



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON  
HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA DIAGNOSTICADOS Y/O  
TRATADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA ENTRE 2000 Y 2018”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN**

**HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. CAROLINA FLOR CRUZ GARCÍA**

TUTOR:

**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON  
HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA DIAGNOSTICADOS Y/O  
TRATADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA ENTRE 2000 Y 2018”**



**DR. JOSE NICOLAS REINOS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA  
PEDIATRICA Y TUTOR DE TESIS**

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION	7
4. JUSTIFICACION	8
5. OBJETIVOS	8
5.1 OBJETIVO GENERAL	8
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
6. MÉTODOS	9
6.1 DISEÑO	9
6.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN	9
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	9
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	10
6.5 VARIABLES	10
7. METODOLOGÍA	11
8. RESULTADOS	11
9. DISCUSIÓN	14
10. CONCLUSIONES	16
11. BIBLIOGRAFÍA	17
12. ANEXOS	19
12.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	19

## 1. INTRODUCCION

La Hemosiderosis Pulmonar Idiopática (HPI) es un raro desorden pulmonar que se caracteriza por episodios agudos o recurrentes de hemorragia alveolar difusa, (1, 2,3,) acompañada por hemoptisis, disnea y diferentes grados de anemia. (1, 2, 3,4) La tríada clásica de síntomas se caracteriza por anemia por deficiencia de hierro, hemoptisis, e infiltrados difusos pulmonares. (5,6)

La enfermedad se puede presentar de forma clásica con la presencia de la triada, en estos casos la hemoptisis puede ser de diferente cuantía, en ocasiones puede poner en riesgo la vida del paciente, y en otras sin evidencia clínica. La otra modalidad de presentación es en forma insidiosa por pérdida crónica de sangre, que se manifiesta como anemia ferropriva y resulta refractaria a la terapia con hierro, la sangre deglutida puede simular una hemorragia digestiva. (7,8)

La HPI, fue descrita por Virchow en 1864 como "induración pulmonar marrón"(2, 4,5). En 1931 Ceelen informó el cuadro clínico de HPI en dos niños que se encontraron grandes cantidades de hemosiderina en los pulmones (2). El primer diagnóstico pre-mortem de HIP fue descrito por Waldeström en 1944. (2, 5,6).

La incidencia de HIP se estima en niños es de 0.24-1.23 casos por millón, con una tasa de mortalidad tan alta como 50%. (9,10) En Japón 1.23 pacientes por millón de niños por año con diagnóstico de HPI. Se han reportado epidemias locales en Grecia, en Cleveland, Ohio, Boston, Massachusetts. (11) Solo se han descrito 500 casos en la literatura médica. (9) Diversos estudios demuestran que la supervivencia posterior al diagnóstico se estima en 2.5 años (12). La HIP es un diagnóstico de exclusión con un curso clínico variable y dispar. (13). En un estudio francés, de biopsia de enfermedades pulmonares intersticiales, los autores encontraron lesiones de HPI en el 8% de los casos.(2) En total 80% de los casos ocurre en niños , la mayoría de ellos siendo diagnosticados en la primer década de la vida, 20% restante son HPI en el adulto, pero una fracción desconocida es realmente no diagnosticada en la infancia.(2,4,5) La mayoría de estos casos se diagnostican antes de los 30 años.(2) Ocurre comúnmente en edades de 1-7 años. (14) La distribución de sexo parece estar equilibrada en la infancia y con ligero predominio masculino en adultos con HIP. (2). HPI es una condición grave con pronóstico variable, el mejor resultado se obtiene cuando se realiza el diagnóstico a una edad temprana. Debido a la rareza de la enfermedad y la variabilidad en la presentación clínica, el diagnóstico se retrasa. Existe una demora (4 meses -10 años) entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico correcto. (9)

En pacientes pediátricos la HPI a menudo es idiopática, aunque recientemente se ha sugerido los varios factores que pueden coincidir para producir la enfermedad. (11) la etiología de HPI sigue siendo desconocida. Hay algunas hipótesis etiológicas las cuales postulan lesiones estructurales de la membrana alveolo endotelial:

genética, medio ambiental, alérgica e inmunológica. (1, 2, 7,14) Cuando el sangrado ocurre desde los capilares alveolares hacia el tejido pulmonar, la hemoglobina se transformará en hemosiderina, la cual es ingerida por macrófagos luego produce moléculas proinflamatorias y fibrosis si el sangrado ocurre repetidamente. (13)

La agrupación familiar de la HPI ha sido descrita, sugiriendo herencia hereditaria frente a predisposición genética con la influencia de algunos agentes ambientales no identificados. (2,14)

Algunos niños con HPI presentan anticuerpos detectables en plasma (precipitinas e inmunoglobulina E) contra la leche de vaca, que conduce a una hipótesis de reacción alérgica sistémica a componentes de la leche. Otros informes identificaron pacientes con enfermedad pulmonar y enfermedad celiaca. (2, 7, 14,15)

Se ha vinculado una teoría de exposición a insecticidas, pero esto nunca se ha probado (2,7,14,16) Existe una serie de artículos que vinculan la exposición ambiental a hongos (*Stachybotrys atra*) en casas dañadas por el agua en Cleveland, OH, EE:UU y hemosiderosis infantil llevando a una extensa investigación de posibles enfermedades infecciosas o patogénesis micotoxigénica.(2,15) El postulado mecanismo es que las toxinas fúngicas llamadas Trichotecens, que son potentes inhibidos de la síntesis de proteínas, impiden la angiogénesis debajo de las membranas alveolares de formación rápida, haciendo que la región afinar sea propensa a sangrar.(2)

Se postuló que un defecto en el metabolismo del hierro estaba presente en HPI. El sistema reticuloendotelial es un órgano de almacenamiento hierro, los macrófagos titulase son heterogéneos en su capacidad de captar hierro extracelular, procesar hemoglobina de hierro y degradar eritrocitos senescentes. Además, los macrófagos alveolares son menos capaces de procesar y liberar Fe como los otros tipos de macrófagos. Las fuentes de hierro en los pulmones son circulatorio (unido a transferrina o lactoferrina), inhalatorio (humo de cigarrillo o polvo metálico) o del metabolismo de los glóbulos rojos durante los episodios de hemorragia alveolar. La transferrina es capaz de proporcionar hierro solo a las células que expresan CD71 o receptores de transferrina. (2)

