

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA

**RELACIÓN ENTRE LA
SOBRECARGA DE HIERRO
Y LA INCIDENCIA
DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR,
RETINOPATÍA DEL PREMATURO Y
COLESTASIS
EN NEONATOS CON PESO MENOR O IGUAL
A 1500 GRAMOS.**

TESIS

Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

P R E S E N T A :
DRA. JEANNETTE LILIANA CÓRDOVA LÓPEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA

A S E S O R D E T E S I S
DRA. GUADALUPE GARCÍA GRAULLERA



México, D.F.

2004



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA
CURSO UNIVERSITARIO DE SUBESPECIALIZACIÓN
EN NEONATOLOGÍA**

**RELACIÓN ENTRE LA
SOBRECARGA DE HIERRO
Y LA INCIDENCIA
DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR, RETINOPATÍA
DEL PREMATURO Y COLESTASIS
EN NEONATOS CON PESO MENOR O IGUAL A 1500
GRAMOS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN**

NEONATOLOGÍA

**P R E S E N T A :
DRA. JEANNETTE LILIANA CÓRDOVA LÓPEZ**

**A S E S O R D E T E S I S
DRA. GUADALUPE GARCÍA GRAULLERA**

**RELACIÓN ENTRE LA
SOBRECARGA DE HIERRO
Y LA INCIDENCIA
DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR, RETINOPATÍA DEL
PREMATURO Y COLESTASIS
EN NEONATOS CON PESO MENOR O IGUAL A 1500 GRAMOS.**

Presenta:

Dra. Jeannette Liliana Córdova López

Autorización:

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA




*Dr. Rubén Bolaños Ancona
Director de Enseñanza*



*Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera
Subdirector de Neonatología*



*Dra. Guadalupe García Graullera ,
Asesor de Tesis*



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

DEDICO ESTE TRABAJO :

A MIS PADRES Y HERMANAS QUE SIEMPRE ME HAN APOYADO EN CADA MOMENTO DE MI VIDA, SIENDO MI LUZ Y ESPERANZA

A TI VICTOR, POR TODO TU TIEMPO Y ESFUERZO EN CADA MOMENTO. ENSEÑÁNDOME LO GRANDIOSO QUE ES EL AMOR

A LA DRA GARCIA POR SU CONFIANZA Y APOYO

A LA DRA ROMERO POR BRINDARME SU TIEMPO Y AYUDA

A CADA UNO DE MIS PACIENTES QUE SIN ELLOS, NO ESTARIA AQUÍ.

Y SOBRE TODO A DIOS, POR HABERME DADO LA VIDA

INDICE:

I.	INTRODUCCION	1
II.	MARCO TEÓRICO	3
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
IV.	JUSTIFICACION	12
V.	HIPOTESIS	14
VI.	OBJETIVOS	15
VII.	MATERIAL Y METODO	16
VIII.	ANÁLISIS DE VARIABLES	19
IX.	RESULTADOS	26
X.	DISCUSIÓN	28
XI.	CONCLUSIONES	31
XII.	BIBLIOGRAFIA	32
XIII.	TABLAS Y GRAFICAS	35

RESUMEN

El hierro juega un papel importante en múltiples procesos celulares, los recién nacidos pretérmino, regularmente tienen deficiencia de este metal, debido a que la acreación de hierro se da en el último trimestre del embarazo. Al momento del nacimiento los prematuros están expuestos a un gran número de patologías, siendo una de ellas la anemia, por lo que reciben concentrados eritrocitarios que condicionan sobrecarga de hierro, con niveles elevados de ferritina sérica.

Algunas patologías como la displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro (ROP) y colestasis, se asocian a la sobrecarga de hierro. Postulándose que serían mediadas por estrés oxidativo, exceso de hierro libre y un sistema antioxidante inmaduro en los recién nacidos prematuros.

OBJETIVO

Determinar si existe un riesgo para la presencia de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis en pacientes menores de 1500g, con sobrecarga de hierro, en comparación con aquellos sin sobrecarga de hierro en el Instituto Nacional de Perinatología, en menores de 1500g.

MATERIALES Y METODOS.

Por medio de un estudio retrospectivo, transversal, de casos y controles se analizaron dos grupos de pacientes, siendo el grupo caso con niveles de ferritina sérica ≥ 250 ng/ml y el grupo control, pacientes con niveles de ferritina sérica < 250 ng/ml, a cada grupo se le analizó la presencia DBP, ROP y colestasis, así como la severidad de cada patología y los niveles máximos de bilirrubina directa. Para establecer la comparación de ambos grupos se determinaron variables de estudio: sexo, peso, edad gestacional, fracción inspirada de oxígeno, aporte de líquidos, duración de apoyo ventilatorio, presión media de la vía aérea, días de nutrición parenteral, lipemia, número de transfusiones, presencia de neumonía, persistencia de conducto arterioso, hemorragia intraventricular y sepsis.

El análisis estadístico, fue a través de estadística descriptiva, utilizando media, mediana y desviación estándar. Para comparar ambos grupos se realizó t de Students, en variables cuantitativas continuas, U de Man Whitney para variables cuantitativas ordinales, X^2 en variables cualitativas, T geométrica en variables cuantitativas de intervalo, y para determinar el riesgo de las variables de resultado se, se utilizó el de programa estadístico Epi INFO 2002, Versión 6.

RESULTADOS.

Se revisaron 133 expedientes, en el período comprendido del 01 de septiembre de 1999 al 31 de mayo del 2002. En el grupo de casos se incluyeron 71 paciente y en el grupo control 62 pacientes.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos en cuanto a la edad gestacional, sexo y peso, pero si en los niveles de ferritina sérica, siendo el promedio en el grupo de casos de 964.67 ± 860.33 . Tampoco se encontraron diferencias en el resto de las variables, solo en el número de transfusiones siendo significativo, para el grupo de casos. En cuanto a los riesgos de DBP, ROP y colestasis, no hubo incremento de riesgo, en presencia de sobrecarga de hierro, pero se observó, una severidad más importante de DBP y ROP, y los niveles de bilirrubina directa fueron mayores en el grupo de sobrecarga de hierro.

CONCLUSIONES:

No hubo diferencia significativa entre ambos grupos, ni se observó incremento en el riesgo de DBP, ROP y colestasis en presencia de sobrecarga de hierro, en recién nacidos \leq de 1500g en el Instituto Nacional de Perinatología.

I. INTRODUCCIÓN

La medicina como ciencia, obtiene sus conocimientos en un método estricto; avanza a pasos agigantados, explicando los mecanismos involucrados en la génesis del estado patológico y con ello, plantea estrategias razonadas de tratamiento, cada vez con mayor grado de especialización.

Aspectos que antes se explicaban a nivel celular hoy se explican de forma detallada a nivel molecular e incluso atómico prediciendo con estrecho margen de error los trastornos sucedidos en la Historia Natural de la Enfermedad.

Los radicales libres, son moléculas cargadas que no tienen un número uniforme de electrones en la órbita más externa de uno o varios de sus átomos y que los hace reaccionar fácilmente con otras moléculas condicionando lesión a las membranas celulares, así como ha los ácidos nucleicos activando genes proapoptóticos, generando la muerte celular.

El Hierro elemento esencial para vida, constituyente clave en la estructura de la hemoglobina permite transportar oxígeno a las células intercambiándolo por dióxido de carbono, además interviene en procesos de oxidación reducción, siendo parte esencial en el Ciclo de Krebs y en la cadena respiratoria al participar en el transporte de electrones en los citocromos. Sin embargo esa misma capacidad de catalizar reacciones de óxido reducción condiciona la generación de radicales hidroxilo con las consecuencias deletreas a la célula, ya mencionadas.

Estas reacciones se llevan a cabo en todos los niveles, pero cobre importancia la formación de radicales libre, en el recién nacido prematuro, el cual tiene un sistema antioxidante inmaduro, encontrándose en desventaja ante la generación de radicales libres,

aunado a estos, este grupo de pacientes, se someten por su condición transfusiones eritrocitarias, lo que conlleva a un aporte mayor de hierro el cual como mencionamos previamente cataliza reacciones de oxido-reducción, dañando a la membranas celulares.

