

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudio de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Abril 2017



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.234.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Maryandré Posadas

Carné Universitario No.: 201390026

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **DETERMINACIÓN DE LA SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE HAYAN AMERITADO MÁS DE TRES TRANSFUSIONES DE CÉLULAS EMPACADAS**

Que fue asesorado: Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **abril 2017**

Guatemala, 17 de abril de 2017


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

mdvs

Guatemala, 17 de Febrero de 2017

Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad
en Pediatría**
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Maryandre Posadas Carne 201390026**, de la **carrera** Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"DETERMINACIÓN DE LA SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT QUE HAYAN AMERITADO MÁS DE TRES TRANSFUSIONES DE CELULAS EMPACADAS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Maryandre Posadas**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ocha
Asesor de Tesis

Dr. Ricardo Menéndez Ocha
PEDIATRA
COL. 8692
EMERGENCIA PEDIATRIA

Guatemala, 17 de Febrero de 2017

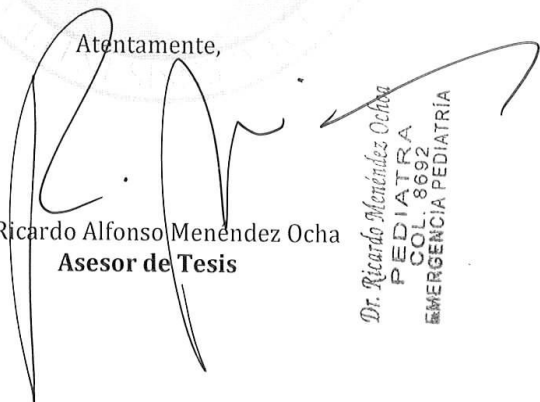
Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad
en Pediatría**
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Maryandre Posadas Carne 201390026**, de la **carrera** Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"DETERMINACIÓN DE LA SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT QUE HAYAN AMERITADO MÁS DE TRES TRANSFUSIONES DE CELULAS EMPACADAS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Maryandre Posadas**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ocha
Asesor de Tesis

Dr. Ricardo Menéndez Ocha
PEDIATRA
COL 8692
EMERGENCIA PEDIATRIA

INDICE DE CONTENIDOS

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	4
3. OBJETIVOS	9
4. MATERIALES Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS	15
6. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	25
6.1 CONCLUSIONES	27
6.2 RECOMENDACIONES	28
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
8. ANEXOS	
• BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	31
• CONSENTIMIENTO INFORMADO	32

INDICE DE TABLAS

	<u>Página</u>
TABLA 1	15
TABLA 2	16
TABLA 3	16
TABLA 4	16
TABLA 5	17
TABLA 6	18
TABLA 7	19
TABLA 8	20
TABLA 9	21
TABLA 10	22
TABLA 11	23
TABLA 12	24

INDICE DE GRAFICAS

	<u>Página</u>
GRAFICA 1	17
GRAFICA 2	18
GRAFICA 3	19
GRAFICA 4	20
GRAFICA 5	21
GRAFICA 6	22
GRAFICA 7	23
GRAFICA 8	23
GRAFICA 9	24

RESUMEN

La morbilidad relacionada con altos valores de ferritina y la necesidad de tratamiento oportuno, motivó la realización de este estudio para evaluar el riesgo de sobrecarga de ferritina en pacientes pediátricos transfundidos, en base a parámetros de edad, sexo y número de células empacadas recibidas. Se plantea la ferritina sérica como una prueba de rutina dentro del laboratorio por ser un método confiable para evaluar esta sobrecarga.

Objetivo General: determinar los niveles de ferritina sérica en pacientes pediátricos que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas en el Hospital Roosevelt de Guatemala.

Materiales y Métodos: se realizó un estudio clínico observacional, no experimental, transversal y prospectivo. Se analizaron 50 muestras de ferritina, de las cuales 35 se incluyeron en el estudio.

Resultados: se obtuvo un Valor de Spearman en 0.72, un Coeficiente de Determinación cercano a 1, una P de significancia en 0.006 y un Odds Ratio en 9.6. El promedio del nivel sérico de ferritina fue de $679\mu/L (\pm 553)$ de los cuales un 11.4% requieren tratamiento oral con quelantes del hierro por ubicarse dentro del rango tóxico. Existe una correlación de forma ascendente y directamente proporcional entre los niveles de ferritina y los valores de las pruebas de función hepática y la hemoglobina sérica.

Conclusiones: en los pacientes con más de 5 transfusiones sanguíneas presentan un riesgo de 9.3 veces más de presentar niveles altos de ferritina sérica.

Palabras Clave: Ferritina. Transfusiones sanguíneas. Células Empacadas. Pediatría. Hospital Roosevelt

1. INTRODUCCION

El hierro es un oligoelemento que interviene en diferentes procesos metabólicos tales como la formación de hemoglobina transportadora de oxígeno, en la actividad enzimática del organismo y en el correcto funcionamiento de la cadena respiratoria. Las reservas de hierro en el organismo están principalmente en forma de ferritina. La ferritina es la principal proteína almacenadora de hierro en el interior de las células, particularmente en los eritrocitos, para su posterior empleo en la síntesis de proteínas y enzimas. La concentración plasmática se correlaciona positivamente con la magnitud de las reservas totales de hierro corporal. Las concentraciones normales de ferritina dependen de la edad, sexo, estado nutricional y hábitos alimenticios.

La inexistencia en el ser humano de un sistema capaz de eliminar el exceso de hierro, facilita su acumulación y con ello la lesión de tejidos vitales. Se ha recomendado un umbral de 1000µg/l a partir del cual comenzar a aplicar la terapia con quelantes en pacientes pediátricos y valores de 1000-2500µg/l en pacientes con síndromes mielodisplásicos. Los paquetes transfusionales de células rojas contienen aproximadamente 1mg/ml de hierro, que explica el consecuente depósito excesivo de hierro. Tal sobrecarga se acumula progresivamente en los pacientes quienes requieren múltiples transfusiones sanguíneas. Cuando esta sobrecarga es importante, debe plantearse un tratamiento de quelación férrica para evitar los efectos deletéreos de la sobrecarga sobre numerosos órganos como el hígado, páncreas, glándulas endócrinas y corazón.

La toxicidad y el riesgo carcinogénico de la ferritina, motivó a realizar este estudio para evaluar el riesgo de sobrecarga de ferritina corporal ya que en el Banco de Sangre del Hospital Roosevelt se desconoce la frecuencia de la sobrecarga de hierro sérico en pacientes transfundidos con células empacadas en base a parámetros de edad, sexo y número de transfusiones recibidas.

Se trató de un estudio clínico observacional, no experimental, transversal y prospectivo en el cual se incluyeron 50 pacientes ingresados en el área de Pediatría del Hospital Roosevelt; 15 muestras fueron excluidas del estudio ya que los pacientes fallecieron durante el procesamiento de las muestras en el Trabajo de Campo. Se

determinó que sí existe una tendencia de crecimiento a medida que aumenta el número de transfusiones con relación a la concentración media de la ferritina en los pacientes pediátricos evaluados, con una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables y 9.3 veces el riesgo de que los pacientes con más de 5 transfusiones sanguíneas presenten valores altos ($>500\mu\text{g/l}$) de ferritina sérica.

