

# Sobrecarga de hierro y enfermedad hepática en recién nacidos sometidos a transfusiones de concentrados eritrocitarios

MARÍA G. GARCÍA-GRAULLERA,<sup>A</sup> GUADALUPE CORDERO-GONZÁLEZ,<sup>A</sup>  
ANA L. ROMERO-ESCRIBA,<sup>A</sup> VÍCTOR A. GUZMÁN-MORENO,<sup>A</sup>  
VICENTE SALINAS-RAMÍREZ,<sup>A</sup> LUIS A. FERNÁNDEZ-CARROCERA<sup>A</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** Una de las complicaciones hematológicas más comunes entre los recién nacidos pretérmino, dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, es la anemia; por lo que las transfusiones eritrocitarias son prácticas comunes en esta población. La ferritina es una proteína que sirve de almacenamiento para el hierro y que se localiza principalmente en las células hepáticas y en las del sistema retículo-endotelial, aparentemente la sobrecarga de hierro juega un papel muy importante en el desarrollo de una amplia variedad de enfermedades hepáticas.

**Objetivos:** Determinar la frecuencia de sobrecarga de hierro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), así como el papel que juega en el desarrollo de la enfermedad hepática.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de recién nacidos que fueron admitidos a la UCIN y que recibieron transfusiones eritrocitarias, de octubre de 1999 a mayo del 2002.

**Resultados:** De los 114 expedientes monitorizados, sólo un total de 54 expedientes fueron hallados completos (con las hojas de biometría hemática y pruebas de funcionamiento hepático) para su revisión e inclusión en el estudio. La edad gestacional promedio fue de 30 SDG ( $\pm 3.0$ ), con un peso al nacimiento de 1,442 g ( $\pm 672$ ). Los pacientes presentaron un hematocrito promedio de 36.9% ( $\pm 4.9$ ), hemoglobina de 124 g/L ( $\pm 2.0$ ), teniendo un promedio de 3.0 transfusiones por paciente ( $\pm 1.6$ ) con un volumen total transfundido de 3,060.7 mL promedio de 73.4 mL por paciente ( $\pm 70.4$ ). Los niveles séricos de ferritina fueron de 1,102 ng/dL ( $\pm 1,087$ ). Se encontró enfermedad hepática en 27.7% (15 pacientes).

**Conclusiones:** La sobrecarga de hierro entre los recién nacidos de pretérmino es poco diagnosticada. La sobrecarga con hierro grave es más común después de la tercera transfusión eritrocitaria y la frecuencia de enfermedad hepática asociada es mayor que en la población general, lo cual hace imperativo reducir el número de transfusiones. Por otro lado, debido a que en el país no se cuenta con deferoxamina como terapia quelante para la intoxicación por hierro, se deben buscar otras alternativas terapéuticas.

**PALABRAS GUÍA:** Prematurez, colestasis, sobrecarga de hierro.

<sup>A</sup> Subdirección de Neonatología, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México

**Correspondencia:**

Guadalupe García Graullera

Terapia Intensiva Neonatal. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800. Col. Lomas Virreyes C.P 11000, México, D.F.

Recibido: 16 de julio de 2003.

Aceptado: 30 de julio de 2003.



## INTRODUCCIÓN

La anemia de la prematuridad por lo general afecta a lactantes de 32 semanas o menos de gestación, alrededor de la tercera a duodécima semana de vida.<sup>1</sup> Sin embargo, en los recién nacidos críticamente enfermos este fenómeno suele presentarse desde la primera semana, secundario a pérdidas sanguíneas por flebotomía de 4-5% del volumen total para toma de productos inherentes al manejo intensivo,<sup>2</sup> se estima que durante las primeras seis semanas de vida esta pérdida varía de 11 a 22 mL/kg/semana, acompañados de casi el mismo volumen eritrocitario transfundido, calculándose que aproximadamente 50% del total de las transfusiones son administradas en las dos primeras semanas de vida.<sup>3</sup> Esta condición clínica no se resuelve después de la administración de hierro, folato, vitamina E u otros nutrientes; cuando se muestran signos de descompensación por anemia como taquicardia, aumento de episodios de apnea, bradicardia, inadecuado incremento de peso, mayor requerimiento de oxígeno y concentraciones séricas altas de lactato,<sup>1</sup> se hace imperativo corregir la anemia de manera inmediata a base de transfusiones eritrocitarias repetidas a volúmenes entre 5-5 mL/kg.

