

11237



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México La ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN
EN PEDIATRÍA

“ESTUDIO SOBRE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL HIERRO
AMINOQUELADO VS POLIMALTOSADO EN EL MANEJO DE
LA ANEMIA DEL PREMATURO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLINICA

PRESENTADO POR

DRA. ENRIQUETA QUINTERO GENIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS
DR. BERNARDINO GARCÍA TORAL

-2005-

m. 342605



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

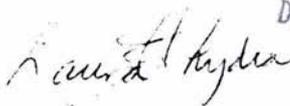
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

“ESTUDIO SOBRE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL EMPLEO DEL HIERRO
AMINOQUELADO VS POLIMALTOSADO EN EL MANEJO DE LA ANEMIA
DEL PREMATURO”

Autor: Dra. Enriqueta Quintero Genis



Vo.Bo.
Dra. Laura López Sotomayor



Profesora Titular del Curso de Especialización en Pediatría

Vo. Bo.
Dr. Roberto Sánchez Ramírez



Director de Educación e Investigación

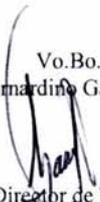


DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

“ESTUDIO SOBRE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL EMPLEO DEL HIERRO
AMINOQUELADO VS POLIMALTOSADO EN EL MANEJO DE LA ANEMIA
DEL PREMATURO”

Autor: Dra. Enriqueta Quintero Genis

Vo.Bo.
Dr. Bernardino García Toral



Director de Tesis
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
del Hospital Pediátrico Tacubaya

Vo.Bo.
Dr. Héctor Alfredo Baptista González



Asesor de tesis
Jefe del Servicio de Hematología del INPer

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México
Que me dio la oportunidad de formarme como especialista

A mis Padres

Pues sin su amor y apoyo me habría sido imposible llegar a esta etapa de mi vida.

A mis hermanos José Manuel, Leonardo y J. Isabel por su apoyo incondicional.

Al Doctor Héctor Alfredo Baptista González
Ya que sin su apoyo no habría sido posible la realización de la presente tesis.

Al Doctor Bernardino García Toral

Al Instituto de Servicios de Salud del Distrito Federal

RESUMEN

La anemia neonatal es una condición clínica muy frecuente en los recién nacidos pretérmino, siendo un tipo de anemia hiporregenerativa, normocítica, normocrómica, observándose el valor más bajo del hematocrito entre la 6-10 semanas de vida y es considerada de etiología multifactorial. Dentro de la terapéutica empleada se encuentran la eritropoyetina, hormona que estimula la maduración de los glóbulos rojos, así como hierro oral.

Objetivo: Demostrar que el hierro aminoquelado tiene mejor efecto clínico que el hierro polimaltosado en la respuesta hematológica en la anemia del prematuro, reduciendo en el 20% la necesidad de transfusión eritrocitaria.

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico controlado, seleccionando al azar un grupo de 19 neonatos formándose dos grupos el grupo I de los pacientes que recibieron hierro aminoquelado (n10) y el grupo II que recibió hierro polimaltosado (n9), y en ambos se administró eritropoyetina, monitoreándose a su ingreso y cada semana hasta la cuarta semana la hemoglobina, hematocrito, neutrófilos totales y ferritina sérica.

Resultados: Se realizó prueba de diferencia de medias (U de Mann-Whitney) siendo significativa con $p < 0.029$ a la semana 4 de los valores de ferritina sérica.

Conclusiones: Mediante el presente estudio se encontró que los neonatos que recibieron hierro aminoquelado presentaron menos efectos adversos que los del grupo de hierro polimaltosado, la administración de hierro aminoquelado resultó en concentraciones más elevadas de ferritina sérica hacia la cuarta semana.

Palabras clave: recién nacido pretérmino, ferritina sérica, hierro aminoquelado.

INDICE

INTRODUCCION 7

MATERIAL Y METODOS 15

RESULTADOS 19

DISCUSION 28

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 30

TEMA DE TESIS

TITULO:

ESTUDIO SOBRE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL EMPLEO DEL HIERRO AMINOQUELADO VS POLIMALTOSADO EN EL MANEJO DE LA ANEMIA DEL PREMATURO.

Antecedentes

La anemia neonatal se define como una concentración de hemoglobina venosa menor a 13 mg /dL, ó un hematocrito menor a 39% (¹). La anemia del prematuro es un tipo de anemia hiporregenerativa, normocítica, normocrómica, caracterizada por el descenso fisiológico del hematocrito postnatal. El valor más bajo del hematocrito se observa entre la 6-10 semanas de vida. En niños menores de 32 semanas, esta anemia se asocia con síntomas en alrededor de 40% de los casos (¹).

La diferenciación entre la caída fisiológica de los valores de hemoglobina y hematocrito en el neonato pretérmino y la expresión de enfermedad, no es de fácil diagnóstico como ocurre en otras etapas de la vida. La fisiopatología de la enfermedad es compleja y de origen multifactorial. La principal hormona responsable de la estimulación de la maduración de los glóbulos rojos es la eritropoyetina (EPO). Los niveles de EPO en prematuros no transfundidos son más bajos relativamente que los de los adultos con similares valores de hematocrito. En niños pretérmino la EPO debiera aumentar su concentración en respuesta a la caída de la presión parcial de oxígeno. Sin embargo, esta respuesta no es completa en la mayoría de los prematuros. La EPO desencadena una respuesta de la maduración de los glóbulos rojos a partir de los progenitores eritrocitarios y esta respuesta es similar en el recién nacido pretérmino, adultos y niños de término.

