

# CAMBIO EN LOS INDICADORES HEMATOLÓGICOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO EN NIÑOS CON INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS FEBRILES. HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO 1999

## **Autor:**

**Dr. Alejandro Tirado Silva**

Fac. de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo  
Médico SERUM P.S. Sitabamaba - Red Santiago de Chuco La Libertad

## **Coautores:**

**Dra. Milagros E. Trujillo Neciosup**

Fac. de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo  
Médico SERUM P.S. Sitabamaba - Red Santiago de Chuco La Libertad

**Dr. Hugo Alpaca Muñoz**

Fac. de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo  
Prof. Principal Sección Bioquímica  
Director Laboratorio Clínico "Hugo Alpaca Muñoz"

**Dr. Oscar Panta Guardado**

Fac. de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo  
Prof. Principal del Dpto. de Pediatría  
Medico Asistente del Hospital Docente de Trujillo

**Dr. José Nombera Lossio.**

Fac. de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo  
Prof. Principal del Dpto. de Pediatría  
Jefe del Dpto. de Pediatría del Hospital Regional - Trujillo

## **SUMMARY**

A prospective, longitudinal study was designed to identify hematological changes in iron metabolism at beginning and after three weeks in 38 children with febrile acute respiratory infection less than 72 hours, in department of Pediatrics at Hospital Regional Docente de Trujillo.

At the entrance and after three weeks the hemoglobin levels, and values of eritrosedimentation rate, Reactive C protein, iron, reticulocytes count, transferrin saturation, iron combination total capacity and serum ferritin was obtained.

The hemoglobin level, reticulocytes count and total capacity of iron combination didn't vary significantly in any stage; the iron and the transferrin saturation diminished, while the ferritin increases, all significantly to the 3 weeks with regard to the entrance. The conclusion is that during a febrile acute respiratory infection the iron metabolism is affected manifested by changes in transferrin saturation, iron and the serum ferritin.

## **INTRODUCCIÓN**

Los niños con infecciones respiratorias agudas febriles (IRAF), presentan cambios hematológicos que requieren en ocasiones estudios adicionales; el hallazgo de anemia plantea el dilema de investigar o no su etiología <sup>(1,2)</sup>.

Se sabe que la interacción entre infección e inflamación genera anemia y cambios en el metabolismo del hierro <sup>(3-5)</sup>. Durante la IRAF, se liberan mediadores químicos que provocan cambios en el metabolismo del hierro; en preparados de bazo y médula ósea de ratones, la Interleuquina-1 (preparado purificado de humanos) antagonizó a la eritropoyetina en su capacidad de estimular la proliferación de las células precursoras de los eritrocitos <sup>(6-8)</sup>.

El mecanismo de la anemia sin que realmente se presente pérdida de hierro, es por secuestro y constituiría un mecanismo de defensa para inmovilizar el hierro, que es vital para los microorganismos <sup>(9-12)</sup>.

## **RESUMEN**

Se estudiaron prospectivamente y longitudinalmente los cambios del metabolismo de hierro al ingreso y a las tres semanas en 38 niños con infección respiratoria aguda febril menor de 72 horas, atendidos en la consulta ambulatoria de Pediatría del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Se midieron al Ingreso y a las 3 semanas los niveles de Hemoglobina, VSG, PCR, recuento de reticulocitos, hierro sérico, saturación de transferrina, capacidad total de combinación de hierro y ferritina sérica.

Se halló que la hemoglobina, recuento reticulocitario y la capacidad total de combinación de hierro no varió significativamente en ninguna etapa; el hierro sérico y la saturación de transferrina disminuyeron, mientras que la ferritina aumenta significativamente a las 3 semanas con respecto al ingreso.

Se concluye que durante una infección respiratoria aguda febril el metabolismo del hierro se ve afectado manifestado por cambios en la saturación de la transferrina, hierro sérico y la ferritina sérica.