La sobrecarga de hierro en los recién nacidos es una enfermedad rara que sólo ha sido reconocida a partir de los últimos 15 años.<sup>4</sup> El neonato de término tiene una concentración aproximada de 200-300 mg de hierro elemento, al momento del nacimiento<sup>5</sup> y aproximadamente 500 mL de concentrado eritrocitario proporciona 275 mg de hierro elemento. En el organismo el hierro es almacenado en forma de ferritina mayormente en las células hepáticas y del sistema retículo-endotelial y aunque es principalmente un constituyente intracelular, se ha demostrado su presencia en pequeñas cantidades disueltas en el plasma. La sobrecarga de hierro causa daño tisular por la producción de radicales libres que destruyen organelos intracelulares, ADN y la membrana celular.<sup>6</sup> A pesar de que el significado fisiológico de la ferritina sérica es aún incierto, las concentraciones encontrados en pacientes con anemia por deficiencia de hierro y con

diversos grados de sobrecarga por éste, sugieren que la concentración sérica refleja el tamaño de los depósitos de hierro orgánicos.<sup>7</sup>

En el feto, el hierro es tomado en forma de transferrina del plasma materno por medio del trofoblasto placentario. Los niveles séricos de ferritina al nacimiento son de 200  $\mu$ g/L. Posteriormente, conforme el hematocrito desciende en los primeros meses de vida, los niveles de ferritina aumentan a aproximadamente 250  $\mu$ g/L antes de disminuir progresivamente durante el primer año de vida. Como los eritrocitos transfundidos son atrapados por el sistema retículo-endotelial, el hierro se acumula primeramente en los macrófagos tisulares (células de Kupffer, bazo, nódulos linfáticos). Si el número de transfusiones es limitado, los niveles elevados de ferritina y la sobrecarga de hierro resultante serán reversibles con el tiempo.<sup>8</sup>

Las concentraciones de ferritina en suero frecuentemente se encuentran elevados en los pacientes con enfermedad hepática aguda y crónica y su liberación de los hepatocitos dañados ocurre de manera similar a la de la transamina glutamin fosfatasa (TGP).<sup>7</sup>

El sistema antioxidante de los recién nacidos pretérmino, no les provee de una adecuada protección orgánica, por lo que tienen un mayor riesgo de desarrollar daño del sistema nervioso central y otros tejidos por la liberación de radicales libres secundarios a sobrecarga de hierro.<sup>6,9</sup>

Lo anterior sustenta el hecho de que la sobrecarga de hierro, mediada por exceso de aporte del mismo; y la enfermedad hepática aguda o crónica deban ser investigadas de manera intencional en recién nacidos gravemente enfermos, ya que muchas veces los signos y síntomas de éstas son ignorados o asociados a otra causa diferente a la intoxicación por hierro, sin tener en cuenta que esta condición clínica puede ser deletérea del estado, evolución y pronóstico de los pacientes.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de sobrecarga con hierro en los recién nacidos sometidos a transfusiones de concentrados eritrocitarios, así como la cantidad de volumen transfundido

y su relación con el desarrollo de enfermedad hepática.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de 114 pacientes ingresados a las Unidades de Cuidados Neonatales Intensivos e Intermedios del Instituto Nacional de Perinatología entre octubre de 1998 y mayo del 2002, incluyéndose para el análisis a todos los pacientes menores de 1,500 g, que hubiesen sido transfundidos al menos en una ocasión durante las primeras dos semanas de vida y cuyas determinaciones de ferritina sérica se hallasen por encima del límite normal (250 mg/dL). Durante esta revisión de expedientes

clínicos se eliminaron todos aquellos que no contaban con informes de laboratorios completos, debido a que el reporte de los resultados de la biometría hemática, así como de las pruebas de función hepática son piedras angulares del objetivo del estudio.

En cada caso se consignó el número de transfusiones, volumen transfundido, hematócrito con el que se indicaba la transfusión, nivel sérico de ferritina; así como pruebas de funcionamiento hepático (TGP, TGO, DHL, FA, BI y BD), ultrasonido hepático, antecedente de septicemia y alteraciones en la coagulación. Se consideró enfermedad hepática a todos aquellos pacientes con los siguientes criterios: DHL > 404 U/L, TGP > 50 U/L, TGO > 54 U/L, fosfatasa alcalina > 250 mg/dL, bilirrubina directa mayor de 2 mg/dL o más de 23% del valor de la indirecta.