La teoría actual de la fisiopatología de la anemia del prematuro es que se debe primariamente a bajos niveles relativos de EPO y no

tanto a baja respuesta de los precursores eritrocitarios. Así mismo se ha demostrado que la EPO disminuye la peroxidación lipídica usando como marcador a la malondialdehído sérica (MDA), el mecanismo responsable puede involucrar la movilización de Fe no hematófílico con menos Fe disponible para la peroxidación lipídica(). Esta claramente establecido que en las primeras semanas de la vida postnatal de el recién nacido pretérmino enfermo la causa principal de anemia es la extracción iatrogénica de sangre; ya que se ha documentado que se pueden extraer hasta 67 mL/Kg, en las primeras 4 semanas de vida de un prematuro (¹). Siendo necesaria en algunos pacientes la transfusión para la corrección rápida de la anemia, sin embargo esto no impide que la anemia del prematuro se vuelva a presentar.

El hierro (Fe) es un metal divalente (ferroso) o trivalente (férico), esencial en la composición de hemoglobina (Hb), mioglobina y otras sustancias es prioritario conocer su farmacocinética y farmacodinamia para poder identificar la finalidad de nuestro estudio. El Fe es un componente esencial de la Hb para el transporte de oxígeno y dióxido de carbono, también tiene importancia en funciones de otras células del cuerpo, por ejemplo: juega un rol importante en el metabolismo celular y crecimiento así como esta involucrado en la producción de energía y síntesis del DNA algunas otras funciones como catalizar la conversión de caroteno en vitamina A, la síntesis de purinas, de carnitina para transportar ácidos grasos, síntesis de colágeno, en la participación de anticuerpos y detoxicación de algunas drogas en el hígado, es cofactor en numerosas reacciones enzimáticas, algunos estudios refieren que la peroxidación de lípidos en recién nacidos pretérmino es mayor que en los de término dado por la exposición al oxígeno, la inmadurez, sistemas antioxidantes inadecuados ó en formación, usando como marcador a la malondialdehído sérica (MDA), demostrando también que el uso de EPO inhibe significativamente la generación de MDA en la sangre circulante, el mecanismo responsable puede involucrar la movilización de Fe

no hemínico con menos Fe disponible para la peroxidación lipídica. (4,6,8).

La cantidad total de Fe en el cuerpo es en promedio 4g. Aproximadamente el 65% de este Fe se encuentra en forma de Hb, alrededor de 4% se encuentra en forma de mioglobina, el 1% en forma de varios compuestos hem que controlan la oxidación intracelular, el .01% en forma de transferrina en el plasma sanguíneo, y del 15-30% es almacenado en forma de ferritina y hemosiderina (5).

La biodisponibilidad del Fe de muchos alimentos es muy baja, generalmente no más de 5% del Fe de los vegetales es absorbido pudiendo ser más alta la absorción de Fe de carnes, pescado, aves, algunos alimentos que disminuyen su absorción son café, té, etc., y algunos que la inhiben los fitatos, fosfatos, el salvado ya que forman sales insolubles con una parte del Fe contenido en el sulfato ferroso, estos son excretados en las heces y por tanto no están disponibles para su absorción. Contrariamente algunos ácidos inorgánicos como ácido ascórbico, aminoácidos ó proteínas de la carne incrementan su absorción (4-6).

La baja solubilidad generalmente equivale a la baja biodisponibilidad, por ejemplo el fumarato ferroso, sulfato ferroso, citrato ferroso, tartrato ferroso, pirofosfato ferroso, sulfato férrico, citrato férrico, muestran decremento en los grados de absorción de Fe ya que estas sales implican ser convertidas a la forma férrica para hacer posible su unión a la transferrina y ferritina., de igual forma los incrementos en los niveles de Fe de un alimento no son proporcionales al incremento en la absorción del Fe (4-6).

Cuando se absorbe el Fe por el intestino delgado (duodeno y parte alta de yeyuno), se combina con una proteína beta llamada apotransferrina, para formar transferrina, que después es llevada al plasma sanguíneo, el Fe de este compuesto está combinado de una forma muy laxa con la molécula de globulina; en consecuencia puede ser liberado para cualquiera de la moléculas titulares en cualquier lugar de la economía, El exceso de Fe en la

sangre es depositado principalmente en el hígado donde se almacena más del 60% del exceso, ahí se combina con la proteína apoferritina para formar ferritina, llamada también Fe de depósito. Cuando la cantidad de Fe del plasma alcanza valores muy bajos el Fe es separado de la ferritina muy fácilmente, pero con mayor dificultad de la hemosiderina. A continuación la transferrina transporta al Fe en el plasma hacia las partes del cuerpo que más se necesitan.

La molécula de transferrina tiene una vida media de 8-10 días, y el Fe que transporta se recambia cada 60-90 min., el Fe transportado es captado por células eritropoyéticas entre 70-90%, se fija en los receptores de las membranas celulares de los eritroblastos en la médula ósea, a continuación los eritroblastos la ingieren junto con el Fe que lleva fijo por medio de endocitosis, por último la transferrina descarga directamente el Fe a las mitocondrias, sitio donde se sintetiza el hem.⁽⁵⁾

Cuando los hematíes han terminado su vida y se destruyen, las células del sistema de macrófago y monocitos ingieren la Hb liberada por ellos. En dichas células se libera el Fe libre, que a continuación se almacena en la reserva de ferritina ó se reutiliza para formar Hb ⁽⁵⁾. El tratamiento sustitutivo con Fe mejora la respuesta al tratamiento con EPO, disminuyendo el número de transfusiones.