El presente trabajo trata de saber si existe relación entre la sobrecarga de hierro y el daño a órganos específicos, condicionando alteraciones como displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis

II. MARCO TEÓRICO

El hierro juega un papel importante en el desarrollo, dado que interviene en un gran número de procesos celulares, tales como la oxigenación a los tejidos y metabolismo energético. La gran necesidad de hierro en la etapa tardía fetal y en la vida postnatal temprana es para la síntesis de hemoglobina (Hb). Tiene un papel significativo en el neurodesarrollo debido a que las enzimas que contienen hierro se involucran en el metabolismo energético del cerebro, en la síntesis de neurotransmisores y en la mielinización.ⁱ

Los recién nacidos pretérmino tienen particular riesgo de anomalías del metabolismo del hierro. Este riesgo está dado por la falta de acreción de hierro durante el último trimestre de la gestaciónⁱⁱ, así como su baja capacidad de unión al hierro total y a su pobre desarrollo en el sistema antioxidante. La concentración de hierro corporal total en el tercer trimestre en el feto es aproximadamente de 75mg/Kg, con una acreción fetal de hierro diario de 1.6- 2.0 mg/Kg. El hierro fetal se encuentra unido a la Hb en un 70%, el resto se divide en proteínas (citocromos y mioglobina) y en reservas de hierro (por ejemplo: ferritina).ⁱⁱⁱ

La deficiencia fetal de hierro en recién nacidos prematuros es más común que la sobrecarga de hierro fetal; la primera ocurre principalmente por alteraciones maternas, como diabetes mellitus e hipertensión que condicionan retraso en el crecimiento intrauterino, siendo la causa más común de deficiencia de hierro en niños de término. Estas dos patologías condicionan hipoxia crónica, originando una eritropoyesis compensatoria, ya que cada gramo de Hb sintetizada requiere de al menos 3.5mg de hierro; otras causas son la deficiencia materna de hierro que se da principalmente en madres adolescentes, en hemorragia materno-fetal, o bien transfusión feto-feto.

Por otro lado la sobrecarga de hierro, se puede presentar en el síndrome de hemocromatosis congénita que causa un daño significativo en los órganos fetales,^{iv} siendo esta una alteración intrauterina, sin embargo, al nacimiento los recién nacidos prematuros, reciben múltiples transfusiones para reemplazar las pérdidas por flebotomías o para mantener niveles adecuados de Hb; esto condiciona que el hierro liberado, seguido de la transfusión de eritrocitos aumenten las reservas de hierro corporal y puede recircularse para la eritropoyesis postnatal. Conociendo que aproximadamente 500ml de concentrado eritrocitario proporciona 275mg de hierro elemento.^v Los niveles de ferritina sérica se elevan 4 veces más, durante el primer mes de vida en pretérminos que han recibido múltiples transfusiones de eritrocitos^{vi}

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) se transfunden concentrados eritrocitarios con los siguientes criterios: **a)** Hematocrito (Hto) <40% en ventilación mecánica intermitente (VMI) con presión media de la vía aérea (MAP) > 8 y/o FiO_2 >50% o con cardiopatía congénita, **b)** Hto. >35% y/o en VMI con MAP 6-8 y/o FiO_2 > 35, **c)** Hto < 30% y/o **c1)** En VMI con MAP < 6 y/o FiO_2 entre 25 y 35%, **c2).** Pacientes prequirúrgicos, **c3)** Episodios de apnea de 10 a 12 en 12 horas o dos en 24 horas que requieran PPI, **c4)** Taquicardia >170/min y taquipnea > 70/min no atribuidos a otras causas, **c5)** Ganancia ponderal < 10g/día por cuatro días con aporte calórico óptimo (>120kcal/kg/día), **c6)** Hto < 25% con FiO_2 >25%, **c7)** Hto <20% asintomático.^{vii}

En la vida postnatal la absorción del hierro es más eficiente en el duodeno y la parte alta del yeyuno. La membrana de la mucosa intestinal tiene la facilidad de atrapar el hierro y permitir su paso al interior de la célula, debido a la existencia de un receptor específico en la membrana del borde en cepillo. La apotransferrina del citosol contribuye a aumentar la velocidad y la absorción del hierro^{viii}

En el interior del citosol, la ceruloplasmina (endoxidasa I) oxida el hierro ferroso a férrico para que sea captado por la apotransferrina que se transforma en transferrina. El

hierro que excede la capacidad de transporte intracelular es depositado como ferritina, de la cual una parte puede ser posteriormente liberada a la circulación.^{ix}

El enterocito desempeña un papel central en la regulación de la absorción de hierro, debido a que los niveles intracelulares adquiridos durante su formación determinan la cantidad del mineral que entra a la célula.^x

El exceso de hierro se deposita intracelularmente como ferritina y hemosiderina, fundamentalmente en el sistema reticuloendotelial como el bazo, el hígado y la médula ósea. Cada molécula de ferritina puede contener hasta 4 500 átomos de hierro, aunque normalmente tiene alrededor de 2 500, almacenados como cristales de hidróxido de fosfato férrico.

La función fundamental de la ferritina es garantizar el depósito intracelular de hierro para su posterior utilización en la síntesis de las proteínas y enzimas. Este proceso implica la unión del hierro dentro de los canales de la cubierta proteica, seguido por la entrada y formación de un núcleo de hierro en el centro de la molécula. Una vez formado un pequeño núcleo de hierro sobre su superficie, puede ocurrir la oxidación de los restantes átomos del metal a medida que se incorporan.^{xi}

El neonato de término tiene una concentración de aproximadamente 200 a 300mg de hierro elemento, al momento del nacimiento.^{xii} Con niveles séricos de ferritina de 200ng/ml^v

Cuando las necesidades de hierro de la célula aumentan, se produce un incremento en la síntesis de receptores de transferrina y, en el caso contrario, cuando hay un exceso de hierro, ocurre un aumento de la síntesis de ferritina.^{xiii}

Aunque no existen mecanismos para la excreción de hierro, diariamente se pierden de 0.9 – 1.5 mg por día (0.013 mg/Kg/día) en los hombres adultos, de este total 0.35 mg se pierden en la materia fecal, 0.1 mg a través de la mucosa intestinal (ferritina) 0.2 en la bilis, 0.8 mg por vía urinaria y 0.20 por descamación cutánea.^{xiv}

Como se menciono previamente las flebotomías condicionan una mayor transfusión de concentrados eritrocitarios, lo cual lleva incremento en las reservas de hierro.

En el Instituto Nacional de Perinatología, se investiga el uso de la eritropoyetina como manejo alternativo para la sobrecarga de hierro, cuando el paciente presenta niveles de ferritina por arriba de 250ng/ml se consideran patológicos.^{vii}

Cuando existe una sobrecarga de hierro y en presencia de radicales libres, el hierro reacciona y condiciona la formación de radicales libres más agresivos como se ilustra por la reacción de Fenton que es la siguiente:^{xv}



Entre las reacciones dependientes de hierro se relacionan la peroxidación de lípidos la cual ha sido ampliamente estudiada. Como especie responsable de la iniciación de las reacciones en cadena se han propuesto al radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$). Así el hierro interviene incrementando la velocidad de oxidación de lípidos a través de la conversión de los hidroperóxidos lipídicos en radicales alcoxilos o peroxilos.^{xvi}

Las dos consecuencias fundamentales de la peroxidación de lípidos son: a) distorsión y/o ruptura de membrana, lo que altera la permeabilidad de la misma y produce cambios en la actividad de las enzimas dependientes de lípidos y b) la toxicidad de los peróxidos lipídicos y sus productos de ruptura. Se ha observado que la peroxidación precede o acompaña el daño celular en muchas patologías y el daño a los fosfolípidos de las

membranas de las organelas sería el mecanismo unificador subyacente en muchas de las teorías propuestas a fin de explicar los efectos descritos en tejidos sometidos a sobrecarga de hierro, como la displasia broncopulmonar, la hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y la retinopatía del prematuro ^{xvii, xviii}

Como mencionamos previamente, el estrés oxidativo, la sobrecarga de hierro, y el pobre sistema antioxidante del prematuro condiciona la predisposición para el desarrollo de algunas patologías entre ellas la displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, así como colestasis, dado que el hígado es el principal órgano almacenador de hierro.^{iv}

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica (EPC) que se desarrolla en recién nacidos pretérmino tratados con el oxígeno y ventilación de presión positiva. Originalmente descrita por Northway en 1967 con alteraciones clínicas, radiográficas, e histológicas en los neonatos prematuros, que tenían dificultad respiratoria y fueron tratados con oxígeno y ventilador.^{xix} Bancalari modifica esta definiéndola como uso de ventilación, requerimientos de oxígeno a los 28 días para mantener la concentración de oxígeno arterial mayor de 50 mmHg, y hallazgos anormales en la radiografía del tórax. En 1988, Shennan propuso la necesidad adicional del oxígeno a las 36 semanas de gestación corregida como un indicador más exacto del resultado pulmonar; este criterio disminuyó un amplio número de neonatos pretérmino sanos con los criterios incluidos por Bancalari y otros.^{xx}

La etiología de la DBP es multifactorial, en donde se ve involucrado el daño pulmonar inducido por ventilación (volutrauma, barotrauma, atelectrauma y biotrauma).