En HPI los macrófagos alveolares acumulan grandes cantidades de hierro en cortos periodos de tiempo, el hierro satura rápidamente la ferrita intracitoplasmática y el extracitoplasmático seguirá sin unirse a las ferroproteínas, pudiendo ocasionar lesión oxidativa celular. El hierro derivado del metabolismo heme se encuentra atrapado como hemosiderina (50-2000 veces los valores normales), concomitante con la sobrecarga de hierro hay un significativo aumento en la síntesis de macrófagos alveolares de isoferritina de tipo L (ligero) que, por un mecanismo desconocido, escapa a la circulación sistémica posiblemente por muerte del macrófago alveolar o como una fuente linfocítica. Además, la ferritina plasmática no parece correlacionarse con estado de deficiencia de hierro en HPI. El aparato del macrófago alveolar es fácilmente agotable y el hierro libre puede estar presente en los alvéolos lo que lleva eventualmente a fibrosis pulmonar. Se cree que las células

están relacionadas con su capacidad para producir radicales hidroxilos reactivos de superóxido de oxígeno menos tóxico y peróxido de hidrogeno, lo que conduce finalmente a la capa de lípidos a peroxidación, degradación de proteínas y carbohidratos lo que estimula la fibrogénesis. (2,13)

Se considera que los mecanismos inmunitarios desempeñan un papel en la patogénesis del trastorno desde episodios de hemorragia en pacientes con HIP que responden a la terapia inmunosupresora y trastornos autoinmunes que surgen más tarde en el curso de la enfermedad. (17) Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes que sobreviven 10 años con esta enfermedad posteriormente desarrollan alguna forma de enfermedad autoinmune. (2) Existen varios mecanismos que pueden generar daño pulmonar capilar y conducir a hemorragia. Anticuerpos contra el colágeno tipo IV produce síndrome de Goodpasture que es una enfermedad pulmonar-renal que presenta una combinación de hemorragia glomerular y alveolar. Otros tipos de enfermedades autoinmunes los depósitos de complejos inmunes pueden desencadenar una cascada de fijación de complemento, liberación de factores quimiotácticos C3, C5 e incluso influjo de granulocitos que finalmente dan lugar a daño en la membrana por enzimas granulocíticas, como la elastasa y la colagenasa. En raras ocasiones la HIP debido a daño vascular inmunológico puede ocurrir en la granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica, enfermedad vascular del colágeno, púrpura de Henoch Schoenlein (2,16)

<b>Tabla 1. Diagnóstico diferencial de Hemosiderosis Pulmonar Idiopática (16)</b>			
<b>ENFERMEDAD</b>	<b>CAMBIOS RADIOGRAFICOS</b>	<b>CARACTERISTICAS DE TAC DE TORAX</b>	<b>SIGNOS Y SINTOMAS</b>
<b>Síndrome de Goodpasture</b>	Cambios reticulares intersticiales principalmente en bases y región perihiliar similares a edema pulmonar.	Cambios intersticiales con episodios repetidos de sangrado que conducen a reticulosis intersticial y fibrosis.	Hemoptisis, hematuria, proteinuria, Fiebre y fatiga.
<b>Infecciones pulmonares</b>	Opacidades pulmonares, consolidación, derrame pleural	No específico, por ejemplo, consolidación, derrame pleural	Fiebre, tos, dolor torácico, dificultad para respirar
<b>Granulomatosis de Wegener</b>	Nódulos pulmonares múltiples o solitarios en 40-70% (1.5-10 cm) opacidades heterogéneas del espacio aéreo predominantes en bases.	Nódulos pulmonares con o sin cavitación y consolidación del espacio aéreo. Engrosamiento septal interlobulillar.	No específico: rinitis, formación de costras, hemorragias nasales, glomerulonefritis rápidamente progresiva, insuficiencia renal, escleritis, pérdida de la audición, artritis, anemia, púrpura, neuropatía sensorial, estenosis subglótica.
<b>Lupus Eritematoso Sistémico</b>	Opacidad pleural Derrame pleural.	Cambios intersticiales y derrame pleural	Eritema malar, úlceras vaginales del tracto urinario, artritis, anemia, pancitopenia, pericarditis,

			miocarditis, endocarditis, pleuritis, derrame pleural, dolor de cabeza, convulsiones, depresión, fatiga.
<b>Artritis reumatoide</b>	Nódulos pulmonares, cambios intersticiales, derrame pleural.	Opacidades de parénquima bilaterales. Bronquiectasia. Nódulos.	Poliarteritis, sinovitis, nódulos reumatoides, vasculitis, livedo reticulitis, fibrosis pulmonar, fatiga, anemia.
<b>Hemorragia pulmonar difusa: granulomatosis de Wegener, LES, SAF e hipersensibilidad a fármacos.</b>	Enfermedad intersticial y de espacio aéreo.	Opacidades de vidrio molido, reticular y nodular.	Como anteriormente

El inicio clínico varía significativamente, el curso clínico incluye dos fases: agudo o fase de "exacerbación de HPI" y enseguida segundo lugar la fase crónica. (2) La alternancia de las dos fases es impredecible. El examen físico también varía en las dos fases clínicas.

La fase aguda tiene una amplia gama de síntomas desde signos de insuficiencia respiratoria (2), la presentación clínica puede ser variable: anemia, tos e infiltrados pulmonares se encuentran en la mayoría de los pacientes. (2,14) Las hemorragias pulmonares y la hemoptisis son raras en niños y la ausencia de síntomas respiratorios. (14,17) Fiebre, baja saturación de oxígeno ( $SpO_2 < 95\%$ ), dificultad respiratoria, disnea y palidez son los menos frecuentes. (4) El inicio también puede ser sutil con hematemesis que ocurre por la noche y se confunde con hemorragia nasal (13)

En la fase crónica se incluye palidez, emaciación, retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia y a veces un examen normal. (2) La anemia puede ser la manifestación solitaria en niños, (4,9,17) es clásica de deficiencia de hierro, hipocrómica, microcítica, debido a la pérdida crónica de sangre (9,17) El curso usualmente crónico con recurrencias y remisiones espontáneas. (18)