En la mujer no embarazada los requerimientos diarios de Fe son de 1.5-2mg, siendo que de la dieta sólo se absorbe el 0% y aunado a factores como la menstruación resulta en un balance negativo de Fe, con el embarazo hay expansión del volumen de células rojas en la circulación materna y los requerimientos de he para esto se obtienen del Fe de depósito, el incremento en la absorción del Fe de la dieta como un mecanismo compensatorio, es otro origen principal de Fe adicional, sin embargo esto no ocurre en la primer mitad del embarazo que es cuando ocurren las demandas de Fe, cuando no hay Fe suficiente para suplir la demanda de incremento en la masa de Fe el resultado será una eritropoyesis ineficiente,

entonces se utilizará el Fe de depósito. Se da una transferencia de 300mg de Fe promedio a la placenta y el feto. Se aprecia durante el embarazo disminución en los niveles séricos de ferritina siendo el nadir a las 30 semanas y posteriormente al final del embarazo por la transferencia de Fe al feto ocurriendo esta en contra de un gradiente de concentración, por mecanismos aún no completamente definidos.

La transferrina sérica no cruza la placenta y la gran afinidad que tiene esta por el Fe requiere la presencia de un receptor específico localizado en la superficie celular del trofoblasto. Dentro de ciertos límites, la baja reserva materna de Fe no tiene efecto adverso sobre el estado de reserva fetal, sin embargo en condiciones extremas de anemia se han documentado consecuencias adversas inmediatas como retardo en el crecimiento intrauterino (7).

Durante el tercer trimestre de embarazo el feto acumula una tasa de Fe que es proporcional al peso corporal manteniendo un contenido de Fe total de aproximadamente 75 mg/kg, estando presente en tres formas Fe de la hemoglobina (77%), Fe de los tejidos (9%) y Fe de depósito (14%), al nacimiento el total de Fe contenido en relación al peso es el doble que en el adulto, ligeramente incrementa durante los primeros 6 meses de vida postnatal. Al nacer la sangre de cordón tiene una concentración de Hb de 15.9 más, menos 1.4gr/100mL en los prematuros sanos de menos de 36 semanas.

Durante el primer día de vida extrauterina se produce una hemoconcentración, y durante los primeros 30 días de vida el contenido de glóbulos rojos disminuye, así como el porcentaje de reticulocitos sin embargo en pacientes menores de 32 semanas la reticulocitosis se encuentra aumentada, el Fe obtenido de la destrucción de eritrocitos se acumula en forma de Fe de depósito y sucesivamente va a ser usado para la producción de nueva Hb. Se ha observado que en la madre la transferrina monoférrica es la que predomina y en el recién nacido la diférrica limitando la competencia por el Fe sérico, permitiendo concentrarse en los

depósitos del recién nacido, así también los niveles de Fe sérico de RN de madres con alto Fe son mayores y significativos a los de madres con Fe normal ó bajo, siendo también altos los niveles de ferritina sérica. Los valores de Fe sérico de los RN son superiores a los maternos, con un gradiente de concentración en sentido feto-madre que va de 8-23 mmol/L, lo que corrobora la presencia de un mecanismo de transporte activo del Fe a través de la placenta. El estudio del compartimiento funcional de Fe no muestra relación directa con las variaciones de los niveles de Fe sérico materno, en cuanto al compartimiento de transporte, el % ST en los RN en promedio 47% mayor al de las madres indica una actividad de comunicación dinámica entre el compartimiento de reserva y el funcional de Fe en los neonatos. El compartimiento de reserva se encuentra en óptimas condiciones almacenando entre 78-80% de Fe en forma de ferritina, con niveles de esta de 117-130ng/mL, permitiendo las modificaciones adaptativas del recién nacido dependientes del Fe en la vida extrauterina (¹¹).

Se han empleado diversos tipos de Fe oral sin embargo los más comunes son el Fe aminoquelado y el polimaltosado, en algunos estudios se han comparado diferentes dosis de Fe entre ellas 6, 8, 12 mg/kg/d, sin embargo se demuestra que el incremento en la dosis de Fe no hace que se incremente la absorción ó que se almacene en los depósitos de Fe ya que los niveles de ferritina en los grupos comparados son semejantes (⁵).

Dentro de algunas ventajas del Fe aminoquelado sobre otras sales de Fe es que se absorbe alrededor de 5.3 veces más que el sulfato ferroso, aunado a su gran biodisponibilidad dentro de las células de la mucosa intestinal, y su seguridad de ser liberado a través de los tejidos del organismo en el tiempo necesario, reduciendo así los síntomas de toxicidad (⁵⁻⁶).

El término aminoquelado fue usado al postular una nueva estructura molecular para describir aquellas moléculas estables, para producir un compuesto quelado es necesario contar con los siguientes requisitos: 1. El ligando debe contener dos grupos

funcionales capaces de producir uniones covalentes y covalentes coordinadas. 2. Debe poder crearse una estructura en la cual el ión ferroso sea el elemento que cierra una estructura en anillo. 3. El quelado debe ser esféricamente posible. 4. La reacción de quelación debe ser energéticamente posible. Adicionalmente un quelado ferroso para ser nutricionalmente funcional debe llenar los siguientes criterios: 1. Debe tener un bajo peso molecular. 2. Su constante de estabilidad debe ser nutricionalmente funcional. 3. El ligando debe poder ser metabolizado en el organismo. Otro compuesto oral es el complejo polimaltosado férrico, de moderada estabilidad; consiste en núcleos de Fe férrico envueltos por moléculas no covalentes de polimaltosa. Usando una técnica de isótopos gemelos Fe 55 y Fe 59, se ha observado que no hay diferencia en la absorción del Fe trivalente contenido en el compuesto polimaltosado y el Fe bivalente contenido en el sulfato ferroso (4-6).