La frecuencia del DBP en EE.UU. depende de la definición que se usa así como de las unidades de cuidado intensivo neonatales (UCIN). Un análisis de varios ensayos con surfactante revela una incidencia de DBP entre el 17 al 57%.^{xxi}

En el INPer, en el año 2002 se reporta una incidencia del 63.5% en menores de 1500gr^{xxii}, al parecer disminuyó en el 2003 donde se reporta del 18.3% con una proporción del 76.9% la leve, 16.9% moderada y 6.1% la severa .^{xxiii}

Una de las causas de DBP, es el oxígeno y el sistema antioxidante, en donde como sabemos el oxígeno (O₂) puede aceptar electrones en su anillo externo para formar radicales libres, causan destrucción de la membrana celular y anomalías del DNA. Los recién nacidos viven en un ambiente rico de oxígeno con respecto al feto. Conociendo que el oxígeno es ubicuo y necesario para la supervivencia extrauterina. Todos los mamíferos tienen defensa antioxidante (AO) para atenuar la lesión por radicales libres de oxígeno, en los recién nacidos prematuros hay una deficiencia relativa en el sistema AO. El sistema AO principal en seres humanos es la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa y la catalasa, estas enzimas antioxidantes, se incrementan en el tercer trimestre del embarazo, de forma similar a la producción de surfactante, tamaño y número alveolar, preparando al feto para la transición de un ambiente respiratorio placentario relativamente hipóxico a una vida extrauterina relativamente hiperóxica. Al nacimiento el pretérmino se expone a las altas concentraciones de oxígeno con las reservas bajas del sistema AO, de tal modo que se incrementa el riesgo de lesión por radicales libres de oxígeno, que reaccionan con el hierro libre.

Estudios en animales y humanos en donde se da suplementación con SOD y catalasa han demostrado disminuir daño a la célula, aumento en la supervivencia y prevención posible del barotrauma en el pulmón. La peroxidación lipídica se incrementa en los recién nacidos que desarrollan DBP. La peroxidación del lípido se puede medir in vivo por la eliminación de pentano y etano.^{xxiv}

En lo que a la retinopatía del prematuro (ROP) se refiere, se considera una alteración en la vasoproliferación que afecta a infantes extremadamente prematuros. La ROP frecuentemente regresa a la normalidad, pero puede dejar daño visual o ceguera. Se asocia con factores como bajo peso al nacer, corta edad gestacional; y la severidad de la

enfermedad se relaciona con los días de ventilación mecánica. Por lo tanto los neonatos más pequeños, más enfermos, e inmaduros están en mayor riesgo de la enfermedad.

Hussain y colaboradores revisaron la incidencia en recién nacidos de 22- 36 semanas de gestación, encontrando una incidencia del 21.3% (202 de 950) para cualquier estadio de ROP y de 4.6% (44 de 950) para el estadio 3. No se observó ROP en neonatos después de las 32 semanas de gestación.^{xxv} En el INPer, en el 2003, se encontró una incidencia del 3% en menores de 1500g.

El efecto de la transfusión de eritrocitos en la ROP es polémico. Los neonatos más pequeños, se encuentra más enfermos recibiendo mayor número de transfusiones que sus contrapartes sanos y ellos quizás tienen ROP más frecuente o severa. Sin embargo, los riesgos teóricos se asocian a un mayor volumen y sobrecarga de hierro en neonatos que recibieron transfusiones, con un mayor riesgo para ROP.^{xxvi} Además otras alteraciones que frecuentemente están presentes son la presencia de conducto arterioso, sepsis y hemorragia intraventricular.

Mientras que la presencia de displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro se relaciona con alteración mediada por radicales libres, exposición prolongada a oxígeno y presencia de niveles elevados de ferritina; la colestasis es secundaria a una sobrecarga en las reservas de hierro a este nivel, definiéndose como un estado patológico en donde hay reducción en el flujo biliar con la presencia de pigmentos biliares en los hepatocitos y en los canalículos biliares, siendo una situación un tanto experimental, donde los índices de la formación y del flujo de la bilis pueden ser medidos, en la colestasis humana, ni unos ni otros pueden ser determinados. Por lo tanto, la definición clínica de colestasis es cualquier condición en la cual las sustancias excretadas normalmente en la bilis se conserven. Y a nivel histopatológico, es la presencia de bilis dentro de los elementos del hígado, asociados a lesión secundaria de la célula. En donde por la presencia de hierro almacenado, hay mayor destrucción celular por la formación de radicales libres.

En neonatología se considera colestasis cuando existen niveles de bilirrubina directa mayores de 2mg/dl o bien cuando su proporción es \geq al 20% de la bilirrubina total.

El diagnóstico diferencial de colestasis en recién nacidos es muy amplia, ya que el hígado no maduro es relativamente sensible a lesión, y su por lo tanto su respuesta es más limitada. Otras alteraciones que condicionan colestasis son: sepsis, falla cardiocirculatoria y asfixia perinatal. Una causa muy frecuente es el uso de nutrición parenteral, la cual se relaciona más frecuentemente en neonatos pretérmino, de forma insidiosa y asintomática,^{xxvii} su asociación se relaciona con la ausencia de estímulo enteral y a la subsecuente ausencia en la liberación de colecistoquinina que contribuyen a la producción de lodo biliar por disminución del vaciamiento de la vesícula biliar, produciendo estasis de bilis,^{xxviii} además de que existe una inmadurez del sistema secretor biliar.

Se reporta una incidencia de colestasis en el INPer en el 2001 del 31.4%, y relacionada con nutrición parenteral del 21%.

Uno de los efectos clínicos principales de la colestasis, particularmente la crónica, es la falla en el crecimiento. Los mecanismos involucrados, incluyen la mala absorción, el uso pobre de nutrientes, alteraciones hormonales, y lesión secundaria del tejido. La mala absorción en el hígado colestásico resulta en una entrega reducida de sales biliares al intestino, que da lugar a una ineficaz digestión y absorción de grasas. Además, las sales biliares son importantes para la emulsión de lípidos para aumentar el área superficial en la cual trabaja la lipasa. La absorción es ineficaz debido a la formación reducida de las micelas intestinales, que son importantes para quitar los productos finales de la lipólisis y efectuar su absorción. El resultado de estos acontecimientos es la mala absorción de vitaminas liposolubles.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existirá un riesgo relativo > 3 en pacientes menores de 1500g, con sobrecarga de hierro para presentar displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis en comparación con pacientes que no tienen sobrecarga de hierro en el Instituto Nacional de Perinatología?

IV. JUSTIFICACIÓN

En el INPer se transfundieron aproximadamente el 50.5% de pacientes ingresados a la UCIN, con una media de 1.26 ± 2 en el 2002-2003.^{xxiii} Esto debido principalmente a flebotomías para obtención de muestras para exámenes de laboratorio^{xxix}, sepsis y trastornos hemorrágicos; esto nos condiciona una sobrecarga de hierro de forma importante, con niveles elevados de ferritina.

Esto cobra importancia si consideramos que la sobrecarga de hierro trae como consecuencia formación de radicales libres^{xxiv} y estos a su vez traen como consecuencia daño a los órganos como consecuencia de ataque directo a los ácidos nucleicos y a las membranas celulares mediante peroxidación.

Este mecanismo podría contribuir al desarrollo de diferentes entidades nosológicas que se presentan de forma preferente en el prematuro como son: la Displasia Broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis.

Se estima que en México existe una incidencia de entre 20 y 40% en pacientes menores de 1500 gramos y del 20 al 60% en menores de 1000 gramos, lo que hace que este padecimiento se convierta en una de las principales causas de morbilidad en las unidades de terapia intensiva neonatal.^{xxx} Encontrándose una frecuencia en el 2003 en el INPer de 18.3%.

En México Nacen 23 000 neonatos menores de 1500 gramos cada año de estos 758 desarrollan enfermedad umbral y de estos 390 presentan amaurosis lo que la convierte en un problema prioritario de salud. En el INPer en el 2003, se observo una incidencia del 3%.

