



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE I.S.S.S.T.E



ISSSTE



Determinación de la depleción férrica como parámetro para inicio de tratamiento con sulfato ferroso, en el lactante con alto riesgo de daño neurológico.

Tesis que para obtener el diploma de especialista en Pediatría presenta:

Sofía Torres Merino

Médico Cirujano y Partero

Profesor Titular

Médico Pediatra y Neonatólogo Juan Alva Valdez

Coordinador del servicio de Pediatría

Director de Tesis

Dr. Juan Antonio González Barrios.

México, D. F.; Marzo/2003

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS AUTORIZADAS



[Handwritten signature]

Médico Pediatra y Neonatólogo Juan Alva Valdez
Profesor titular del curso de Pediatría.
Coordinador del servicio de Pediatría



[Handwritten signature]

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

[Handwritten signature]

Dr. Juan Antonio González Barrios
Director de Tesis

[Handwritten signature]

Médico Pediatra Patricia Dardón Besthoff
Asesor de tesis.

[Handwritten signature]

Médico Pediatra Intensivista Magdalena Ramírez González
Asesor de tesis.

[Handwritten signature]

Dr. Enrique Núñez González
Coordinador de Desarrollo Capacitación e Investigación

I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION MEDICA

31 MAR 2003

**COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION**

Dedicatoria:

A mi madre por su gran amor y apoyo que siempre me ha dado.

A mi esposo por todo el amor y paciencia que me ha tenido

A mi hija por el tiempo que estuve ausente.

A mis familiares por el apoyo incondicional que me brindaron.

Agradecimientos:

A Dios que me permitió nacer y tener la capacidad de comprender la Medicina.

A mis pacientes que por ellos aprendí en todos los aspectos.

A mi director de tesis por el tiempo que me otorgó y su gran paciencia.

Tabla de Contenido

Resumen	8
Abstract	9
Introducción	10
Objetivos.....	14
Hipótesis	15
Justificación.....	15
Material y Métodos	15
Resultados	17
Discusión.....	23
Conclusiones	26
Perspectivas	26
Bibliografía.....	28

Índice de Figuras

Figura 1 Distribucion de paciente que presentaron riesgo neurologico clasificados con respecto a su género.	19
Figura 2 Concentración de Hemoglobina en diferentes periodos de tiempo de los pacientes que presentaron riesgo neurologico al nacimiento.....	19
Figura 3 Curso temporal de los valores de hematocrito en los pacientes que presentaron riesgo neurologico al nacimiento.	20
Figura 4 Curso temporal de los valores de hematocrito en los pacientes que presentaron riesgo neurológico al nacimiento.	20
Figura 5 Curso temporal de los valores de ferritina sérica en los pacientes que presentaron riesgo neurológico al nacimiento.	21
Figura 6 Frecuencia de aparición de las patologías registradas en los pacientes que que presentaron riesgo neurológico al nacimiento.	22

Índice de Tablas

Tabla 1 Distribución de pacientes neonatos de acorde al tipo de nacimiento.....	17
Tabla 2 Distribución de pacientes neonatos de acorde al tipo de reanimación requerida al nacimiento.....	18
Tabla 3 Distribución de pacientes neonatos de acorde a la calificación de Apgar emitida a los 5 minutos.....	18
Tabla 4 Técnicas de hemoterapia aplicada.....	18
Tabla 5 Valoración de la escala de DENVER de los pacientes que presentaron riesgo neurológico al nacimiento	23

Determinación de la depleción férrica como parámetro para inicio de tratamiento con sulfato ferroso, en el lactante con alto riesgo de daño neurológico

Resumen

Las alteraciones en el neurodesarrollo son afectadas en los pacientes que presentan alto riesgo de daño neurológico al nacimiento. Estas alteraciones son incrementadas cuando existe anemia ferropriva. El objetivo fue determinar el tiempo cuando los pacientes con riesgo neurológico al nacimiento desarrollan depleción de los depósitos de hierro e instaurar el tratamiento temprano con sulfato ferroso. Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo y abierto. Se cuantificaron las concentraciones séricas de hierro y ferritina, se evaluaron los valores de hemoglobina y hematocrito, se cuantificaron las variaciones ponderales y se realizaron pruebas de Amiel y Tison comparadas con la valoración de Denver para valorar el neurodesarrollo. Se incluyeron 15 pacientes con riesgo de daño neurológico al nacimiento, 57.2% masculinos y 42.8% femeninos, el 85.7% pacientes prematuros que desarrollaron hiperbilirrubinemia, 37.5% con antecedente de ruptura prematura de membranas y crisis convulsivas. El 28.5% desarrollo dificultad respiratoria severa, los pacientes fueron sometidos a tratamiento con sulfato ferroso vía oral a dosis convencionales. Presentándose una disminución de la hemoglobina y el hematocrito significativa desde el primer mes de vida, manteniéndose durante un periodo de 5 meses, el hierro y ferritina sérica presentan disminución hacia el tercer mes de vida. Esto se correlaciona con el neurodesarrollo donde el 100% presento Amiel anormal y alteraciones motoras en la evaluación de Denver. La administración de sulfato ferroso en pacientes con alto riesgo neurológico evita la anemia clínica sin afectar el comportamiento en la depleción del hierro y ferritina sérica.

Palabras clave: Daño neurológico, anemia, prematuridad.

