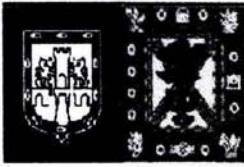


11237



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN 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 MÉDICA

"SEGURIDAD Y EFICACIA EN EL EMPLEO DEL HIERRO
AMINOQUELADO EN EL PREMATURO QUE RECIBE
ERITROPOYETINA RECOMBINANTE"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR
DRA. LETICIA RODRÍGUEZ VILLEGAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

DIRECTOR DE TESIS
DR. BERNARDINO GARCIA TORAL
DR. HECTOR BAPTISTA GONZALEZ

- 2005 -

0350132



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).

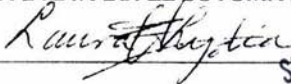
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

"SEGURIDAD Y EFICACIA EN EL EMPLEO DEL HIERRO AMINOQUELADO EN
EL PREMATURO QUE RECIBE ERITROPOYETINA RECOMBINANTE"

AUTORA: DRA. LETICIA RODRÍGUEZ VILLEGAS

Vo.Bo.
DRA. LAURA LYDIA LOPEZ SOTOMAYOR



Profesora Titular del Curso de
Especialización en Pediatría



Vo.Bo.
DR. ROBERTO SANCHEZ RAMIREZ



Director de Investigación y Educación



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

"SEGURIDAD Y EFICACIA EN EL EMPLEO DEL HIERRO AMINOQUELADO EN
EL PREMATURO QUE RECIBE ERITROPOYETINA RECOMBINANTE"

AUTORA: DRA. LETICIA RODRÍGUEZ VILLEGAS



Vo.Bo.

DR. BERNARDINO GARCIA TORAL

DIRECTOR DE TESIS
JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
HOSPITAL PEDIATRICO TACUBAYA

Vo.Bo.
DR. HECTOR BAPTISTA GÓNZALEZ

DIRECTOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PERINATAL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Leticia Rodríguez

FECHA: 10/OCT/2005

FIRMA: 

DEDICATORIA

A MIS PAPAS:

ANGEL Y AMADA POR SER UNA LUZ EN MI CAMINO, POR SER EL IMPULSO Y EJEMPLO A SEGUIR, POR SU LUCHA CONSTANTE POR SU AMOR INCOMPARABLE, POR ESTAR CONMIGO SIEMPRE, POR PERDONARME Y HACER MI VIDA MAS FELIZ POR QUE LOS ADORO DEMASIADO.

A MI ESPOSO:

ROLANDO POR QUE GRACIAS A TI PUDE TERMINAR, POR TU APOYO DURANTE ESTOS TRES AÑOS, POR TU CONFIANZA Y HONESTIDAD POR CUIDAR DE NUESTRA FAMILIA . GRACIAS MI VIDA TE AMO.

GYSELLE Y ALEXIS:

POR VENIR A ESTA VIDA A HACERME FELIZ, POR SER MI MOTIVO AHORA DE VIDA Y POR ESTAR CONMIGO SIEMPRE. LOS QUIERO MUCHO MIS AMORES.

A DULCE , MIGUEL ANGEL Y MARISOL:

MIS HERMANOS . CON QUIEN SIEMPRE CONTARE, POR SU APOYO POR TODO LO QUE HEMOS VIVIDO.

A MIS AMIGOS:

ESPERO NO PERDER NUNCA CONTACTO, GRACIAS POR SER SIEMPRE INCONDICIONALES.

ÍNDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

1

MATERIAL Y MÉTODOS

8

RESULTADOS

10

DISCUSIÓN

12

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

14

ANEXOS

16

RESUMEN

OBJETIVO.- Describir los efectos y la seguridad del hierro aminoquelado en el tratamiento de la anemia del prematuro con eritropoyetina.

MATERIAL Y METODOS.- Se realizó un ensayo clínico controlado en los pacientes prematuros internados en el Hospital Pediátrico Tacubaya en el periodo comprendido de 1º. de junio al 31 de diciembre del 2004. Los criterios de inclusión fueron: edad gestacional de 26 a 36 semanas, con 72 horas de vida al ingreso a la unidad de cuidados intensivos así como diferente patología de base se excluyeron a los recién nacidos mayores de 72 horas a su ingreso, con malformaciones congénitas causantes de mortalidad per se o que fallecieran. Se eliminaron aquellos que a su ingreso no se solicitaron niveles de ferritina o que fueran transfundidos fuera de los parámetros establecidos dentro del hospital o que fueran trasladados, previamente se realizó el consentimiento informado. Se elaboró un formato de captura de datos con las siguientes variables eficacia: definida como la presencia o ausencia de aumento en los niveles de ferritina, de concentración de hemoglobina, incremento en neutrofilos, días de estancia hospitalaria, uso de antimicrobianos y/o ventilación mecánica asistida y Seguridad definida como la ausencia de náusea, vómito, diarrea, constipación. Se administró hierro aminoquelado a dosis de 6mg/kg/día con la marca comercial FERRICOL.

RESULTADOS. Se estudiaron 10 pacientes y se observó incremento en la cifra de ferritina en la mayoría de los pacientes, se mantuvo la cifra de hemoglobina, no se reportó sintomatología adversa ni datos de toxicidad durante la fase de estudio.

