

## Determinación de Sobrecarga de Hierro en Neonatos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital “José Eleuterio González”

Adela López Miranda<sup>1</sup>

### RESUMEN

La sobrecarga de hierro en la edad neonatal suele pasar desapercibida, y puede relacionarse con complicaciones graves. En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), es común la transfusión de concentrado eritrocitario en recién nacidos, de ahí que éstos se vuelvan susceptibles a la sobrecarga de hierro cuando se exponen a tres o más transfusiones de tal hemoderivado. La incidencia de esta entidad en los neonatos ha sido poco explorada en México. En el presente estudio de serie de casos, fueron reclutados pacientes que ingresaron a UCIN en un año y se incluyeron aquellos que tuvieron más de tres transfusiones durante su internamiento. Se dio seguimiento hasta el momento del egreso, cuando se tomó muestra de ferritina sérica y pruebas de función hepática. De los pacientes ingresados, 17.8% requirió de transfusión; 19 pacientes necesitaron más de tres transfusiones. En el estudio se incluyeron sólo 15 pacientes, de los cuales 7 requirieron más de tres transfusiones, en tanto la media de concentrados eritrocitarios transfundidos fue de 4. El 26.6% de los pacientes tuvo niveles de ferritina sérica mayor de 1000ng/ml. Tales niveles no tuvieron correlación con la cantidad de mililitros transfundidos, niveles de transaminasas, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas y fosfatasa alcalina. Los resultados del estudio mostraron que no existe correlación entre los niveles de ferritina y la cantidad de mililitros o número de concentrados eritrocitarios transfundidos. Estos resultados difieren de los encontrados en la literatura, probablemente se explican por el pequeño número de la muestra que requerirá ser incrementada.

**Palabras Clave:** ferritina, sobrecarga de hierro, neonatos, politransfusión.

### ABSTRACT

Iron overload is rare in the neonatal age, and can be related to serious complications. In the Neonatal Intensive Care Unit (NICU), transfusion of erythrocyte concentrate is a common intervention, making them susceptible to iron overload when the patient is exposed to three or more transfusions of this blood derivative. The incidence of this entity in neonates has been a little explored in Mexico. Patients admitted to the NICU who had more than three transfusions during their hospitalization were included. Follow-up was carried out until he was discharged, where serum ferritin and liver function tests were taken. Of the patients admitted to the NICU for one year, 17.8% required transfusion, 19 patients required more than three transfusions, and 15 patients were included in the study. Of the 15 patients, 7 required more than 3 transfusions, with the mean number of transfused red cells being 4. The 26.6% of patients had serum ferritin levels greater than 1000ng / ml, serum ferritin levels in neonates had no correlation with the amount of transfused milliliters, transaminase levels, lactic dehydrogenase, bilirubin, and alkaline phosphatase. No correlation was found between ferritin levels and the number of milliliters or number of transfused red cell concentrates. These results differ from those found in the literature, probably explained by the small number of samples that will need to be increased.

**Key Words:** ferritin, iron overload, neonates, polytransfusion.

<sup>1</sup> Médica adscrita al Servicio de Hematología Pediátrica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

Correspondencia: Bulevar Morelos #389, Interior 19, Col. Colinas del Bachoco, C. P. 83104, Hermosillo, Sonora. Teléfono celular: (662)3 37 08 84. Teléfono fijo: (662) 2 11 37 77. Correo electrónico: dra.adela.lopez@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El hierro es un elemento esencial para la formación de glóbulos rojos y, por ende, de una oxigenación tisular adecuada en el organismo. El metabolismo del hierro es cuidadosamente regulado a partir del hierro absorbido y el hierro perdido; sin embargo, no existe un camino fisiológico para su excreción, por lo tanto el hierro que no es utilizado se almacena como ferritina o hemosiderina predominantemente en hígado, médula ósea, macrófagos y otros tejidos.<sup>1</sup> Pocas condiciones nos generan sobrecarga de hierro, entre ellas están las hereditarias, infecciones crónicas o múltiples transfusiones, esta última es la más común.<sup>2-4</sup>