**Ferric depletion as parameter to start ferric sulfate treatment in child with high risk
of brain damage**

Abstract

Neurodevelopment alterations are modified in child with high risk of brain damage at birth, they are increased in anemic states. The objective was to estimate time to develop ferric depletion of iron pools in child with high risk of brain damage at birth and install early treatment with ferric sulfate. A prospective, descriptive, and open study was performed. Iron and ferritin plasmatic concentration were measured, hemoglobin and hematocrit values were evaluated, weight differences were measured and test of Amiel y Tison compared to Denver scale were performed to evaluate neurodevelopment. Fifteen child with high risk of brain damage at birth were included, 57.2% males and 42.8% females, 85.7% were preterm and developed hiperbilirrubinemia, 37.5% had history of premature rupture of amniotic membranes and convulsive events, 28.5% developed severe respiratory distress, patients were underwent to ferric sulfate treatment via oral at conventional doses. They developed a significant decreased of hemoglobin and hematocrit values since first month of life and holding for five months, iron and ferritin values decreased at third month of life. This is accord with neurodevelopment where 100% of patients present Amiel y Tison abnormal and Denver scale was affected in motor areas. Ferric sulfate treatment in child with high risk of brain damage prevent the clinic anemia without affecting the ferric depletion curve and serum ferritin.

Key words: Brain damage, anemia, premature.

Introducción

La deficiencia de hierro es la enfermedad carencial que registra en el mundo las tasas de incidencia más elevadas. Expertos de la Organización Mundial de la Salud estimaban en 1985 que 390 millones de niños menores de 12 años padecían de anemia por deficiencia de hierro en los países con escaso desarrollo tecnológico, mientras que en las naciones ricas había 20 millones afectados por este mismo problema.^[1] El diagnóstico de deficiencia de hierro se establece en función de la anemia; sin embargo hay que reconocer que esta manifestación clínica aparece en el último estadio de la historia natural de la enfermedad. En los niños que padecen de deficiencia de hierro ocurren cambios bioquímicos y funcionales, que finalmente se expresan en el síndrome anémico. De aquí la importancia de establecer tempranamente el diagnóstico de deficiencia de hierro sin anemia.^[1] La anemia es la disminución de la masa eritrocitaria o de la hemoglobina por debajo de los niveles considerados como normales para determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar.^[2] La anemia del lactante ha sido siempre un problema de salud mundial. Siendo la anemia ferropénica la causa más frecuente de anemia en este grupo de edad. El balance de hierro depende de los requerimientos que exige el crecimiento somático y la restauración de las pérdidas orgánicas y la capacidad de absorción del intestino.^[1] La anemia del prematuro ocurre entre la 4ª y 8ª semanas de vida en comparación con los niños de término que ocurre entre la 10ª y 12ª semana.^[3] Los pacientes prematuros tienen requerimientos altos de hierro debido a su rápido crecimiento y a su reserva relativamente baja de hierro al nacimiento.^[4] La cantidad almacenada depende, en gran parte, de la concentración de hemoglobina al momento de nacer el niño; se estima que cerca del 75% de hierro corporal se encuentra en este compuesto.^[1] A los dos

meses de edad el recién nacido de término sano requiere de una masa corpuscular de solo el 80% de la que tenía al nacer para mantener un hematocrito del 35%. A diferencia de esto, a los dos meses de vida un recién nacido de 1500 gr. requerirá una masa corpuscular que se aproxima al 130% de la que tenía al nacer para alcanzar una hematocrito del 35% [5]

El hierro se absorbe de preferencia en el duodeno y en la parte alta del yeyuno, donde existen condiciones favorables de pH y potencial redox para que tenga efecto este proceso.

[1] Se ha estimado que los prematuros necesitan absorber 0.8 mg/día de hierro, requerimiento necesario durante el primer año de vida. Se sabe que solo el 10% del hierro de la dieta se absorbe; en niños de término la absorción de hierro incrementa rápidamente en la edad postnatal de 12 % a la 4ª semana hasta 25% después de la 5ª semana de vida. El nivel de hierro es afectado por transfusión sanguínea placentaria al nacimiento, muestreo intrahospitalario, ingesta de hierro antes del egreso y crecimiento del niño; posterior al egreso, el hierro se afecta por la ingesta en la dieta y la ingesta de leche de vaca.[4] Los prematuros reciben múltiples transfusiones sanguíneas, principalmente por la cantidad de muestras sanguíneas y por la anemia de la prematuridad que es causada por la inadecuada producción de eritropoyetina, hipoplasia de médula ósea, caracterizándose por una declinación gradual del hematocrito hasta 20%, conteo bajo de reticulocitos y una respuesta adecuada de las células precursoras a la administración de eritropoyetina recombinante.[6,7] La Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica recomiendan que los niños pretérmino deben recibir por lo menos 2 mg/kg/día de hierro al egreso hospitalario para prevenir el desarrollo de anemia, lo cual puede ser administrado por medio de fórmulas fortificadas con 1.2mg/dl de hierro ó con suplementos de hierro en gotas vía oral.[4] Cuando existe una inadecuada ingesta de hierro, la anemia ferropénica ocurre en 3 estadios; primero hay