CONCLUSIÓN.- El tratamiento sustitutivo con hierro aminoquelado, mejora la respuesta en la anemia del prematuro junto con la eritropoyetina recombinante, se disminuye la sintomatología adversa, mejora la respuesta hematológica permitiendo así mejorar en términos directos el costo eficacia disminuyendo la administración de eritropoyetina recombinante y el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes bajo este tratamiento.

PALABRAS CLAVE.- Hierro aminoquelado, ferritina sérica, eficacia y seguridad, anemia del prematuro.

INTRODUCCION.

El bienestar del recién nacido está condicionado por diversos factores dependientes de la madre durante la vida intrauterina. Se ha establecido que el desarrollo fetal está caracterizado por dos eventos: 1) mantenimiento y crecimiento corporal, 2) maduración y diferenciación de los tejidos fetales. Así las diversas biomoléculas, oligoelementos, minerales y el agua requeridos para estos procesos provienen de la madre y tienen como finalidad la adecuada preparación de este ser para su vida extrauterina.¹

El volumen sanguíneo normal en el recién nacido de término es de 80 a 85ml/Kg; en el prematuro este se encuentra elevado por una relación inversa entre el peso al nacer y la volemia variando desde 70 a 105 ml/Kg.^{1,2} En el momento del nacimiento, la sangre del cordón tiene una concentración de hemoglobina igual a 15.9 +/-1.4 g/100ml. Durante el primer día de vida extrauterina se produce hemoconcentración, por lo que la cantidad de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina medida en una muestra capilar son: 19 +/- 3.1 g/100ml y de 5.19 +/-0.61 millones en los prematuros de edad gestacional igual o superior a 32 semanas.³; durante los primeros 30 días de vida en los prematuros la concentración de hemoglobina disminuye para acercarse de 14 a 15 g/100ml a los 15 días, a 12 g/100 ml. A los 30 días; el contenido de glóbulos rojos disminuye a 3.5 millones aproximadamente.^{3,4} A los 30 días, el volumen globular que al nacimiento es mayor o igual a 100, se acerca a 90; el porcentaje de reticulocitos disminuye durante la primera semana del 4 a 10 % al 2 al 4% en los niños menores de 32 semanas de gestación, y de un 3-6% a un 0.5 – 2% en los de más de 32 semanas.⁴ En los prematuros menores de 32 semanas la reticulocitosis se encuentra muy incrementada en comparación de los niños de término en donde esta respuesta es más tardía. Al momento del nacimiento se eleva la pO₂ postnatal, con respecto a la presión de oxígeno fetal, la secreción de eritropoyetina, reticulocitos y eritroblastosis medular disminuyen.⁵ Cuando el

Oxígeno disponible para los tejidos disminuye cierto umbral, se estimula la secreción de eritropoyetina (hormona responsable de la maduración de los glóbulos rojos), cuando la concentración de hemoglobina disminuye por debajo de 10 – 11 g/100ml, la eritropoyesis se reactiva, siendo mas intensa a menor edad gestacional y con cifras de hemoglobina menores.^{6,7} El factor desencadenante de la secreción de eritropoyetina es el nivel de O₂ disponible para los tejidos, la concentración de hemoglobina correspondiente a la reactivación de la eritropoyesis varía en función de las necesidades metabólicas del prematuro, la calidad de su hematosis cardiopulmonar y la capacidad de su hemoglobina para cederles a los tejidos el oxígeno que transporta.⁷

La anemia del prematuro se define como la concentración de hemoglobina menor de 13 mg/dl o un hematocrito menor de 39%, la teoría actual sobre la fisiopatología de la anemia del prematuro es que se debe a niveles bajos de eritropoyetina y no a baja respuesta de precursores eritrocitarios o a la presencia de inhibidores de síntesis de los glóbulos rojos; se considera que la principal causa de anemia en los recién nacidos de pretérmino es la extracción sanguínea.⁸ Durante la vida intrauterina el hierro (Fe) requerido por el feto, proviene exclusivamente de la madre, en contra de un gradiente de concentración por mecanismos no definidos completamente. La transferrina sérica materna no cruza la placenta y la afinidad que tiene esta por el hierro, requiere la presencia de un receptor específico localizado en la superficie celular del trofoblasto.⁸ Este mecanismo es eficiente para que garantice un transporte adecuado de Fe. Hacia el feto, a partir de la semana 28 de gestación, los requerimientos de Fe cambian en el transcurso del embarazo y son mayores durante la segunda mitad, lo que refleja cambios funcionales adaptativos del feto al metabolismo del hierro. La valoración del metabolismo del hierro en el binomio madre- recién nacido requiere el

empleo de métodos no invasivos, para lo cual se utilizan los denominados indicadores del status del hierro que refleja la dinámica de este nutriente.