Se ha observado que la fiebre por inmunización con DPT disminuye la absorción del hierro y que la fiebre inducida por administración de endotoxina bacteriana incrementa la ferritina sérica y disminuye el hierro sérico; estos cambios perduraron hasta 10 días después de desaparecida la fiebre (13-17). Igualmente el sarampión, parotiditis y varicela originan cambios significativos en todas las constantes hematológicas en la fase febril (18-20).

En inflamaciones agudas bacterianas Abshire y Reeves (21), reportaron hemoglobina disminuida en pacientes con artritis piógena, neumonía, absceso pulmonar, mastoiditis, absceso faríngeo y faringitis estreptocócica. Coincidentemente en infecciones virales leves como resfrió común y otitis media aguda en niños se ha hallado evidencia similar (22,23).

Olivares (24) estudió 13 niños de 6 meses a 10 años con enfermedades febriles agudas comunes (bronquitis obstructiva, bronquitis aguda, faringoamigdalitis, amigdalitis aguda, rinofaringitis, laringobronquitis, etc.), observando en la fase aguda descenso marcado de la hemoglobina, hierro sérico, saturación de transferrina e incremento significativo de la ferritina sérica.

En poblaciones como la nuestra, donde las IRAF son frecuentes, el estudio de las medidas clásicas del metabolismo del hierro subestiman o sobreestiman la prevalencia de deficiencia de hierro. El objetivo de ese estudio es investigar sobre los cambios que se producen en los indicadores hematológicos del metabolismo del hierro en niños con IRAF.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, incluyó 38 niños, de ambos sexos, eutróficos, de 6 meses a 9 años con IRAF atendidos ambulatoriamente en emergencia y consulta externa del Dpto. Pediatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre junio y diciembre de 1999. Se excluyeron aquellos con neoplasias, enfermedades crónicas, antecedentes de parasitosis o que recibieron suplementos de hierro 6 meses previos. Igualmente se retiraron durante el estudio los que presentaron infecciones recientes o no se recuperaron de ella antes tomar la segunda muestra de sangre.

Se realizó al ingreso anamnesis y examen físico registrados en un protocolo; luego previo consentimiento firmado de sus padres se tomó una muestra de sangre venosa (7ml.) obtenida por punción de vena

periférica en la flexura del codo; en un frasco con anticoagulante se depositó 1 ml. de sangre para dosar hemoglobina y en un tubo de 13 x 100 sin anticoagulante se depositó el resto de la sangre para otras pruebas.

Se realizaron visitas domiciliarias para informar los resultados a los padres, y determinar que no haya tenido una evolución diferente a las 72 horas con respecto a la clínica de IRAF o que haya tenido un nuevo episodio de IRAF en las tres semanas que duró el período de observación.

La segunda muestra fue tomada 3 a 4 semanas después del inicio de la IRAF, los resultados también fueron informados a los padres.

En cada etapa se dosó hemoglobina (Hb), proteína C reactiva (PCR), recuento de reticulocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), hierro sérico, capacidad total de combinación de hierro (TIBC), saturación de transferrina y ferritina sérica. El procesamiento de la muestra se realizó por procedimientos estándares (25-29). Se usaron las siguientes definiciones y valores normales para las pruebas:

1. Infección Respiratoria Aguda Febril (IRAF): infección del aparato respiratorio superior o inferior de etiología probable viral y/o bacteriana, con evolución hasta de 72 horas, que dentro de sus manifestaciones clínicas presente fiebre y que tenga incremento de la VSG y PCR de acuerdo a edad y sexo.
2. Indicadores Hematológicos del Metabolismo del Hierro: hemoglobina, hierro sérico, ferritina sérica, capacidad total de combinación de hierro y saturación de transferrina.
3. Anemia: Hb. (g/dl) del límite inferior (2 DE) del valor promedio normal para sexo y edad, 11 (0.5 a 4 años) y 11.5 (5-8 años)<sup>(25)</sup>.
4. Recuento de Reticulocitos: Valor normal 1%<sup>(25)</sup>.
5. Capacidad total de combinación de hierro (TIBC), hierro y saturación de transferrina (valores críticos)<sup>(25)</sup>.