Dentro de algunos efectos adversos del Fe oral se encuentran la náusea, vómito, diarrea, constipación, calambre abdominal, pirosis. En un evento de toxicidad aguda el síntoma inicial puede ser el vómito, pudiendo ser seguido de sangrado gastrointestinal, letargia ó agitación, palidez ó cianosis. En la primera fase de toxicidad puede haber pneumonitis, ictericia y convulsiones, síntomas adicionales son manifestaciones neurológicas incluyendo coma, la muerte ocurre después de esta fase, se menciona que se puede presentar constricción pilórica y fibrosis gástrica ocasionalmente. En el tratamiento se recomienda inducir el vómito, lavado gástrico con solución salina y quelación parenteral con deferoxamina (15). El tratamiento sustitutivo con Fe mejora la respuesta al tratamiento con eritropoyetina recombinante en la anemia del prematuro. Finalmente en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, con mayor seguridad y eficacia, se evalúa si el Fe aminoquelado representa alguna ventaja en el uso cotidiano al compararse con el Fe polimaltosado.

Objetivo

Mediante el presente estudio se pretende demostrar que el Hierro aminoquelado tiene menos efectos secundarios (<10%), que el hierro polimaltosado (<20%), así como demostrar que el hierro aminoquelado tiene mejor efecto clínico que el hierro polimaltosado en la respuesta hematológica en la anemia del prematuro, reduciendo la transfusión eritrocitaria en el 20%.

Material y Métodos

Mediante un estudio clínico controlado, se seleccionaron al azar a un grupo de recién nacidos en sus primeras 72 horas de vida, con ingreso a la sala de Neonatología del Hospital Pediátrico Tacubaya, entre el periodo comprendido del 15 de junio al 15 de noviembre del 2004. Los criterios de inclusión fue el contar con edad gestacional de 26-36 semanas, sin distinción de género, con sobrevida mayor a las cuatro semanas luego de su ingreso, administración de eritropoyetina recombinante humana alfa a dosis de 1000 unidades por kilogramo de peso por semana, administrado en vía subcutánea a partir de la primera semana de vida y durante las cuatro semanas de seguimiento. Se excluyeron a los neonatos con malformaciones congénitas mayores, egreso hospitalario por cualquier motivo antes de las cuatro semanas de seguimiento. Fueron eliminados del estudio los neonatos que presentaron concentraciones de FS resultaran superiores a los 600 ug/L y se suspendió la administración de hierro oral.

Los neonatos se asignaron aleatoriamente a recibir hierro por vía oral, estratificándose en dos grupos. El grupo 1 que recibió hierro aminoquelado a dosis de 6 mg/kg./día (grupo de intervención) y el grupo 2, que recibió hierro polimaltosado a la misma dosis (grupo de contraste), desde su ingreso hasta la cuarta semana de estancia hospitalaria.

A su ingreso y una vez por semana y hasta la cuarta semana de estancia hospitalaria, se obtuvieron mediante punción de vena periférica las muestras sanguíneas para la determinación de los valores de hemoglobina, hematocrito y cuenta corregida de leucocitos procesados en un contador electrónico de partículas Abbot, Cell Dyn 3700, que ocupa 555 uL de sangre anticoagulada con EDTA). En el frotis de sangre periférico, mediante la tinción de Wright y examen en microscopio de luz, se efectuó el recuento diferencial leucocitario, estableciéndose la cuenta total de neutrófilos, considerando la cuenta total de leucocitos corregidos

proporción de la suma total de segmentados, bandas metamielocitos y mielocitos identificados en la sangre periférica, expresado en mm^3 . En muestra de suero, se efectuó la cuantificación de la ferritina con técnica de inmunofluorometría, que procesa 100 μL de suero (miniVIDAS, bioMerieux). Las muestras se corrieron por duplicado, aplicando los controles de calidad en cada laboratorio.

Se utilizaron consideraron las siguientes variables:

Definición conceptual de las variables

- Ferritina sérica: Prueba de laboratorio determinada mediante técnica inmunofluorométrica, expresada en $\mu\text{g/L}$, que es la medida más aproximada para estimar la reserva corporal de hierro. Los valores normales son de 100-600 $\mu\text{g/L}$
- Hemoglobina: Determinación de la concentración de la hemoglobina circulante, contenida en eritrocitos, mediante el conteo electrónico por impedancia en triple lectura. Expresada en gramos por decilitro (g/dL). Los valores normales son de 11-20 g/dL .
- Neutrófilos totales: Cuenta total de Neutrófilos inmaduros y maduros presentes en la circulación periférica, determinados mediante la cuenta en frotis de sangre periférica leída en microscopio. Se expresa en miles $\times \text{mm}^3$. Sus valores normales son 1500-7500 $\times \text{mm}^3$.
- Efectos secundarios al Fe oral: Efectos causados por dicha sustancia entre ellos vómito, constipación, diarrea, sobrecarga de Fe, deficiencia de Fe.
- Vómito: Expresada como variable nominal presente ó ausente.
- Constipación: Expresada como variable nominal, presente o ausente.
- Diarrea: Expresada como variable nominal, presente o ausente.
- Sobrecarga de Fe: Acumulo anormal de las reservas corporales de hierro, determinadas mediante la prueba de ferritina en suero, con valores $>1000 \mu\text{g/L}$. Expresada como variable nominal, presente o ausente.