2. ANTECEDENTES

El hierro es un metal muy abundante en la tierra, pero escaso en los sistemas biológicos; interviene en el transporte de oxígeno y electrones; también como catalizador de muchas reacciones necesarias para el desarrollo, diferenciación y proliferación celulares. Su absorción está regulada por las células del epitelio intestinal. El control de las reservas corre a cargo de un sistema genéticamente coordinado en el que intervienen varios compartimentos de distribución y tres proteínas de gran importancia funcional que regulan los mecanismos de transporte (transferrina), reserva (ferritina) y utilización del mismo por las células (receptores de la transferrina). La inexistencia en el ser humano de un sistema capaz de eliminar el exceso de hierro facilita su acumulación y con ello la lesión de tejidos vitales. (1)

El hierro es un metal esencial para el organismo, participando en la síntesis de la hemoglobina en los eritrocitos, en reacciones de óxido reducción y en la proliferación celular. El sofisticado balance entre el metabolismo del hierro, su transporte y almacenamiento, es regulado por varios factores incluyendo el péptido recientemente descubierto: la hepcidina. (17)(20)

La cantidad total de hierro en el organismo es de unos 3-4 gramos, dos tercios de los cuales están en los glóbulos rojos y en el hierro reciclado por la destrucción de los mismos. El resto es almacenado bajo dos formas: una forma soluble, móvil, que es la unida a la ferritina, y la fracción insoluble, como hemosiderina. Solamente 1-2 mg son absorbidos en el tracto intestinal y circula en la sangre, usualmente unido a la transferrina. Si bien no está claro su rol en el transporte, la ferritina también está presente en el torrente sanguíneo.

Como no existe un mecanismo pasivo de excreción de hierro, éste puede acumularse ante una carga exógena por factores hereditarios, transfusiones repetidas vinculadas a anemias genéticas, como talasemia, anemia falciforme, síndrome de Diamond-Blackfan, fallas de médula ósea como la anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos. El hierro libre, no ligado a transferrina, el hierro débilmente ligado del plasma y en el citoplasma celular son los responsables de desarrollar toxicidad, provocando fallas en hígado y el corazón. (20)

FERRITINA

La reserva del hierro se encuentra en la forma de ferritina, un multímero de 24 subunidades constituido por dos tipos de cadenas: ligeras, de 19.7 kDa, (L) y pesada, de 21 kDa (H). Es capaz de almacenar en su núcleo hasta 4,500 moléculas de hierro en forma de hierro-oxihidroxifosfato. Prácticamente todas las células y líquidos biológicos del organismo contienen ferritina. (2)(3). Se encuentra en altas concentraciones en hepatocitos, células del sistema retículo endotelial del hígado, bazo y médula ósea. (6)(7)

La ferritina extracelular presente en el suero y en los líquidos corporales suele tener poco hierro, y su estructura varía en los diferentes líquidos corporales. En el suero humano, la ferritina está compuesta por subunidades L-glicosiladas. Parte de la ferritina circulante puede provenir del daño tisular, pero la presencia de subunidades específicamente glucosiladas y la regulación de la ferritina circulante en respuesta al hierro y a distintos procesos inflamatorios indican que la mayor parte se secreta activamente. (20)

En 1972, Jacobs y colaboradores reportaron que la ferritina está presente en suero en cantidades muy pequeñas y solo representa una pequeña proporción del hierro en el organismo. Sin embargo, permite establecer una muy buena correlación con la cantidad total de hierro almacenada.

Indudablemente, el patrón de oro es la determinación del hierro tisular, especialmente trabajando sobre biopsia hepática al ser el hígado el principal reservorio del exceso de hierro. No obstante, este procedimiento es invasivo y no siempre realizable, por lo cual la ferritina se ha transformado en el parámetro más confiable, sencillo y eficaz para determinar la cantidad total de hierro almacenada en el organismo permitiendo su vigilancia periódica. (20)

Sin embargo, hay varias situaciones que pueden modificar la relación entre los niveles de ferritina sérica y las reservas de hierro del organismo. Los niveles bajos de ferritina siempre indican una deficiencia de hierro, pero concentraciones elevadas pueden deberse a una variedad de razones, tales como disfunción hepática, tumores o

inflamación crónica, causando siempre una elevación de la concentración de hierro en el organismo. Los gestantes, dadores de sangre, pacientes en hemodiálisis, adolescentes y niños son grupos especiales de riesgo. Siendo la ferritina es una proteína de fase aguda, la inflamación aguda y crónica, y las infecciones, influyen notablemente en sus niveles. (14)(20)

La hepatitis también puede afectar a los niveles de ferritina sérica, por lo tanto los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos disponibles. Las variaciones entre un día y otro son especialmente evidentes cuando hay una carga de hierro importante. Por lo tanto, los datos deben ser cuidadosamente interpretados como marcador biológico de almacenamiento de hierro. (20)

METODOLOGÍA DE ANÁLISIS

Se han desarrollado diferentes métodos para el dosaje de ferritina sérica: ELISA, quimioluminiscencia, electroquimioluminiscencia e inmunoturbidimetría. Los estudios clínicos sobre la relación entre las transfusiones de sangre y la concentración de ferritina sérica mostraron una correlación positiva entre la cantidad de transfusiones y la elevación de ésta en pacientes talasémicos. En pacientes talasémicos existe una correlación entre el contenido hepático de hierro y la cantidad de transfusiones realizadas. Se observó que el riesgo de disfunción hepática está aumentado para concentraciones de hierro superiores a 7 mg/ Kg de tejido húmedo mientras que niveles superiores a 15 mg/Kg húmedo aumentan la incidencia de muerte por falla cardíaca temprana por deposición de hierro en el miocardio. Paralelamente, se demostró un descenso de niveles de hierro hepático al disminuir la concentración de ferritina sérica.(8)

También se ha demostrado una correlación entre la ferritina sérica y la FeH en distintas situaciones de sobrecarga de hierro por transfusiones, como la drepanocitosis y los síndromes mielodisplásicos (SMD). La relación entre la ferritina sérica y el FeH es más compleja en los pacientes con talasemia no dependiente de transfusiones, como la β -talasemia intermedia, en la que los niveles de ferritina sérica son significativamente más bajos para un FeH dado, que en los pacientes con β -talasemia mayor. Se considera que la variabilidad entre pacientes se debe principalmente a cambios en el estado inflamatorio.(20)

Pacientes con anemia aplásica y anemia sideroblástica que había recibido transfusiones de sangre tenían niveles de ferritina sérica mayores a 1000 µg/l, mientras aquellos sin transfusiones mostraban concentraciones menores. Los datos obtenidos sugerían que los pacientes con eritropoyesis insuficiente sin ayuda de transfusiones podían mantener niveles de ferritina sérica menores a 1000 µg/l aunque un aumento adaptativo de absorción intestinal era notorio. Así, la interpretación de valores de ferritina sérica para la estimación del hierro corporal se simplificó cuando otras condiciones tales como la inflamación y los procesos malignos eran excluidos por otros métodos. (20)

Además, la concentración de hierro en el corazón aumenta para niveles de ferritina superiores a 1800 µg/l, siendo la prevalencia de eventos cardíacos significativamente mayor para concentraciones superiores a 2500 µg/l.

El uso de quelantes de hierro provee una forma de resolver los problemas planteados por el exceso de hierro, dando una buena perspectiva a los pacientes que presentan disfunciones de ese origen. Se ha recomendado un umbral de 1000 µg/l a partir del cual comenzar a aplicar terapia con quelantes.

Se están llevando a cabo estudios para identificar otros marcadores que puedan utilizarse en combinación con los niveles de ferritina sérica para predecir la carga de hierro en el organismo. En la talasemia, la hormona hepática hepcidina se ha identificado como un posible marcador de la sobrecarga de hierro en combinación con la ferritina sérica.

Las transfusiones regulares reducen la actividad eritropoyética y aumentan la sobrecarga de hierro. En respuesta, la expresión de hepcidina aumenta y modera la absorción de hierro alimentario, aumenta la retención de hierro en los macrófagos y esto, a su vez, aumenta la ferritina sérica.