El conteo sanguíneo completo revelará grados variables de anemia en ausencia de defectos cuantitativos o cualitativos de plaquetas, enfermedad hepática o renal, coagulopatías o cualquier síndrome de inflamación. (2) La sideropenia (saturación de transferrina  $< 40\%$ ), la anemia microcítica ( $< 80$  fL) es consecuencia de la Hemorragia Alveolar Difusa (HAD), con secuestro pulmonar de hierro cargado como hemosiderina. (2) El estudio del hierro por lo general se muestra hierro bajo en suero con baja saturación de hierro. Sin embargo, el nivel de ferritina en plasma puede ser normal o elevado en HPI debido a síntesis alveolar y liberación en la circulación lo que no refleja los depósitos de hierro en el cuerpo. (2,19) La biopsia de médula

ósea típicamente muestra hiperplasia eritropoyética y reservas bajas de hierro intramedular. (2) COHEN definió tres etapas de HPI basadas en la clínica y hallazgos de laboratorio: fase aguda episodio de HAD caracterizado por anemia, fase pre-aguda (5-10 días antes del episodio de sangrado), con neutrofilia y eosinofilia y fase crónica. (20)

El examen de esputo, aunque no es muy sensible puede demostrar hemorragia intraalveolar (eritrocitos y macrófagos cargados de hemosiderina) con tinción hematoxilina-eosina y tinción de Pearls(2) El lavado bronco alveolar o aspirados gástricos generalmente demuestran presencia de macrófagos cargados de hemosiderina (2,5) Los sideróforos patognomónicos toman 2-3 días para cargarse de hierro por lo que la proporción típica de >50% pueden pasarse por alto en la broncoscopia inmediata, las concentraciones de sideróforos alcanzan un máximo a los 14 días y caen a niveles casi normales después de 2.-4 semanas.(13) para el diagnóstico es necesaria la presencia de >20% de hemosideróforos. (21)

El gold estándar para el diagnóstico es la biopsia pulmonar (3, 4, 5, 9, 11, 14,17) se demuestra el hallazgo microscópico de la "induración marrón" debido a la infiltración con hierro y los diversos grados de fibrosis. En microscopia óptica las paredes alveolares están engrosadas, los neumocitos tipo II son hipertróficos e hiperplásicos y el intersticio contiene deposición de colágeno en la enfermedad deflagra evolución. En el microscopio electrónico se puede demostrar el edema de las células alveolares con engrosamientos mínimos e interrupciones en las membranas basales. Lo más importante para el diagnóstico por microscopio óptica: presencia de eritrocitos intactos o mínimamente fragmentados en las vías respiratorias distales y alveolos. Múltiples macrófagos cargados de hemosiderina (Tinción de Perls). Ausencia de cualquier lisis focal o proliferaciones difusas de células musculares, malformaciones vasculares, malignidad, infartos pulmonares, capilaritis/vasculitis, inflamación granulomatosa o agentes infecciosos. Las pruebas auxiliares útiles son inmunohistoquímica e inmunofluorescencia para excluir inmunoglobulinas intrapulmonares o depósitos de complejos inmunes. (2) La biopsia pulmonar rara vez es necesaria, pero puede requerirse para el diagnóstico de condiciones raras. (11,13)

En los estudios de imagen no hay ningún hallazgo clínico patognomónico con HPI. Existen algunos patrones radiológicos estrechamente relacionados con la fase clínica. Durante la fase aguda se observan radiografías con infiltrados de tipo alveolar difuso predominantemente en campos inferiores que corresponden a patrones de vidrio esmerilado en la Tomografía Computarizada (TC) la cual es más sensible. (2,13) La radiografía de tórax típica se describe como patrón de alas de mariposa o murciélago, es decir infiltrado simétrico alveolar inclinación hacia arriba de las paredes laterales del tórax (13). La TC de alta resolución es útil para detección temprana de fibrosis pulmonar. (14)

Las pruebas de función pulmonar muestran en general un patrón restrictivo ventilatorio de severidad variable. La capacidad de difusión pulmonar (DLCO) puede ser bajo o normal durante la fase crónica o elevada durante la fase aguda como una

manifestación de HAD. Insuficiencia respiratoria puede ocurrir y manifestarse en reposo o latente (solo con esfuerzo) (2,13)

El diagnóstico es por exclusión de otras enfermedades sistémicas que pueden causar hemorragia pulmonar. (16, 22,23) En pacientes con HPI sin respuesta de primera línea se debe sospechar una etiología secundaria (24) Las distinciones entre estos diagnósticos diferenciales se basan en la presentación clínica y características radiológicas. (16) Algunos investigadores sostienen que los depósitos de complejos inmunes circulan en los capilares, lo que desencadena una reacción autoinmune con resultado de engrosamiento o fractura del capilar. (25)

No hay estudios controlados, longitudinales grandes, por lo que en el manejo de esta enfermedad es el resultado de observación de estudios sobre un número relativamente pequeño de pacientes o con datos incompletos, compilados a lo largo de los años. (2) La mayoría de los pacientes con HPI pueden responder favorablemente al tratamiento con corticoesteroides orales crónicos con un número reducido de exacerbaciones y posiblemente disminución de la fibrogénesis.(2) La terapia con esteroides a largo plazo puede reducir la morbilidad y disminuye la mortalidad(3,4,5) Se carece de evidencia sobre la dosis adecuada, criterios de inicio y suspensión del tratamiento.(8) Sin embargo en niños y adolescentes puede ser problemático el uso de esteroides, debido a los efectos secundarios y una mayor tasa de recurrencia para disminuir/descontinuar estos medicamentos.(2) En fase aguda se puede administrar bolos con dosis altas de metilprednisolona,(7) además del tratamiento de apoyo que incluye transfusiones sanguíneas, oxigenoterapia, altas dosis de corticoesteroides o ventilación mecánica. (1,7)

Terapias inmunosupresoras: hidroxicloroquina, azatioprina y ciclofosfamida se proponen en situaciones de enfermedad refractaria a esteroides (5,9). Ioachimescu et al. también concluyó que la azatioprina con corticoesteroides podría ser la mejor terapia, especialmente para prevención de las exacerbaciones de la HIP. (2,9) Según la experiencia Indú, el tratamiento con prednisolona e hidroxicloroquina fueron más efectivas en el curso clínico y la supervivencia. (3) Una carta científica de 2007, informa con éxito preliminar en prevenir hemorragia pulmonar con antioxidante N-acetil cisteína (9).