- Deficiencia de Fe: Disminución anormal de las reservas corporales de hierro, determinadas mediante la prueba de ferritina en suero, con valores < 100 ug/L. Expresada como variable nominal, presente o ausente
- Fe aminoquelado: Sustancia compuesta por dos átomos de glicina y uno de Fe. Empleando la marca comercial de FERRICOL.
- Fe polimaltosado: Consiste en núcleos de Fe férrico envueltos por moléculas no covalentes de polimaltosa, es de moderada estabilidad. Empleando la marca comercial de FERRANINA GTS.
- Volumen de sangre extraída: Cantidad en mililitros de sangre extraída o atrapada en jeringas o tubos intravasculares. Se obtiene sumando la cantidad diaria de sangre y dividiendo entre el peso al nacer.
- Volumen de concentrado eritrocitario transfundido: Cantidad de sangre en mililitros que se transfunde. Se obtiene sumando el volumen de concentrado eritrocitario transfundido durante toda su estancia entre el peso al nacer.
- Días de estancia hospitalaria: Tiempo de permanencia del paciente en el hospital, expresada en días.

Variables a controlar (de confusión)

- Edad gestacional: Periodo de gestación, comprometido desde la fecundación hasta el momento de nacimiento. Estimada mediante la fecha de la última menstruación, el método de Ballard ó ambos, expresada en semanas.
- Peso al nacer. Acumulación de masa total expresada en gramos.
- Días de ventilación mecánica. Tiempo de estancia en ventilación mecánica fase III, expresada en días
- Días totales con antibiótico: Tiempo de tratamiento con cualquier tipo de antibiótico durante la estancia hospitalaria.

Pruebas estadísticas.

Para las variables nominales se estimaron las proporciones. Para las variables numéricas se obtuvieron mediana y cuartiles. Para el análisis de seguridad se obtuvieron las diferencias entre frecuencias esperadas y las frecuencias observadas para cada una de las variables dependientes de los dos grupos (eventos de diarrea, constipación, vómito), empleando la prueba de diferencia de medianas ó U de Mann-Whitney.

Para valorar la eficacia se obtuvieron las diferencias entre frecuencias esperadas y las frecuencias observadas para cada una de las variables dependientes de los dos grupos (sobrecarga de Fe, deficiencia de Fe, concentraciones de FS), empleando la prueba de diferencia de medianas ó U de Mann-Whitney. Se considero el nivel de significancia estadística <0.05 .

Resultados

Se incluyeron a 19 neonatos, dividiéndose en dos grupos de los cuales 10 fueron del grupo de Fe aminoquelado (grupo I) y 9 del grupo de polimaltosado (grupo II), en la muestra general con 9 pacientes del sexo masculino y 10 del femenino, con edades gestacionales de 31-35.6 semanas con una media de 33.6 semanas y la edad corregida 34-38.4 semanas, con una media de 36.7 semanas, respecto al peso al nacer se encontró entre 1440-1470 gr. con una media de 1527 gr. y al egreso 1670-1925 gr. con una media 1799 gr. El volumen transfusional fue de 9-89.2ml, y el volumen de sangre extraída fue de 5-40ml con una media de 14.7ml, para los días de antibiótico fue 0-12días, con una media de 2.7 días, para los días de ventilación mecánica fueron de 7-12 días con una media de 9.5 días. Ver cuadro I

Cuadro I

Datos demográficos de la muestra en general.

Variables de estudio	Resultado
Sexo	9/10
(masculino/femenino)	
Edad gestacional	33.6
(semanas)	(31.0-35.6)
Edad Gestacional corregida	36.7
(semanas)	(34-38.4)
Peso al nacer	1527.8
(gramos)	(1440-1770)
Peso al egreso	1799.8
(gramos)	(1670-1925)
Talla al nacer	40.7
(centímetros)	(37-46)
Talla al egreso	41.6
(centímetros)	(38-46)
volumen transfusión	31.7
(mL/kg)	(9-89.2)
Vol. Sangre extraída	14.7
(mL totales)	(5-40)
Días antibiótico	2.7
	(0-12)
Días de VMI	9.5
	(7-12)

Los valores de ferritina sérica para cada semana fueron para la semana 1, 51-352 ug/L con una media 141ug/L, semana 2 28.5-506.4 ug/L con una media 202.1ug/L, semana 3, 62.8-805.8ug/L con una media 245.1ug/L, para la semana 4, 31.8-408.4 ug/L con una media 173.8 ug/L, los resultados para la hemoglobina fueron para la semana 1, 10.5-20.5 g/dL con media de 16 g/dL, para la semana 2, 11-20 g/dL con una media 14.8g/dL, semana 3, 10.1-18.8 g/dL con una media 13.3 g/dL, para la semana 4 9.4-15.4g/dL, con una media de 11.7 g/dL, para los neutrófilos totales en la semana 1 fueron 1472-8300 y una media 11544, para la semana 2, 1727-27032 con una media 6245, para la semana 3, 1844-9472 con una media de 4945, para la semana 4, 1174-14871 con una media de 1657. (Ver cuadro II).

Cuadro II

Datos hematológicos de la muestra en general.

Variables hematológicas	Resultado
FS semana 1	141.0
(ug/L)	(51.7-352.8)
FS semana 2	202.1
(ug/L)	(28.5-506.4)
FS semana 3	245.1
(ug/L)	(62.8-805.8)
FS semana 4	173.8
(ug/L)	(31.8-408.4)
Hb semana 1	16.0
(g/dL)	(10.5-20.5)
Hb semana 2	14.8
(g/dL)	(11-20)
HB semana 3	13.3
(g/dL)	(10.1-18.7)
Hb semana 4	11.7
(g/dL)	(9.4-15.4)
Neutrófilos Totales semana 1	11544.0
(miles x mm ³)	(1472-8300)
Neutrófilos Totales semana 2	6245.0
(miles x mm ³)	(1727-27032)
Neutrófilos Totales semana 3	4945.0
(miles x mm ³)	(1844-9472)
Neutrófilos Totales semana 4	16572.6
(miles x mm ³)	(1174-14871)

Mediana y cuartil 25-75

Se dividieron en dos grupos en el grupo I, neonatos que recibieron hierro aminoquelado (n 10) y grupo II con hierro polimaltosado (n 9).