depleción de las reservas orgánicas de hierro, reflejando disminución de la ferritina sérica; posteriormente la saturación de la transferrina se vuelve anormal, donde hay deficiencia de hierro sin anemia y finalmente se desarrolla la anemia con deficiencia de hierro. Los eritrocitos con MCHC baja solo se ve en estadios finales.^[4,6] Los factores que determinan el curso y severidad de la anemia incluyen: el peso al nacimiento, complicaciones perinatales, historial de transfusiones sanguíneas y deficiencia de vitamina E.^[3] Aunque el hierro es un componente de la hemoglobina, también forma parte estructural de proteínas de membranas además de tener un papel específico en la síntesis de DNA, proteínas y cofactor de enzimas que intervienen en la síntesis de neurotransmisores. El aspecto más impactante del hierro cerebral es su almacenamiento en las regiones ricas de neurotransmisores neuromoduladores (globo pálido, sustancia negra, tálamo, núcleo caudado y putamen) donde existen las mayores concentraciones de dopamina, GABA y péptidos opiáceos (encefalinas, endorfinas y dinorfina B); estos péptidos opiáceos endógenos están involucrados con la memoria y el aprendizaje.^[9] Adicionalmente hay una íntima asociación entre el hierro cerebral y la mielina. Los oligodendrocitos acumulan hierro en forma de transferrina y cada uno puede almacenar 4 veces su volumen en mielina. La mielinización ocurre tempranamente en el desarrollo y el daño inducido por la deficiencia de hierro en el cerebro en desarrollo puede ser debido en parte al daño en el proceso de mielinización.^[9] El cerebro tiene una gran capacidad de retener hierro y a resistir la depleción en comparación con el hígado ya que durante la deficiencia de hierro las reservas hepáticas se depletan considerablemente (> 90 %). Esta pérdida lenta del hierro cerebral se correlaciona con el reducido índice de recuperación después de la terapia con sulfato ferroso.^[9] La deficiencia de hierro tiene una aparente reducción en la transmisión dopaminérgica, el efecto máximo de la deficiencia de hierro en humanos se ve

en la primera década de la vida, etapa crucial del desarrollo y diferenciación del cerebro.^[9] Youdim et al reportaron que existe una extremada susceptibilidad del cerebro de ratas inmaduras hacia la deficiencia de hierro, y que sugiere un daño irreversible con consecuencias a largo plazo en la edad adulta.^[9] Se ha sugerido que los efectos deletéreos de la depleción de hierro en su nivel orgánico forma parte de la bioquímica de las alteraciones en el desarrollo neurológico.^[10] Moffatt et al, en su estudio con niños de término sanos alimentados con fórmulas lácteas con hierro normal y fórmula fortificada, encontraron que las mediciones de hierro y el desarrollo psicomotor eran significativamente mayores en los niños alimentados con fórmulas fortificadas, con valores similares a los 6 meses de vida pero diferentes a los 9 y 12 meses de edad. ($P < 0.001$)^[11] Así como Oski et al encontraron que en los niños tratados con hierro intramuscular incrementaron su índice promedio en la escala de desarrollo mental con una ganancia de 13.6 puntos comparado con el grupo que se le administró placebo. Además de encontrarlos más alertas y reactivos y con mejoría en los exámenes de coordinación motora gruesa y fina. Concluyendo que la deficiencia de hierro produce alteraciones en el desarrollo y que estos cambios son rápidamente reversibles con la terapia de hierro en etapas tempranas.^[12] Vega et al con el objetivo de investigar el efecto de la deficiencia de hierro sobre la capacidad de mantener atención, estudiaron a 169 niños de edades entre 6 y 11 años los cuales fueron sometidos a pruebas de atención y posteriormente tratados con sulfato ferroso por 12 semanas, al cabo de los cuales se repitieron los estudios iniciales. Mostrando que una vez tratados aumentaron la puntuación que previamente habían tenido en el test WISC.^[13] Sin embargo en niños prematuros el uso de fórmulas lácteas fortificadas con hierro reportan diferencias poco significativas en los valores de hemoglobina, comparado con el uso de fórmulas no fortificadas.^[4,8,10,14] Aunque Griffin et al reportaron en su estudio

donde incluyeron a 78 prematuros su ingesta de hierro era en promedio de 1 mg/kg/día, la cual era proveída por fórmulas lácteas que contienen 0.5 a 0.9 mg/dl de hierro previene el desarrollo de anemia y que después de suspender el hierro a los 6 meses de edad corregida no se observa disminución en las concentraciones de hemoglobina.^[4] En recientes estudios el uso de suplementos de hierro vía oral e intravenosos han demostrado que previenen la anemia en los pacientes con prematurez y bajo peso al nacimiento en dosis de 3 hasta 12mg/kg/día.^[6,15,16] En otros estudios la anemia del prematuro se ha tratado con hierro oral o intravenoso asociados con eritropoyetina con mejores resultados que con los pacientes que recibieron solo hierro o solo eritropoyetina ; observándose disminución en la necesidad de transfusión y la severidad de la anemia del prematuro.^[6,7,17]

Objetivos

1. Determinar el tiempo en que se presentará la depleción férrica en lactantes que asisten a la consulta de seguimiento longitudinal.
2. Determinar en qué momento se deberá administrar sulfato ferroso a dosis convencionales de acuerdo a cifras de hemoglobina, ferritina y hierro.
3. Reconocer los factores que pueden modificar el tiempo en que aparecerá la depleción férrica.
4. Determinar si existe recuperación de la anemia con la administración de sulfato ferroso.

Hipótesis

La administración de sulfato ferroso a dosis convencionales en lactantes con alto riesgo de daño neurológico, al momento de la depleción férrica, impedirá el desarrollo de anemia ferropénica.

Justificación

La anemia ferropénica es la primera causa de anemia en los pacientes pediátricos todo el país. En nuestra unidad existe una alta incidencia de recién nacidos con alto riesgo neurológico por lo que es de gran importancia llevar a cabo un seguimiento de su desarrollo tanto físico, neurológico y nutricional para mejorar su pronóstico de vida. En el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE se lleva a cabo un seguimiento neurológico, con lo que la determinación de la anemia en estos lactantes y su manejo oportuno permitirá llevar a cabo un tratamiento integral de los pacientes que ya tienen uno o varios factores que les condicionen alto riesgo neurológico.