La hemorragia aguda pulmonar masiva puede ser una de las complicaciones agudas más catastróficas, la muerte puede ocurrir repentinamente asociado el empeoramiento rápido del síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica (PARDS), que produce continuamente mediadores inflamatorios que, acompañados de coagulación intravascular y extravascular, así como proliferación de células mesenquimales, todo resulta en una progresión de falla pulmonar y reparación pulmonar inadapta. (10)

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Hemosiderosis Pulmonar Idiopática (HPI) es un raro desorden pulmonar que se caracteriza por episodios agudos o recurrentes de hemorragia alveolar difusa, (1, 2,3,) La tríada clásica de síntomas se caracteriza por anemia por deficiencia de hierro, hemoptisis, e infiltrados difusos pulmonares. (5,6) Cerca del 80% de los casos se manifiesta antes de la edad de 10 años sin ninguna predilección sexual en la infancia. Se han propuesto teorías etiológicas de las cuales el mecanismo autoinmune es la teoría más ampliamente aceptada, pero la causa de HPI, pero la causa en gran medida sigue siendo desconocida. (4)

Análisis de casos retrospectivos de Suecia y Japón colocan una tasa de prevalencia estimada de HIP que varía de 0.24 a 1.23 casos por millón. (4) Aproximadamente, la mitad de los niños fallecen en 1-5 años. (7) La causa de muerte más frecuente está relacionada con insuficiencia respiratoria secundaria a HAD masiva o insuficiencia respiratoria crónica y con pulmonar debido a la fibrosis pulmonar severa. (2)

En una cohorte francesa RespiRare anemia y disnea fueron los más características clínicas frecuentes al comienzo (64 y 68%), mientras que la hemoptisis ocurrir solo en el 50% de los pacientes. (9,15) La HPI debe ser considerada como diagnóstico diferencial de la anemia por deficiencia de hierro que no responde a la feroterapia; además la sospecha clínica aumenta notablemente cuando la ferropenia se asocia reticulocitosis. (7)

No se conocen datos exactos respecto a la prevalencia de Hemosiderosis Pulmonar Idiopática en México. El Instituto Nacional de Pediatría es el centro de referencia más grande a nivel nacional y cuenta con uno de los servicios más grandes de hematología, por lo tanto, conocer las características y complicaciones clínicas de los pacientes tratados con HPI en este Instituto puede ser la base para el desarrollo de nuevos estudios en población mexicana.

## 3. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de pacientes con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática diagnosticados y/o tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría?

¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de pacientes con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática diagnosticados y/o tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría?

## **4. JUSTIFICACION**

La Hemosiderosis Pulmonar Idiopática es considerada una rara entidad en la literatura médica, con alta tasa de morbimortalidad asociadas a la evolución natural de la enfermedad. Este estudio será de gran utilidad para hematólogos pediatras, neumólogos pediatras y pediatras ya que establecerá indicadores que identifiquen la relación que existe en el Instituto Nacional de Pediatría en relación con lo documentado en la literatura médica internacional.

El retraso del diagnóstico de esta patología se debe a su variabilidad de presentación clínica, así como el mimetismo con enfermedades con mayor prevalencia y menor mortalidad, que hacen pasar desapercibido el diagnóstico en múltiples ocasiones.

Con los resultados de esta investigación en colaboración con las autoridades sanitarias se puede sustentar la mejora de distribución de recursos tanto económicos como diagnósticos para este tipo de pacientes, contribuyendo así con la identificación temprana y certera de este padecimiento, lo cual se podrá ver reflejado en ahorro de recursos y probablemente impacte con relación al tratamiento inicial.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Estimar las características y complicaciones en pacientes con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática diagnosticados y/o tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 2000 al 2018.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

-Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática diagnosticados y/o tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

-Identificar la edad de presentación de los pacientes con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática diagnosticados y/o tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

-Especificar el tiempo de retraso de diagnóstico desde la aparición inicial de los síntomas hasta la confirmación de este, en pacientes con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática diagnosticados y/o tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

-Describir la presentación clínica inicial de los pacientes con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática diagnosticados y/o tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

-Especificar las complicaciones de los pacientes con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática diagnosticados y/o tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

## **6. MÉTODOS**

### **6.1 Diseño**

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.

Población

Todos los pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados y/o tratados con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2000 y 2018.

### **6.2 Criterios de selección**

### **6.3 Criterios de Inclusión**

Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años diagnosticados con biopsia pulmonar o lavado bronquio alveolar como Hemosiderosis Pulmonar Idiopática en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2000 y 2018.

Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años tratados con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2000 y 2018.

### **6.4 Criterios de Exclusión**

Pacientes con diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes tales como: Síndrome de Goodpasture, Granulomatosis de Wegener, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Síndrome Antifosfolípidos.

Pacientes con diagnóstico previo de otras enfermedades hematológicas como: coagulopatías, defectos plaquetarios.

Pacientes con diagnóstico previo de tumores pulmonares, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar.

## 6.5 Variables

<b>NOMBRE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>
Edad	Años cumplidos al momento de diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos
Sexo	Sexo biológico al que pertenece	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Meses de inicio de síntomas al diagnóstico confirmado	Meses en que se retrasó el diagnóstico de HPI	Cuantitativa discreta	1. Meses de retraso del diagnóstico
Tratamiento con Hierro oral previo	Antecedente de Anemia ferropriva tratada con hierro oral sin respuesta	Cualitativa, nominal dicotómica	1. Si 2. No
HB	Valor de HB al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnóstico
VCM	Valor de VCM al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnóstico
HCM	Valor HCM al diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Valor al diagnóstico
CCHM	Valor CCHM al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnóstico
ADE	Valor de ADE al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnóstico
Reticulocitos	Valor de Reticulocitos al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnóstico
Ferritina	Valor de ferritina al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnóstico
Hierro sérico	Valor de hierro sérico al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnóstico
Transferrina	Valor de transferrina al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Valor al diagnóstico
Número de Transfusiones	Total, de hemoderivados transfundidos	Cualitativa, Ordinal politómica	1. <5 2. 5-10 3. >10

<b>Síntomas iniciales</b>	Manifestaciones en el momento del diagnóstico	Cualitativa, nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anemia</li> <li>2. Infiltrado pulmonar</li> <li>3. Tos</li> <li>4. Hemoptisis</li> <li>5. Hipoxemia &lt;95%</li> <li>6. Dificultad respiratoria</li> <li>7. Fatiga</li> <li>8. Palidez</li> </ol>
<b>Método diagnóstico</b>	Presencia de Hemosiderófagos en el líquido de lavado bronco alveolar	Cualitativa, nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lavado bronco alveolar</li> <li>2. Biopsia Pulmonar</li> </ol>
<b>Complicaciones asociadas</b>	Presencia de complicaciones durante el diagnóstico y/o tratamiento	Cualitativa, nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HAD</li> <li>2. Fibrosis pulmonar</li> <li>3. Hemorragia pulmonar masiva</li> <li>4. PARDS</li> </ol>

## 7. METODOLOGÍA

En el presente trabajo se realizará una base de datos en Excel 2010 con los expedientes de los pacientes pediátricos con Hemosiderosis Pulmonar Idiopática diagnosticados y/o tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2000 y 2018. Las variables cualitativas se analizarán mediante distribución de frecuencias absolutas y porcentuales. Para las variables cuantitativas se utilizarán los promedios, las desviaciones estándar, los valores mínimos y los máximos. Este análisis se realizará a través del programa estadístico SPSS versión 22.