SOBRECARGA DE HIERRO

La sobrecarga de hierro se produce cuando aumenta el ingreso de hierro durante un período de tiempo sostenido, tanto por transfusión de glóbulos rojos o porque hay una mayor absorción de hierro por el tracto digestivo. (7)

Transfusiones de sangre: para calcular la proporción de sobrecarga de hierro por transfusión, debe saberse o estimarse razonablemente el volumen y el hematocrito de la sangre que se transfunde por medio del hematocrito promedio de la sangre emitida por el banco de sangre local. Con el esquema de transfusiones recomendado para talasemia mayor, se transfunde el equivalente de 100-200 ml de glóbulos rojos puros por kg y por año (equivalente a 116-232 mg de hierro por kg de peso corporal por año o 0,32-0,64 mg/kg/día). De esta manera, con transfusiones de sangre regulares, el almacenamiento de hierro aumenta varias veces lo normal salvo que se haga tratamiento quelante.(7)

3. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

3.1.1 Determinar los niveles de ferritina sérica en pacientes pediátricos que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas en el Hospital Roosevelt de Guatemala durante el 2014.

3.2 ESPECIFICOS

3.2.1 Valorar el riesgo de sobrecarga sérica de ferritina en pacientes pediátricos con más de tres transfusiones de células empacadas.

3.2.2 Determinar la frecuencia y distribución de los niveles de ferritina por grupos de edad, sexo y número de transfusiones.

3.2.3 Correlacionar los niveles de ferritina con los niveles séricos de las pruebas de función hepática y hemoglobina.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio longitudinal de cohorte, analítico y prospectivo

4.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos ingresados en el Hospital Roosevelt durante los meses de febrero a octubre del año 2014.

4.3 MUESTRA

Pacientes pediátricos mayores de 1 mes y menores de 12 años, de cualquier sexo, que hayan ameritado más de 3 transfusiones de células empacadas durante su estancia hospitalaria.

4.4 TIEMPO DE REALIZACION

De febrero a octubre del año 2014.

4.5 CRITERIOS

4.5.1 Inclusión

- Pacientes mayores de 1 mes y menores de 12 años de edad
- De cualquier sexo
- Ingresados en la Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala
- Que hayan ameritado más de 3 transfusiones de células empacadas en el curso de la evolución de su patología de base y se encuentren identificadas en el expediente clínico

4.5.2 Exclusión

- Pacientes que hayan fallecido o con el diagnóstico de hemocromatosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia por deficiencia de hierro, hemorragia

activa, neoplasias y quienes carezcan de registros completos o empleen suplementos con hierro.

4.6 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION

1. Obtención del aval institucional

- Se coordinaron reuniones las autoridades del hospital en donde se les expuso la naturaleza, importancia, objetivos y beneficios del estudio.
- Se solicitó el apoyo y el aval institucional del Departamento de Docencia e Investigación para su realización.

2. Identificación de los participantes.

3. Firma del Consentimiento Informado por parte de los padres o encargados.

4. Recolección de datos y preparación de los especímenes de laboratorio.

- Del expediente clínico se obtuvo la siguiente información:
 - Datos generales:
 - Registro médico, sexo, fecha de nacimiento y edad.
 - Enfermedad o padecimiento de base
 - Número de transfusiones sanguíneas (células empacadas)
 - Resultados de las concentraciones séricas de la última semana de hemoglobina, hematocrito, transaminasas y deshidrogenasa láctica.
- Se tomaron muestras de sangre periférica de cada paciente siguiendo las normas vigentes de bioseguridad.

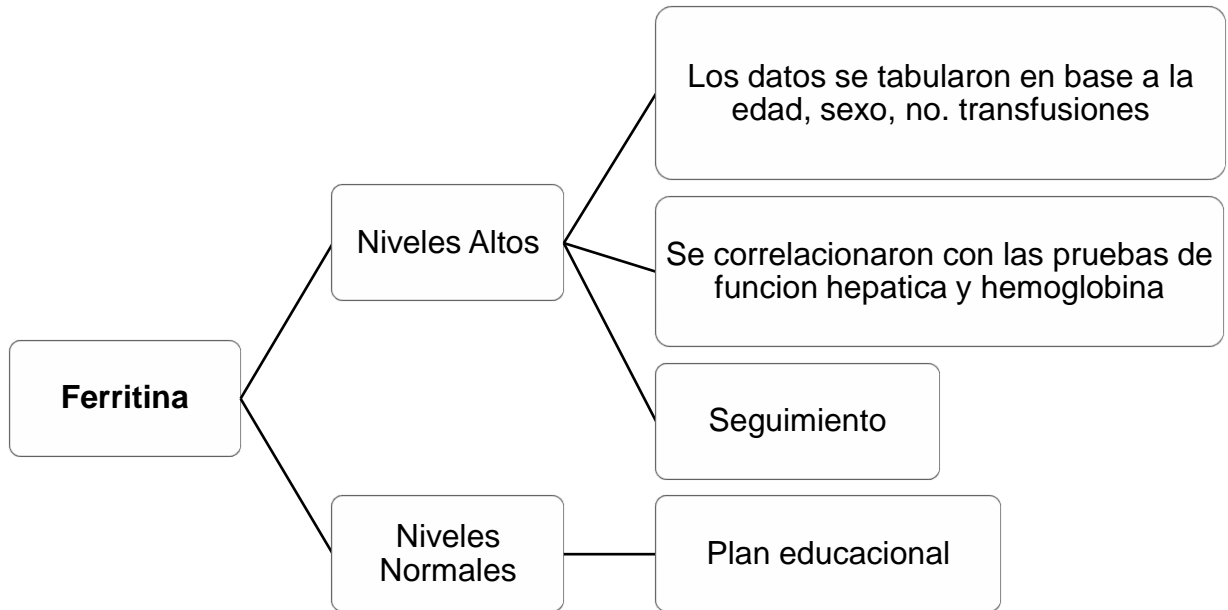
5. Transporte de la muestra y procesamiento en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Roosevelt de Guatemala.

- En el laboratorio se prepararon las muestras, se corrieron los reactivos según las indicaciones del fabricante y siguiendo las normas de buenas prácticas de laboratorio.
- Los resultados obtenidos se compararon con los rangos establecidos en base a la edad del paciente y se tabularon en una base electrónica en Excel:
 - i. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos en base al resultado de ferritina obtenido:

Grupo 1 con valores altos: los resultados de los pacientes con resultados de ferritina por arriba del rango establecido se tabularon en base a la edad, sexo, número de transfusiones y se registraron las pruebas de función hepática. A estos pacientes se les

citarán en 6 meses para hacerles un control de ferritina en la Consulta Externa de Hematología y si estos aún permanecieran elevados, se valorará el inicio de quelantes del hierro.

Grupo 2 con valores normales: los resultados de los pacientes con resultados de ferritina normal se tabularon en base a la edad, sexo, número de transfusiones y patología de base.



6. Entrega de resultados a los padres de los participantes y referencias

- Se informaron los resultados a los padres de familia o encargados.
- Se refirió a la Consulta Externa de Hematología a los pacientes con niveles elevados de ferritina para seguimiento del caso y la realización de un control semestral.

4.7 ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

Esta investigación se fundamentó en los principios de beneficencia, no maleficencia, respeto a todas las personas y la justicia.

- Se explicó a los padres o encargados de los participantes en un lenguaje claro y sencillo la naturaleza de la investigación, el procedimiento, duración del estudio y se solicitó su participación voluntaria.
- El estudio no representó ningún riesgo para la salud de los pacientes y se realizó a través de la recolección de una muestra de sanguínea sin que esto representara

un daño a la salud del participante y que, según la clasificación de riesgo, ésta se encuentra dentro de la categoría II.

- Se garantizó expresamente una confidencialidad en el manejo de la información proporcionada, así como los resultados obtenidos.

