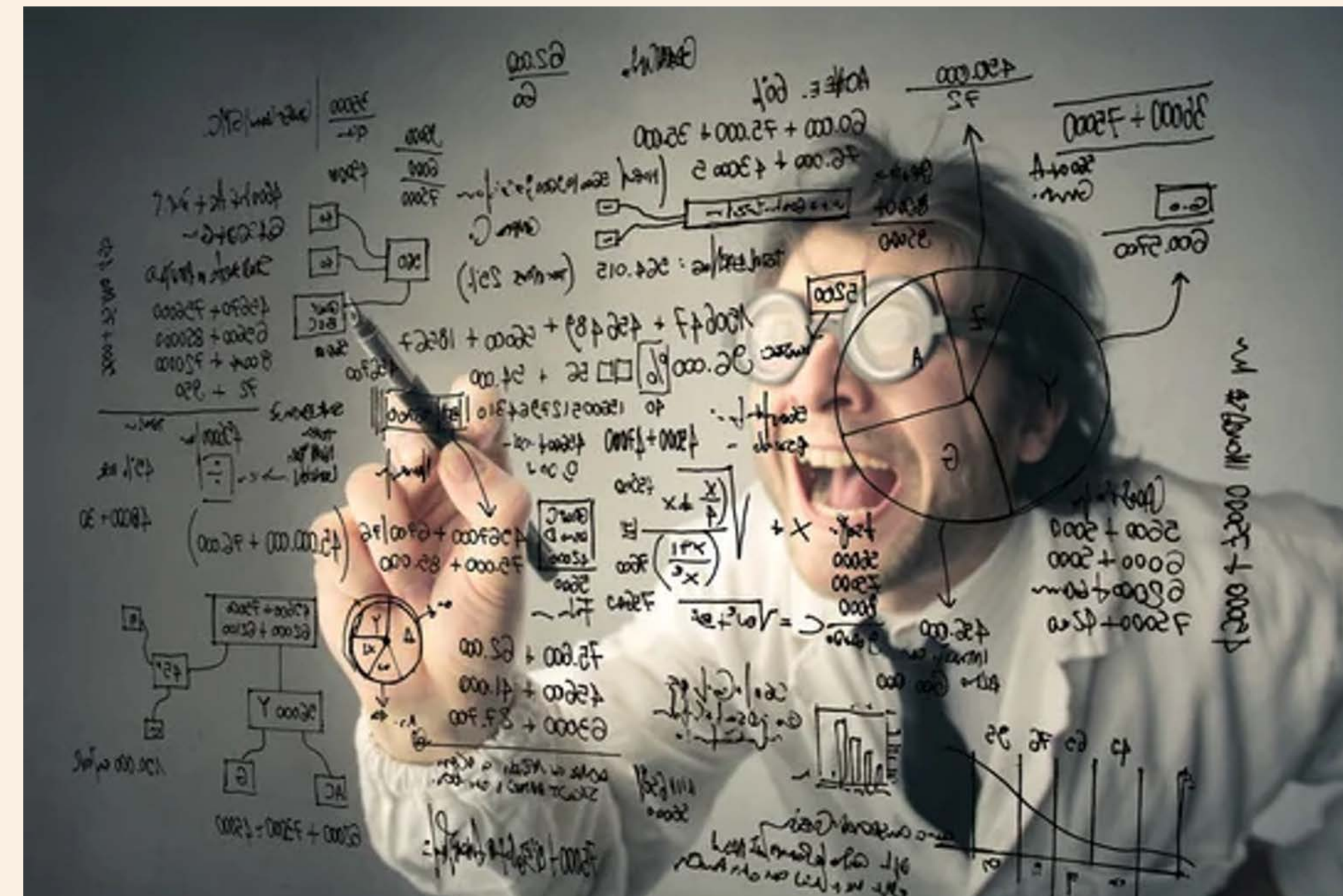


Simplified strategy for administration of IV iron, validated for ferric carboxymaltose^{31,61}