## 8. ANALISIS DE RESULTADOS

Durante el periodo del año 2010 al 2018 en el departamento de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría se realizó la búsqueda de expedientes clínicos con base al CIE-10 con diagnóstico de Hemosiderosis Pulmonar Idiopática con 14 pacientes de los cuales 5 expedientes no se encontraron de forma física ni electrónica, 2 pacientes correspondieron a diagnostico diferentes, un paciente con Hemosiderosis Pulmonar Secundaria a Poliangeitis microscópica y un paciente cuenta con el diagnostico de hemosiderosis pulmonar sin embargo no fue evaluado por nuestro servicio por lo que estos dos últimos se excluyen del estudio.

### CASO 1

Masculino de 5 años de edad procedente de Acapulco, Guerrero, con antecedente de anemia carencial desde el 2014 con tratamiento con hierro oral más complejo B, en Febrero del 2016 con presencia de palidez generalizada súbita, astenia, adinamia y somnolencia, con biometría hemática con Hemoglobina (Hb) 3.1g%,

Hematocrito (Hto)11.6%, leucocitos de 12,4000, segmentados de 80%, linfocitos de 16%, monocitos de 4%, plaquetas de 345,000, reticulocitos de 2.5%, Volumen Corpuscular Medio (VCM) 61.4, Concentración Media de Hemoglobina (CMH) 16.4, Concentración Corpuscular Media de Hemoglobina (CCMH) 26.7, Ancho de Distribución Eritrocítica (ADE) 21, Bilirrubina Total de 0.5, Bilirrubina Indirecta de 0.3, sangre oculta en heces que y Coombs directo negativo. Ferritina 102, capacidad de fijación 308, saturación 5.8%, hierro sérico 18, transferrina 278. Se realizo transfusión de paquete globular y se refiere a nuestra institución en Abril 2016 , a su ingreso cuenta con radiografía de tórax con presencia de patrones reticulonodulares y vidrio esmerilado, exploración física sin alteraciones y biometría hemática con Hb 13.6, Hto 42.8 leucocitos 15 000, segmentados 43.5%, linfocitos 47.1%, monocitos 6.1%, plaquetas 432 000, VCM 81.6 CMH 25.8 CCHB 31.6 ADE 16.2 Reticulocitos 3.8% Inmunoglobulinas: IgG 1460 mg/dL, IgA 281 mg/dL, IgM 122 mg/dL, IgE 95.6 UI/dL, Anticuerpos Antinucleares (ANA) Negativo, Anticuerpos Anti Citoplasma de Neutrófilo (ANCA) Negativo, Fracción C3 del complemento 122 mg/dL, Fracción C4 del complemento 19.3 mg/dL, se realiza broncoscopia con presencia de incremento en el patrón vascular en tráquea y bronquios y Hemorragia alveolar con presencia de hemosiderófagos en citología de líquido bronco alveolar. se realiza TACAR pulmonar con lesión pulmonar intersticial difusa con predominio de lóbulo inferior derecho. Se realiza biopsia de lóbulos pulmonares superior e inferior con hemosiderosis pulmonar primaria, con hiperplasia linfoide acentuada fibrosis intersticial leve. Posterior a dicho procedimiento quirúrgico se coloco sello plural, con posterior deterioro ventilatorio y persistencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica sin descenso de hemoglobina asociado, se inició apoyo ventilatorio mecánico y se ingresa a terapia intensiva durante 6 días donde se administra gammaglobulina intravenosa 1 grkgDosis y bolos de metilprednisolona 30 mgkgDia, con dosis de mantenimiento de metilprednisolona 1 mgkgdia, antibioticoterapia, posteriormente se deja tratamiento de mantenimiento con micofenolato de mofetilo 40 mgkgDia y posteriormente prednisona 1 mgkgDia. En Agosto 2016 presenta nueva exacerbación de HPI posterior a está se agrega al manejo hidroxiclороquina 3.8 mgkgDia. Ultima exacerbación enero 2018.

## **CASO 2**

Femenino de 4 años de edad, procedente de Lagos de Moreno, Jalisco, en Agosto 2009 con presencia de tos, palidez con HB 3.7 gr/dL recibe dos transfusiones de paquete globular e inicia tratamiento con hierro oral, en Septiembre 2009 con palidez, tos, dolor abdominal, Hb 3.7 g/dL recibe 3 transfusiones de paquete globular, antecedente de 6 hospitalizaciones previas por anemia, en Enero 2010 neumonía con apoyo de ventilación mecánica. Es enviada a nuestra institución en Marzo 2010 con Hb 7.4 g/dL, Hto 23.8% Leucocitos 7800, Segmentados 51.2 % Linfocitos 46% Monocitos 1% Plaquetas 317 000, Reticulocitos 3.8% Hierro sérico 22, ferritina 128 saturación 6% capacidad total de fijación 392, se realizó broncoscopia con presencia de hemosiderófagos, ingresa a terapia intensiva por sospecha de neumonía con deterioro ventilatorio progresivo y descenso de Hb 6.6, con alta sospecha de infección por virus de influenza A H1N1, manejo con antimicrobianos así como oseltamivir además de bolos de metilprednisolona 30 mgkgdia. En septiembre 2013 nuevamente con neumonía inicialmente tratada con

antibióticos sin embargo persistencia de dificultad respiratoria con descenso de 1.3 gramos de hemoglobina por lo que se inicia metilprednisolona 30 mgkgDia. En Diciembre 2013 con presencia de cefalea, SDR, cianosis central y periférica, saturación 58%, con sospecha de neumonía, se inicia manejo con antibióticos y bolos de metilprednisolona 30 mgkgDia. Febrero 2014 presencia de tos, SDR, se continuo tratamiento de mantenimiento con prednisona 1 mgkgDia y Azatioprina 2 mgkgDia. Paciente que falleció por exacerbación pulmonar en otra Institución.