Del grupo I, 4 correspondieron al sexo masculino y 6 al sexo femenino, con edades gestacionales entre 32-35 semanas al ingreso y al egreso con una edad gestacional corregida entre 36-37.2, el peso al nacer entre 1415-1678 y el peso al egreso entre 1762-1815, talla al nacer 38-43cm, y al egreso 39-45. Para el grupo II, 5 fueron del sexo masculino y 4 del femenino, con edades gestacionales entre 33-35, al ingreso y al egreso entre 37-38, al peso al nacer fue de 1429-1610 y al egreso 1777-1840, con talla al nacer 39-43cm y al egreso 39-45. Ver cuadro II.

Las variables a su ingreso quedaron distribuidas de la siguiente manera (cuadro III).

VARIABLES DEMOGRAFICAS EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Cuadro III
Cuadro III

Variable	Grupos de estudio	
	Aminoquelado (n 10)	Polimaltosado (n 9)
Sexo masculino (n/proporción)	4 (0.66)	8 (0.55)
Edad gestacional (semanas)	33.5 (32.0-35.0)	34.0 (33.0-35.0)
EG corregida	36.2 (36.0-37.2)	37.4 (37.0-38.0)
Peso al nacer	1588 (1415-1678)	1536 (1429-1610)
peso al egreso	1802 (1762-1815)	1787 (1777-1840)
Talla al nacer	39.0 (38.0-43.0)	42.0 (39.0-43.0)
Talla al egreso	40.5 (39.0-44.0)	41.0 (39.0-45.0)

Mediana (cuartil 25-75). Diferencia de medias para dos muestras independientes (U de Mann-Whitney): no significativa

Para las variables del tiempo de estancia hospitalaria, el grupo de Fe aminoquelado fue de 16-29 días, con una media de 21, tiempo que resultó mayor que para el grupo de polimaltosado que fueron de 13-22, con una media 16 días. Respecto al tiempo de exposición a los antibióticos, para el grupo I, fue de un día, con cuartil de 0-7 días y para el grupo de polimaltosado ninguno se expuso. La cantidad de sangre extraída fue similar entre ambos grupos, con media de 12mL, durante su estancia hospitalaria. En ninguna de estas variables se documentó diferencia estadística significativa en la comparación de la diferencia de medias (ver cuadro IV)

Cuadro IV

Variable de estudio	Grupos de estudio	
	Aminoquelado (n 10)	Polimaltosado (n 9)
Estancia hospitalaria (Días)	21 (16-29)	16 (13-22)
Empleo de antibiótico (días)	1 (0-7)	0
Volumen Sangre extraída (mL totales)	12 (9-15.5)	12 (7.5-21)

Mediana (cuartil 25-75).

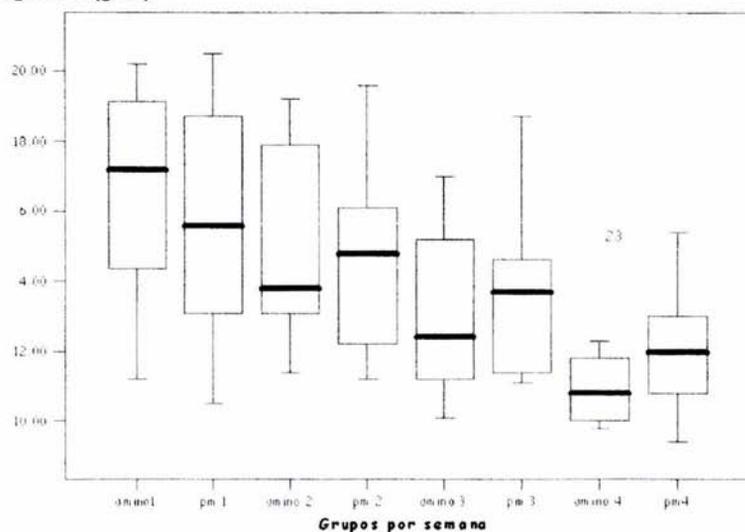
Prueba de diferencia de medias para dos grupos independientes, sin diferencia estadística.

Para los niveles de hemoglobina el grupo I se encontró en niveles de 16-18 g/dL, más alto que para el grupo dos (niveles 14-16 g/dL), en la semana 2 se invierte encontrándose los valores para el grupo I entre 12-14 g/dL y para el grupo II entre 14-16 g/dL, en la semana 3 caen los valores de ambos grupos encontrándose entre 12-14 g/dL, así como para la cuarta semana disminuye aún más en ambos grupos encontrándose entre 10-12 g/dL considerados para este estudio en rango de anemia. No se

encontró diferencia estadística en la diferencia de medias entre los dos grupos a las diferentes edades de corte (ver figura 1).

Figura 1 Diagrama de cajas mostrando los niveles de hemoglobina en las cuatro semanas de tratamiento en ambos grupos de neonatos.