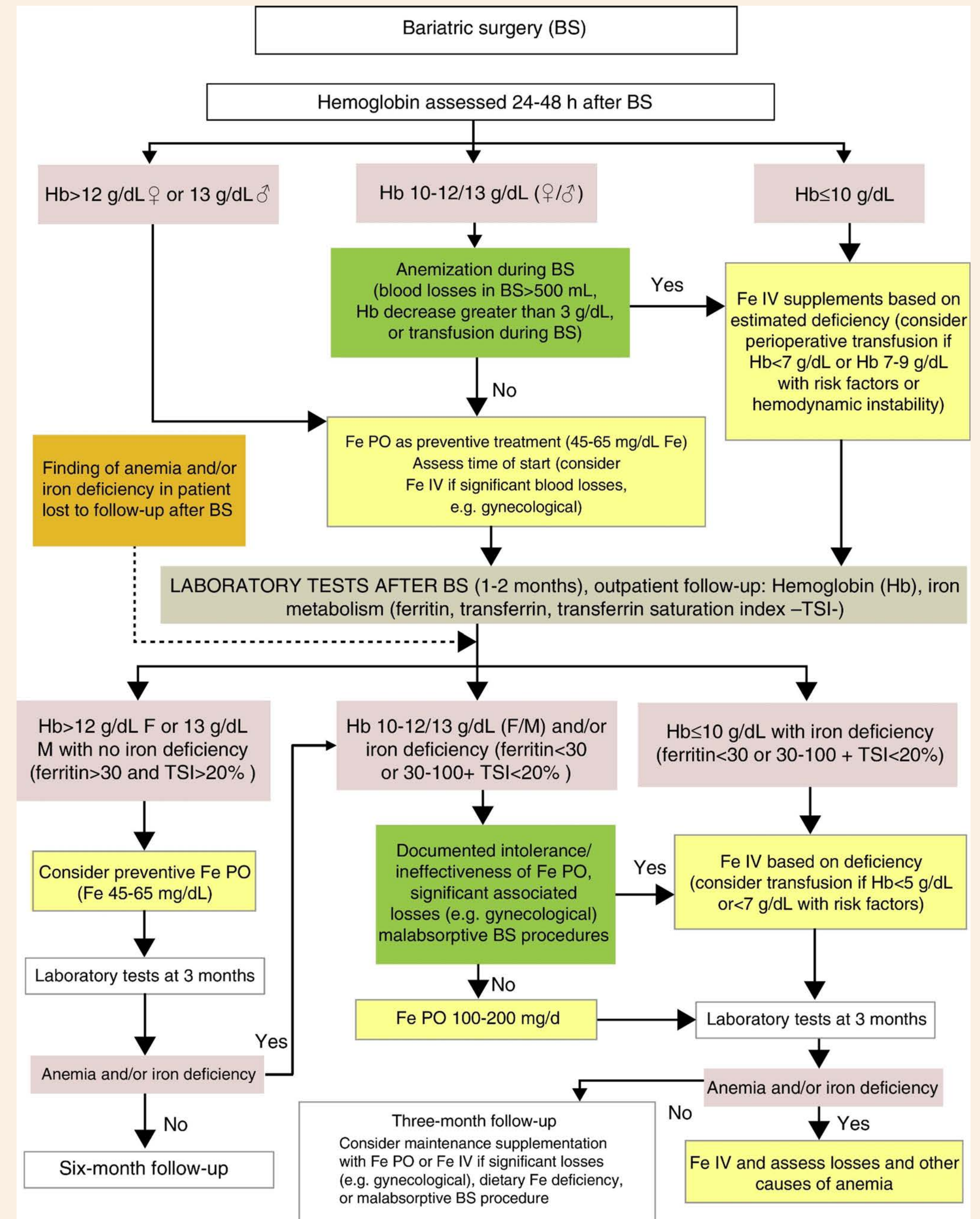
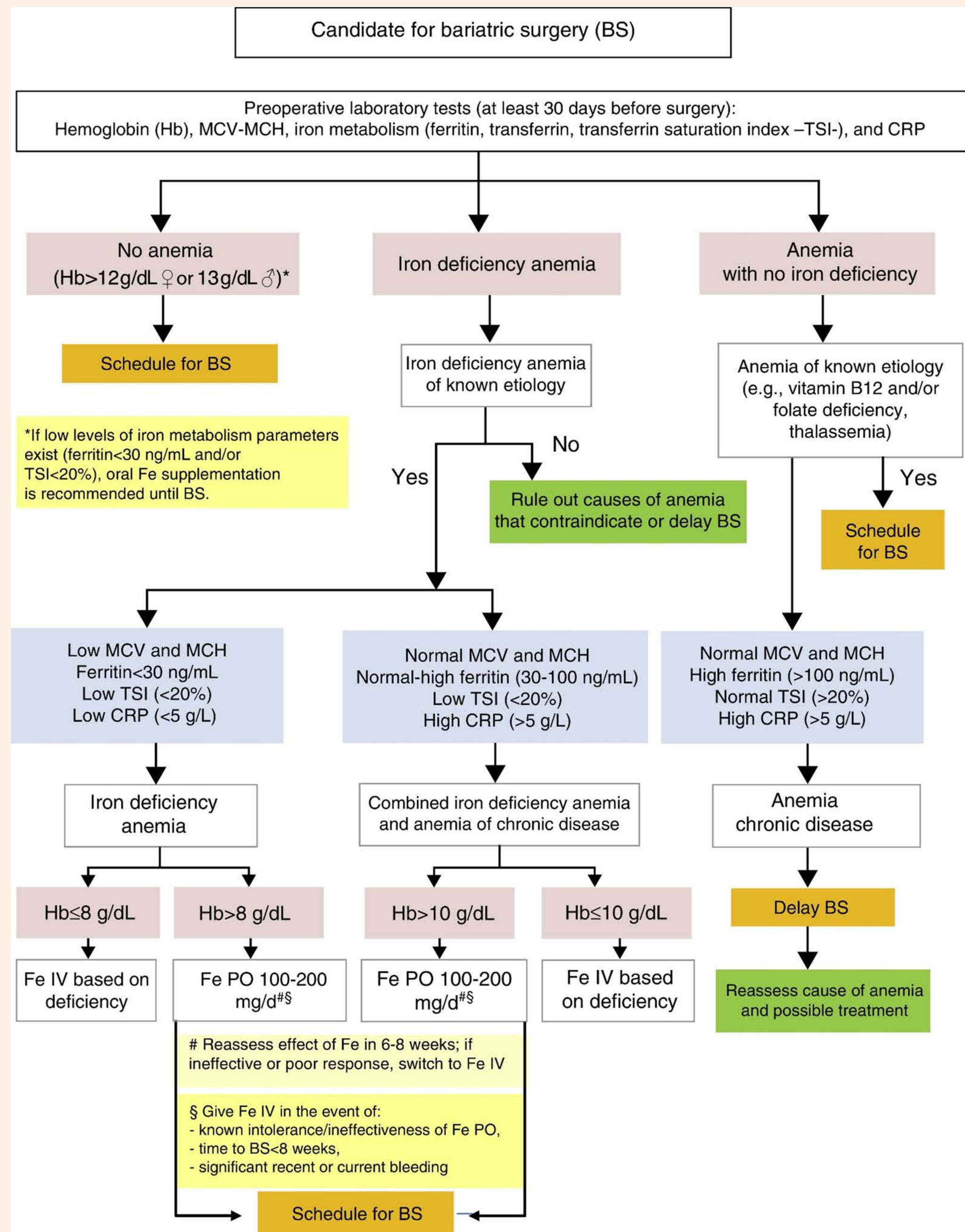
Determination of total dose (mg) of ferric carboxymaltose IV to be administered in doses up to 1,000 mg/week.