La sobrecarga de hierro es una enfermedad subdiagnosticada en la edad neonatal (recién nacido de 0-28 días), ya que no se sospecha de primera instancia, empero, implica complicaciones graves a corto plazo, a diferencia de los pacientes de otra edad pediátrica y adultos.<sup>5-11</sup> Debido a la inmadurez del sistema de oxidación en esta edad, los neonatos son más susceptibles a daños tempranos a causa de la acumulación de hierro en órganos blancos.<sup>12-16</sup> En el área de cuidados intensivos, es común la indicación de transfundir a un paciente por cifras de hemoglobina baja, ya sea por flebotomías constantes o por cuestiones de la enfermedad inicial, por ello esta población es susceptible a padecer sobrecarga de hierro secundaria por uso de concentrados eritrocitarios o por su misma predisposición fisiológica;<sup>17-23</sup> no obstante, la incidencia de esta entidad en la edad neonatal se desconoce en nuestra institución, razón que fundamenta su investigación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, tipo serie de casos, en pacientes en etapa neonatal que estuvieran hospitalizados en UCIN del Hospital Universitario “José Eleuterio González” en Monterrey, Nuevo León, que asimismo hubieran requerido múltiples transfusiones en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de noviembre del 2013 al 1 de noviembre del 2014.

Como criterios de inclusión se tomaron en cuenta: pacientes en edad neonatal, que hubieran requerido más de tres transfusiones durante su internamiento, 14 estable al momento de la toma de la muestra o que estuvieran a punto de egresar, y que su análisis se hiciera bajo consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: antecedentes de enfermedades por sobrecarga de hierro hereditarias o no contar con autorización de los padres. Por su parte, los criterios de eliminación implicaron: proceso infeccioso al momento de la toma de la muestra, fallecimiento del paciente o toma de muestra inadecuada.

Las variables de interés incluidas fueron sexo, edad, semanas de gestación al egreso, días de estancia intrahospitalaria, diagnóstico de ingreso, cantidad en ml de paquete globular en cada transfusión, hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) con los que se realizó cada transfusión, otro componente diferente a concentrado eritrocitario transfundido durante la estancia del paciente, número de flebotomías y cantidad aproximada de sangre extraída durante el internamiento, edad y escolaridad de los padres, perfil hepático y biometría hemática al egreso, además de ferritina sérica.

Se reclutó a todo paciente al cual le fuese transfundido el primer paquete globular y se encontrara en el área de UCIN del hospital universitario. Se les dio seguimiento durante todo el internamiento: se registró el número de transfusiones, cantidad, motivo, hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto). Al momento del egreso, si el paciente contaba con los criterios de inclusión, se tomaba perfil hepático completo, biometría hemática y ferritina sérica, previo consentimiento de los padres.

Se tomó una muestra de sangre periférica por punción venosa para obtener mínimo 2ml de muestra (1-2% del volumen corporal total), la cual se introdujo en tubo dorado o rojo y se envió a Quest laboratorio (Laboratorio certificado de índole internacional, involucrado en programas de investigación) para procesamiento de ferritina sérica, sin costo alguno para los familiares. Para la recolección y envío de ferritina sérica, se llenó el for-

mato especial brindado por el laboratorio con los datos del paciente y los datos del médico interesado, ya que los resultados se enviaron por correo electrónico en un promedio de 7 a 10 días a partir del día de la recolección.

Las muestras para biometría hemática y perfil hepático se enviaron al laboratorio del hospital universitario, ya que procedimientos de rutina del servicio de neonatología para el egreso del paciente. Los datos obtenidos se recolectaron en una base de datos diseñada en el programa Informático Excel® (Office 2007®™ para Windows®™ Microsoft®), posteriormente, para su análisis estadístico final, se utilizó para las características descriptivas SPSS®™ de IMB®™, versión 21, para Windows®™.