Material y Métodos

De una base de datos secundaria en la que se realizó una investigación observacional, prospectiva, longitudinal, descriptiva y abierta se estudiaron 20 pacientes que fueron vistos en la consulta de seguimiento longitudinal del H. R. 1° de Octubre,

ISSSTE, todos ellos con la particularidad de ser pacientes de alto riesgo neurológico, nacidos entre el 1º de Octubre del 2001 al 30 de Julio del 2002. Se excluyeron 6 pacientes, 5 no acudieron a consulta de seguimiento y una paciente falleció a los 3 meses de edad. En todos los casos se consignaron datos generales como: sexo, edad, peso al nacimiento, patologías neonatales con las que cursaron durante su internamiento. La edad fue corregida para los recién nacidos pretérmino a las 37 semanas de edad gestacional. Las fórmulas lácteas ingeridas por todos los pacientes contenían 1 mg/dl de hierro. Los recién nacidos se pesaron al nacimiento, con subsecuentes valoraciones ponderales en el primer, 3º y 6º mes de vida extrauterina, en todos ellos se calculó el peso en que ocurriría la depleción férrica de acuerdo a fórmula convencional

$$P = (PN \times \text{Peso al nacimiento en gr.}) / 100 \text{ [5]}$$

Encontrándose en dicho estado al obtener una cifra de hemoglobina menor a 10 mg/dl, hierro menor a 100 µg/dl y ferritina menor de 200 ng/dl en el primer y tercer mes de vida; y ferritina menor de 50 ng/dl en el 6º mes de vida.^[18] En los casos detectados con anemia o depleción férrica se inició manejo con gotas de sulfato ferroso a dosis de 12mg / kg / día vía oral , considerándose que había recuperación de la anemia al registrarse cifras de hemoglobina mayores de 10mg/dl, hierro mayor a 100 µg / dl y ferritina mayor de 200 ó 50 ng/dl. Se administró sulfato ferroso por un periodo máximo de 6 meses. Las determinaciones de índices hematológicos fueron realizadas de la siguiente manera: Muestras de sangre para determinación de hemoglobina y hematocrito, se determinaron con un contador automático Coulter STKS (USA); muestras de plasma para determinación de hierro sérico por método calorimétrico en el analizador automático Hitachi 917 (Roche, USA) y muestras de plasma para determinación de ferritina por el método de inmunoensayo en sistema AXSYM (Abbott, North Chicago ILL, USA) en el laboratorio

del H. R. 1° de Octubre, ISSSTE. Se realizaron cunfificaciones de hemoglobina, hematocrito al nacimiento, egreso, 1er, 3er y 6° mes, así como hierro sérico y ferritina al 1er, 3er y 6° mes. Se realizó examen de Amiel y Tison así como DENVER a los 3 y 6 meses de vida. En el análisis estadístico se emplearán medidas de tendencia central y estadística no paramétrica secundarias a F de Snedecor.

Resultados

La edad gestacional media estadística de los pacientes que participaron en el estudio fue 34 semanas por Capurro con una desviación estándar ± 1.58 semanas, predominando los recién nacidos obtenidos por cesárea (tabla 1), el 31.7 % de los pacientes requirieron de soporte vital avanzado durante la reanimación neonatal (tabla 2), el 21.4 % presento asfixia severa y el 14.2 % con asfixia moderada (tabla 3). La estancia intrahospitalaria promedio en el servicio de UCINI fue de 32.2 ± 19.17 días, el monitoreo bioquímico y hematológico se realizó en muestras sanguíneas teniéndose una media estadística de 35.3 ± 8.6 muestras por paciente durante la hospitalización, dentro de la UCINI se aplicaron tratamientos de restitución sanguínea al 50 % de los pacientes con un promedio de 2.571 transfusiones de sangre con un error estándar de 0.9476. (Tabla 4)

Tabla 1 Distribución de pacientes neonatos de acorde al tipo de nacimiento

Resolución del Embarazo	N° de casos
Cesárea	13
Parto	1
Total	14

Fuente: Archivo clínico, HR 1° de Octubre.

Tabla 2 Distribución de pacientes neonatos de acorde al tipo de reanimación requerida al nacimiento.

Reanimación cardiopulmonar	Frecuencia
Normal	9
Avanzada	5
Total	14

Fuente: Archivo clínico, HR 1° de Octubre

Tabla 3 Distribución de pacientes neonatos de acorde a la calificación de Apgar emitida a los 5 minutos

Apgar	Incidencia
Normal	10
Asfixia Moderada	2
Asfixia severa	2
Total	14

Fuente: Archivo clínico, HR 1° de Octubre

Tabla 4 Técnicas de hemoterapia aplicada

Hemoterapia	No de transfusiones
Transfusiones	2.571 ± 0.9476*
Exanguineotransfusiones	1.500 ± 0.5000*

* Media estadística mas/menos el error estándar

Fuente: Archivo clínico, HR 1° de Octubre.