El hierro es un componente esencial para la hemoglobina en el transporte de O_2 y CO_2 , juega un rol importante en el metabolismo celular y crecimiento, y esta involucrado en la producción de energía y síntesis del DNA, en la síntesis de purinas, de carnitina, para el transporte de ácidos grasos y síntesis de colágeno, en la participación de anticuerpos y detoxicación de algunas drogas en el hígado entre otros.⁹ En el humano, el hierro se encuentra distribuido en tres compartimientos: 1) compartimiento funcional representado por la concentración de hemoglobina y el hierro sérico, 2) compartimiento de transporte de hierro, representado por la transferrina y 3) compartimiento de reserva de hierro representado por la ferritina. De las modificaciones en el metabolismo de hierro deben reflejarse en estos compartimientos y en particular en los indicadores de la dinámica del hierro. Durante el último trimestre de la gestación, el feto acumula el 75% de su reserva, a las 32 sdg hay un 50% de tal forma que hay una retención del 1.2mg/Kg./día de hierro entre la semana 28 y la 36; al nacer el niño sustituye el suministro de hierro aportado por la placenta, por otro proveniente de la alimentación, al año el niño debe haber duplicado la cantidad de hierro corporal, se estima que las necesidades de hierro son de 0.7 a 1 mg/Kg./día; se distinguen 3 periodos: el primero corresponde a las primeras 6 a 8 semanas de gestación, durante estas semanas se produce una declinación progresiva de los niveles de hemoglobina de 170 g al nacer a 110 g/l como consecuencia de la disminución de la eritropoyesis.¹⁰ produce el aumento del O_2 en la vida extrauterina, el hierro liberado producto de la destrucción eritrocitaria es suficiente para cubrir las necesidades durante este tiempo, el que no se utiliza, se almacena, durante esta etapa, la cantidad de hierro

absorbido a partir de los alimentos no es significativa. El segundo periodo se caracteriza por inicio de la eritropoyesis, a expensas del hierro almacenado como producto de la destrucción de los hematies, traduciéndose como un incremento de la hemoglobina. El tercer periodo se inicia a partir del cuarto mes, se caracteriza por incremento progresivo de la dependencia del hierro alimentario, en el niño prematuro y con bajo peso al nacer, la posibilidad de desarrollar la deficiencia de hierro es mayor debido a que sus reservas corporales son menores, agotándose tempranamente, siendo necesaria la administración de hierro exógeno.¹⁰⁻

11

El hierro es un agente terapéutico que fue documentado por primera vez en el año de 2735 AC, siendo declarado por el emperador chino Shen Nung como una cura para la anemia, los griegos los romanos, bizantinos y árabes, consumían hierro para revertir los síntomas de la anemia, en el siglo XVI Monard propuso una relación entre el hierro y la sangre; en 1700, Sindenham empleó el término clorosis para describir la deficiencia de hierro, los síntomas incluían cansancio, edema, dolor muscular, cefalea, sueño prolongado; en 1893 Stockman demostró que la ingestión de hierro incrementaba los niveles de hemoglobina en las mujeres. El hierro es un elemento esencial de las enzimas del ciclo de krebs en la respiración celular, como transportador de electrones en el mantenimiento de la integridad celular, como las catalasas, peroxidasas, oxigenasas.¹¹ En el adulto, la hemoglobina contiene aprox. 2 gr. de hierro (3.4mg/gr. de HB) posteriormente a los 120 días de vida media eritrocitaria son cedidos a los fagocitos del SER 24mg/día, 1 mg en los hombres y 2 mg en las mujeres son excretadas por día, la absorción del hierro depende del tipo del compuesto de hierro, presente en la dieta; el hierro hemo y la del hierro orgánico, a partir de este junto con el ácido clorhídrico del estómago pasa a su forma reducida (hierro ferroso) capaz de atravesar la

membrana de la mucosa intestinal, el ácido ascórbico, aminoácidos, azúcares forman quelatos del hierro de bajo peso molecular facilitando la absorción intestinal de este, la absorción es más eficaz en el duodeno y en la parte alta del yeyuno, en la membrana de la mucosa intestinal el hierro pasa al interior de la célula gracias a un receptor específico en la membrana en el borde en cepillo, la apotransferrina aumenta la velocidad y eficacia de la absorción del hierro, la absorción del hierro hemo se debe a que el hierro atraviesa la membrana celular como metalo porfirina intacta, en el citosol la hemooxigenasa libera el hierro de la estructura tetrapirrólica y pasa a la sangre como hierro inorgánico, este hierro tiene mayor absorción, incrementándose esta con la adición de carne, pescados, vegetales con un gran contenido de aminoácidos, ácido ascórbico, son factores que disminuyen su absorción la ingesta crónica de alcalinos, fosfatos, fitatos, tanatos, the o café.¹² El hierro es transportado por la transferrina glicoproteína de 80 kDa PM, sintetizada por el hígado, posee dos dominios de unión para el hierro férrico, esta proteína toma el hierro liberado de los macrófagos, producto de la destrucción de los hematíes o el de la mucosa intestinal, la apotransferrina es la proteína que no contiene el hierro, transferrina monoférrica cuando tiene un átomo de hierro y diférrica cuando tiene dos átomos, cuando los sitios de transporte están ocupados, se encuentra transferrina saturada, correspondiendo a 1,41 ug/mg de transferrina, la vida media de esta es de 8 a 10 días y el hierro que transporta se recambia cada 60 a 90 minutos, el hierro transportado es captado por la células eritropoyéticas entre el 70 y el 90%, el resto es captado por los tejidos para la síntesis de citocromos, mioglobina y peroxidases.^{12,13}