Finalmente la Colestasis como indicador de enfermedad parenquimatosa hepática difusa se presenta frecuentemente en las Unidades de Terapia intensiva Neonatal y refleja el daño hepático secundario a sepsis, nutrición parenteral, etc., tan solo en los neonatos de peso menor a 1000 gramos se presenta en el 50%, y de 1000 a 1500 gr del 18% en Estados Unidos, siendo en México muy similares.^{xxxii}

Sin embargo la frecuencia entre la sobrecarga de hierro y el desarrollo de la displasia broncopulmonar, retinopatía de prematuro y colestasis no se ha investigado, por lo que proponemos una investigación para conocer la incidencia de estas patologías en presencia de sobrecarga de hierro. Ya que su asociación etiológica regularmente no es tomada en cuenta.

V. HIPOTESIS

HIPÓTESIS VERDADERA

$$P(H_{nula}) < 0.05$$

Los pacientes menores de 1500g, con sobrecarga de hierro tienen un riesgo relativo > 3 para tener displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis en comparación con los pacientes que no tienen sobrecarga de hierro.

HIPÓTESIS ALTERNA

$$P(H_{nula}) > 0.05 \text{ y } P(H_{verdadera}) < 0.05$$

Los pacientes menores de 1500g, con sobrecarga de hierro tienen un riesgo relativo < 3 para tener displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis en comparación con los pacientes que no tienen sobrecarga de hierro.

HIPÓTESIS NULA

$$P(H_{nula}) > 0.05 \text{ y } P(H_{verdadera}) > 0.05$$

Los pacientes menores de 1500g, con sobrecarga de hierro no tienen riesgo para tener displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis en comparación con los pacientes que no tienen sobrecarga de hierro.

VI. OBJETIVOS

General:

Determinar si existe un riesgo para la presencia de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis en pacientes menores de 1500g, con sobrecarga de hierro, en comparación con aquellos sin sobrecarga de hierro en el Instituto Nacional de Perinatología, en menores de 1500g.

Particulares:

Destacar la importancia del daño por radiales libres en el neonato con bajo peso al nacer.

Justificar el uso de agentes quelantes en los pacientes con sobrecarga de hierro

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. TIPO DE ESTUDIO

Para lograr nuestros objetivos se realizará un estudio:

- RETROSPECTIVO,
- TRANSVERSAL
- DE CASOS Y CONTROLES

B. DETERMINACIÓN DE LA MUESTRA.

Mediante EPI info, versión 6 se calculo tamaño de muestra para un estudio casos y controles para muestras no pareadas, en base a que al revisar 10 expedientes se encontró la presencia de DBP en 7 de ellos, por lo tanto se considera un riesgo del 25%, una significancia del 0.05, beta de 0.20 y poder del 80%, obteniendo un tamaño de 65 pacientes para cada grupo.

Criterios de inclusión.

- a) Pacientes neonatos
- b) Peso menor de 1500 gramos
- c) Nacidos en el INPer
- d) Nacidos entre 01 de septiembre de 1999 y 30 de Mayo 2002
- e) Con niveles de ferritina sérica mayores de 250ng/ml

Criterios de exclusión.

- a) Que no cuenten con niveles de ferritina en el expediente
- b) Pacientes a los que no se encuentre su expediente
- c) Pacientes sin datos completos

C) MATERIALES

Expedientes de los neonatos nacidos en el INPer en el periodo de septiembre de 1999 a mayo del 2002, siendo el Grupo de casos, pacientes con peso menor o igual a 1500g, con niveles de ferritina iguales o mayores de 250 ng/ml (sobrecarga de hierro); y Grupo control, pacientes con peso menor o igual a 1500g con niveles de ferritina menores de 250 ng/ml (sin sobrecarga de hierro).

Formatos de recolección de datos.

Equipo informático para almacenamiento y procesamiento de datos bajo entorno Windows XP, con hoja de cálculo de Microsoft Office 2000 y programa estadísticos SPSS 12.0

D) METODOS:

- a) Revisión de expedientes y vaciado de datos en el concentrado correspondiente
- b) Agrupamiento de datos de acuerdo al grupo de casos y controles
- c) Determinación de la incidencia de cada una de las patologías tanto en el grupo de casos y controles
- d) Exclusión de otras causas como determinantes de la patología en el grupo casos y controles
- e) Determinación del riesgo para la entre ambos grupos para presentar la enfermedad.

E) ANALISIS ESTADISTICO.

- a) Para la estadística descriptiva se realizó media, mediana y desviación estándar.
- b) Para comparar ambos grupos se realizó t de Students, en variables cuantitativas continuas.
- c) Para la comparación entre ambos grupos de variables cuantitativas ordinales se realizó U de Man Whitney
- d) Para la comparación entre ambos grupos de variables cualitativas se realizó X^2 .
- e) Para comparar las variables cuantitativas de intervalo, se realizó la T geométrica
- f) Para determinar el riesgo de las variables de resultado, se utilizó el de programa estadístico Epi INFO 2002, Versión 6.

VIII. ANÁLISIS DE VARIABLES

Variable predictora

SOBRECARGA DE HIERRO

Tipo: Cuantitativa, De intervalo

Definición conceptual: Presencia o ausencia de aumento de las resevas de hierro corporales.

Definición operacional:

Sobrecarga de hierro: Valores de ferritina igual o mayores de 250 ng/ml

Sin sobrecarga de hierro: Valores menores de 250 ng/ml

VARIABLES DE RESULTADO

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Tipo: Cualitativa, Nominal, Dicotómica

Definición conceptual: Bronquiolitis exudativa y proliferativa obliterante por metaplasia y displasia de la mucosa bronquial con zonas de enfisema rodeadas por áreas de atelectasia desarrollada en neonatos prematuros tratados con ventilación mecánica y suplemento de oxígeno.

Definición operacional:

Presencia de Displasia Broncopulmonar:

*Requerimiento de oxígeno a los 28 días de vida y 36 semanas de edad gestacional corregida para mantener una PaO₂ mayor de 50 mm Hg y al menos dos de los siguientes criterios:

- 1.- Antecedente de ventilación mecánica al menos por 72 horas.
- 2.- Presencia de Taquipnea, Retracciones o estertores que persisten a los 28 días de vida extrauterina.

3.- Radiografía de Tórax con áreas de hiperlucidez pulmonar alternando con zonas de atelectasia o parénquima aumentado de densidad

Ausencia de Displasia Broncopulmonar:

No se cumplen los criterios

Valores posibles: <Presencia, ausencia >

SEVERIDAD DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Tipo Cuantitativa, ordinal

Definición operacional: Puntuación de severidad de acuerdo a la escala Toce.

Definición operacional: Puntuación de acuerdo a la siguiente escala:

TABLA 7.1. ESCALA DE SEVERIDAD DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

PARÁMETRO	PUNTAJE		
	1	2	3
Frecuencia Respiratoria	40 – 60	61 - 80	> 80
Silvermann-Anderson	Leve	moderado	Severo
PaCO₂	46 a 55 mm Hg.	56 a 70 mm Hg.	> 70 mm Hg
Fio₂ para mantener una Pao₂ mayor de 50 mm Hg.	21 a 30%	31 a 50 %	> 50 %
Ganancia de Peso en la última semana.	15 a 24 gr/Kg	5 a 14 gr/Kg	< 5 gr/Kg

Valores posibles: [1, 15]

RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Tipo: Cualitativa, Nominal, dicotómica

Definición conceptual: Fibrosis entre la retina y el cristalino por proliferación de fibroblastos secundaria a la terminación anormal del desarrollo retiniano por neovascularización en respuesta a concentraciones elevadas de oxígeno.

Definición operacional:

Presencia de retinopatía del prematuro:

Trastorno retiniano por neovascularización característicos a la exploración de fondo de ojo de rutina a las cuatro semanas de vida extrauterina

Ausencia de retinopatía del prematuro:

Sin las alteraciones antes descritas

Valores posibles: <Presencia, ausencia >

SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Tipo: Cuantitativa. Ordinal

Definición conceptual: Estadío de la retinopatía de acuerdo con las características observadas en la exploración oftalmoscópica.

Definición operacional: Estadío de acuerdo con la siguiente tabla:

TABLA 7.2. VALORES POSIBLES A LA VARIABLE SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA

Estadio 1.	Se caracteriza por una línea de la demarcación. Los vasos sanguíneos pueden verse crecer en el borde de la vasculatura retiniana. La línea de la demarcación separa la porción vascularizada de la porción avascular situada anteriormente
Estadio 2	Se caracteriza por un engrosamiento de los extravasos plus que elevan un tejido fino el cual se aprecia en la exploración
Estadio 3.	Se refiere la neovascularización retiniana o al crecimiento de los vasos hacia el vítreo
Estadio 4	Se refiere al desprendimiento retiniano parcial.
Estadio 5.	Desprendimiento total de la retina

Valores posibles: [1, 5]

COLESTASIS

Tipo: Cualitativa, Nominal, Dicotómica

Definición conceptual: Reducción en el flujo biliar con la presencia de pigmentos biliares en los hepatocitos y en los conductos biliares con acumulación en sangre y tejidos extrahepáticos de sustancias excretadas normalmente en la bilis

Definición operacional:

Presencia: niveles de bilirrubina directa mayores de 2 mg/dL o bien el 20% de la bilirrubina total

Valores posibles: <Presencia, ausencia >

NIVELES DE BILIRRUBINA DIRECTA COMO INDICADOR DE COLESTASIS

Tipo: Cuantitativa, Continúa.