### **CASO 3**

Femenino de 11 años de edad procedente de Carmen, Campeche, con antecedente de anemia desde los 4 años de edad, con tratamiento con hierro oral, prednisona, a pesar de esto con presencia de exacerbaciones pulmonares mínimos una vez al año con tos, hemoptisis, en marzo 2011 presenta Hb 4 gr/dL que requirió transfusión de paquete globular(décima primera transfusión), es enviada a nuestra institución en Abril 2011, cuenta con TAC pulmonar con engrosamiento intersticios difuso de distribución en parches con predominio hacia lóbulo superior derecho, con presencia de bronquiectasias secundarias a retracción por fibrosis, broncoscopia con lavado bronco alveolar con hemosiderófagos. Hb 11.7 g/dL, Hto 37.9 %, Leucocitos 11 100, Segmentados 60.7%, Linfocitos 29%, Monocitos 9%, Plaquetas 390 000, VCM 76.5 HCM 23.6 , CCHB 30.8, ADE 20, IgG 909 mg/dL, IgA 241 mg/dL, IgM 237mg/dL, Fracción del complemento C3 135 mg/dL, Fracción del complemento C4 32.3 mg/dL, ANA negativo, ANCA negativo, Hierro serio 51, Capacidad total de fijación 392, índice de saturación 13. Tratamiento con prednisona 2 mgkgdia y ciclofosfamida 50 mgkgDia. Se perdió seguimiento de la paciente.

### **CASO 4**

Masculino de 4 años, procedente de Tetela de Ocampo, Puebla, con antecedente desde el año con episodios de neumonías y anemia la cual requirió transfusión de paquete globular en 2 ocasiones, es referido a nuestra institución. Cuenta además con diagnóstico de probable hipertrofia ventricular izquierda, escoliosis congénita de hemivertebra de T12-L1 izquierda, acortamiento de falange distal 3,4 y 5 dedo , Anoniquia, úvula bífida dentro del abordaje se realizó TACAR pulmonar con patrón intersticial difuso en vidrio esmerilado, broncoscopia con presencia de hemosiderófagos, se inicia tratamiento con prednisona 5 mgDia, en junio 2018 presenta hiporexia, palidez, adinamia, con Hb 8.2 g/dL, Hto 25.8 Leucocitos 14300 Segmentados 88% Linfocitos 8% Monocitos 2% Plaquetas 326 000, Reticulocitos 4.2%. Saturación de oxígeno 85%, se inician bolos de metilprednisolona 30 mgkgDia, sin embargo, el paciente presenta descenso de Hb por lo que se decide iniciar ciclofosfamida 15 mkgdosis. Se deja tratamiento de mantenimiento con prednisona 2 mgkgdia. Continua en seguimiento y abordaje.

### **CASO 5**

Femenino de 3 años, procedente de Estado de México, con antecedente desde el nacimiento con dificultad respiratoria, anemia que requirió de 2 concentrados eritrocitarios, a los 3 años con presenta neumonía de focos múltiples adquirida en

la comunidad asociada a anemia severa recurrente en 3 ocasiones con requerimiento transfusional en 6 ocasiones, es referida a nuestra institución. En Diciembre 2017 con cuadro de neumonía ya con tratamiento con antibióticos sin mejoría además de palidez generalizada, dependiente de oxígeno, saturación 65%, (Post transfusión ) Hb 8.3g/dL, Hto 25.6%, Leucocitos 9700 Segmentados 64% Linfocitos 28%, Monocitos 6.3%, Plaquetas 337 000, VMC 90.7, HCM 29.2, CCMH 32.2, ADE 20, Reticulocitos 7.6 % BT 2.68 BD 0.29 BI 2.39 DHL 574 Ferritina 152 Transferrina 230.8 Capacidad de fijación 306, Índice de Saturación 10, COOMBS Negativo. IgG 874 mg/dL, IgA 83.2 mg/dL, IgM 38.4 mg/dL, Fracción de complemento C3 110 mg/dL, Fracción de complemento C4 18.6 mg/dL, ANA negativo, ANCA negativo. Radiografía de tórax: Imagen de infiltrado bilateral que se extiende desde los hilos pulmonares hasta las bases con predominio derecho. Lavado bronco alveolar con hemosiderófagos, TACAR pulmonar cambios con una ocupación alveolar bilateral y casi simétrica compromete tanto los segmentos amicales como posteriores superiores de ambos lóbulos evidentes zonas quísticas subpleurales , engrosamiento del intersticio difuso. Se inicia manejo con antibióticos además de metilprednisolona 30 mgkgdía, con transfusión de paquete globular, se inicia manejo de mantenimiento con prednisona 2 mgkgDia e hidroxiquina 5 mgkgDia. Reingresa ya que comienza con mayor requerimiento de oxígeno suplementario con SDR. Ingres a terapia intensiva con Hb 6.2 Hto 19.3 Leucocitos 25 900 Segmentados 86% Linfocitos 10% Monocitos 4% Plaquetas 404 000 Reticulocitos 5.6% CM 87.9 CMH 28.1 CCMH 32 ADE 17.9, se inicia metilprednisolona 30 mgkgdía y se realiza transfusión de paquete globular, con requerimiento de ventilación mecánica, con deterioro ventilatorio por lo que se inicia ciclofosfamida 10 mgkgDia , con mejoría del cuadro, se agrega N-actilcesteina y se programan 3 ciclos con bolos de metilprednisolona como intensificación. Actualmente la paciente no ha presentado nuevas exacerbaciones, ya sin requerimiento de oxígeno, con buena evolución continua seguimiento.

## 9.DISCUSION

La Hemosiderosis Pulmonar Idiopática (HIP) es un diagnóstico de exclusión (13), se caracteriza por la triada clásica de anemia, hemoptisis e infiltrados difusos pulmonares. (5,6) La enfermedad se puede presentar de forma clásica o de forma insidiosa (7,8). La incidencia de HIP es de 0.24-1.23 casos por millón, con una tasa de mortalidad tan alta como 50% (9,10). En este trabajo se analizaron 5 expedientes que cumplían los criterios de diagnóstico y/o tratamiento en el servicio de Hematología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría desde el 2000 al 2018. No se logró estimar la prevalencia por no tener la disponibilidad de número total de pacientes valorados en el servicio de Hematología durante todo el periodo de estudio, debido a que no se contaba en los primeros años con el sistema digital actual, y expedientes correspondientes al inicio del periodo no se localizaron de forma física por lo cual no se pudieron demostrar los datos de estos pacientes y esto puede generar sesgos de selección. Por lo cual se decidió realizar la descripción del padecimiento de cada paciente, por el tamaño de la muestra localizada ya las medidas de dispersión no tendrán relevancia por el número de pacientes

identificados.