El hierro aminoquelado es un compuesto formado por dos moléculas de glicina y una de hierro, es una molécula estable, siendo necesarios los

siguientes requisitos: a) el ligando debe contener dos grupos funcionales capaces de producir uniones covalentes y coordinadas, b) debe crearse una estructura en la cual el ion ferroso sea el elemento que cierra una estructura en anillo, c) el quelado debe ser esféricamente posible, d) la reacción de la quelación debe ser energéticamente posible, para ser nutricionalmente funcional debe tener un bajo peso molecular, su estabilidad debe ser nutricionalmente funcional, el ligando debe poder ser metabolizado en el organismo.^{13,14} Debido a estas características la absorción es diferente, se menciona en la literatura que es metabolizado en el organismo. Debido a estas características la absorción es diferente, es absorbido alrededor de 5.3 veces más que el sulfato ferroso, posiblemente entra a la célula solo como quelato, una vez que se absorbe dentro de la mucosa intestinal, el quelato es hidrolizado y libera el hierro al plasma y al resto de los tejidos corporales, el hierro transferido de la mucosa intestinal es directamente proporcional a las necesidades de hierro.¹³ La ventaja del hierro aminoquelado sobre otras sales de hierro es su gran biodisponibilidad dentro de las células de la mucosa intestinal y su seguridad de ser liberada a través de los tejidos del organismo en el tiempo necesario, se reduce entonces los síntomas de toxicidad o efectos adversos del hierro con la administración del hierro aminoquelado. La absorción del hierro envuelve primero, la captación del metal por la mucosa intestinal, segundo el metabolismo intracelular del hierro, el cual puede ser fijado por ferritina a sus sitios de utilización. Estudios efectuados con 30 mg. de hierro aminoquelado por 28 días, demostraron la biodisponibilidad del 46% contra 8.5%. La biodisponibilidad del hierro aminoquelado establecida por su eficacia para reponer la hemoglobina hasta niveles normales y en reestablecer la reserva corporal del mismo, medida por incremento en ferritina sérica fue hasta de 75% comparada con la biodisponibilidad del sulfato ferroso que fue de 27.8%.¹⁴ Los efectos adversos en comparaciones directas efectuadas en pacientes

tratados con sulfato ferroso o hierro aminoquelado se ha podido establecer que a dosis de 120 mg de sulfato ferroso, el 33.3% de las personas informaron efectos adversos gastrointestinales como constipación intestinal, diarrea y vómito, oscurecimiento de las heces. A las mismas dosis con hierro aminoquelado, únicamente el 14.5% de las personas reportaron efectos secundarios y con la dosis terapéutica recomendada de 30 mg no se reportó ningún efecto adverso, con excepción del oscurecimiento de las heces. La absorción del hierro es inhibida por el trisilato de magnesio, carbonatos, el huevo y la leche, sin embargo estos efectos no ocurren con el hierro aminoquelado, no se reportan efectos carcinogénicos, mutagénesis, teratogénesis sobre la fertilidad. La intoxicación con hierro puede manifestarse con efectos irritantes y corrosivos sobre la mucosa intestinal llegando a producir necrosis, perforación, se puede observar dolor epigástrico, diarrea y vómito, seguidos de falla circulatoria cuando la hemorragia y la diarrea es severa.¹⁵ Horas o días después ocurre acidosis metabólica, convulsiones y coma; si el paciente sobrevive puede desarrollar necrosis hepática aguda y fallecer por coma hepático. El tratamiento de la intoxicación aguda consiste en la administración de eméticos, lavado gástrico.¹⁵ Administración de antidiarreicos y administración de deferoxamina por sonda orogástrica e intravenosa, sin embargo, hasta el momento no se han documentado casos con el uso de hierro aminoquelado.

El tratamiento sustitutivo con hierro aminoquelado, mejora la respuesta al tratamiento con eritropoyetina en la anemia del prematuro, con el tratamiento establecido, se disminuye la sintomatología adversa, se mejora la respuesta hematológica permitiendo así mejorar en términos directos el costo eficacia disminuyendo la administración de eritropoyetina recombinante y el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes bajo este tratamiento.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un ensayo clínico controlado en los pacientes prematuros internados en el Hospital Pediátrico Tacubaya en el periodo comprendido de 1º de junio al 31 de diciembre del 2004.

Con los siguientes criterios de inclusión: edad gestacional con rango de 26 a 36 semanas, edad menor de 72 horas de vida a su ingreso a la unidad de cuidados básicos neonatales con diferente patología de base; se excluyeron a los recién nacidos de más de 72 horas, con malformaciones congénitas causantes de mortalidad per se o que fallecieran dentro del periodo de estudio. Se eliminaron aquellos que a su ingreso no se solicitaran niveles de ferritina o que fueran transfundidos fuera de los parámetros establecidos dentro del hospital, que fueran trasladados. Se realizó una hoja de consentimiento informado, solicitando autorización por parte de los padres para ser incluidos en el presente estudio, posteriormente; se elaboró un formato de captura de datos con las siguientes variables a controlar: eficacia: definida como la presencia o ausencia de aumento en los niveles de ferritina, la concentración de hemoglobina, incremento en neutrofilos, días de estancia hospitalaria, uso de antimicrobianos y/o ventilación mecánica asistida, edad gestacional, peso y talla al ingreso y al egreso, presencia de sepsis, cuenta de plaquetas, volumen de sangre extraída; y Seguridad definida como la ausencia de náusea, vómito, diarrea, constipación.