Definición conceptual: Cantidad de bilirrubina directa máxima alcanzada por el paciente al momento del diagnóstico de colestasis

Definición operacional: mg/dL de bilirrubina directa

Valores posibles: [0, ∞)

Variables de estudio:

Se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 7.2. Variables De Estudio y su descripción

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Valores posibles	Posible causa de tendencia	Modo de control
Sexo	Cualitativo, Nominal, Dicotómica	Género	Género	[Masculino, Femenino]	Diferente proporción de hombres y mujeres por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia entre las proporciones entre hombres y mujeres del grupo casos y controles y problema no significativas.

Edad Gestacional	Cuantitativo, Continua	Semanas de vida al momento de nacimiento	Numero de semanas de entero y días como decimal de semanas de gestación al momento del nacimiento obtenida por determinación de Capurro	[26.0 – 42.0]	Diferente proporción en la edad gestacional como factor de heterogeneización de la muestra en grupo control vs Problema por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre las edades gestacionales del grupo casos y controles
Peso	Cuantitativo, Continua	Unidad en gramos que se registra al valorar la masa corporal	Gramaje del paciente al momento del nacimiento	[500 , 1499]	Diferente proporción en el peso para el grupo control problema por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre el peso del grupo casos y controles
Fracción inspirada de Oxígeno	Cuantitativo, Continua	Es el porcentaje de oxígeno que contiene el aire apartado por el respirador	Porcentaje de FIO ₂ máximo durante el periodo de ventilación mecánica	[21%, 100%]	Diferente proporción entre la FIO ₂ administrada por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre la proporción de FIO ₂ en el grupo casos y controles
Neumonía	Cualitativo Nominal.	Inflamación del tejido pulmonar en un proceso de consolidación, a consecuencia de que aire es sustituido por edema en alveolos y conductos pulmonares e infiltrado de células inflamatorias.	Presencia de esta entidad durante el periodo de hospitalización del paciente	[Presencia o ausencia]	Diferencia incidencia de neumonía entre el grupo control y el grupo problema por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre la incidencia de Neumonía entre el grupo casos y controles
Aporte de líquidos	Cuantitativo, Continuo	Cantidad de líquidos expresada en mililitros que se administran en la primera semana de vida	Promedio de mililitros por kilogramo de peso por día administrados en la primera semana de vida extrauterina	[100, 180]	Diferencia entre la cantidad de líquidos administrada entre el grupo control y el grupo problema por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre la cantidad de líquidos administrada entre el grupo casos y controles
Duración del apoyo mecánico ventilatorio	Cuantitativo, Discreta	Utilización de ventilación mecánica asistida	Días durante los cuales se utilizo presión positiva en la primera semana de vida	[1, ∞]	Diferencia entre la utilización de ventilación mecánica asistida entre el grupo control y el grupo problema por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre los días de utilización de presión positiva con ventilación mecánica entre el grupo casos y controles

Presión media de la vía aérea	Cuantitativo, Continua	Presión media utilizada durante la ventilación mecánica	Promedio de presión utilizada durante la ventilación mecánica en la primera semana de vida	[4, 16 cmH ₂ O]	Diferencia entre el promedio de presión utilizada en la vía aérea entre el grupo de casos y controles la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre la presión media de la vía aérea entre el grupo casos y controles
Transfusiones	Cuantitativa, Discreta	No. De transfusiones que ameritó el paciente durante su estancia	Numero de concentrados eritrocitarios administrados al paciente durante su estancia hospitalaria	[0, ∞]	Diferencia entre el numero de concentrados eritrocitarios administrados al paciente durante su estancia hospitalaria por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre el número de concentrados eritrocitarios administrados al grupo casos y controles
Persistencia del conducto arterioso (Conducto arterioso permeable) (PCA)	Cualitativo, Nominal	Presencia de conducto arterioso diagnosticado por ecocardiografía	Determinación positiva de PCA en el ecocardiograma tomado al paciente	[Presencia, ausencia]	Diferencia entre la incidencia de PCA del grupo casos y controles por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa en la incidencia de PCA entre el grupo casos y controles
Hemorragia intraventricular (HIV)	Cualitativo, Nominal	Sangrado de la matriz germinal diagnosticado por ultrasonido transfontanelar	Determinación positiva para Hemorragias intraventricular por ultrasonido transfontanelar al primero, tercero o séptimo día de vida extrauterina	[Presencia, ausencia]	Diferencia entre la incidencia de hemorragia intraventricular entre grupo casos y controles por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre la incidencia de hemorragia intraventricular entre el grupo casos y controles
Sepsis	Cualitativo, Nominal	Síndrome caracterizado por infección sistémica asociada o no a la recuperación de un germen patógeno en sangre durante el primer mes de vida.	Determinación de dicho síndrome en el expediente clínico	[Presencia, ausencia]	Diferencia entre la incidencia de sepsis entre el grupo casos y controles por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre la incidencia de sepsis entre el grupo casos y controles
Nutrición Parenteral	Cuantitativa, discreta	Nutrientes administrados por vía intravenosa (glucosa, grasas, aminoácidos, oligoelementos, electrolitos, vitaminas y agua)	Días de nutrición parenteral durante la hospitalización	[1, ∞]	Diferencia entre los días de nutrición parenteral entre el grupo casos y controles por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre la incidencia de sepsis entre el grupo casos y controles

Lipemia	Cuantitativa, De intervalo	Niveles de colesterol	mg/dL de colesterol sérico tomado después de 72 horas de vida	[0, 999]	Diferencia entre los niveles de colesterol del grupo casos y controles por la capacidad causal de al menos una variable dependiente que redundase en imparcialidad	Diferencia no significativa entre los niveles del grupo casos y controles
---------	-------------------------------	--------------------------	---------------------------------------------------------------------------	----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

IX. RESULTADOS

Se revisaron un total de 133 expedientes en el período comprendido del 01 de septiembre de 1999 al 31 de mayo del 2002. Setenta y un pacientes pertenecieron al grupo de casos con niveles de Ferritina sérica > de 250 ng/ml y 62 pacientes grupo de controles con niveles de Ferritina Sérica < de 250ng/ml.

Las características generales de la población se detallan en la Tabla 1. En donde se encontró una edad gestacional media de 30.1 ± 2.1 semanas en el grupo de casos vs 30.4 ± 2.1 semanas en el grupo control no existiendo diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.23$). El promedio de peso al nacimiento fue de 1144 ± 220.2 g en el grupo de casos vs 1126.4 ± 223.8 g el grupo control sin diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.32$). Los niveles de ferritina sérica para el grupo de casos fue de 964.67 ± 860.33 ng/ml vs 120.93 ± 52.6 ng/ml del grupo control ($P = 0.05$) siendo esto estadísticamente significativo.

En cuanto a la distribución por sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (masculino 43.7 vs 40.3%; $P = 0.67$ y femenino 56.3 vs 59.7% $P = 0.76$) (Gráfica 1).

Al analizar los factores diferentes a sobrecarga de hierro, que pueden influir en el desarrollo de DBP, ROP y colestasis no se encontró diferencia entre ambos grupos; a saber la Fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), (59.5 vs 65.8 % $P = 0.47$). Aporte de líquidos durante la primera semana de vida (145 vs 141.3ml; $P = 0.14$), días de ventilación mecánica (3.7 vs 3.8 días; $P = 0.38$), presión media de la vía aérea (6.9 vs 6.7 cmH₂O; $P = 0.32$), días de administración de Nutrición parenteral (10.6 vs 10.5 días, $P = 0.44$), niveles de colesterol (174 vs 174.8 mg/dL $P = 0.37$), finalmente se encontró diferencia significativa en cuanto al número de transfusiones de concentrados eritrocitarios, siendo 4.6 vs 2.8 transfusiones; $P = 0.04$ (Tabla 2).

En cuanto a la ausencia o presencia de otras patologías que pueden estar presentes en la DBP, ROP y colestasis, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, a saber, la neumonía (22.5 vs 32.2%). $P = 0.07$), persistencia del conducto arterioso (4.2 vs 3.2%; $P = 0.06$), hemorragia intraventricular (4.2 vs 6.45%, $P = 0.068$) y la presencia de sepsis con (15.4 vs 22.5%, $P = 0.062$). (Tabla 3).