El sexo predominante fue el masculino con 8 pacientes y el sexo femenino con 6 pacientes. Con una razón de proporción 1.3:1 (Fig. 1). Los valores de hemoglobina descienden en forma significativa con respecto a los valores reportados al nacimiento en un 18.75 % permaneciendo así hasta el primer mes de vida, registrándose a posteriori un segundo descenso en la concentración de hemoglobina a los 3 meses de vida, estabilizándose en el 68.75 % del valor de hemoglobina al nacimiento y permaneciendo en dicho valor hasta el tiempo de corte del estudio. (Fig. 2)

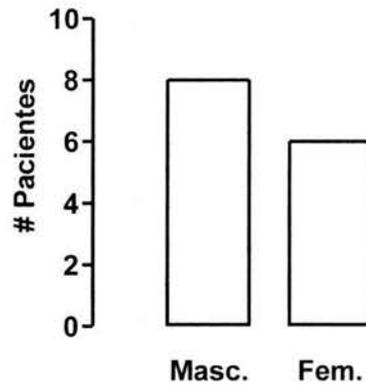


Figura 1 Distribución de paciente que presentaron riesgo neurológico clasificados con respecto a su género. Todos los pacientes fueron atendidos en el servicio de terapia intensiva neonatal, del HR 1° de Oct.

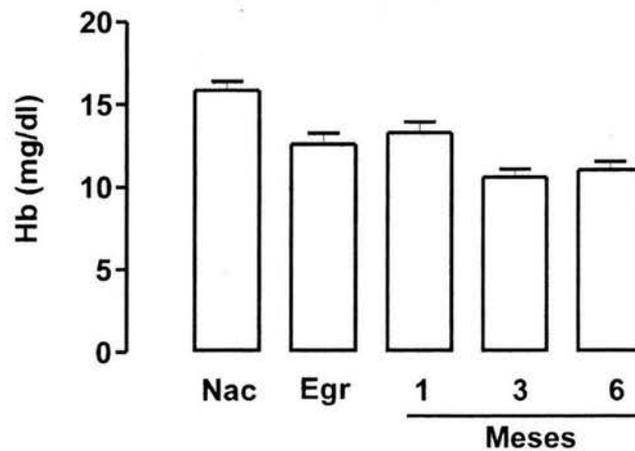


Figura 2 Concentración de Hemoglobina en diferentes periodos de tiempo de los pacientes que presentaron riesgo neurológico al nacimiento. Todos los pacientes fueron atendidos en el servicio de terapia intensiva neonatal, del HR 1° de Oct, **Nac**: Nacimiento, **Egr**: Egreso, **Hb**: Hemoglobina, las barras representan la media estadística \pm SE.

El porcentaje de hematocrito presenta una cinética similar a la descrita para los valores de hemoglobina, encontrándose que durante el tercer mes de vida los pacientes presentaron el porcentaje mas bajo de hematocrito con una disminución del 36.7 % con respecto al valor reportado al nacimiento, observándose una tendencia hacia la recuperación durante los tres

últimos meses antes de tiempo de corte del estudio. (Fig. 3) Dichos valores se ven reflejados en los valores de hierro sérico en donde se observa un drástica disminución del 32 % a los 3 meses de vida estabilizándose en este valor hasta los 6 meses de vida (Fig. 4).

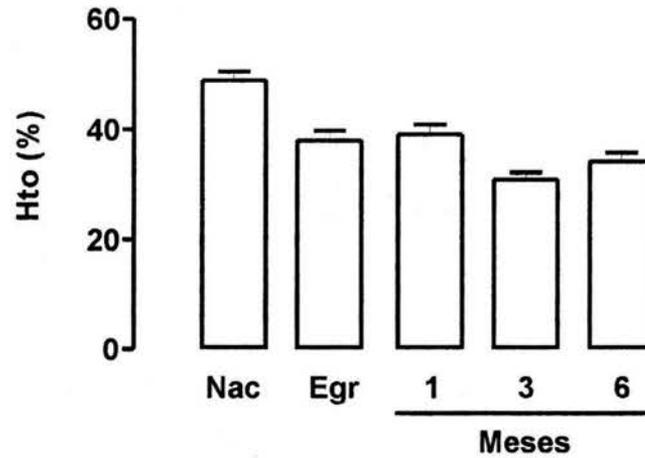


Figura 3 Curso temporal de los valores de hematocrito en los pacientes que presentaron riesgo neurológico al nacimiento. Todos los pacientes fueron atendidos en el servicio de terapia intensiva neonatal, del HR 1º de Oct, las barras representan la media estadística ± SE.

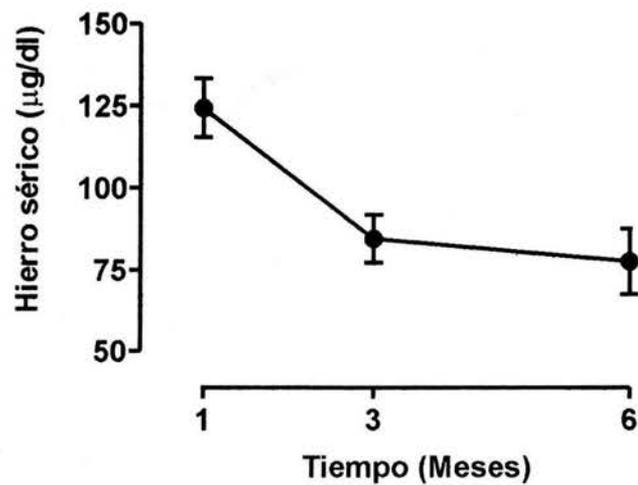


Figura 4 Curso temporal de los valores de hematocrito en los pacientes que presentaron riesgo neurológico al nacimiento. Todos los pacientes fueron atendidos en el servicio de terapia intensiva neonatal, del HR 1º de Oct, las barras representan la media estadística ± SE.