4.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MESES DEL AÑO 2014											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Clases magistrales Investigación		■	■	■								
Elaboración del Protocolo					■	■	■	■	■			
Aprobación de Protocolo										■		
Avaes Institucionales										■	■	
	MESES DEL AÑO 2014											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Trabajo de Campo		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Procesamiento de datos		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Análisis de la información		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	MESES DEL AÑO 2015											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Informa Final	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

4.9 ANALISIS Y METODO ESTADISTICO

- Se elaboró una Base de Datos para el ingreso de la información de la Boleta de Recolección en Excel y en SPSS, que son programas estadísticos informáticos.
- Los resultados de los estudios se analizaron de acuerdo a los objetivos y variables del mismo, utilizando las siguientes herramientas estadísticas
 - El **Diagrama de Dispersión** es el primer paso para determinar si existe o no una relación entre 2 variables y buscar patrones que nos indiquen que las variables están relacionadas.
 - El **Coefficiente de Determinación**, denominado R^2 es un recurso cuyo principal propósito es predecir futuros resultados o probar una hipótesis. El

coeficiente determina la calidad del modelo para explicar los resultados y la proporción de variación de los resultados.

- El **Test Exacto de Fisher** es una prueba de significación estadística utilizada en el análisis de las tablas de contingencia. Se emplea cuando los tamaños de muestra son pequeños.
- El **Coefficiente de Correlación de Spearman, ρ (rho)** es una medida de la correlación (la asociación o interdependencia) entre 2 variables aleatorias continuas. Oscila entre -1 y +1, indicándonos asociaciones negativas o positivas respectivamente; el signo del coeficiente indica la dirección de la relación y el valor absoluto del coeficiente indica la fuerza de la relación entre 2 variables.
- Se ordenaron y se presentaron los datos en tablas y gráficas según el tipo de variable, para observar la distribución general de los valores encontrados.
- Se analizaron los resultados y se elaboró el Informe Final.

5 RESULTADOS

TABLA 1

Características generales de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.

		RESULTADOS								Total
SEXO		Masculino				Femenino				
		15 (46%)				19 (54%)				35
EDAD	Edad	< 5 años			5 a 10 años			> 10 años		
	ptes.	14 (40%)			16 (46%)			5 (14%)		35
NUMERO TRANSFUSIONES	No.	3	4	5	6	7	8	9	> 10	
	ptes.	7	5	6	6	6	3	1	1	35
FERRITINA	rangos	11-308 µg/L			309-1000 µg/L			1000 µg/L		
	ptes.	17 (49%)			14 (40%)			4 (11%)		35
HEMOGLOBINA INGRESO	rangos	<11 g/dl			11-13 g/dl			> 13 g/dl		
	ptes.	20 (57%)			14 (40%)			1 (3%)		35
HEMOGLOBINA POST TRANSFUSION	rangos	<11 g/dl			11-13 g/dl			> 13 g/dl		
	ptes.	10 (29%)			20 (57%)			5 (14%)		
LDH	rangos	< 150 U/l			150-500 U/l			> 500 U/l		
	ptes.	5 (14%)			10 (29%)			20 (57%)		35
AST	rangos	< 10 U/l			10-34 U/l			> 34 U/l		
	ptes.	5 (14%)			15 (43%)			15 (43%)		35

Fuente: boleta de recolección de datos.

TABLA 2
Correlaciones Bivariadas

			Número de transfusiones	Ferritina
Spearman's rho	Número de transfusiones	Coeficiente Correlación	1.000	.720
		No.	35	35
	Ferritina	Coeficiente Correlación	.720	1.000
		No.	35	35

Fuente: base de datos SPSS

TABLA 3
Tabla de Contingencia para la Ferritina

	Valor
Pearson Chi-Square	13.595
Odds Ratio	9.378
Test exacto de Fisher	.006
No. de casos validos	35

Fuente: base de datos SPSS

TABLA 4
Niveles de ferritina y número de transfusiones

			Normal	Alto, no requieren tx	Alto, si requieren tx	
Transfusiones	3 a 5 transfusiones	Conteo	14	4	0	18
		Porcentaje %	77.8%	22.2%	.0%	100.0%
	6 a 7 transfusiones	Conteo	3	8	1	12
		Porcentaje %	25.0%	66.7%	8.3%	100.0%
	8 a 10 transfusiones	Conteo	0	2	3	5
		Porcentaje %	.0%	40.0%	60.0%	100.0%
Total		Conteo	17	14	4	35
		Porcentaje %	48.6%	40.0%	11.4%	100.0%

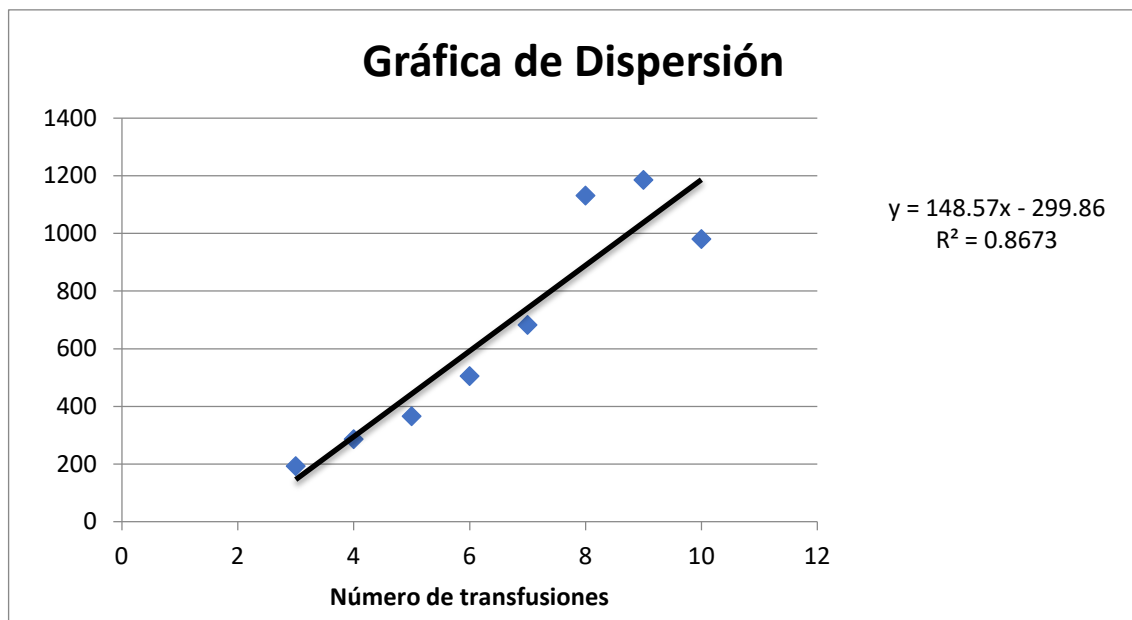
Fuente: base de datos SPSS

TABLA 5
Número de transfusiones y su promedio

NÚMERO DE TRANSFUSIONES	PROMEDIO DE FERRITINA
3	192.5
4	286.0
5	365.5
6	504.8
7	682.1
8	1130.6
9	1185.0
10	980.0
Total General	504.2