## RESULTADOS

Anualmente, se calculan 5,289 nacimientos en el área de toco-cirugía del hospital universitario “José Eleuterio González”, en Monterrey, Nuevo León, de los cuales 91.1% corresponde a neonatos de 37 a 42 semanas de gestación, 0.5% a postérmino (mayor de 42 semanas de gestación) y el resto a pretérmino (menos de 37 semanas de gestación), y sólo 0.5% a los recién nacidos prematuros extremos (menor de 28 semanas de gestación). Estos datos son importantes para ubicarnos estadísticamente con los resultados de este estudio. De estos nacimientos, 358 (6.7%) son hospitalizados en el área de neonatología por diversas causas, la más común es la Enfermedad de Membrana Hialina (EMH) en 135 casos (37.9%), correspondiente a padecimiento casi exclusivo de neonatos prematuros; la segunda causa fue el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) en 132 pacientes (37%); le sigue retención de líquido pulmonar (RLP) en 25 pacientes (7%); sepsis en 15 casos (4.18%); hijo de madre diabética en 10 casos (2.8%); y otros, como Síndrome de Aspiración de Meconio (SAM), enterocolitis necrotizante, neumonía, asfixia perinatal, malformaciones cardíacas, de sistema nervioso central o gastrointestinales que varían de 0.27% a 2.2%.

De estos pacientes ingresados en un año, 64 requirieron de transfusión de concentrado eritrocitario en algún momento de su internamiento, por al menos una ocasión, éstos correspondieron al 17.8% del total de ingresos anuales, lo cual concuerda con lo reportado internacionalmente. De los 64 pacientes que se transfundieron, 50 pacientes (74%) requirieron de concentrado eritrocitario exclusivamente y el porcentaje restante, además de concentrado eritrocitario, se transfundió algún otro hemoderivado.

Se les dio seguimiento durante todo el internamiento a los 64 pacientes antes descritos, y se excluyeron aquellos que al egreso tenían menos de tres transfusiones de paquete globular; por lo tanto, se seleccionaron sólo 19 pacientes, de los cuales, 4 fueron eliminados, como se muestra la imagen 5, al final quedaron 15 pacientes para el protocolo. De estos 15 pacientes, 10 (66.6%) eran del sexo masculino y 5 (33.3%) del sexo femenino. En cuanto a las semanas de gestación (sdg), la mayoría, es decir, 10 (66.6%) de los pacientes estudiados fueron de 28 a 33.6 sdg, 3 (20%) pacientes fueron de menos de 28 sdg y 2 (13.3%) pacientes fueron de 34-36.6 sdg, con una media de 32 sdg (rango 27 a 34.1 sdg). No se incluyó ningún paciente de término en el estudio, ya que fueron los que fallecieron durante el periodo de reclutamiento.

En cuanto a la patología de ingreso de los pacientes reclutados, 4 (27%) se diagnosticaron con enfermedad de membrana hialina y 5 (33%) con síndrome de dificultad respiratoria, el porcentaje restante se reparte entre restricción del crecimiento intrauterino, producto gemelar y malformaciones cardíacas, entre otras. El peso del paciente fue otra de las variables medidas: <1000 gramos (gr) en 5 pacientes (33%), de 1000 a 1499 gr en 7 pacientes (46.6%), de 1500 a 2499 gr en 2 pacientes (13%) y de 2500 a 3999 gr en 1 paciente, con una media en peso de 1318 gr (rango de 820-2540 gr).

La longitud también se tomó en cuenta, con una media de 30.2 y un rango de 32 cm a 48 cm. El perímetro cefálico con una media de 30.2 cm, y rango de 21 cm a 39 cm. En cuanto al Apgar al nacer, al minuto, 3 (20%)

pacientes obtuvieron puntuación de 5, 3 pacientes (20%) de 7 y 3 pacientes (20%) más de 8, solo 1 paciente (6%) tuvo puntuación de 9, el resto fue no valorable debido a intubación endotraqueal al nacer. Esta misma puntuación a los 5 minutos, fue más favorable, siendo entre 8-9 en 10 (66.6%) de los pacientes.