Hb (g/dL)	Body weight 35 to<70 kg	Body weight≥70 kg
<10	1500 mg	2000 mg
≥10	1000 mg	1500 mg

In cases with isolated iron deficiency and no anemia, administer 500 mg.



Tto Anemia Ferropriva

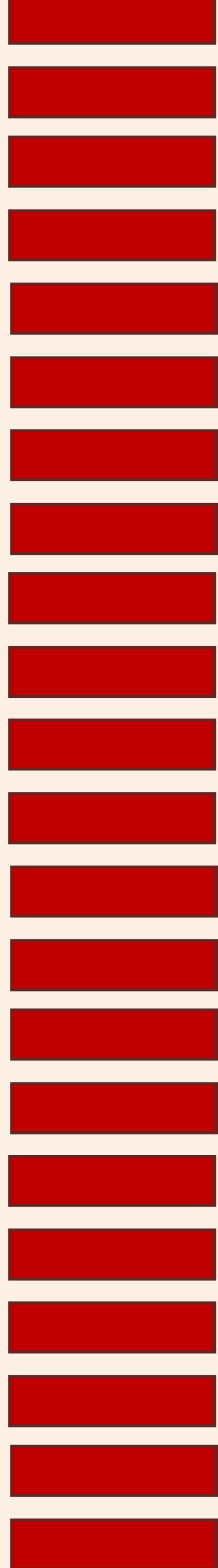


HIERRO ENDOVENOSO



Producto de hierro IV	Nombre de marca EEUU	Etiqueta estándar de dosis máxima única	Tiempo de infusión	Dosis recomendadas	Riesgo e incidencia de HSRs	Varios
Dextran de hierro de bajo peso molecular	Cosmofer® INFeD®	1000 mg	4–6 h; también se ha descrito infusión de 1 h ¹⁰	Dosis múltiples de 100 mg o dosis única de 1000 mg	Mayor riesgo Cualquier HSR: 4.7–5.6% ^{12,13} HSR moderada a severa: 0.7% ⁴	Se requiere dosis de prueba con un período de observación de 1 H
Gluconato férrico	Ferrlecit®	125 mg	60 min	Dosis múltiples	Bajo riesgo Cualquier HSR: 3.9% ¹⁴ HSR moderada a severa: 0.4% ¹⁴	
Sacarosa férrica	Venofer®	500 mg	3.5–5 h	Dosis múltiples	Bajo riesgo Cualquier HSR: 5.0% ¹⁵ HSR moderada a severa: 0.4% ¹⁶	
Ferumoxitol	Feraheme ® Rienso®	510 mg	15 min	Dos dosis administradas con 3–8 días de diferencia	Bajo riesgo Cualquier HSR: 2.7% ¹⁵ HSR moderada a severa: 0.6% ¹⁷	Las resonancias magnéticas pueden aparecer con mejora de contraste durante hasta 3 meses después del uso
Carboximaltosa férrica (FCM)	Ferinject® Injectafer®	750 mg para pacientes mayores de 50 kg; 15 mg/kg para pacientes <50 kg	15 min	Dos dosis administradas con 7 o más días de diferencia	Bajo riesgo Cualquier HSR: 2.1% ^{17,19} HSR moderada a severa: 0.7%	Hipofosfatemia se observa en el 50% de los pacientes y puede persistir cinco semanas o más
Der-isomaltosa férrica (anteriormente isomaltósido de hierro)	Monofer® Monoferric®	20 mg/kg, no exceder 1500 mg	15–30 min	Dosis única	Riesgo bajo a intermedio Cualquier HSR: 8.7% HSR moderada a severa: 0.3–66.4% ^{16,19}	Asociado con bradicardia fetal tras la administración materna

12 - 14



NORMAL

10 - 12

ANEMIA LEVE

8 - 10

ANEMIA
MODERADA

7 - 8

ANEMIA SEVERA

< 7

FAVOR
TRANSFUNDIR !!!



Soporte
Transfusional

Hemocomponentes - Glóbulos Rojos

INDICACIÓN

- . Síndrome anémico, Anemia sintomática o con signos de hipoxia tisular:
- . Pacientes con patología no quirúrgica con $Hto \leq 21\%$ y/o $Hb \leq 7$ g/dl. Sangrado agudo, Sangrado en Pabellón o Pérdida de Sangre $> 20\%$ de la volemia.
- . Síndrome anémico sintomático (Hto entre 21 y 30%).
- . En enfermedad coronaria, cerebrovascular, pacientes oncológicos hematológicos o sangrantes con $Hto \leq 30\%$ y/o $Hb \leq 9.5$ g/dl.
- . Sólo para radioterapia con $Hto < 35\%$ antes de ésta.
- . En caso de autotransfusión de Glóbulos rojos con $Hto \leq 35\%$
- . Pacientes Covid-19 que llevan más de una semana en UCI, UTI y presentan signos de anemia moderada (Hto entre 21 y 30%).

DOSIS

- . La dosis de transfusión de GR es de 1 unidad en un paciente estable.
- . Sólo en situaciones clínicas especiales tales como: anemias severas, paciente inestable hemodinámicamente y sangrado activo, la indicación puede ser mayor a 1 unidad de GR (ej: $Hto \leq 21\%$ o $Hb 7.0$ gr/Lt).
- . Los GR modificados (filtrados, irradiados, lavados, etc.) se dosifican de la misma manera que las no modificadas.