Hemoglobina (g/dL)



	Hb semana 1	Hb semana 2	Hb semana 3	Hb semana 4
Mann-Whitney U	35 000	44 500	32 000	16 500
Valor de p]	0.696	0.968	0.743	0.534

En cuanto los valores de la ferritina sérica en la semana 1 para el grupo I la media fue de 123ug/L siendo mayor que para el grupo II de 109ug/L manteniéndose este predominio en las 4 semanas del estudio para la semana 2 el grupo I con valor de 249ug/L y para el grupo II 143ug/L en la semana 3 para el grupo I fue de 216 ug/L y para el grupo II de 151ug/L, en la cuarta semana de 194ug/L para el grupo I y de 126 para el grupo II. En ambos grupos estos niveles se mantuvieron dentro de rangos considerados normales. (Ver cuadro V)

Cuadro V
Percentiles de la ferritina sérica

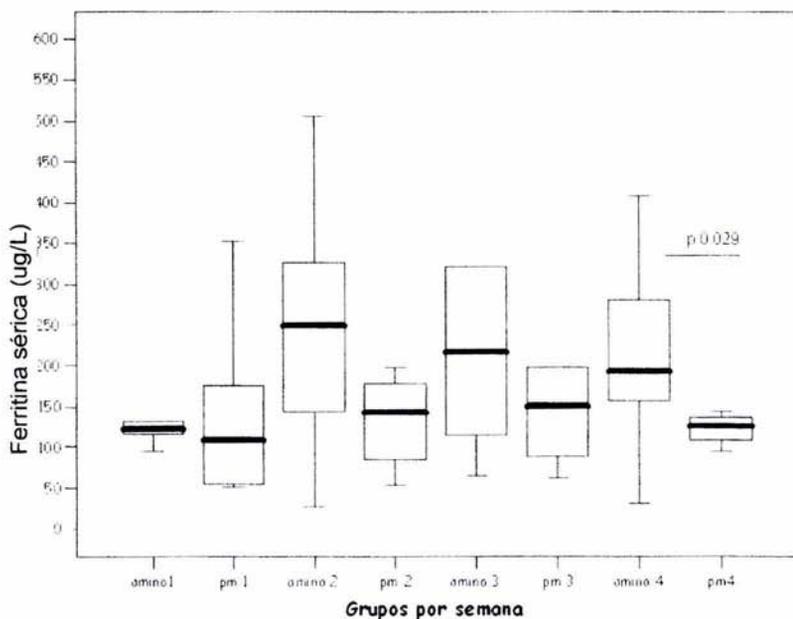
Variable	Grupo	Grupo
Ferritina sérica (ug/L)	Aminoquelado (n 10)	Polimaltosado (n 9)
Semana 1 (ug/L)	123 (116-132)	109 (55-175)
Semana 2 (ug/L)	249 (143-326)	143 (84-177)
Semana 3 (ug/L)	216 (114-321)	151 (88-197)
Semana 4 (ug/L)	194 (157-279)	126 (109-137)
Mediana (cuartil 25-75).		

Prueba de diferencia de medias para dos grupos independientes (U de Mann-Whitney) 0.029 a la semana 4.

En cuanto a los valores de ferritina sérica durante las 4 semanas de estudio los valores del grupo I se mantuvieron por arriba de los del grupo II siendo la p significativa de 0.029 a la cuarta semana. En cuanto a los niveles de ferritina sérica se aprecia diferencia entre ambos grupos, encontrándose a la cuarta semana de vida (194 ug/L vs. 126 ug/L, para el grupo I vs. II, respectivamente).

Figura II.

Diagrama de cajas mostrando los niveles de ferritina sérica en las 4 semanas de estudio de ambos grupos

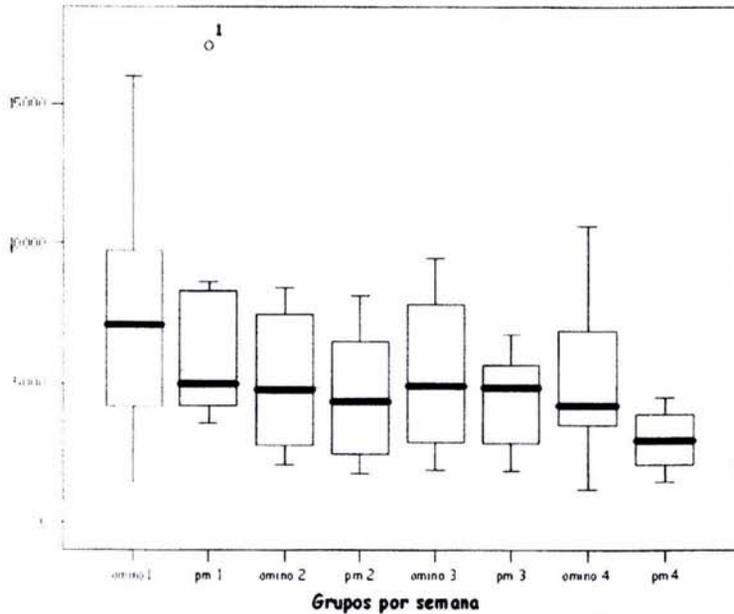


En cuanto a los neutrófilos totales en la semana 1 predomino el valor de los neutrófilos del grupo I sobre el grupo II, tendiendo a disminuir en la semana 2 y en la semana 3 se encuentran en rangos semejantes, para la semana 4 nuevamente en el grupo I los neutrófilos totales se mantienen en un rango más alto que en el grupo II.

Figura III

Diagrama de cajas mostrando los niveles de neutrófilos totales durante las 4 semanas de tratamiento en ambos grupos de neonatos

Neutrófilos totales (mm³)



	semana 1	semana 2	semana 3	semana 4
Media	35 000	25 000	29 000	14 000
Whitney U				
Valor de p	0.963	0.321	0.541	0.589

Se registró la transfusión en cuatro casos, dos para cada grupo de estudio. Hasta en tres ocasiones en un neonato femenino del grupo I y un solo evento transfusional en el resto de los recién nacidos. Sin haber diferencia significativa entre ambos grupos.

Cuadro VI
Variables transfusionales y de ventilación.