Luego de ser incluidos en el estudio, se realizaba la extracción de muestra de sangre en aproximadamente 1.5 a 3ml con aguja de calibre 23, previa asepsia y antisepsia con yodopovidona, colocando la muestra en tubo con anticoagulante de citrato de sodio una vez a la semana durante cinco semanas, la muestra era llevada al servicio de Hematología Perinatal en el Instituto Nacional de Perinatología, en donde se procesaba y reportaba la

concentración de ferritina sérica; en el Hospital Pediátrico Tacubaya se realizaba cuantificación de hemoglobina, neutrofilos, cuenta plaquetaria y de reticulocitos.

Durante su primer semana de vida, a todos los pacientes se inició la administración de eritropoyetina recombinante humana a dosis semanales de 1200 ui/kg administrados por vía subcutánea una vez por semana; así como hierro aminoquelado en la forma comercial FERRICOL a dosis de 6mg/kg/día; a todos los neonatos con ferritina sérica menor de 100 ug/l, los neonatos con ferritina sérica mayor de 500 solo continuaron con evaluación periódica. Semanalmente y hasta la semana cinco se evaluaron las variables como ferritina sérica, concentración de hemoglobina, cuenta de reticulocitos, neutrófilos totales, cuenta de plaquetas, efectos adversos al hierro oral como vómito, diarrea, constipación, oscurecimiento en las heces, volumen de sangre extraída, volumen de concentrado eritrocitario transfundido; todos los neonatos recibieron sucedáneos de la leche, especial para prematuros la cual contiene 12mg/dl de hierro, se les administró también vitamina E 25 UI al día .

Se realizó análisis de tipo descriptivo obteniendo las medias y desviaciones estandar, así como el porcentaje de cada variable a controlar.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 10 pacientes, debido a que este es de tipo prospectivo, de los cuales un 60% eran del sexo femenino y el 40% del sexo masculino, con una edad gestacional con rango de 32 a 35 semanas de gestación, con una media de 37.37 y una σ de 1.134; al valorar la edad gestacional en la unidad se obtuvo una mínima de 34 semanas y una máxima de 38.3 semanas con una media de 36.27 y una σ de 1.38

El peso de los recién nacidos al ingreso fue un mínimo de 1140 gr y un máximo de 1.770 gr, el peso promedio fue de 1528 gramos y la σ de 196 gr., el rango de peso al egreso fue de 1670 gr a 1865 gr. con una media de 1787 gr y una σ de 53 gr. En la figura 1 se describen las diferencias entre el peso al ingreso y el peso a su egreso con el incremento de este a lo largo del proceso de hospitalización y seguimiento. Los niveles de ferritina sérica fueron obtenidos semanalmente, sin embargo en algunos pacientes la muestra no se tomó por problemas administrativos, por lo que no se realizó comparación entre niveles semanales de ferritina. Sin embargo, se observa incremento en esta después de recibir tratamiento con hierro aminoquelado, con una cifra máxima de 805.8 ug/dl y una mínima de 64.1. En el cuadro 1 se reportan los valores de ferritina por semana. La concentración de hemoglobina semanal se comportó de la siguiente manera: en la primera semana la mínima fue de 11.2mg/dl; la máxima de 20.2 mg/dl, con una media de 16.09 mg/dl y una σ de 3.288; en la segunda semana el valor mínimo de Hb de 11.4mg/dl, la máxima de 19.2mg/dl; con una media de 14.37mg/dl y una σ de 2.59; en la semana 3 la concentración mínima fue de 10.1mg/dl; la máxima de 17mg/dl, con una media de 12.86mg/dl y una σ de 2.40; en la semana 4 la concentración mínima fue de 9.8mg/dl; la máxima 14.9mg/dl con una media de 17.3mg/dl y una σ de 1.72; en la semana 5 la mínima fue de 9.8mg/dl, con una máxima de 13.4mg/dl; una media de