Fuente: base de datos SPSS

GRAFICA 1
Gráfica de Dispersión



Fuente: base de datos SPSS

TABLA 6

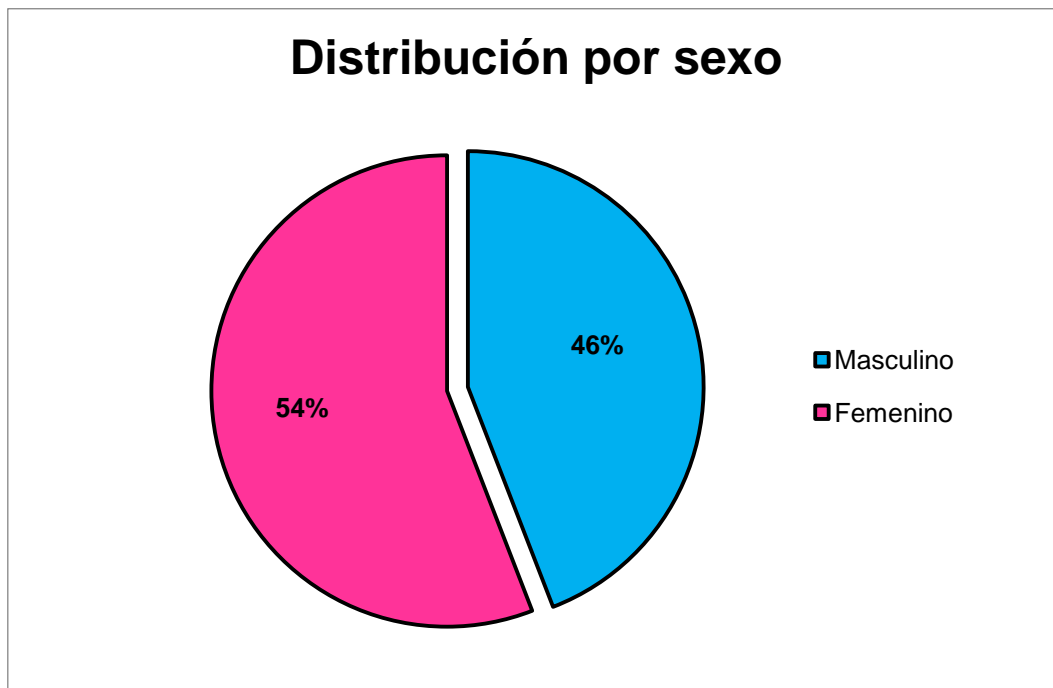
Números y porcentajes de la distribución por sexo de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.

RESULTADOS			Total
SEXO	Femenino	Masculino	35
	19 (54%)	15 (46%)	

Fuente: boleta de recolección de datos

GRAFICA 2

Distribución por sexo de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.



Fuente: tabla 6

TABLA 7

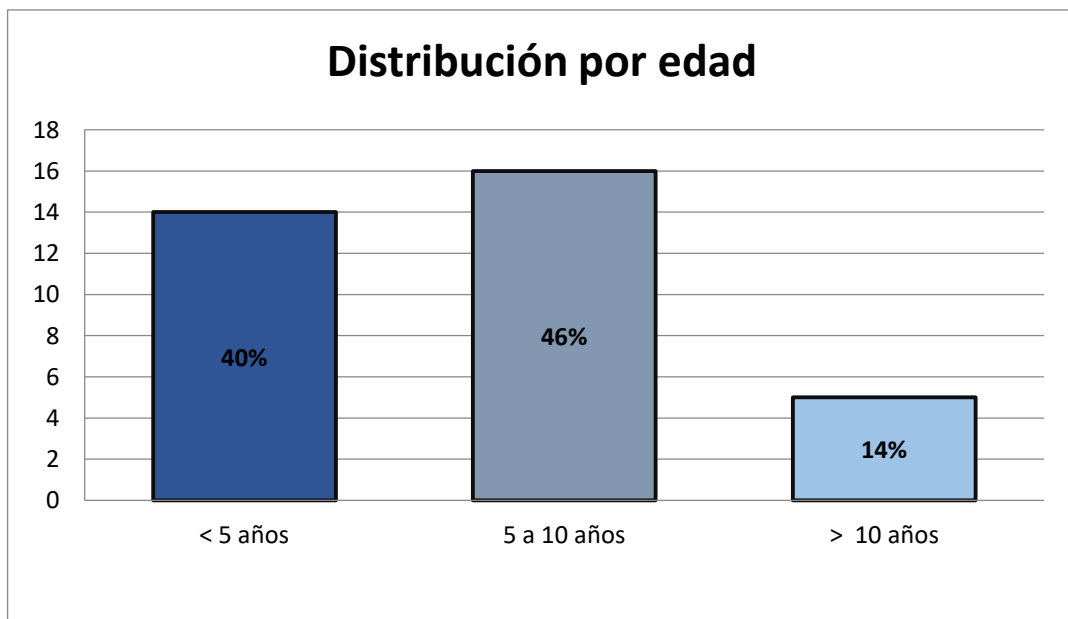
Números y porcentajes de la distribución por sexo de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.

RESULTADOS				Total
EDAD	< 5 años	5 a 10 años	> 10 años	35
	14 (40%)	16 (46%)	5 (14%)	

Fuente: boleta de recolección de datos

GRAFICA 3

Distribución por edad de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.



Fuente: tabla 7

TABLA 8

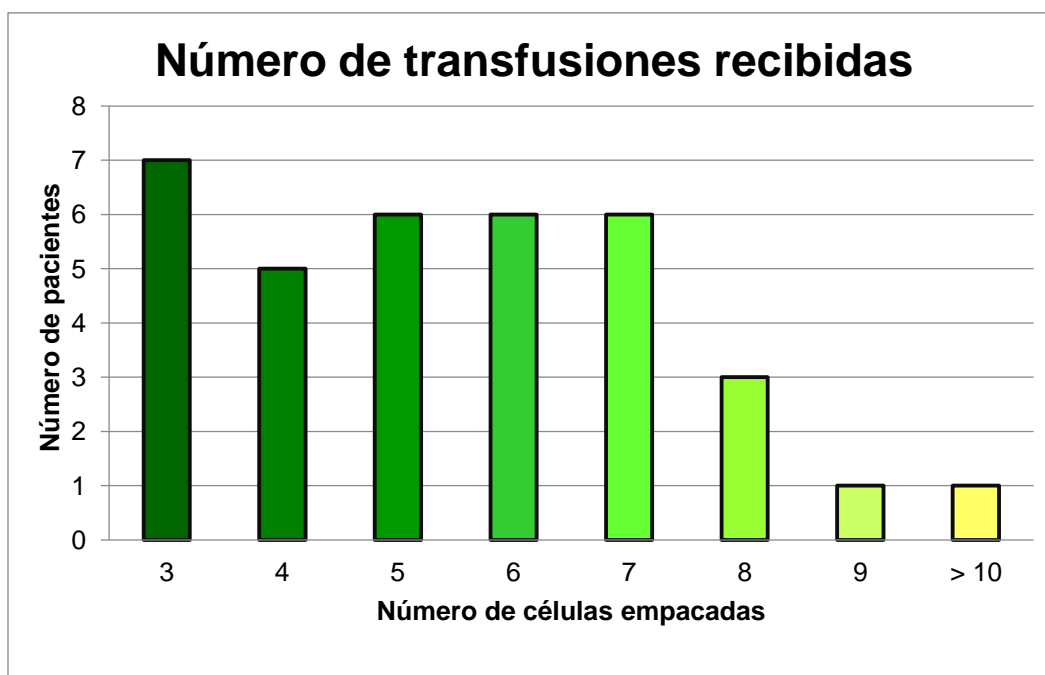
Porcentajes y Número de transfusiones recibidas por los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt

RESULTADOS									Total
NUMERO TRANSFUSIONES	3	4	5	6	7	8	9	> 10	35
	7	5	6	6	6	3	1	1	
POCENTAJE	20%	14.3%	17.1%	17.1%	17.1%	8.6%	2.9%	2.9%	100%

Fuente: boleta de recolección de datos

GRAFICA 4

Distribución por número de transfusiones recibidas por los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt



Fuente: tabla 8

TABLA 9

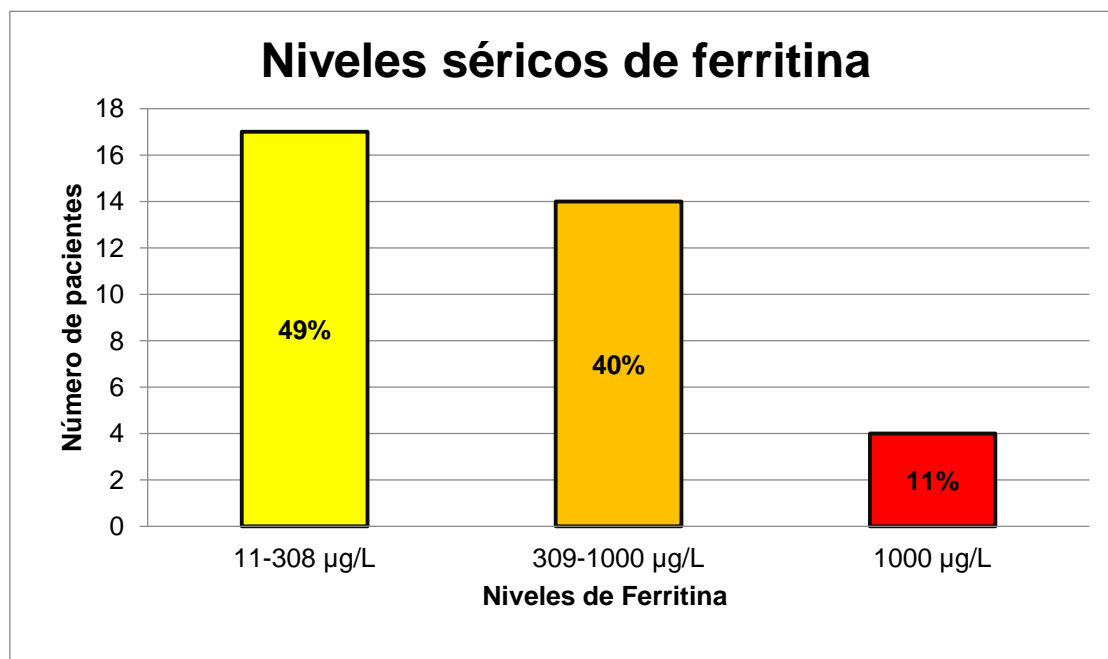
Número y Porcentaje de los niveles séricos de ferritina de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.

RESULTADOS				Total
FERRITINA	11-308 µg/L	309-1000 µg/L	1000 µg/L	35
	17 (49%)	14 (40%)	4 (11%)	

Fuente: boleta de recolección de datos

GRAFICA 5

Distribución de los niveles séricos de ferritina de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.



Fuente: tabla 9

TABLA 10

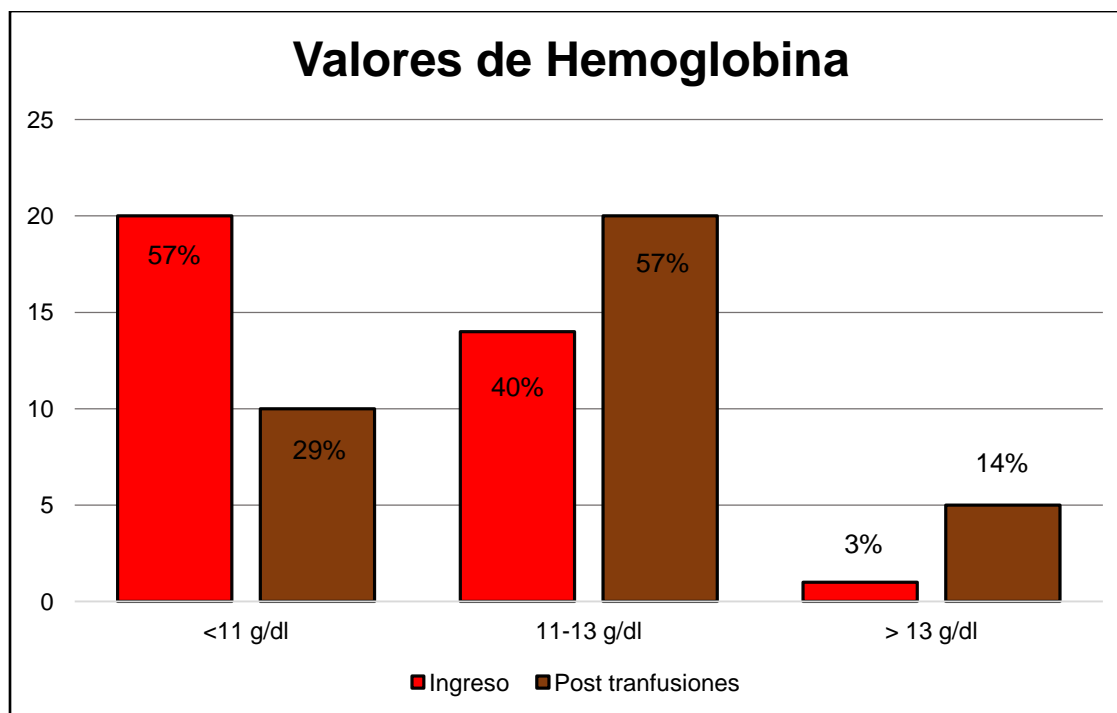
Número y Porcentaje de los niveles de hemoglobina de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt al ingreso y que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.

RESULTADOS				Total
AL INGRESO	<11 g/dl	11-13 g/dl	> 13 g/dl	35
	20 (57%)	14 (40%)	1 (3%)	
POST TRANSF.	10 (29%)	20 (57%)	5 (14%)	

Fuente: boleta de recolección de datos

GRAFICA 6

Distribución de los niveles de hemoglobina de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt al ingreso y que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.



Fuente: tabla 10

TABLA 11

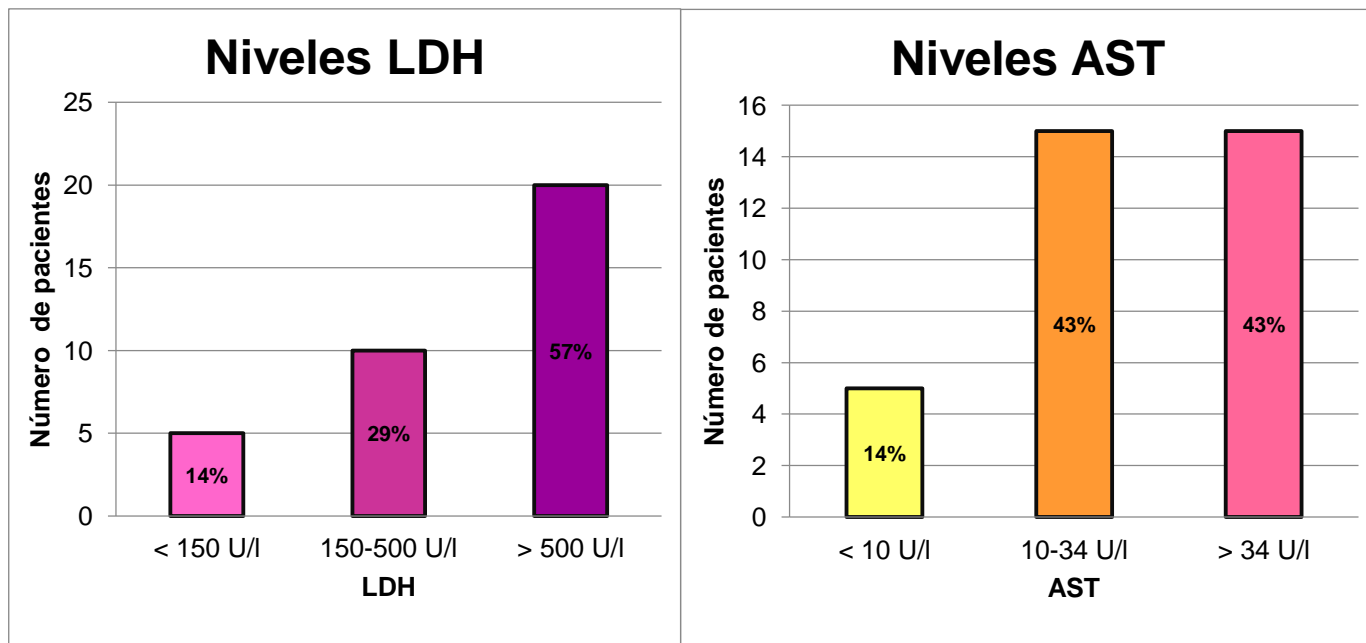
Número y Porcentaje de los niveles de LDH y AST de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.