Algunos aspectos familiares se tomaron en consideración, sobre todo la edad, estado civil y escolaridad de los padres. En la mayoría de los casos, la edad de ambos padres oscilaba en el rango de 19 a 25 años en un 36% y de 26 a 35 años en un 50%, asimismo, 50% de ellos estaban casados y el otro 50% en unión libre. Un 60% de las madres tenía secundaria terminada y 26.6%, preparatoria; por otro lado, la escolaridad en los padres fue más variada: 13% sólo tenían primaria, 40%, secundaria completa, otro 13% con preparatoria terminada y 26.6% con carrera técnica.

En cuanto a la evolución del embarazo, 93.3% tuvo control prenatal adecuado, el 100% ingirió hierro y ácido fólico durante la gestación y al 60% se le aplicó por lo menos una dosis de toxoide tetánico; sólo 3 madres tuvieron comorbilidades durante el embarazo, 2 con diagnóstico de preeclampsia y una con DM gestacional. La vía de nacimiento fue predominantemente abdominal (cesárea) en 11 pacientes, es decir, 73.3%; parto en 4 pacientes; y uso de fórceps en 3 de ellas.

De los 15 pacientes incluidos, 7 requirieron transfusión en más de tres ocasiones, por ende, la media de paquetes transfundidos fue de 4 con un rango de 3 a 8. En neonatología, las indicaciones de transfusión de paquete globular están bien establecidas, y varían con respecto al estado ventilatorio del paciente y la relación con la Hb. En este estudio, la Hb promedio por transfusión fue de 10.57 gr/dl, resultado que concuerda con la literatura internacional, ya que todos nuestros pacientes se encontraban bajo ventilación mecánica o CPAP al momento de la transfusión. El rango fue amplio, desde 6 gr/dl de Hb hasta 13.3 gr/dl. El total en ml de transfusión por paciente se ilustra en la figura 1, y la media fue de 113.2 ml, así también se calculó la media de ml transfundidos por cada vez

que se requirió administrar paquete globular, la cual fue de 25.2 ml con un rango de 9 a 50ml. De los 15 pacientes transfundidos, 4 presentaron niveles mayores a 1000 ng/ml de ferritina sérica, correspondientes al 26.6% de los pacientes con más de tres paquetes globulares transfundidos y 6% de todos los pacientes transfundidos en el área de neonatología en un año (figura 2).

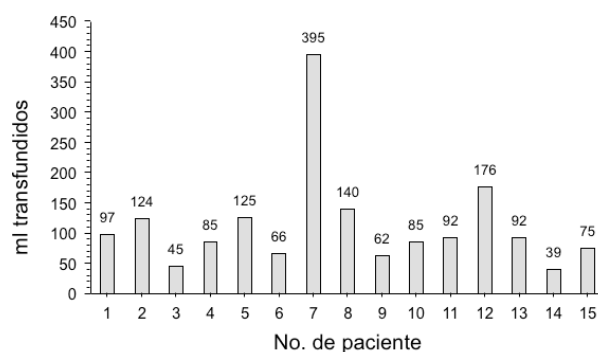


Figura 1. Mililitros transfundidos de paquete globular por paciente.

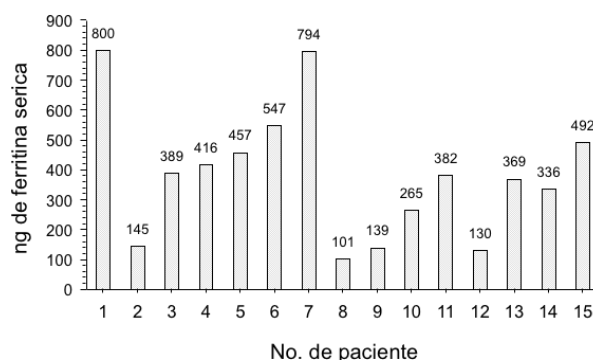


Figura 2. Nanogramos de ferritina sérica por paciente.