La información fue ingresada a una base de datos del programa *SPSS versión 10.0®*, determinándose medidas de tendencia central, t de Student y razón de momios (RM).

**Tabla 1**

### Características generales de la población

Variable	N (54)
Sexo (femenino/masculino)	24/30
Edad gestacional (semanas)	30 ( $\pm 3.0$ )*
Peso (g)	1447 ( $\pm 682$ )
Hematócrito (%)	36.9 ( $\pm 4.9$ )
Transfusión	3 ( $\pm 1.6$ )*
Volumen trasfundido (mL)	74.4 ( $\pm 70.3$ )
Ferritina sérica (ng/dL)	1047.4 ( $\pm 1042$ )

Promedio (DE).

\* Moda.

## RESULTADOS

Se encontraron un total de 114 pacientes con el antecedente de haber sido transfundidos y con concentraciones de ferritina sérica por encima del intervalo normal. De éstos, sólo se incluyeron los 54 expedientes que se hallaron completos al momento de su revisión. Las características principales de los recién nacidos incluidos en el estudio se resumen en la tabla 1.

**Tabla 2**

### Pruebas de funcionamiento hepático en ambos grupos

Pruebas de funcionamiento hepático	Volumen eritrocitario	
	< 75 mL (mg/dL)	> 75 mL (mg/dL)
TGO Aspartato aminotransferasa (UL)	131.90 ( $\pm 195$ )	130.6 ( $\pm 199.7$ )
TGP Alanino aminotransferasa (UL)	65.08 ( $\pm 50.6$ )	96.8 ( $\pm 118.7$ )
DHL Deshidrogenasa láctica (UL)	975.00 ( $\pm 381.6$ )	861.3 ( $\pm 306.1$ )
FA Fosfatasa alcalina (UL)	358.10 ( $\pm 160.8$ )	387.5 ( $\pm 172.2$ )
BI Bilirrubina indirecta (mg/dL)	3.88 ( $\pm 2.8$ )	4.13 ( $\pm 3.7$ )
BD Bilirrubina directa (mg/dL)	2.38 ( $\pm 1.6$ )	3.6 ( $\pm 1.86$ )

Promedio (Desviación estándar).



Entre los pacientes que presentaron sobrecarga de hierro la enfermedad hepática se encontró en 27.7%; con un nivel promedio de ferritina de 2,064 ng/dL. La relación de los valores de las pruebas de funcionamiento hepático se muestra en la tabla 2.

Se comparó la presencia de enfermedad hepática con el volumen total transfundido, para lo cual el grupo de estudio fue dividido en dos:

1. Pacientes que recibieron más de 75 mL de volumen eritrocitario.
2. Pacientes que recibieron menos de 75 mL de volumen eritrocitario, calculándose una RM de 5.31, IC 95% 1.34-20.98,  $\chi^2 = 0.02$ . Posteriormente se comparó el volumen total transfundido por paciente con los niveles de ferritina para determinar la relación entre el volumen transfundido y niveles altos de ferritina sérica, mediante t de Student con un valor de  $p = 0.003$ .

## DISCUSIÓN

La intoxicación por hierro es una entidad clínica de la que se empezó a tener conocimiento desde hace aproximadamente 15 años; desafortunadamente, a pesar de lo poco frecuente de su diagnóstico, ésta se ha asociado a enfermedades crónicas que deterioran el pronóstico de los pacientes.

De acuerdo con los resultados, los pacientes con sobrecarga de hierro manifestada por niveles de ferritina altos, presentan con mayor frecuencia alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, con niveles de transaminasas elevados. Esta relación sólo se había documentado en pacientes adultos y fue informada por Prieto, quien demostró que la TGP,<sup>7</sup> así como la ferritina son proteínas citoplasmáticas que se liberan de las células hepáticas dañadas, y estableció una correlación

entre la ferritina sérica y el producto de la TGP por la concentración de hierro hepático, encontrando una fuerte evidencia de que la ferritinemia de la enfermedad hepática se deriva del daño a los hepatocitos.<sup>6,7</sup>

Al analizar la asociación entre el volumen total transfundido por paciente y la ferritina sérica como indicador de sobrecarga de hierro, los pacientes que recibieron más 75 mL transfundidos en promedio, mostraron niveles de ferritina mayores que los recibieron un volumen promedio menor a 75 mL; lo que concuerda con los datos de Ng<sup>6</sup> en los que se reporta aumento del nivel de ferritina sérica a mayor volumen transfundido, pese a que su nivel promedio de transfusión por paciente fue de 180 mL. A pesar de esta asociación, hubo una amplia variación en los niveles de ferritina, y los niveles altos pueden indicar inflamación aguda, particularmente en pacientes gravemente enfermos o el incremento de los depósitos corporales de hierro.