RESULTADOS				Total
LDH	< 150 U/l	150-500 U/l	> 500 U/l	35
	5 (14%)	10 (29%)	20 (57%)	
AST	< 10 U/l	10-34 U/l	> 34 U/l	35
	5 (14%)	15 (43%)	15 (43%)	

Fuente: boleta de recolección de datos

GRAFICA 7 y 8

Distribución de los niveles de DLH y AST de los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas.



Fuente: tabla 11

TABLA 12

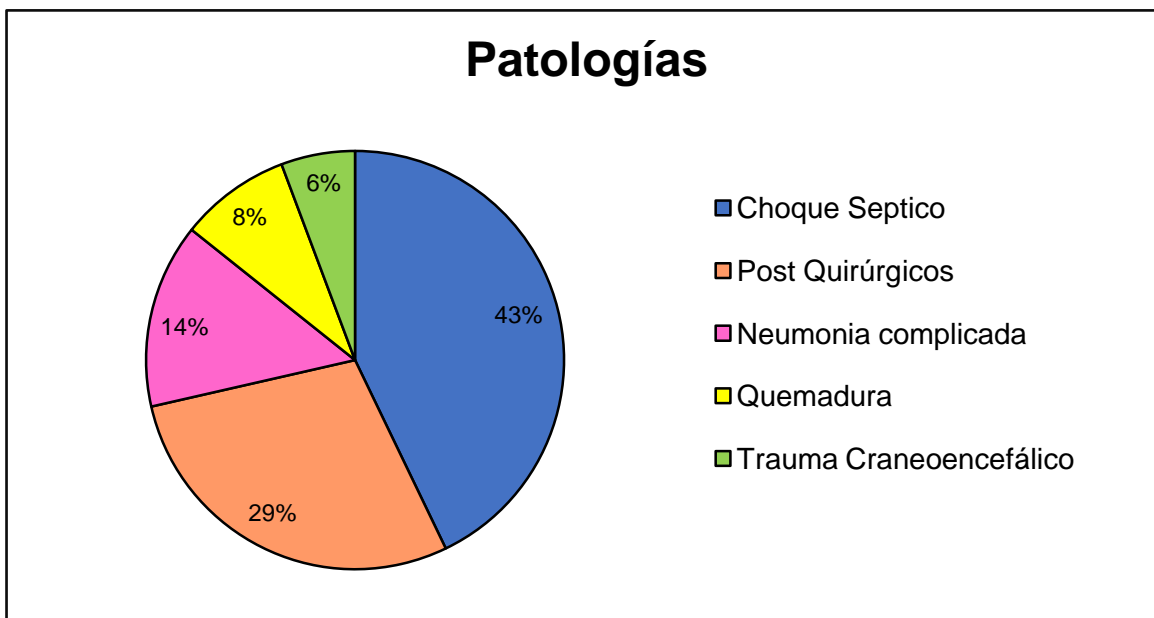
Número y Porcentaje de las patologías que presentaron los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt con más de tres transfusiones de células empacadas.

PATOLOGIAS	RESULTADOS
Choque Séptico	15 (43%)
Post Quirúrgicos	10 (29%)
Neumonía Complicada en VM	5 (14%)
Quemadura	3 (8%)
Trauma Craneoencefálico	2 (6%)
Total	35 (100%)

Fuente: boleta de recolección de datos

GRAFICA 9

Distribución de las patologías que presentaron los pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt con más de tres transfusiones de células empacadas.



Fuente: tabla 12

6 DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Durante el Trabajo de Campo se tomaron 50 muestras de sangre para el procesamiento de ferritina en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital Roosevelt de Guatemala; se excluyeron 15 muestras ya que, por el estado de gravedad de los pacientes, éstos fallecieron. El motivo de la exclusión fue la imposibilidad de darle seguimiento a dichos pacientes.

La distribución por sexo fue de un 54% (n=20) para el sexo femenino y un 46% (n=15) para el sexo masculino. Para el análisis de la edad, ésta se dividió en quinquenios, teniendo en cuenta que el máximo de edad que recibe el Hospital Roosevelt en el área pediátrica es hasta los 12 años de edad; por lo tanto, en este estudio la mayoría de pacientes pertenecen al rango entre los 5 a 10 años de edad, con un 46% (n=16) de la población total.

Con respecto a la distribución por número de transfusiones recibidas, todos los pacientes recibieron en total 3 o más transfusiones de células empacadas durante su estancia hospitalaria según diferentes criterios para su compensación hemodinámica. La tendencia de la gráfica 6.4 es en descenso que ya, entre más transfusiones sanguíneas, menos es el número de pacientes.

Se presenta una gráfica de Dispersión con los promedios de los valores de ferritina y el número de transfusiones en donde se observa una tendencia en crecimiento con un Coeficiente de Determinación cercano a 1, en el cual se puede concluir que sí existe una tendencia de crecimiento a medida que aumenta el número de transfusiones con relación al valor promedio de la ferritina en los pacientes pediátricos.

El número de Spearman, que es una medida de asociación o interdependencia entre 2 variables aleatorias continuas y para este estudio se analizó el número de transfusiones y los valores séricos de ferritina. Se obtuvo un valor en 0.72 que nos indica que existe una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables que están relacionadas en magnitud, ya que al aumentar el número de transfusiones aumenta la concentración sérica de ferritina.

Existe la probabilidad del 99.4% que se rechace la Hipótesis Nula por el Valor P de significancia demostrado, ya que entre menor a 0.05 sea este valor, hay más evidencia del rechazo de la Hipótesis Nula.

El cociente de Odds Ratio constituye otra forma de cuantificar la asociación entre dos variables dicotómicas; en una tabla de 2 x 2 se asociaron los niveles altos y los normales de ferritina con respecto a los pacientes con más de 5 transfusiones sanguíneas y los que presentaron menos de 5. Por lo tanto, existe 9.3 veces el riesgo de que los pacientes con más de 5 transfusiones presenten valores altos de ferritina sérica.

Importante mencionar que en la gráfica 6.6, al ingreso un 57% (n=20) de los pacientes pediátricos presentaban anemia y con las transfusiones que recibieron, se logró que compensaran los niveles de hemoglobina; un 14% (n=5) presentaron niveles por arriba del rango superior al momento de la toma control de hemoglobina post transfusional y la muestra de ferritina, lo que supone un riesgo para presentar sobrecarga de hierro.

En las gráficas 6.7 se puede concluir que un 57% (n=20) presentó niveles séricos elevados de la enzima Lactato Deshidrogenasa, que indica un posible daño a tejidos, lo que es consecuente al estado crítico del paciente pediátrico y que ésta también se eleva cuando hay niveles elevados de ferritina y en la gráfica 6.8 que un 86% (n=30) presentan elevación de las transaminasas que son pruebas de la función y daño hepático.

La patología más frecuente que requirió de múltiples transfusiones sanguíneas fue el Choque Séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en un 43% (n=15), siendo una causa importante de mortalidad en pediatría a nivel hospitalario. El 80% de los pacientes estuvo en un Intensivo Pediátrico durante las transfusiones sanguíneas en su estancia hospitalaria.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Los niveles altos de ferritina están directamente relacionados con el número de transfusiones recibidas ya que se obtuvo un Coeficiente de Determinación cercano a 1 y un Valor de Spearman en 0.72 que nos indica que al aumentar el número de transfusiones aumenta la concentración sérica de ferritina.
- 6.1.2 Existe un riesgo de 9.3 veces el riesgo de que los pacientes con más de 5 transfusiones sanguíneas presenten valores por arriba de 500µg/L de ferritina.
- 6.1.3 El promedio del nivel de ferritina sérica fue de 679 µg/L (+/- 553) que se ubica dentro del rango alto.
- 6.1.4 Entre los niveles séricos de ferritina reportados, un 11.4% de los pacientes requieren tratamiento oral con quelantes de hierro por presentar niveles por arriba de 1,000µg/L.
- 6.1.5 Existe una correlación directa entre los niveles altos de ferritina y los valores de hemoglobina y las pruebas de función hepática, el cual es un marcador prematuro de daño hepático en el paciente pediátrico.
- 6.1.6 El Choque Séptico fue la patología que requirió de más transfusiones sanguíneas.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1** Utilizar los niveles de ferritina como un laboratorio de rutina en pacientes pediátricos en estado crítico con más de 3 transfusiones de células empacadas durante su estancia hospitalaria

- 6.2.2** El monitoreo de la ferritina en pacientes pediátricos con sobre carga de hierro 6 meses después del diagnóstico para determinar el inicio oral del tratamiento con quelantes de hierro.