Las concentraciones séricas de ferritina descendieron de manera significativa en el 3er mes de vida, manteniéndose en valores normales hasta el final del estudio. (Fig. 5)

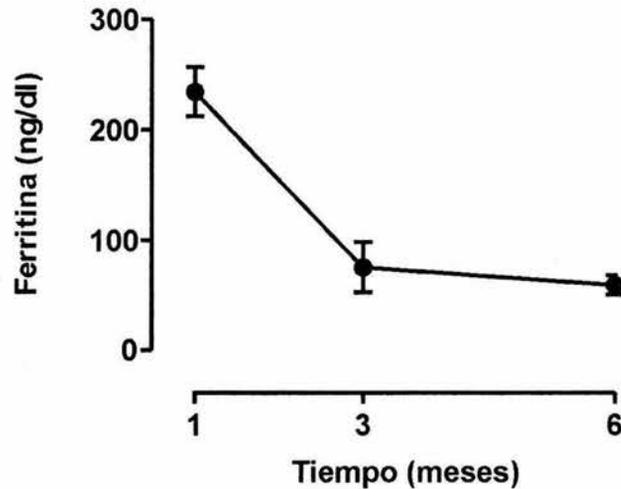


Figura 5 Curso temporal de los valores de ferritina sérica en los pacientes que presentaron riesgo neurológico al nacimiento. Todos los pacientes fueron atendidos en el servicio de terapia intensiva neonatal, del HR 1º de Oct, las barras representan la media estadística \pm SE.

El 85.7 % de pacientes que se incluyeron en el estudio fueron producto de embarazos pretérmino, el 28.5 % nacieron con peso bajo para la edad gestacional (-2 DS) en un porcentaje similar se presentó la dificultad respiratoria leve secundario a síndrome de adaptación pulmonar y 42.8 % presento dificultad respiratoria severa, en los casos graves la asfisia se presentó en el 21.5 % de los pacientes, la taquipnea transitoria del recién nacido y el DR tipo I grado 3 representaron 14.2 y 7.1 % respectivamente; el 78.5 % de los pacientes cursaron con hiperbilirrubinemia, requiriendo fototerapia por un tiempo de 93.8 ± 34.7 horas. El 21.5 % desarrollaron hemorragia intracraneal, 14.2 % miocardiopatía y encefalopatía hipóxico-isquémica como complicación secundaria a asfisia, en el 35.7 % se generaron crisis convulsivas clónicas y mioclónicas, el 21.5 % fueron secundarias a asfisia y 14.2 % por alteraciones hidroelectrolíticas. Del 35.7 % de los pacientes que tenían antecedente de RPM (rango de 5 - 48 horas) el 60 % evolucionó a sepsis temprana; el 28.5

% de los pacientes incluidos fueron productos gemelares, entre las otras patologías se encontró que el 28.5 % fueron hijos de madre preecláptica, 14.2 % enterocolitis fase I a, 7.1 % neumonía asociada a ventilación mecánica y el 7.1 % de los paciente con poliglobulia al que se le realizó salinoféresis. (Fig. 6) Cabe hacer mención especial que 7.1 % de los pacientes presentó secuelas severas secundarias a la asfixia neonatal, diagnosticándosele Síndrome de West a los 5 meses de vida.

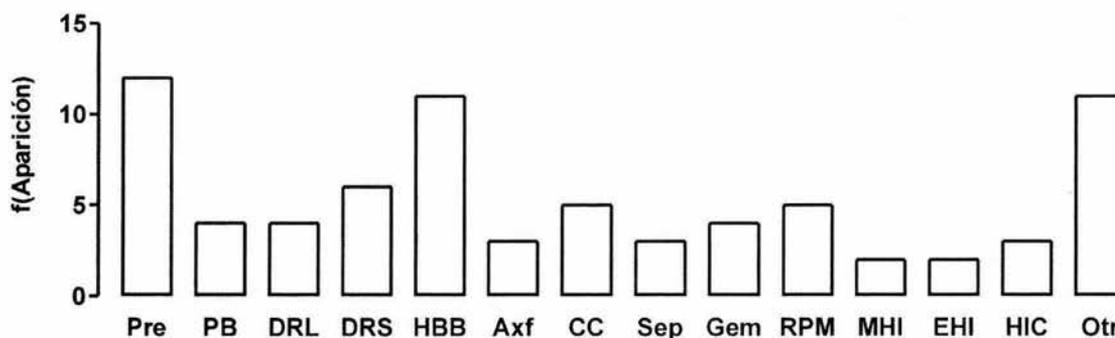


Figura 6 Frecuencia de aparición de las patologías registradas en los pacientes que que presentaron riesgo neurológico al nacimiento. Todos los pacientes fueron atendidos en el servicio de terapia intensiva neonatal, del HR 1º de Oct. Las barras representan los valores totales de pacientes que cursaron con alguna patología anexa. **Pre:** prematurez, **PB:** peso bajo, **DRL:** Dificultad respiratoria leve, **DRS:** Dificultad respiratoria severa, **HBB:** Hiperbilirrubinemia, **Axf:** Asfixia, **CC:** Crisis convulsivas, **Sep:** Sepsis temprana, **Gem:** Productos gemelares, **RPM:** Ruptura prematura de membranas, **MHI:** Miocardiopatía hipóxico-isquémica, **EHI:** Encefalopatía hipóxico-isquémica, **HIC:** Hemorragia intracraneal, **Otr:** 4 Hijos de madre preecláptica, 3 con desequilibrio hidroelectrolítico, 2 con enterocolitis, 1 con neumonía asociada al ventilador, 1 con poliglobulia.