En lo que corresponde al desarrollo de DBP no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una incidencia para el grupo de casos del 35.3 vs 33.8.2% para el grupo control, ($P < 0.09$), Se obtuvo el RR siendo de 1.04 IC 95% (0.65 – 1.66). (Gráfica 2); sin embargo si hubo diferencia estadísticamente significativa en el grado de severidad de la presentación de la DBP al momento de hacer el diagnóstico, con 6 puntos de severidad para el grupo de casos y 5 puntos para el de control ($P = 0.02$) (Gráfica 3).

Con respecto a la presencia de retinopatía del prematuro, se encontró una incidencia del 15.4% en pacientes con sobrecarga de hierro, en comparación al 12.9% de los paciente sin sobrecarga de hierro, sin una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.189$), el RR 1.2 IC 95% (0.52- 2.79), no existiendo riesgo para esta patología, (Gráfica 4); pero en cuanto al estadio de la enfermedad, se encontró un estadio mayor en el grupo de casos 2 vs 1 en el grupo control con una ($P = 0.02$), siendo estadísticamente significativo. (Gráfica 5).

Se encontró una incidencia de colestasis en pacientes con sobrecarga de hierro del 35.2%, sin diferencia estadísticamente significativa al compararla con el grupo control, siendo del 32.25% ($P = 0.198$); el RR 0.99 IC (0.63 – 1.57). (Gráfica 6). Al medir los niveles de bilirrubina directa (BD) en ambos grupos, se observó una diferencia estadísticamente significativa con valores de BD (2.8 vs 2.3 mg/dl, $P = 0.04$) (Gráfica 7).

X. DISCUSIÓN

El cuidado intensivo neonatal se ha descrito como un experimental continuo y ciertamente muchos de los factores que pueden afectar la evolución de los pacientes están cambiando constantemente. La supervivencia de los pacientes se ha incrementado gracias a importantes avances en la tecnología entre ellos, aplicación de surfactante, nuevas técnicas ventilatorias, mejores instalaciones de cuidados intensivos neonatales, ofreciendo una mayor supervivencia a pacientes con peso extremadamente bajo al nacer, esto trae como consecuencia una mayor incidencia de algunas patologías como es la DPB y la retinopatía del prematuro, patologías, las cuales tienen en común la exposición tóxica al oxígeno, así como la aplicación de ventilación mecánica.

Una complicación hematológica común entre recién nacidos pretérmino, es la anemia, por las múltiples flebotomías a las que son sometidos, siendo la transfusión de eritrocitos una práctica común en estos pacientes. Estas transfusiones conllevan un riesgo que es la administración de hierro, reflejado en el organismo por niveles elevados de ferritina, condicionando una patología rara, que se ha reconocido a partir de los últimos 15 años, sin embargo a pesar de lo poco frecuente de su diagnóstico, ésta se ha asociado a enfermedades crónicas que deterioran el pronóstico de los pacientes. ^v

Entre las patologías frecuentemente asociadas a la sobrecarga de hierro se encuentran la displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro ^{iv}, y colestasis. ^v Postulándose que serían mediadas por estrés oxidativo, exceso de hierro libre y el pobre sistema antioxidante de los recién nacidos prematuros.

En base a lo anterior en este estudio se pretende conocer la incidencia y el riesgo de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis en pacientes que presentan sobrecarga de hierro.

Como sabemos la displasia broncopulmonar (DBP) es el resultado final de una interacción de varios factores que dañan al pulmón inmaduro como la toxicidad por oxígeno, barotrauma e infecciones, en esta revisión se encontró una incidencia de displasia broncopulmonar del 35.2% en presencia de sobrecarga de hierro, sin embargo, no se hubo diferencia estadísticamente significativa, en relación a los pacientes que tenían niveles normales de ferritina, en la literatura no se reporta incidencia de esta patología en presencia de niveles elevados de ferritina, sin embargo, en un estudio realizado por Cooke y colaboradores,^{xvii} mostraron que los recién nacidos que tenían DBP, recibían en promedio el doble de transfusiones durante el primer mes de vida que aquellos que no desarrollaban DBP, siendo contrastante con este estudio, ya que los pacientes con sobrecarga de hierro también presentaban el doble de transfusiones eritrocitarias, pero no se relaciono con la presencia de DBP, reportándose un riesgo relativo de 1.04 IC 95% (0.65 –1.66), para presentar la displasia broncopulmonar no siendo significativo.

Un hallazgo interesante fue el hecho de que en el grupo de pacientes con sobrecarga de hierro la severidad de la presentación de displasia broncopulmonar fue mayor que en el grupo que no la presentaba; pero la naturaleza causal no se ha establecido, pudiendo tratarse simplemente que los recién nacidos pretérmino, más gravemente enfermos reciben más transfusiones eritrocitarias exponiéndolos a mayor daño oxidativo por peroxidación lipídica.

Hablando de retinopatía del prematuro (ROP), se reporta una incidencia del 15.4% en pacientes con sobrecarga de hierro, con un RR 1.20 IC 95% (0.52- 2.79), sin diferencia estadísticamente significativa, lo que contrasta con los reportado por Hesse y colaboradores,^{xviii} quienes, correlacionan niveles altos de ferritina sérica con una mayor incidencia y severidad de retinopatía; esta ultima asociación, si se encontró en este estudio, ya que estadios más avanzados de ROP se encontraron en pacientes con sobrecarga de hierro, una posible explicación a esta situación, es que los pacientes recién nacidos sometidos a transfusiones sanguíneas cambia la hemoglobina fetal a hemoglobina de adulto, lo que condiciona, una mayor daño a nivel retiniano, dado que

la curva de disociación de la hemoglobina se desvía a la derecha, liberando más fácilmente el oxígeno y condicionando mayor daño, aunado a los niveles elevados de hierro que catalizan la formación de radicales hidroxilo, altamente dañinos.

Por último la presencia de colestasis en pacientes con sobrecarga de hierro, se reporta una incidencia del 32.2%, lo que es similar a la literatura, siendo del 27.7% lo reportado por García y colaboradores, ^v sin embargo, existe una diferencia significativa, ya que en este estudio se encontró mayor alteración hepática en pacientes que habían sido más transfundidos, con niveles de ferritina elevados, siendo contrastante con esta revisión., obteniéndose un RR 0.99 IC 95% (0.63-1.57)

En dicho estudio, ^v encuentran niveles altos de bilirrubina directa, de forma similar a lo observado en este estudio, siendo estadísticamente significativo.

En base a lo anterior, es necesaria la realización de ensayos clínicos prospectivos y controlados para determinar si es que existe una relación directa entre la sobrecarga con hierro y la severidad de la DBP, ROP y colestasis, Con la finalidad de que las medidas terapéuticas sean dirigidas hacia la prevención, evitando exponer a los recién nacidos prematuros a múltiples transfusiones eritrocitarias, disminuyendo las flebotomías durante el período crítico y estableciendo guías de transfusión más estrictas, así como darle mayor importancia a la sobrecarga de hierro que en muchas ocasiones no es considerada como un factor de riesgo, dando un manejo alternativo a esta enfermedad, ya que como sabemos el manejo es a base de quelantes (deferoxamina) los cuales no se encuentran disponibles en México, y es necesario emplear alternativamente otras sustancias.

XI. CONCLUSIONES

La incidencia de sobrecarga de hierro en un periodo de tres años (1999-2002), fue 9.1%

La incidencia de displasia broncopulmonar asociada a sobrecarga de hierro fue del 33.8%, No encontrándose significativa la relación entre ambas patologías.

La incidencia de retinopatía del prematuro asociada a sobrecarga y hierro fue del 12.9%, sin asociación estadísticamente significativa.

La incidencia de colestasis ahocicada a sobrecarga de hierro fue del 32.2%, sin asociación estadísticamente significativa.

Se destaca que los paciente con sobrecarga de hierro y DBP desarrollaron grados más severos de la misma en comparación con aquellos que tenían niveles normales de ferritina. Así como estadios más avanzados de retinopatía del prematuro

En este estudio se observo que no existe relación directa de la sobrecarga de hierro con el desarrollo de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y colestasis, en recién nacidos \leq de 1500g en el Instituto Nacional de Perinatología.