- 6.2.3** El monitoreo de las pruebas de función hepática, renal y metabólica para valorar el estado actual y avance del estado clínico en pacientes que hayan presentado niveles altos de ferritina.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Avalos Rincón, Francisco Javier. Sobrecarga de hierro en pacientes politransfundidos. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Octubre 2008.
2. Cuesta Mirapeix, María Jose; Benlloch Salcedo, Amparo. Valoración de la sobrecarga férrica postransfusional en los pacientes onco-hematológicos. Hospital General Universitario de Valencia. España
3. Drelinchman, Guillermo. Nuevos enfoques en la sobrecarga de hierro transfusional. Buenos Aires, Argentina.
4. Finch CA, Bellotti V, Stray S. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986;145:657-63.
5. Ganz T. Hcpidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;29-35:507.
6. García-Graullera, María; Cordero González, Guadalupe; Sobrecarga de hierro y enfermedad hepática en recién nacidos sometidos a transfusiones de concentrados eritrocitarios. Subdirección de Neonatología, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatalas, Instituto Nacional de Perinatología. Ciudad de México. 2003.
7. Herbert V, Jayatilleke E, Shaw S, Rosman A, Giardina P, Grady R, et al. Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation. *Stem Cells* 1997;
8. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hcpidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93:90-7.
9. Lee MH, Means RT. Extremely elevated serum ferritin levels: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995;98:566-71.
10. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin assay index of iron. *N Engl J Med* 1974;290:1213-6.
11. Lopez Hernandez, Manuel Antonio. Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. *Revista Medicina Interna de México*, Volumen 27, Número 1. Enero-febrero 2011
12. MD. M. Ben Harriz. Iron overload in children receiving prolonged parenteral nutrition. *The Journal of Pediatrics*. August 1993, Pages 238–241

13. Muller de Soyano, Aixa. Sobrecarga de hierro en enfermedades hematológicas y no hematológicas. Artículo presentado en la Academia Nacional de Medicina. Caracas, Venezuela. Octubre 2011.
14. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-761.
15. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011
16. Palencia, Laura; Villalobos-Perozo, Rafael. Hiperferritinemia como factor pronóstico de inmunosupresión en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Humana. *Kasmera*. Julio-diciembre 2011.
17. Russell E Warer. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *Journal of Pediatrics*. September 2004, Pages 346–352.
18. Vives Corrons JL, Altes A. Anemia ferropénica y trastornos del metabolismo del hierro. *Hematología clínica*. 5a ed. Madrid: Elsevier, 2006; p:125-161.
19. Vives Corrons JL, Altes A. Anemia ferropénica y trastornos del metabolismo del hierro. *Hematología clínica*. 5a ed. Madrid: Elsevier, 2006; p:125-161.
20. WHO, UNICEF, UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2011.
21. Robert E. Fleming, M.D., and Prem Ponka, M.D., Ph.D. Iron Overload in Human Disease. Robert E. Fleming, M.D., and Prem Ponka, M.D., Ph.D. *N Engl J Med* 2012; 366:348-359

8. ANEXOS

Universidad San Carlos de Guatemala
 Departamento de Docencia e Investigación
 Hospital Roosevelt del Postgrado de Pediatría



BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

“Determinación de la sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos que hayan ameritado más de tres transfusiones de células empacadas”

NOMBRES Y APELLIDOS			
FECHA DE NACIMIENTO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> día mes año	EDAD: _____	
SEXO	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre <input type="checkbox"/> • Mujer <input type="checkbox"/> 	SERVICIO: _____	
PATOLOGIA			
TRANSFUSIONES DE CELULAS EMPACADAS	No.	UNIDAD	FECHA
	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
PRUEBAS SANGUINEAS	PRUEBA	VALOR	RANGOS PEDIATRICOS
	Hgb. ingreso		de 11 a 13 g/dl
	Hgb. post		de 11 a 13 g/dl
	LDH		150-500 U/l
	AST		10-34 U/l
PRUEBA DE FERRITINA	<ul style="list-style-type: none"> • Si <input checked="" type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> 	Fecha muestra:	
			Código: [_] [_]
RESULTADO FERRITINA	_____ µg/L	En niños: de 11 a 308 µg/L	

Universidad San Carlos de Guatemala
Departamento de Docencia e Investigación
Hospital Roosevelt del Postgrado de Pediatría



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este es un estudio que tiene como propósito el investigar sobre los niveles de ferritina en sus hijos ya que ellos han necesitado más de tres transfusiones de sangre y que a través de este consentimiento informado se autorice a que su hijo participe en este estudio.

El hierro es un elemento muy importante para el adecuado funcionamiento de nuestro cuerpo pero en concentraciones elevadas este podría ser tóxico y provocar complicaciones a largo plazo. Existen formas de identificar si su hijo tiene estos niveles elevados a través de una muestra de sangre en donde se identificará los niveles de ferritina y si esta es elevada, realizar un control 6 meses después.

Este es un estudio que se realizará en pacientes pediátricos del Hospital Roosevelt, que durará desde abril hasta octubre del presente año en el que participarán otros niños que también se les haya transfundido en más de tres ocasiones y en los que sus padres firmen este Consentimiento Informado. No podrán participar los pacientes con enfermedades renales, hematológicas o que estén tomando suplementos con hierro.

Lo que se necesita es una muestra de sangre que se obtendría a través de una punción de una vena periférica o de un catéter central, tomado bajo técnicas estériles y siguiendo las normas de bioseguridad sin que esto represente un daño o perjudique a la salud del participante. Las molestias que se pueden presentar son dolor durante la extracción de sangre o un hematoma (morete).

Esta investigación trata únicamente de identificar a estos pacientes con valores altos de ferritina y darles seguimiento para determinar si esta disminuyó.

La participación de esta investigación es voluntaria y los padres están en la libre disposición de autorizar si su hijo puede participar en este estudio y salirse del mismo en cualquier momento que lo desee. Este estudio no brindará ningún tipo de compensación por participar y al obtener todos los resultados de ferritina, estos datos únicamente serán revisados por el personal médico y del cuerpo regulador (Comité de Ética) sin divulgar su nombre, por lo que se asegura una total confidencialidad a la hora de publicar los datos.

En caso de cualquier duda o complicación, me encuentro en total disposición como Dra. Maryandré Posadas al número de celular 41236210. Les mantendremos informados

siempre que lo deseen, de los resultados de este estudio y quedamos a disposición para cualquier duda o consulta que deseen realizar.

YO: _____
autorizo a que mi hijo _____
proporcione una muestra voluntaria sin que esto represente ningún riesgo para su salud y que servirá únicamente para analizar la cantidad de ferritina que contiene la sangre. Hago constar que el presente documento ha sido leído y entendido por mí en su integridad, de manera libre y espontánea. Se me ha dado la oportunidad hacer preguntas las cuales han sido contestadas satisfactoriamente.

Número de DPI del padre o la madre: _____

Firma del padre o la madre: _____

Nombre completo del padre o la madre: _____

Número de DPI del testigo: _____

Nombre completo del testigo: _____

Firma del testigo: _____

Guatemala, ___ / ___ / 2014.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “**DETERMINACION DE LA SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE HAYAN AMERITADO MÁS DE TRES TRANSFUSIONES DE CELULAS EMPACADAS**” para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala, lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.