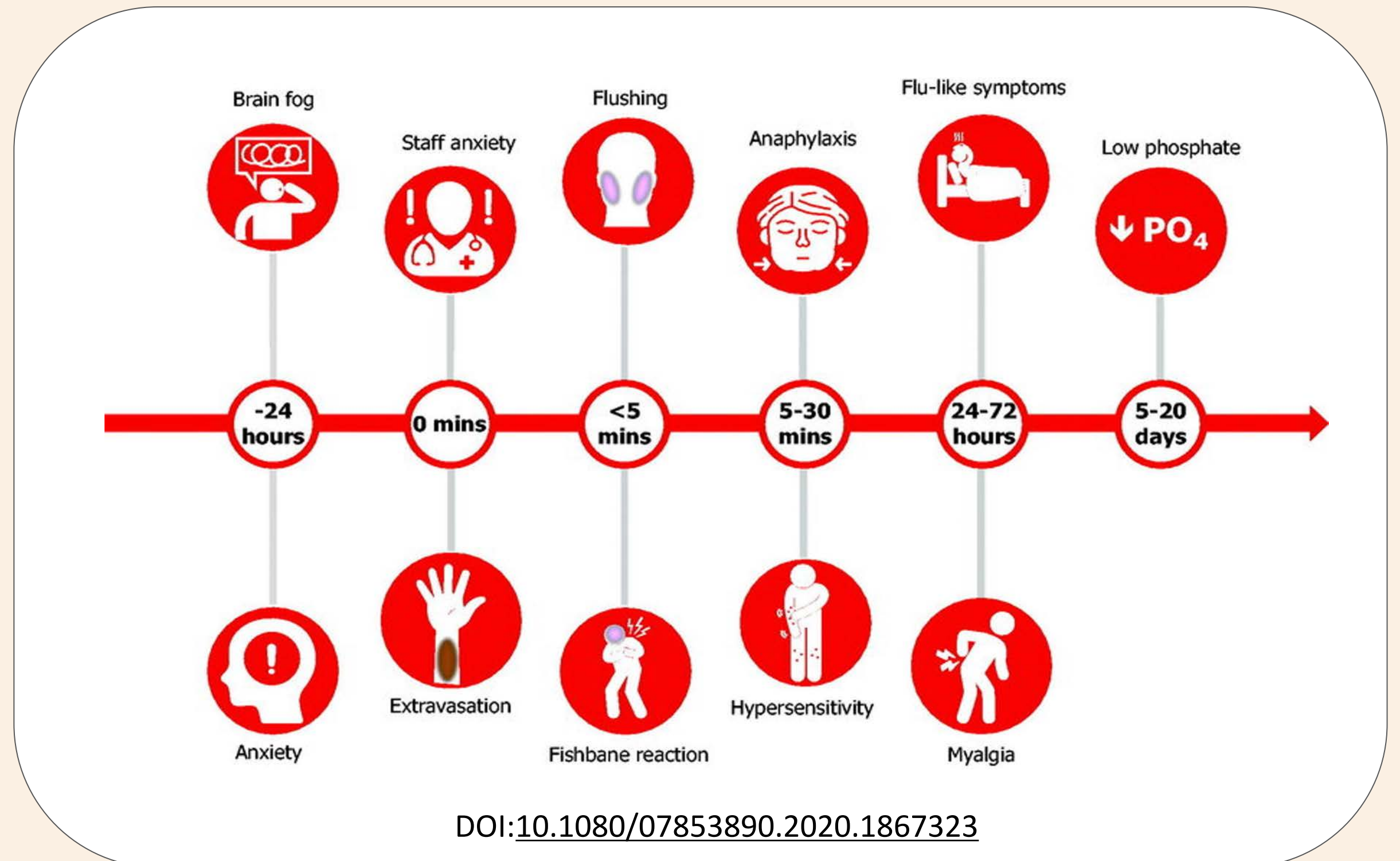
Efectos Adversos Comunes y Graves

1.- Efectos secundarios de los suplementos de hierro:

- Estreñimiento o diarrea, Dolor de estómago, Náuseas y vómitos
- Manchas en los dientes, Calambres en las piernas.
- Sobrecarga de hierro : Daño hepático ; Acumulación de hierro en otros órganos, como la tiroides, los testículos, el páncreas, la hipófisis, el corazón o las articulaciones

2.- Reacciones a la administración de hierro intravenoso

- Reacciones de hipersensibilidad, G3 - G4
- Hipofosfatemia
- Dolor y edema en el sitio de inyección
- Artralgias
- Cefalea
- Sabor metálico en la boca
- Sensación de calor o fiebre
- Náuseas
- Presíncope/síncope



En qué nos ayuda el Hematólogo ?



- Anemias refractarias a hierro ev o suplementación de vitamina b12.
- Estudio de Citopenias o alteraciones morfológicas del Hemograma.
- Manejo a largo plazo de anemias mixtas que involucren una “anemia de enfermedades crónicas”.



Gracias por su participación ...



Christopher Tabilo Heavey
Medicina Interna, Hematología y Oncología