Con estos resultados se realizó la correlación lineal estadística (relación o dependencia que existe entre dos variables, entre más cerca esté el resultado de 1, más directa será la correlación, si el resultado se acerca a 0, la correlación sería inversa), no tuvo relación en ninguna de las variables estudiadas. Por ende, la ferritina sérica puede considerarse una variable independiente para poder realizar el diagnóstico de sobrecarga de hierro.

## DISCUSIÓN

La intoxicación por hierro es una entidad clínica de la que se empezó a tener conocimiento desde hace aproximadamente 15 años, a pesar de lo poco frecuente de su diagnóstico, ésta se ha asociado con enfermedades crónicas que deterioran el pronóstico de los pacientes. En el área de neonatología, esta entidad es poco reconocida y diagnosticada, de ahí la carencia de información al respecto. Si bien es cierto que la fisiología del eritrocito en el neonato es bien conocida, ésta es parte importante en el desarrollo de la entidad estudiada, expuesta a mayor cantidad de transfusiones de concentrados eritrocitarios debido a la vida corta del hematíe en el prematuro, además de otras situaciones que contribuyen, como las flebotomías constantes, a las que todo paciente ingresado a la UCIN es expuesto; aproximadamente la mitad de éstos requerirán transfusión debido a la gran cantidad de sangre extraída.

En este estudio se incluyeron 15 pacientes de los 64 que se transfundieron en alguna ocasión durante su internamiento, es decir, a 23%. El objetivo fue relacionar la cantidad de transfusiones y ml transfundidos con los niveles de ferritina sérica circulando al momento del egreso, con el objetivo de encontrar sobrecarga de hierro; sin embargo, no hubo correlación alguna con la cantidad de ferritina y ml transfundidos o paquetes expuestos durante el internamiento, así como tampoco se encontró relación en los niveles de transaminasas hepáticas.

Al contrario de algunos estudios como el de García-Graullera y colaboradores,<sup>14</sup> en donde sí encontraron sobrecarga de hierro en pacientes expuestos a más de 75ml de concentrado eritrocitario y relación con daño hepático en estos pacientes, y el trabajo de Lam y colaboradores<sup>16</sup> que relacionaron el daño hepático con niveles elevados de ferritina en pacientes fallecidos por causas desconocidas y con el antecedente de haber recibido más de 100ml de concentrado eritrocitario.

Una explicación del porqué no hubo correlación con la cantidad de ml transfundidos con los niveles de

ferritina sérica en el presente trabajo, es que nuestros pacientes reciben muchas flebotomías, por consecuencia, requieren de transfusión de concentrado eritrocitario para compensar de esta manera la pérdida de hierro por extracción y así evitar la sobrecarga de hierro en la edad neonatal.

De alguna manera, aquellos pacientes que presentaron elevaciones de más de 1000 ng/ml de ferritina sérica pueden estar expuestos a un mayor estrés o respuesta inflamatoria sistémica, lo cual contribuye a títulos altos de esta variable. De la población estudiada, a pesar de que sólo 6% de los pacientes estaba con sobrecarga de hierro, los demás tenían un rango de ferritina mayor a la normal para la edad. Esta diferencia con la población no transfundida, no parece tener repercusión clínica y nos hace pensar que se resolvería espontáneamente por el alto índice de crecimiento en el primer año de vida.

Sin embargo, es importante conocer la causa de base que lleva a realizar una transfusión de concentrados eritrocitarios, y de esta manera, ser conscientes de que el uso indiscriminado de hierro al momento del alta debe evitarse en pacientes expuestos a cantidades importantes de glóbulos rojos y, de ser posible, tener una ferritina sérica de base al egreso para darle seguimiento y monitoreo, determinando el momento ideal para inicio de suplementos de hierro.