En todos los pacientes la valoración de Amiel y -Tison se encontró anormal al 1er, 3er y 6º mes en el 100 % de los pacientes, y el examen de DENVER reportó retraso en todas las áreas a los 3 y 6 meses. Excepto en una paciente donde obtuvo resultados normales en todas las áreas a los 3 y 6 meses de vida. Los resultados se muestran en la Tabla 5

Tabla 5 Valoración de la escala de DENVER de los pacientes que presentaron riesgo neurológico al nacimiento

Áreas	3 Meses			6 Meses		
	Normal	Retraso leve	Retraso severo	Normal	Retraso leve	Retraso severo
Motor Grueso	3	6	5	1	6	7
Personal social	7	6	1	3	10	1
Lenguaje	12	7	0	7	6	1
Motor fino	3	6	5	1	7	6

Fuente: Archivo clínico de I HR 1° de Octubre.

La depleción férrica en los pacientes con riesgo neurológico al nacimiento se presentó cuando en estos se registró un peso promedio de $4,115 \pm SD 950$ gr., siendo un valor por encima de lo calculado para la muestra ($3311.42 \pm SD 1003.70$ gr.), la depleción se evidenció por los valores de hierro sérico por debajo de $100 \mu\text{g/dl}$, y/ o ferritina menor de 200 o 50 ng/dl , observándose por lo regular al 3^{er} meses de vida extrauterina.

Discusión

En este estudio se reporta una frecuencia de riesgo neurológico al nacimiento de 1.3-1 pacientes masculinos vs. femeninos, dichos resultados están en concordancia con lo reportado en estudios previos en donde se ha reportado una ligera predominancia del riesgo neurológico en pacientes masculinos siendo esta del 57.1% contra 42.9% en pacientes femeninas ^[11], por otra parte se han reportado relaciones mayores en frecuencia de aparición de riesgo neurológico de hasta 3-1 con predominio en el sexo masculino ^[12]. Los pacientes estudiados presentaron como principal causa de riesgo neurológico la prematuridad siendo la edad gestacional en promedio mayor a la reportada por otras series de estudios, nuestros resultados mostraron una edad gestacional de $34 \pm SD 1.58$ semanas siendo similar la reportada en Italia con $31.42 \pm SD 3.81$ semanas ^[19], en contraste la mayoría de

los estudios reportan edades gestacionales menores siendo de $30.9 \pm SD 1.5$ semanas en Sudáfrica ^[20], de $25.7 \pm SD 1.6$ semanas en Denver, Co. ^[21]. El 92.8 % de los pacientes fueron extraídos por cesárea siendo este valor mayor que el reportado por grupos italianos en donde la culminación de la gestación fue por vía abdominal en 58.7 % de los pacientes pretermino y del 32.6 % en pacientes a término ^[19] los valores reportado no incluyeron a los pacientes que además de tener riesgo neurológico presentaron o requirieron de reanimación neonatal avanzada, asfixia al nacimiento y uso de ventilación mecánica ^[6,7,10], sin embargo en los estudios previos el 46.03 % de los pacientes pretermino presentaban signos de hipoxia, así como el 75.2 % de los pacientes de termino ^[19]. En nuestro estudio la estancia intrahospitalaria promedio fue de $32.3 \pm SD 19.17$ días, siendo semejante los valores reportados en Kansas City los cuales oscilan en $38 \pm SD 18$ días ^[22]. El monitoreo de los parámetros séricos que reflejan el estado de los depósitos de hierro se realizó con un promedio de $25.35 \pm SD 8.63$ muestras, siendo 25.44 % menor a lo reportado en Nuevo México en 1996 en donde requirieron de $34 \pm SEM 5$ muestras para evaluar la depleción de hierro ^[23]. La corrección de los valores de hematocrito en los pacientes incluidos en el presente estudio requirió de $2.57 \pm SEM 0.94$ hemotransfusiones, siendo similar a lo reportado en una serie estudiada en Berlín, en donde se necesitaron en promedio de 2.1 hemotransfusiones por paciente ^[24], La concentración de Hemoglobina y hematocrito encontramos en nuestros pacientes presentó descenso significativo con respecto a la basal registrada al nacimiento siendo del 27 % para la hemoglobina y del 42 % en el hematocrito siendo estos factores afectables por la administración de hierro en forma de sulfato ferroso., Se observó una tendencia hacia la recuperación de los niveles de Hb y Hto a valores dentro de rangos normales posterior administración consecutiva de sulfato ferroso por un periodo de 6 meses a la terapia con sulfato ferroso, siendo esto similar a lo

reportado en el grupo de estudio realizado en el grupo de investigación en nutrición neonatal del hospital escuela de la universidad de Newcastle-upon-Tyne^[4]. Las concentraciones de hierro y ferritina séricas descendieron en forma significativa en un 62.5% con respecto a los valores reportados al nacimiento estando estos hallazgos en concordancia con lo reportado previamente en Israel en donde se determinó una disminución del 76.3 % en los valores de ferritina sérica y de 27.7 % en el hierro sérico a pesar de administración de hierro V.O. y eritropoyetina S.C. en pacientes prematuros. ^[7] en contraste con los estudios italianos en donde reportan valores estables dentro de rangos normales para pacientes prematuros ^[6]. Las patologías asociadas con mayor frecuencia asociadas a factores de riesgo neurológico fueron la prematuridad, la hiperbilirrubinemia, Dificultad respiratoria severa, crisis convulsivas y ruptura prematura de membranas acumulando en total el 46.7 % de todas las patologías anexas a los factores de riesgo neurológico. Los pacientes estudiados con riesgo neurológico presentaron una tendencia significativa hacia el retraso leve en los parámetros que conforman la valoración de DENVER a los tres y 6 meses de edad, mientras que la valoración de Amiel y Tison fue anormal para la totalidad de los pacientes siendo estas valoraciones altas para lo reportado previamente en México en donde encontraron valores de Amiel y Tison anormales en el 50 % de los pacientes estudiados,^[25] con referencia a la valoración de Denver no se encontraron parámetros registrados en la literatura médica.