XII. BIBLIOGRAFIA

- ⁱ Lozzoff B. Perinatal iron deficiency and the developing brain. *Pediatr Res* 2000; 137-9.
- ⁱⁱ Verrijt CE, Kroos MJ, Huijskes-Heins MI, Cl-Soeteman MI, van Run PR, van Eijk HG, et al. Accumulation and release of iron in polarly and non-polarly cultured trophoblast cells isolated from human term placentas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86: 73-81.
- ⁱⁱⁱ Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Child* 1951; 26: 205-14.
- ^{iv} Rao R and Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 438: 124-29.
- ^v García GA, Cordero GG, Romero EA, et al. Sobrecarga de hierro y enfermedad hepática en recién nacidos sometidos a transfusiones de concentrados eritrocitarios. *Perinatol Reprod Hum* 2003; 17 155-59.
- ^{vi} Arad I, Konijn AM, Linder N, Golstein M, Kaufmann NA. Serum ferritin levels in preterm infants after multiple blood transfusions. *Am J Perinatol* 1988; 5: 40-3.
- ^{vii} INPer Normas y procedimientos de Perinatología 2003, SSA. México 2003.
- ^{viii} Weinberg ED: Iron Withholding in prevention of disease. En diet, demography, and disease: hanging perspectives of anemia (Editores: Stuar-Macadam & S. Kent), 1990.
- ^{ix} Hentze MW. Iron regulatory factor - the conductor of cellular iron regulation. 27th Annual Course. *Advan Haematol* 1993:36-48.
- ^x Worwood M. Regulación del metabolismo del hierro. *An Nestlé* 1995;53:1-11.
- ^{xi} Andrews SC, Arosio P, Bottke W. Structure function and evolution of functions of ferritins. *J Inorg Biochem* 1992;47:161-74.
- ^{xii} Ohls RK. Developmental erythropoiesis. En: *Fetal and neonatal physiology*. 2nd Ed. USA: Polin and Fox 1998, 1762-86.
- ^{xiii} Mattia E, Rao K, Shapiro DS, Sussaman HH, Klausner RD. Biosynthetic regulation of the human transferrin receptor by deferoxamine in K563 cells. *J Biol Chem* 1984;259:2689-92.
- ^{xiv} Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Iron metabolism in man. London: Blackwell Scientific, 1979.

-
- ^{xv} Halliwell B, Gutteridge JMC: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Meth Enzymol* 1990; 186: 1.
- ^{xvi} Gutteridge JMC: Lipid peroxidation: some problems and concepts. En *Proceedings of the Upjohn Symposium: Oxygen radicals and tissue injury* (Editor: Halliwell B), 1987.
- ^{xvii} Cooke RW, Drury JA, Yaxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1997; 156:47-50.
- ^{xviii} Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997; 156:465-70.
- ^{xix} Northway WH Jr, Rosan RC, Portero DY: Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*, 1967 Feb 16; 276(7): 357-68.
- ^{xx} Bancalari E, GE De Abdenour, Feller R: Bronchopulmonary dysplasia : clinical presentation. *J Pediatr* 1979 Nov; 95(5 Pt 2): 819-23.
- ^{xxi} Jobe AH, Bancalari E: Bronchopulmonary dysplasia. *Am J. Respir Crit Care Med*. 2001 Jun; 163 : 1723-9.
- ^{xxii} González Tapía N, Peralta Méndez O. Surfactante Profiláctico y de rescate, enfermedad pulmonar crónica y morbi-mortalidad asociada en recién nacidos con un peso \leq 1500g o edad gestacional de 26 a 32 semanas. 2002. INPer.
- ^{xxiii} Blancas Jacobo, Salinas Ramírez, Morbilidad en recién nacidos de 500 - 1500g en el INPer en el periodo del 1º de Julio del 2002 al 30 de Junio del 2003. INPer TESIS.
- ^{xxiv} Aliakbar S, Banda Marrón, Bidwell D: Human erythrocyte superoxide dismutase in adults, neonatos and normal, hypoxaemic, and chromosomally abnormal fetuses. *Clin Biochem* 1993 Apr; 26(2): 109-15.
- ^{xxv} Hussain N, Clive J, Bhandari V: Current incidente of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999 Sept; 104(3): e26.
- ^{xxvi} Brooks SE, Marcus DM, Gillis D et al: The effect of blood transfusión protocol on retinopathy of prematurity: A prospective randomized study. *Pediatrics* 1999 Sep; 104 (3 Pt 1) 514-8.
- ^{xxvii} Clarke PJ, Ball MJ, Kettlewell MGW: liver function tests in patients receiving parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 54-9.

^{xxviii} Mok KT. Etiology and outcome of total parenteral nutrition-induced hepatic dysfunction. *Am Surg* 1993; 59: 650-5.

^{xxix} Garcia MG, Hutson AD, Christensen RD. Effect of recombinant erythropoietin on late transfusions into NICU: a meta-analysis. *J. Perinatol*, 2002;22:108-11.

^{xxx} Rodríguez Weber y col. Displasia broncopulmonar Cap 27 en: *Neonatología Clínica*. McGraw Hill, 2003 249-64.

^{xxxii} Balistreri WF: Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106: 171-84.

XIII. TABLAS Y GRAFICAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICA GENERALES DE LA POBLACIÓN

VARIABLE	GRUPO CONTROL n= 62		GRUPO DE CASOS n=71		P
	MEDIA	D.S.	MEDIA	D.S.	
PESO *	1126.4	223.8	1144	220.2	0.32
EDAD GEST.*	30.4	2.1	30.1	2.1	0.23
FERRITINA **	120.93	52.62	964.67	860.33	0.05

* Prueba de t students, ** Prueba t geométrica.

GRAFICA 1. FRECUENCIA DE GENERO EN AMBOS GRUPOS.

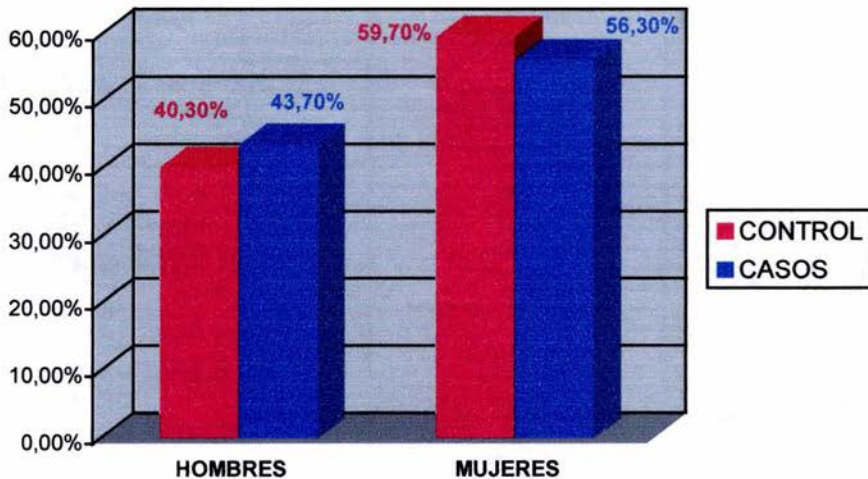


TABLA 2. FACTORES INVOLUCRADOS EN LA PRESENCIA DE DBP, ROP Y COLESTASIS EN AMBOS GRUPOS

VARIABLE	GRUPO CONTROL n=62		GRUPO DE CASOS n= 71		P
	MEDIA	D.S.	MEDIA	D.S.	
FIO2 *	65.8	20.9	59.5	19.9	0.47
LIQUIDOS *	141.3	22.4	145	21.5	0.14
VENTILACION *	3.8	3.8	3.7	2.4	0.38
PMVA *	6.7	2	6.9	2.1	0.32
TRANSFUSIONES *	2.8	1.9	4.6	1.8	0.05
NPT *	10.5	3.7	10.6	3.4	0.44
LIPEMIA **	164.8	13.8	174	14.9	0.37

* Prueba t Student, ** Prueba t geométrica

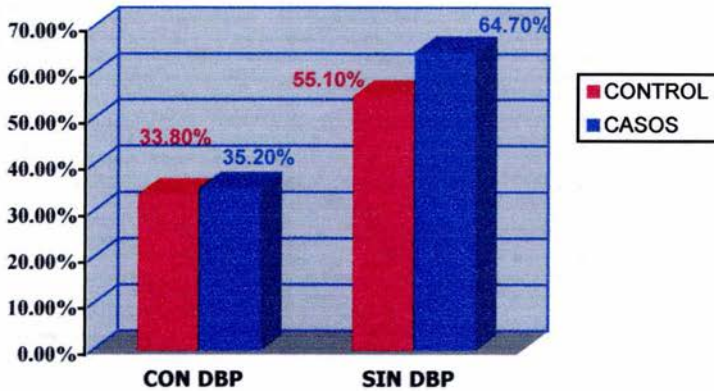
TABLA 3. PATOLOGIA PRESENTES EN LA DBP, ROP Y COLESTASIS EN AMBOS GRUPOS

VARIABLE	GRUPO				
	CONTROL n= 62		CASOS n=71		P
	PRESENTE	AUSENTE	PRESENTE	AUSENTE	
NEUMONIA *	20 (32.2%)	42 (67.7%)	16 (22.5%)	55 (77.4%)	0.07
PCA *	2 (3.22%)	60 (96.7%)	3 (4.22%)	68(96.7%)	0.06
H.I.V. *	4 (6.45%)	58 (93.54%)	3 (4.22%)	68 (95.77%)	0.068
SEPSIS *	14 (22.5%)	48 (77.4%)	11 (15.49%)	60 (84.51%)	0.062