## CONCLUSIÓN

La ferritina sérica en la edad neonatal, parece ser un parámetro independiente para el diagnóstico de sobrecarga de hierro en este grupo de edad. Al contrario de la mayoría de los pacientes politransfundidos, en este estudio no parece haber relación con la cantidad de ml y/o paquetes eritrocitarios utilizados para que el paciente presente sobrecarga de hierro, ya que se compensa con las múltiples flebotomías realizadas durante el internamiento. Sin embargo, estos resultados difieren de lo encontrado en la literatura, posiblemente por la pequeñez de la muestra, o porque este grupo de pacientes requieren mayor cantidad de concentrado eritrocitario para poder elevar la ferritina sérica a niveles de sobrecarga.

## REFERENCIAS

- 1.- Alex D, Anne B. The long history of iron in the universe and in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012 March; 1820 (3): 161-187.
- 2.- Orkin SH, Nathen DG, Ginsburg S, Look TA, Fisher DE, Lux SE. *Hematology of infancy and childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elseiver; 2009, p. 521-570.
- 3.- Alice DM, Victor R. Gourdeck. *ASH-SAP. Iron metabolism, iron overload and the porphyrias*. 2010 p. 93-107.
- 4.- Hilman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM. *Hematology in clinical practice*. 5th ed. United States: Mc Graw-Hill; 2001, p. 51-66.
- 5.- Monteagudo E, Ferrer B. Deficiencia de hierro en la infancia. Concepto, prevalencia y fisiología del metabolismo férrico. *Acta Pediatr Esp*. 2010; 68 (5): 245-251.
- 6.- Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1742.
- 7.- Wiedemann G, Jonets-Mentzel L. Establishment of reference ranges for ferritin in neonates, infants, children and adolescents. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1993; 31 (7): 453-457.
- 8.- Robert E, Flemin MD. Iron overload in Human Disease. *N Engl J Med*. 2012; 366: 348-359.
- 9.- Pietrangelo A, Caleffi A. Juvenile hemochromatosis associated with pathogenic mutations of adult hemochromatosis genes. *Gastroenterology*. 2005; 128: 470-479.
- 10.- McNamara L, Gordeuk VR. Ferroportin mutations in African families with dietary iron overload. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 1855-1858.
- 11.- Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2007; 27: 243-250.
- 12.- Lambing A, Kachalsky E. The dangers of iron overload. Bring the iron police. *J Am Acad Nurse Pract*. 2012; 24 (4): 175-183.
- 13.- Cano-Castellanos R, López-Santiago, Piedras J. Sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009; 66: 481-491.
- 14.- García MG, Cordero G. Sobrecarga de hierro y enfermedad hepática en recién nacidos sometidos a transfusiones de concentrados eritrocitarios. *Perinatol Reprod Hum*. 2003; 17: 155-159.
- 15.- Lam CWK, Fox TF. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2001; 84: 101-105.
- 16.- Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005; 202: 199-211.
- 17.- Kruszewski M. Labile iron pool: the main determinant of cellular response to oxidative stress. *Mutat Res*. 2003; 531: 81-92.
- 18.- Toxqui L, De Pierro A. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2010; 25: 350-365.
- 19.- Shander A, Sazama K. Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. *Transfusion*. 2010; 50: 1144-1145.
- 20.- Ware HM, Kwiatkowski JL. Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60: 1393-1406.
- 21.- Hoffbrand AV, Taher A. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012; 120: 3657-3669.
- 22.- López SN. Indicaciones de terapia quelante de hierro. *Rev Mex Med Tran*. 2009; 2(Supp 1): S75-S78.
- 23.- Aydinok Y, Kattamis A. Current approach to iron chelation in children. *Br J Haematol*. 2014; 20: 1-11.