En cuanto a las características demográficas en esta serie de casos el promedio de edad al momento de su ingreso al INP es de 5 años cumplidos, predomina el sexo femenino. Con respecto a la literatura que corresponde al pico de incidencia entre 1-7 años al momento del diagnóstico (14).

La HPI es una condición grave con pronóstico variable, el mejor resultado se obtiene cuando se realiza el diagnóstico en una edad temprana; debido a la rareza de la enfermedad y la variabilidad en la presentación clínica, el diagnóstico se retrasa (4-120 meses) entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico correcto (9), con respecto a la población en estudio se encontró una demora del diagnóstico de 31.5 meses.

La anemia típica es microcítica e hipocrómica y las concentraciones de hierro son bajas, pues el sangrado crónico que se produce en la HPI deprime las reservas de hierro. Presencia de reticulocitosis que evidencia la respuesta medular ante la pérdida aguda de sangre (7). Al momento de su valoración inicial en el INP los pacientes presentaron una media de Hb de 11.4 g/dL, VCM 85.3, CCHM 32, ADE 18.5, Reticulocitos 4.9%.

El estudio general del hierro por lo general se muestra con hierro serio bajo, baja saturación de hierro; sin embargo, el nivel de ferritina en plasma puede ser normal o elevado en HPI debido a la síntesis alveolar y liberación a la circulación lo que no refleja los depósitos de hierro en el cuerpo. En la evaluación de la cinética de hierro solicitado a estos pacientes no se encontraron reportados todos los valores en el expediente por lo cual no se podrá determinar las condiciones generales para no generar sesgo de información.

El curso clínico incluye dos fases: agudo o fase de "exacerbación" y la fase crónica la alternancia de las dos fases es impredecible (2). La fase aguda puede ser variable: anemia, tos, infiltrados pulmonares se encuentran en la mayoría de pacientes (2,14). Las hemorragias pulmonares y la hemoptisis son raras en niños (14,17). De los casos comentados los síntomas iniciales que se presentaron en todos los pacientes fue anemia, tos, dificultad respiratoria, astenia y adinámica, con presencia de infiltrados pulmonares. Todos los pacientes presentaron exacerbaciones pulmonares de los cuales 3 tuvieron mínimo un ingreso a la unidad de cuidados intensivos, todos los pacientes requirieron transfusión de paquete globular, 3 de ellos con más de 10 transfusiones durante el seguimiento.

el lavado bronco alveolar o aspirados gástricos generalmente demuestran presencia de macrófagos cargados de hemosiderina (2,5). El gold standar para el diagnóstico es la biopsia pulmonar (3,4,5,9,11,14,17). Todos los pacientes de esta serie tienen diagnóstico por lavado bronco alveolar, solo uno de ellos cuenta con biopsia pulmonar en la cual se encontró evidencia de fibrosis leve.

No hay estudios controlados, longitudinales grandes, por lo que manejo de esta enfermedad es el resultado de la observación de estudios sobre un número relativamente pequeño de pacientes con datos incompletos, compilados a lo largo de los años (2). Durante las exacerbaciones pulmonares el manejo inicial todos los pacientes iniciaron con bolos de metilprednisolona, en dos pacientes se tuvo que adicionar al tratamiento ciclofosfamida por persistencia de SDR y descenso de hemoglobina.

La mayoría de los pacientes con HPI pueden responder favorablemente al

tratamiento con corticoesteroides orales crónicos (2), terapias inmunosupresoras como hidroxycloroquina, azatioprina y ciclofosfamida se proponen en enfermedad refractara a esteroides (5,9). Una carta científica de 2007 informa con éxito preliminar en prevenir hemorragia pulmonar con antioxidante N-acetilcisteína (9). Como terapia de mantenimiento se inició en todos los pacientes prednisona, en casos refractarios se agregó además al tratamiento hidroxycloroquina y/o azatioprina, solo en una paciente se decidió agregar al tratamiento N-acetilcisteína. La hemorragia pulmonar masiva puede ser una de las complicaciones agudas más catastróficas, la muerte puede ocurrir repentinamente asociado al empeoramiento rápido del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda Pediatría (PARDS) (10). Todos los pacientes cursaron con presencia de hemorragia alveolar difusa, solo se documentó PARDS dos pacientes. Todos los pacientes con grados diferentes de fibrosis pulmonar.

Aproximadamente, la mitad de los niños fallecen entre 1 a 5 años, habitualmente de hemorragia pulmonar aguda o insuficiencia respiratoria progresiva. La enfermedad tiene un curso más severo en niños, sobre todo si no se instaura el tratamiento específico de forma precoz (7).

Se describen 5 casos de Hemosiderosis Pulmonar Idiopática, describiendo el diagnostico, evolución, tratamiento y complicaciones asociadas comparado con la literatura, aunque la información puede estar subestimada por la cantidad de muestra, estos datos pueden servir como un punto inicial para el desarrollo de nuevos estudios, con la finalidad de establecer un protocolo de manejo interinstitucional, así como una fuente de datos exactos con respecto a epidemiología en nuestro país.

## **10. CONCLUSIONES**

- HPI es una enfermedad que afecta en su mayoría a pacientes pediátricos, que requiriere manejo multidisciplinario dado que la morbimortalidad asociada requiriere tratamiento precoz y seguimiento estrecho.
- HPI es un diagnóstico de exclusión con gran variedad de cursos clínicos y manifestaciones.
- Hasta el momento no se encontrado la etiología de la HPI, a búsqueda de una causa concomitante deberá ser evaluada en todos los pacientes.
- La demora del diagnóstico correcto desde el inicio de manifestaciones clínicas hace que esta enfermedad sea diagnosticada cuando la lesión pulmonar ya es progresiva, lo cual aumenta la morbimortalidad y altera la calidad de vida del paciente.
- La anemia ferropénica puede ocurrir como única manifestación en pacientes pediátricos, por lo que establecer indicadores será de gran utilidad para establecer diagnósticos oportunos evitando así el retraso del tratamiento y la progresión del daño pulmonar, y fomentando la prevención de exacerbaciones.