11.5mg/dl y una σ de 1.18. En la figura 2 se describen las concentraciones semanales de hemoglobina. El valor de los neutrofilos se mantuvo menor a 100 000 mil cifra máxima tope, sin embargo los cambios semanales se dieron de la siguiente manera ; en la semana 1 la cifra mínima fue de 1472, con una máxima de 16008 , media de 6064.6 y una σ de 4563.4; en la segunda semana el rango fué de 2120 a 27032, una media de 5745.11 y σ de 7612.16, en la semana 3 la mínima fue de 1870, la máxima de 9472, con una media de 4689.25 , la σ de 2872.4; en la semana 4 el rango fue de 1174 a 10633; con una media de 4593.93, y σ de 3310.15; en la semana 5 la mínima fue de 2100, con una cifra máxima de 4235 y una media de 936.1, con una σ de 936.13. figura 3. En el paciente 3 se realizó una transfusión de concentrado eritrocitario debido a descenso de la concentración de hemoglobina y sintomatología de anemia con un volumen total de 13.6 ml sin desarrollar reacciones adversas a esta hemotransfusión. El volumen de sangre extraída por paciente fue un mínimo de 4.5 cm.; con un máximo de 40 cc, una media de: 11.6cc y una σ de 9.9 cc; los días de estancia intrahospitalaria con un rango de 7 a 29 días, una media de 18 días y σ de 7.67 días. Un paciente falleció debido a sepsis, asfixia perinatal. No se reportó la presencia de sintomatología adversa como vómito, náusea, constipación, diarrea.

DISCUSION

La teoría actual sobre la fisiopatología de la anemia del prematuro es que se debe a niveles bajos de eritropoyetina, es de esperarse que en las primeras 5 semanas haya descenso de los niveles de hemoglobina y por tanto anemia. La principal causa de anemia en los recién nacidos pretermino es la extracción sanguínea. El hierro es componente esencial para la hemoglobina en el transporte de oxígeno y bióxido de carbono, importante tanto en el metabolismo celular y en el crecimiento, se encuentra involucrado en la producción de energía y síntesis del DNA, en la síntesis de purinas, carnitina para el transporte de ácidos grasos, síntesis de colágeno, en la participación de formación de anticuerpos, entre otros.² El hierro aminoquelado es un compuesto formado por dos moléculas de glicina y uno de hierro se menciona que es mejor absorbido en comparación a otras sales de hierro en 5.3 veces más, una de las ventajas principales es la gran biodisponibilidad dentro de las células de la mucosa intestinal, y su seguridad de ser liberada a través de los tejidos del organismo en el tiempo necesario reduce por lo tanto los síntomas de toxicidad o efectos adversos del hierro.^{4,5,7}

Se comprueba que el hierro aminoquelado es un compuesto con una alta biodisponibilidad, no se reportaron efectos adversos como náusea, diarrea, vómito o constipación, así mismo comparando con la literatura que describe elevación de los niveles de ferritina y por ende aumento de los depósitos de hierro en el organismo, se observó incremento de niveles de ferritina a lo largo de la fase de estudio, la concentración de hemoglobina incrementó aunado al tratamiento sustitutivo con eritropoyetina recombinante humana. La ventaja del hierro aminoquelado sobre otras sales de hierro es su gran biodisponibilidad dentro de las células de la mucosa intestinal, y su seguridad de ser liberada a través de los tejidos del organismo en el tiempo necesario, se reduce entonces los síntomas de toxicidad o

efectos adversos del hierro con la administración del hierro aminoquelado. La absorción del hierro envuelve primero, la captación del metal por la mucosa intestinal, seguridad el metabolismo intracelular del hierro, el cual puede ser fijado por ferritina a sus sitios de utilización. La biodisponibilidad del hierro aminoquelado establecida por su eficacia para reponer la hemoglobina hasta niveles normales y en reestablecer la reserva corporal del mismo, medida por incremento en ferritina sérica fue hasta de 75%.^{5,6,8} En estudios comparativos con dosis de hierro aminoquelado, únicamente el 14.5% de las personas reportaron efectos secundarios y con la dosis terapéutica recomendada de 30 mg no se reportó ningún efecto adverso, con excepción del oscurecimiento de las heces. La absorción del hierro es inhibida por el trisilato de magnesio, carbonatos, el huevo, y la leche, sin embargo estos efectos no ocurren con el hierro aminoquelado, no se reportan efectos carcinogénicos, mutagénesis, teratogénesis sobre la fertilidad.

El tratamiento sustitutivo con hierro aminoquelado, mejora la respuesta al tratamiento con eritropoyetina en la anemia del prematuro, con el tratamiento establecido, se disminuye la sintomatología adversa, se mejora la respuesta hematológica permitiendo así mejorar en términos directos el costo eficacia disminuyendo la administración de eritropoyetina recombinante y el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes bajo este tratamiento.

Sin embargo por ser un estudio de tipo prospectivo el número de pacientes es poco significativo, por lo que se recomienda una segunda fase de estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gerardo A.G. O marmo C. M. Garcés D. et al. Estudio del Metabolismo y regulación de hierro entre el recién nacido y su madre al momento del nacimiento. **Revista de la Facultad de Medicina**. Vol. 25/No 2. 2002 diciembre.pp 48-58
2. Baptista González, Héctor Alfredo, Rossenfeld Fanny, Mejía López María Dolores, et al. Evaluación de la reserva materno fetal del hierro en embarazos a término. **Bol. Med. Hospital Infantil de México**. Vol.55/núm. 3, marzo 1998. pp 32-45
3. Carnielli, Virgilio, Montini Giovanni .Iron Supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. **Archives of disease in childhood fetal & neonatology editions**. 1998, 79, 44-48
4. Shahid Nazir, Peverini L. Ricardo; Deming, Douglas., et al. Comparison of 2 iron doses in infants receiving Recombinan Human Erythropoyetin Therapy. **Arch.Pediat.Mdolesc med**. 2002, L56, 540- 544.
5. Zetterström, Rolf Iron deficiency and iron deficiency anaemia during infancy and childhood. **Acta paediatrica** . 2004/vol. 93 (4), 2004, PP 436 – 439
6. Faldelia, G. Corvaglia, Lanari, M. Salvioi G.P. Iron balance and iron nutrition in infancy. **Acta paediatrica** Suplemento 2003/vol. 92/441. pp 82-85
7. Goodman Gilman Alfred, et al . Fármacos de acción en la sangre y los órganos hematopoyéticos. **Las bases farmacológicas de la terapeutica**. Novena edición, vol. II, Mc Graw-Hill, Interamericana, 1996.Pp 1148-1170
8. Mac Phail A. Patrick
Iron Deficiency and developing world. **Archivos latinoamericanos de nutricion**. Supl.51,712.