PCA Persistencia de conducto arterioso y H.I.V. Hemorragia intravenricular

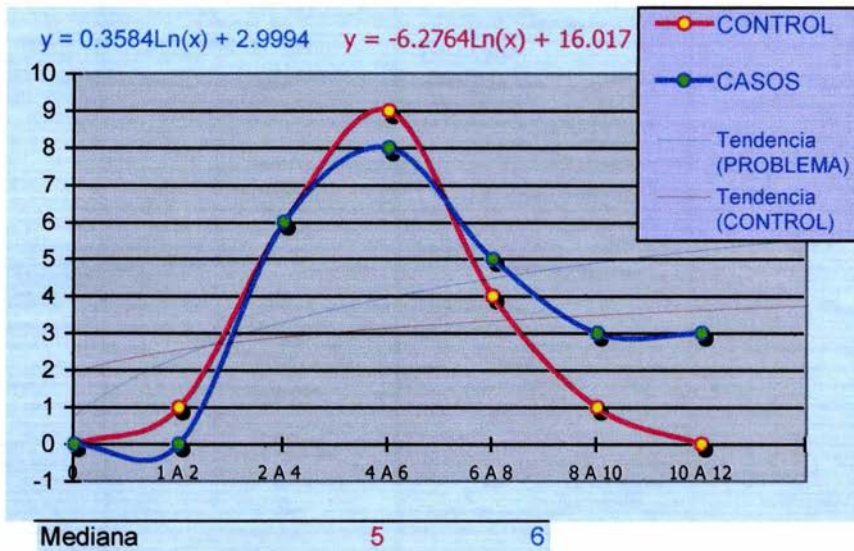
* Prueba X²

GRAFICA 2. FRECUENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN AMBOS GRUPOS



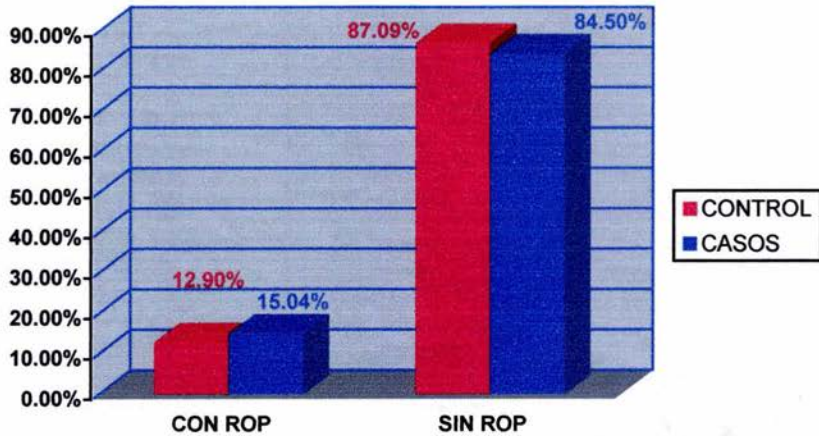
P = 0.097 RR 1.04 IC 95% (0.65-1.66)

GRAFICA 3. SEVERIDAD DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR



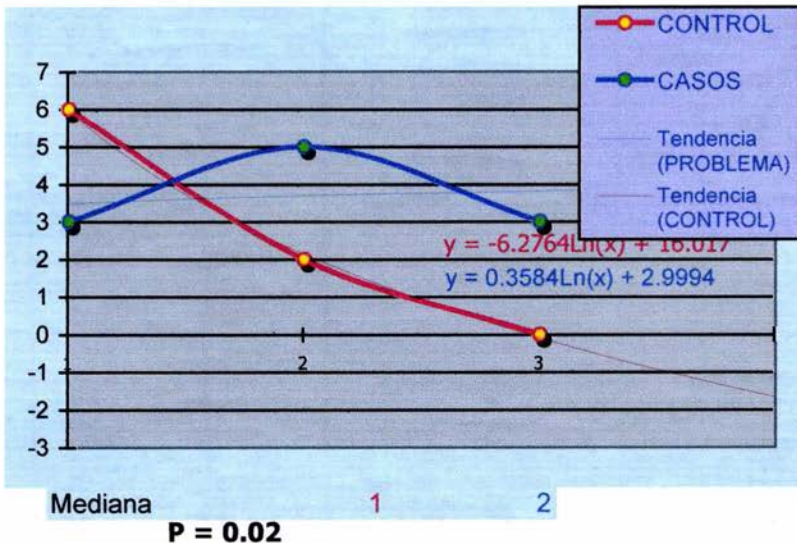
P = 0.04

GRAFICA 4. FRECUENCIA DE RETINOPATIA DEL PREMATURO EN AMBOS GRUPOS

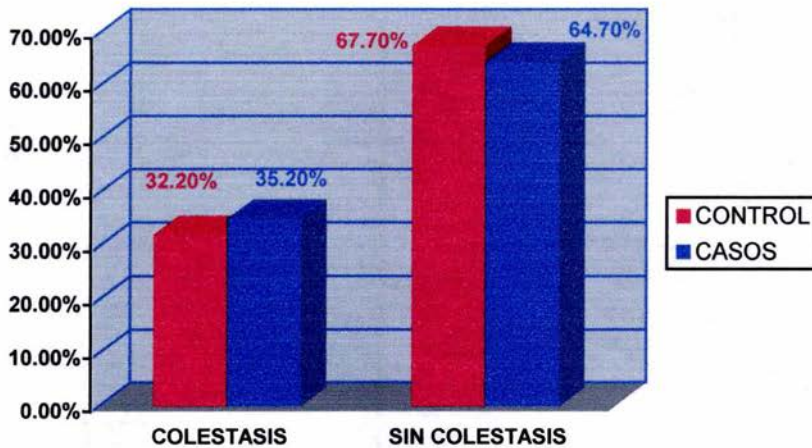


P = 0.189 RR 1.2 IC 95% (0.52 -2.79)

GRAFICA 4. ESTADIOS DE LA RETINOPATIA DEL PREMATURO EN AMBOS GRUPOS

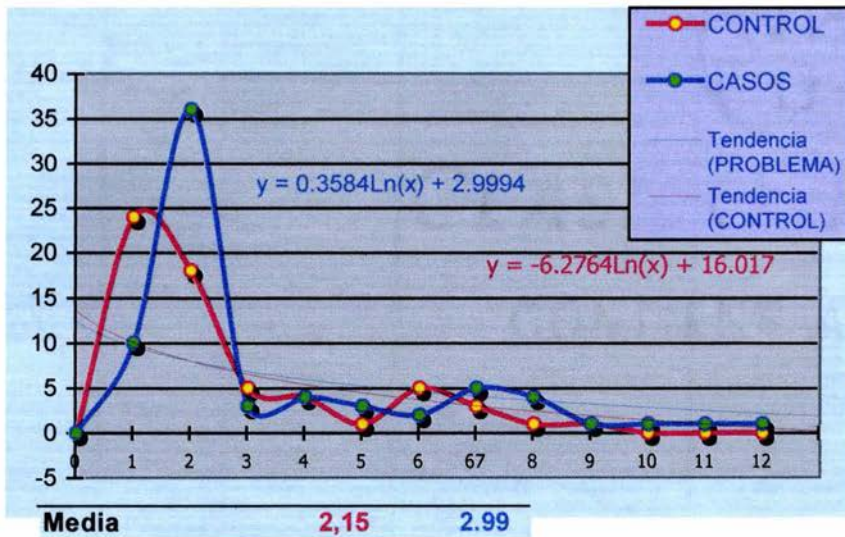


GRAFICA 6. FRECUENCIA DE LA COLESTASIS EN AMBOS GRUPOS



P = 0.198 RR 0.99 IC 95% (0.63 -1.57)

GRAFICA 7. NIVELES DE BILIRRUBINA DIRECTA EN AMBOS GRUPOS



P = 0.04