Los resultados muestran que existe un mayor riesgo para desarrollar enfermedad hepática entre aquellos pacientes que son sometidos a múltiples transfusiones eritrocitarias y por ende a un volumen transfundido mayor, además, la asociación entre niveles tanto altos como bajos en los depósitos de hierro al nacimiento y las alteraciones en el desarrollo psicomotor refuerzan el concepto de que el metabolismo perinatal del hierro debe ser regulado de manera precisa, siendo los infantes pretérmino los más susceptibles a desarrollar anomalías.<sup>9</sup> Sin embargo, el tamaño de la muestra de este estudio fue pequeño, y la evidencia en la literatura médica aún es escasa, por lo que es necesaria la planeación de protocolos más amplios y específicos para determinar los riesgos potenciales, así como las posibilidades de prevención y de tratamiento.

## ABSTRACT

**Background:** Anemia is the most common hematological complication among the preterm infants, therefore erythrocyte transfusions are a current standard of care among very sick babies. Ferritin is an iron storage protein occurring mainly in the cells of the liver and reticuloendothelial system; It is increasingly apparent that iron plays an important role in a variety of liver disease.

**Objectives:** To determine the frequency of iron overload among the NICU patients, and its role in the development of liver disease.

**Material and methods:** We conducted a retrospective review from all clinical charts of preterm infants who were admitted at the NICU at the National Institute of Perinatology (INPER) and had received erythrocyte transfusions, from October 1999 to May 2002.

**Results:** A total of 114 medical records meet the inclusion criteria, 54 were deemed acceptable for this study; the mean gestational age was 30 ( $\pm$  3.0), with a birthweight of 1,442 g ( $\pm$  672), there were 30 male infants (55.5%) and 24 female (44.4%), they have an hematocrit average of 36.4% ( $\pm$  4.9), an hemoglobin levels of 12.4 g ( $\pm$  2.0); mean of 3.0 ( $\pm$  1.6) transfusions per patient, with a total volume of red blood cells transfused of 3,060.7 mL, with a mean of 73.4 mL ( $\pm$  70.4) per patient. Ferritin serum levels were of 1,102.4 ng/dL ( $\pm$  1,087). Liver disease was found in 27.7% (15) among patients with iron overload.

**Conclusions:** The development of iron overload in the newborn is poorly recognized. The RCB transfusions are very common among NICU patients, and this may lead to a severe iron overload when we exceed three transfusion per patient. Thus, it is very important to reduce the number of RBC transfusions, and since we do not have deferoxamine as a chelant therapy, an alternative treatment remains to be found.

**KEY WORDS:** *Preterm infants, cholestasis, iron overload.*

### REFERENCIAS

- Collen A, Manno C. Prácticas de transfusión en lactantes que reciben ventilación asistida. *Clin Perinat* 2000; 3: 105-21.
- García MG, Hutson AD, Christensen RD. Effect of recombinant erithropoetin on late transfusions into NICU: a meta-analysis. *J Perinatol* 2002; 22: 108-11.
- Widness JA. Pathophysiology, diagnosis, and prevention of neonatal anemia. *NeoReviews* 2000; 1: 61-7.
- Knisley AS. Neonatal hemochromatosis. *Adv Pediatr* 1992; 39: 382-403.
- Ohls RK. Developmental erythropoiesis. En: *Fetal and neonatal physiology*. 2nd. Ed. USA: Polin and Fox; 1998, p. 1762-86.
- Ng PC, Lam CWK, Lee CH, to KF, Fox TF, Chan IH, Wong E. Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 84: 101-5.
- Prieto J, Barry M, Sherlock M. Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease. *Gastroenterology* 1975; 68: 525-33.
- Sreenan C, Halliday AI, Osioovich H. Successful chelation therapy in a case of neonatal iron overload following intravascular intrauterine transfusión. *J Perinatol* 2000; 20: 509-12.
- Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr* 2002; 438: 124-9.