9. Stanley Zlotkin *Clinical nutrition: 8 the Role of nutrition in the prevention of iron deficiency anaemia in infants, children and adolescents.* **Canadian medical association journal.** Jun 7, 2003. Tomo 168/ no. 1 pp 59-65
10. Olivares, Manuel G, Tomas Walter K.
Consecuencias de la deficiencia de hierro. **Rev. Chilena de nutricion.** Vol. 30/No. 3/Dic 2003.Pp 24-42
11. Forrelat B Mariela, Gauttier D. Hortensia Fernández Norma
Metabolismo del hierro **revista cubana hemat inmunol hemote** 2000, 51 - 7 -72.
12. Ashmead D. Sthepen
The Chemistry of ferrous bysglicinate chelate. **Archivo latinoamericanos de nutricion** 2001, 51/13/21
13. Dewqyne H. Ashmead
The Absortion and metabolism of iron amino acid chelate. **Archivos latinoamericanos de nutricion** .2002, 5L-13-21
14. Combluth, Szarfarc Sophia, Núñez de Cassana Luz Marina, Fujimori, Elizabeth. *Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women.* **Archivos latinoamericanos de nutricion.** Suplemento 1/2001.
15. Jeppsen B. Robert. *Toxicology and safety of ferrochel and other iron amino acid chelates.* **Archivos latinoamericanos de nutricion** Suplemento, vol. 51 / No. 1 2001.

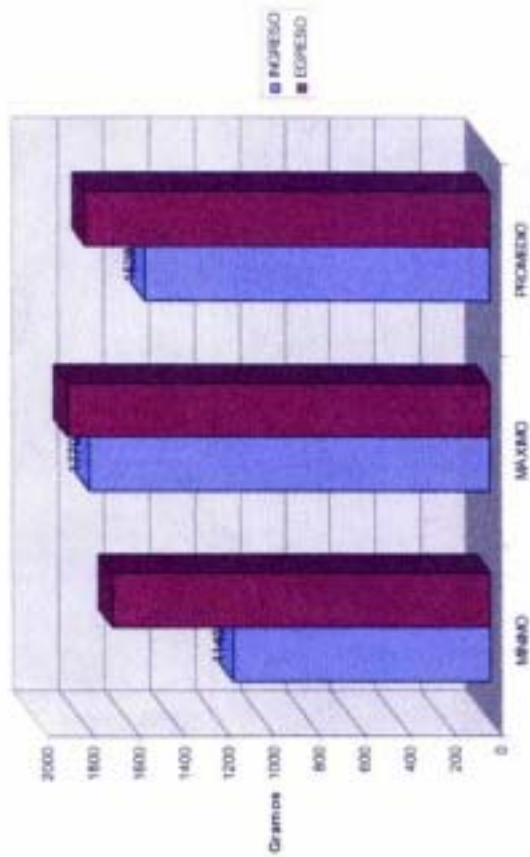
Cuadro 1

Comportamiento de los niveles de ferritina sérica por semana de los pacientes manejados con hierro aminorquelado

Paciente	Ferritina				
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
1		250			
2		269.4	321.6	279.9	
3		506.4	805.8	408.4	350.6
4		65			
5	116.5		216.6	194.4	97.4
6	123.4	382.7			
7	132	255.7	64.1		31.8
8	199.4	28.5	114.2	157.2	
9	94.8				
10		248.3			

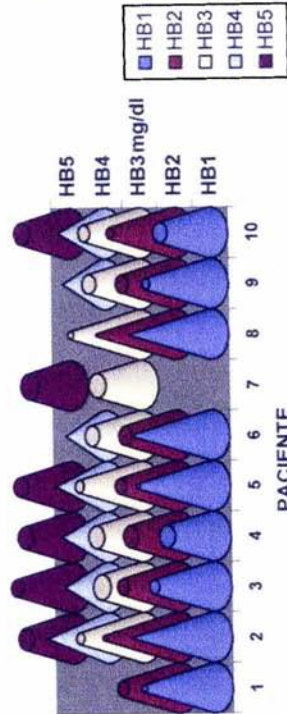
Fuente.- Formato de captura de datos- Hospital Pediátrico Tacubaya 2004.