	Número transfusiones CE	volumen transfusión (mL/kg)	Días de VMI
Mann-Whitney U	0	2	0
Valor de p	1.0	1.0	1.0

Respecto a los resultados de seguridad: Se reportaron un evento de constipación y uno de vómito en el grupo de Hierro polimaltosado.

Para la variable de resultado de eficacia: No se encontraron eventos de sobrecarga de hierro ni de deficiencia de este.

DISCUSION

El manejo de la anemia del prematuro incluye eritropoyetina recombinante humana (EPO), así como hierro, se ha aconsejado el uso de la EPO desde la primer semana de vida en dosis única teniendo en cuenta que es tan efectiva como en dosis divididas (2 por semana), observándose los mismos efectos, así mismo la adición de hierro al tratamiento disminuye la necesidad de transfusiones (1.5), habiendo mejores resultados con la ministración de hierro aminoquelado que con el hierro polimaltosado lo que no se demostró en presente estudio ya que en ambos grupos se registraron transfusiones siendo en tres ocasiones en un paciente del grupo de hierro aminoquelado y en una para el grupo de hierro polimaltosado lo que demuestra que la ministración de Fe no evita que los pacientes presenten anemia hacia la cuarta semana, por lo que se recomienda hacer un seguimiento mayor para evaluar el comportamiento de la hemoglobina con el tratamiento con hierro por 8-12 semanas, así mismo emplear un tamaño de muestra mayor.

Durante el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana e hierro se aprecian incremento de niveles de reticulocitos, ferritina sérica, el hematocrito. (17) Apreciándose en este estudio incremento de los niveles de ferritina sérica predominando en el grupo de hierro aminoquelado durante las 4 semanas de tratamiento encontrándose con un valor de p significativa de 0.029 hacia la cuarta semana, lo que demuestra que el tratamiento con hierro aminoquelado incrementa las reservas corporales de hierro. Dentro de algunas ventajas del He aminoquelado sobre otras sales de He es que se absorbe alrededor de 5.3 veces más que el sulfato ferroso, aunado a su gran biodisponibilidad dentro de las células de la mucosa intestinal y su seguridad de ser liberado a través de los tejidos del organismo en el tiempo necesario, reduciendo así los síntomas de toxicidad.(5-6), como se muestra en el siguiente estudio dado que el grupo de He polimaltosado no

presento efectos adversos, así mismo ningún paciente en ambos grupos tuvo niveles de ferritina sérica por arriba de 600ug/L para considerarlo como sobrecarga de Fe, demostrando así su seguridad.

Conclusiones

- Mediante el presente estudio encontramos que los neonatos que recibieron hierro aminoquelado presentaron menos efectos adversos que los de hierro polimaltosado, aunque esta diferencia no pudo documentarse como estadísticamente significativa.
- La administración de Fe aminoquelado resultó en concentraciones más elevadas de ferritina sérica hacia la cuarta semana de vida.
- No hay diferencia en términos de respuesta eritrocitaria, determinado por valores de hemoglobina por efectos del tipo de Fe indicado, hacia la cuarta semana de vida.
- Se justifica continuar con la línea de investigación, al demostrarse un efecto favorable en la reserva corporal de Fe, por efecto de la composición del Fe oral indicado.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Referencias bibliográficas

1. Meyer M P., Sharma E, Carson M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants, Arch Dis Fetal neonatal 2003, 88: 41-45
2. Carnielli PV, Da Rioli R, Montini Giovanni. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm Infants Arch Dis Child Fetal Neonatal 1998, 79: 44-48
3. Mete A, Sevgi T, Sertac A, et al Effect of recombinant human erythropoietin administration on lipid peroxidation and antioxidant Enzymes Activities en preterm infant Acta Med Okayama 2001, 55: 357-62
4. Dewayne HA The absorption and metabolism on iron amino acid chelate Archivos latinoamericanos de nutrición 2002, 51: 13-21
5. Forrelat BM, Gautier DH, Fernández DN Metabolismo del hierro Rev Cubana hematol Inmunol hemoter 2000, 16, 149-160
6. Sthepen DA The chemistry of ferrous bis glycinate chelate. Arch Latin Nutr 2001, 7-12.
7. Russell K L. Blood disorders in pregnancy 1986 5-9, 21-24
8. O'Brien K, Zavaleta N, Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimestre of pregnancy Am J Clin Nutr 2003, 77: 924-930
9. Baptista GHA, Rosenfeld MF, Mejía LMD. Evaluación de la reserva materno-fetal de hierro en embarazos a término Bol Med Hosp. Infant mex 1998, 55: 125-30
10. Faldella G, Corvaglia I, Salvioli GP Iron balance and iron nutrition in infancy Acta Pediátrica 2003; 92: 82-85
11. Gerardi A, Marmo O, Garces M, et al Estudio del metabolismo y regulación del hierro entre el recién nacido y su madre al momento del nacimiento Rev Fac. Med Caracas 2002, 25: 1-8

12. Shanid N, Peverini LR, Douglas DD, Comparison of 2 Iron Doses in Infants Receiving Recombinant Human Erythropoietin Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 540-544
13. Franz FP Red blood cell transfusions in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion Guidelines: is exogenous erythropoietin necessary Arch Dis fetal neonatal Ed 2001; 84: 96-100
14. De la Torre A M.J, Gascón J. M, Zapatero M. J, et al Profilaxis de la anemia de la prematuridad con eritropoyetina An Esp Pediatr 2000; 53: 243-248
16. Jeppsen BR Toxicology and safety of Ferrochel and other iron amino acid chelates Arch Latin Nutr 2002, 51: 26-34
17. Cornbluth S.S, Fujimori E Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant woman. Arch Latin Nutr 2001, 51: 235-41.