- El conocimiento de esta patológica en conjunto con una alta sospecha diagnóstica será una herramienta útil para el tratamiento oportuno de exacerbaciones pulmonares.
- El tratamiento actual está basado en estudios observacionales, se ha establecido que el uso de esteroides orales crónico reduce el número de exacerbaciones, así como la fibrinógenesis.
- El tratamiento oportuno durante las exacerbaciones pulmonares deberá iniciar con bolos con dosis altas de esteroide intravenoso, además del tratamiento de soporte.
- Es necesario realizar estudios prospectivos para evaluar el comportamiento de los pacientes con los diferentes esquemas de tratamiento de mantenimiento para así normar un protocolo de tratamiento para estos pacientes.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Limme, B., Nicolescu, R., & Misson, J. (2014). Neonatal Pulmonary Hemosiderosis. *Case Reports In Pediatrics*, 2014, 1-3.
2. Ioachimescu, O., Sieber, S., & Kotch, A. (2004). Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *European Respiratory Journal*, 24(1), 162-169.
3. Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: Clinical Profile and Follow up of 26 Children. (2007). *INDIAN PEDIATRICS, VOLUME 44\_\_MAY 17, 2007*.
4. Tullu, M., Vaideeswar, P., Lahiri, K., & Bhatia, S. (2011). Idiopathic pulmonary hemosiderosis: Alveoli are an answer to anemia. *Journal Of Postgraduate Medicine*, 57(1), 57.
5. Sankararaman, S., & Shah, K. (2012). Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis Presenting as a Rare Cause of Iron Deficiency Anemia in a Toddler - A Diagnostic Challenge. *Journal Of The Louisiana State Medical Society*, VOL 164, 293-296.
6. Saeed, M., Woo, M., Mac Laughlin, E., Margetis, M., & Keens, T. (1999). Prognosis in Pediatric Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. *Chest*, 116(3), 721-725.
7. Rivero, M., & Seiglie, F. (2012). Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Revista Cubana De Pediatría*, 84(2), 293-300.
8. García-Luzardo, M., Aguilar-Fernández, A., & Cabrera-Roca, G. (2010). Hemosiderosis pulmonar idiopática en la infancia: buena respuesta al tratamiento con esteroides sistémicos, hidroxiclороquina y budesonida inhalada. *Archivos De Bronconeumología*, 46(11), 612-613.
9. Bakalli, I., Kota, L., Sala, D., Celaj, E., Kola, E., Lluka, R., & Sallabanda, S. (2014). Idiopathic pulmonary hemosiderosis - a diagnostic challenge. *Italian Journal Of Pediatrics*, 40(1), 35.
10. Li, Y., Guo, Y., Cai, L., Pan, L., Duan, M., & Yang, L. et al. (2018). *Methylprednisolone pulse therapy rescued life-threatening pulmonary hemorrhage due to idiopathic pulmonary hemosiderosis*. Retrieved 10 April 2018.
11. Nuesslein, T., Teig, N., & Rieger, C. (2006). Pulmonary haemosiderosis in infants

and children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 7(1), 45-48.

12. Le Clainche, L., Lebourgeois, M., & Fauroux, B. (2000). Long-Term Outcome of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Children. *MEDICINE*, 79(5), 318-326.

13. Chin, C., Kohn, S., Keens, T., Margetis, M., & Kato, R. (2015). A physician survey reveals differences in management of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, 10(1).

14. Potalivo, A., Finessi, L., Facondini, F., Lupo, A., Andreoni, C., Giuliani, G., & Cavicchi, C. (2018). *Severe Respiratory Distress in a Child with Pulmonary Idiopathic Hemosiderosis Initially Presenting with Iron-Deficiency Anemia*. *Dx.doi.org*. Retrieved 11 April 2018.

15. Taytard, J., Nathan, N., de Blic, J., Fayon, M., Epaud, R., & Deschildre, A. et al. (2013). New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, 8(1), 161.

16. Ibrahim, R., Arasaretnam, A., Ordidge, K., Vedelago, J., & Toy, R. (2011). Case Report of Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis in a Child with recurrent chest infections. *Journal Of Radiology Case Reports*, 5(9).

17. Dogruel, D., Erbay, A., & Yazici, N. (2017). A Case of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis Presenting With Signs and Symptoms Mimicking Hemolytic Anemia. *Journal Pediatric Hematology And Oncology*, 39(1), 15-17.

18. Ortiz, G., & Varon, F. Hemorragia Alveolar Difusa. *Revista Colombiana De Neumología*, 16(4), 150-160.

19. Unexplained childhood anaemia: idiopathic pulmonary hemosiderosis. (2015). *Hong Kong Medical Journal*, 172-174.

20. Cohen, S. (1999). Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 317(1), 67-74.

21. Rubilar O., L., Maggiolo M., J., Girardi B., G., & González V., R. (2018). *Hemosiderosis pulmonar idiopática: Evolución de 5 niños*.

22. Jyotirmanju, C., Mallya, P., Rau, A., & Rau, A. (2014). Looking Beyond the Obvious: An Unusual Cause of Iron Deficiency Anaemia. *Indian Journal Of Hematology And Blood Transfusion*, 30(S1), 183-185.

23. Castellazzi, L., Patria, M., Frati, G., Esposito, A., & Esposito, S. (2016). Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. *Italian Journal Of Pediatrics*, 42(1).

24. Freitas, A., Senra, V., Marinho, A., & Guedes, M. (2015). Chronic alveolar haemorrhage in a paediatric patient: a diagnostic and treatment challenge. *Case Reports*, 2015(apr21 1).

25. Zhang, X., Wang, L., Lu, A., & Zhang, M. (2010). Clinical Study of 28 Cases of Paediatric Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis. *Journal Of Tropical Pediatrics*, 56(6), 386-390.

## 12. ANEXOS

## 12.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

N <sup>o</sup>	FASE/ ACTIVIDAD	ENE/ 18	FEB /18	MAR/ 18	ABR /18	MAY/ 18	JUN/ 18	AGO/ 18	SEP/ 18
1	Realización de protocolo								
2	Presentación de protocolo a la unidad evaluadora								
3	Recolección de Datos								
4	Análisis estadístico								
5	Discusión y conclusiones								
6	Informe final								
7	Presentación de tesis								