Fig. 1 Comparativo de peso de los pacientes manejados con hierro aminorquelado



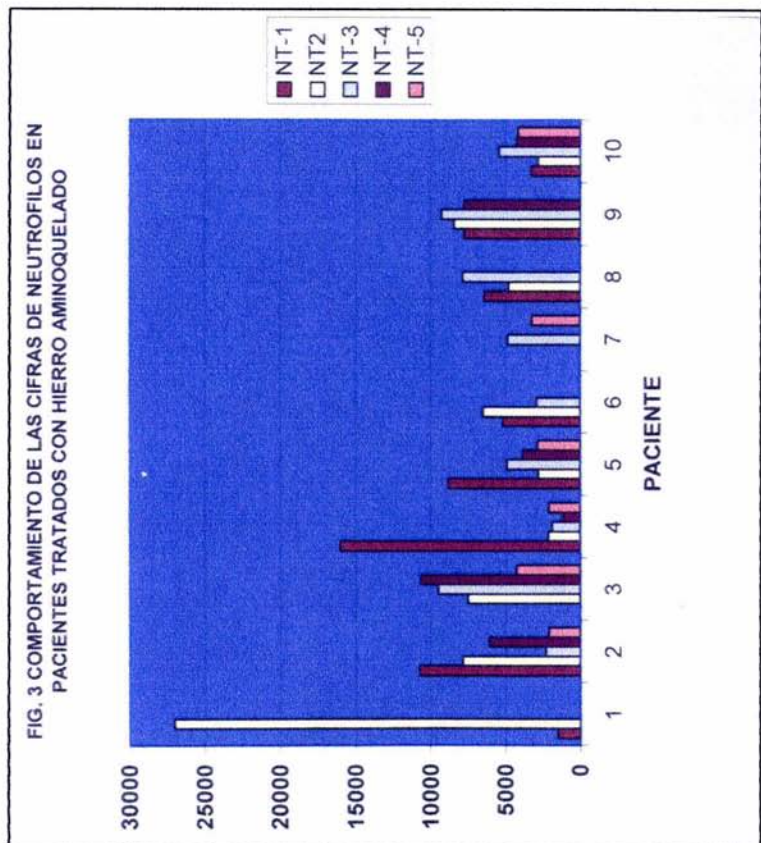
Fuente - Servicio de UCH del Hospital Proliferación Tacubaya 2004

FIG 2. NIVELES DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON HIERRO AMINOQUELADO



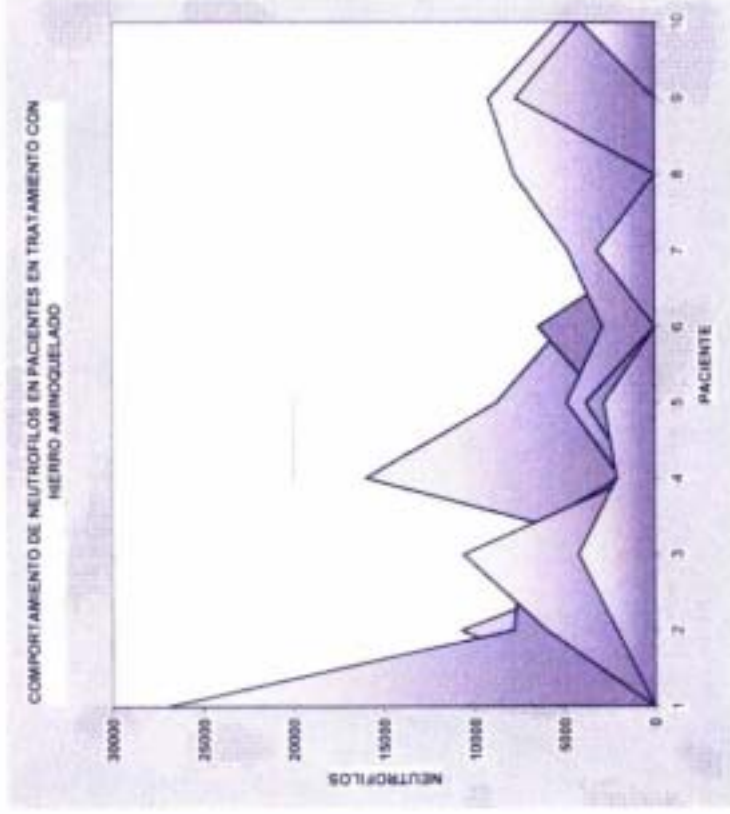
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
■ HB1	17.2	20.2	14.4	11.2	18	19.1		19.8	15.7	12.1
■ HB2	13.8	18.1	13.5	11.4	13.8	12.5		19.2	13.1	15.7
□ HB3		15.5	10.1	11.2	15.2	12	10.6	17	12.4	13.5
□ HB4		14.9	10.5	11.1	12.3	9.8			10.2	11.3
■ HB5		11.4	13.4	11.2	12.2		9.8			11.4

Fuente.- Formato de captura de datos- Hospital Pediátrico Tacubaya 2004



Fuente.- Formato de captura de datos- Hospital Pediátrico Tacubaya 2004

Fig. 4



Fuente - Formato de captura de datos- Hospital Pediátrico Tacubaya 2004