Conclusiones

1. Los pacientes con alto riesgo de daño neurológico presentan una disminución significativa de las cifras de hemoglobina, hematocrito, hierro y ferritina séricos.
2. Los pacientes presentan depleción férrica sin anemia al registrar un peso de $4,115 + SD 950$ gramos lo cual ocurre a los tres meses de vida
3. Las patologías que condicionan mayor riesgo neurológico son: la resolución del embarazo vía cesárea, la prematurez, hiperbilirrubinemia, dificultad respiratoria severa, crisis convulsivas y ruptura prematura de membranas.
4. Los suplementos con sulfato ferroso son eficaces para prevenir la anemia cuando se administran en el tercer mes de vida en los pacientes con alto riesgo de daño neurológico.
5. La importancia de mantener las concentraciones de hierro y ferritina adecuados en los pacientes neurológicos radica en el daño evidenciado en las áreas motoras de la escala de Denver

Perspectivas

Es necesario realizar estudios de seguimiento a largo plazo de los pacientes que presentaron riesgo neurológico y anemia ferropénica con la finalidad de evaluar el déficit en el neurodesarrollo Así como estudios que evalúen el uso de terapias alternativas para la prevención de anemia desde los primeros días de vida, como la eritropoyetina recombinante y / o hierro intravenoso.

Bibliografía

- [1]. **Vega L.** Deficiencia de hierro en la infancia: aspectos metabólicos y patogénicos. Parte I. *Bol Med Hosp Mex* 1989; 46 : 633 – 638.
- [2]. **Games J.** Introducción a la Pediatría. 6ª Ed Mex, Mendez Editores, 2000; 517: 523.
- [3]. **McMillan J** et al. Oski's Pediatrics. Principles and practice. Third Edition. Edit. Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1447: 1448.
- [4]. **Griffin I, Cooke R, Reid M, McCormick P, Smith J.** Iron nutritional status in preterm infants fed formulas fortified with iron. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: 45 – 49.
- [5]. **Sola A.** et al. Cuidados especiales del feto y el recién nacido, editorial Científica Americana, vol. 1; 2001; 541:547.
- [6]. **Carnelli V, Riol R, Montini G.** Iron supplementation enhances response to high of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: 44 – 48.
- [7]. **Bader D, et al.** Decreased ferritin levels, despite iron supplementation, during erythropoietin therapy in anaemia of prematurity. *Acta Paediatr* 1996; 85:496 – 501.
- [8]. **Walter T, Pino P, Pizarro F, Lozoff B.** Prevention of iron – deficiency anemia : Comparison of high and low iron formulas in term healthy infant after six months of life. *J Pediatr* 1998; 132: 635 – 640.

- [9]. **Youdim M, Ben – Shachar D, Yehuda S.** Putative biological mechanism of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 607 – 617.
- [10]. **Friel J, et al,** A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infant. *J Pediatr* 2001; 139:1 – 12.
- [11]. **Moffatt M, et al .** Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron – fortified infant formula: A randomized clinical trial. *The J of Pediatr* 1994; 125:527 – 534.
- [12]. **Oski F, et al.** The effects of therapy on the developmental scores of iron deficient infants. *The J of Pediatr* 1978; 92 : 21 – 25.
- [13]. **Vega L, et al.** Efecto de la deficiencia de hierro sobre la capacidad de atención de niños escolares. *Gac. Med. Mex.* 1994; 130: 67 – 71.
- [14]. **Moody G, et al.** Utilization of supplemental iron by premature infants fed fortified human milk. *Acta Paediatr* 1999; 88:763 – 767.
- [15]. **Trachtenbarg D, et al.** Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of double blind placebo controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 918 – 923.
- [16]. **Meyer M, Meyer J, Commerford A, Hann F, Sive A, Moller G, et al.** Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: Results of double - blind placebo controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 918-23.
- [17]. **Ohls R, et al.** The effect of erythropoietin on transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: A randomized double blind, placebo controlled study. *The J of Pediatr* 1997; 131: 661 – 665.

- [18]. **Siberry GK.** The Harriet Lane Handbook. Ed 15th, United States, Mosby, 2000;122:123.
- [19]. **Buoconore G, Zani S, Sargentini I, Signorini C, Bracci R.** Hypoxia induced free iron release in the red cells of newborn infants. *Acta Paediatr* 1998; 87: 77- 81.
- [20]. **Meyer M, Haworth C, Meyer J, Commerford A.** A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *The Journal of Pediatrics*, 1996; 129:258- 263.
- [21]. **Brown M, Shapiro H.** Effect of protein intake on erythropoiesis during erythropoietin treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr*, 1996; 128:512-517.
- [22]. **Wheeler R, Hall R.** Feeding of premature infant formula after hospital discharge of infants weighing less than 1800 grams at birth. *J Perinatol* 1996; 16:111-116.
- [23]. **Ohls R, Veerman M, Christensen R.** Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J Pediatr* 1996; 128:518-523.
- [24]. **Maier R, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni B et al.** High- versus low dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132:866-860..