	Hierro (ug/dL)	TIBC (ug/dL)	Satur. Transf. (%)
Lactante	20	450	9
Preescolar	20	380	8
Escolar	35	400	11

6. Ferritina plasmática mediana de 26 ug/L siendo el 95% de confiabilidad entre 9 y 95 ug/L<sup>(25)</sup>.

Los datos cuantitativos se expresaron en promedios con DE, y en proporciones para variables cualitativas. Se usó la Prueba Z para diferencia de promedio (datos cuantitativos) y diferencia de proporciones (datos cualitativos). El intervalo de confianza fue de 95% y el nivel de Significancia < 0.5. El presente trabajo tuvo en consideración los criterios de la declaración de "Helsinki" obteniéndose el consentimiento de los padres en forma escrita.

## RESULTADOS

De 38 pacientes, 29 (76.4%) fueron varones, 19 (50%) tuvieron edades entre 2 años y 5 años 11 meses y 13 (34.2%) fueron < 2 años. La PCR fue positiva en 33 casos (86.84%) al inicio del estudio y en 35 (92.11%) fue negativa a las 3 semanas. Los indicadores hematológicos con cambio significativo a las 3 semanas fueron la ferritina sérica ( $p < 0.01$ ), hierro sérico ( $p < 0.05$ ) y saturación de transferrina ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 1. Valores de indicadores hematológicos al inicio y 3 semanas después de la infección respiratoria aguda febril.**

Indicadores	Ingreso x de	3 semanas x de	X (DE) (de diferencias)	P
Hemoglobina (G/DL)	11.58 ± 1.08	11.50 ± 0.95	- 0.79 ± 0.735	NS
VSG (MM/H)	34.82 ± 13.38	21.92 ± 8.91	- 12.1 ± 14.43	<0.01
Recuento Reticulocitos (%)	0.52 ± 0.45	0.44 ± 0.24	- 0.07 ± 0.478	NS
Ferritina sérica (UG/DL)	56.68 ± 39.57	26.92 ± 23.56	- 29.8 ± 35.36	<0.01
Hierro sérico (UG/DL)	76.05 ± 22.58	84.97 ± 24.84	8.91 ± 29.84	<0.05
TIBC (UG/DL)	332.7 ± 49.74	321.29 ± 39.67	- 11.4 ± 56.48	NS
% Saturación Transferrina	23.24 ± 6.72	26.28 ± 6.73	2.779 ± 7.89	<0.05

## DISCUSIÓN

La relación entre déficit de hierro e infección evidencia antecedentes divergentes. Así Murria<sup>(30)</sup>, MacFarlane<sup>(31)</sup>, Weinberg<sup>(32)</sup> y Stokman III<sup>(33)</sup> opinan que la deficiencia leve favorece la respuesta inmune; en cambio Lovric<sup>(34)</sup> opina que cualquier déficit es deletéreo para la inmunidad.

En la infección habría depresión tóxica de la eritropoyesis y menor supervivencia hemática que contribuirían a una anemia transitoria<sup>(36)</sup>; Schooley<sup>(8)</sup> demostró que la interleuquina-1 antagonizó a la eritropoyetina en su capacidad de estimular la proliferación de las células precursoras de los eritrocitos.

Las infecciones que duran menos de un mes usualmente no originan cambios significativos en la hemoglobina<sup>(37)</sup>, tal como lo demostramos al hallar niveles de Hb sin cambios significativos al ingreso y a las 3 semanas; esto es explicado por el cambio gradual del metabolismo del hierro conforme la infección se pro-

longa siendo la Hb la última en afectarse.

Cano<sup>(9)</sup> y Jurado<sup>(10)</sup> plantean que la anemia (sin pérdida de hierro) en la infección es un mecanismo de defensa por secuestro de este, el cual se retira parcial y transitoriamente por medio del sistema fagocítico mononuclear en forma de un compuesto llamado la apolactoferrina, con el fin de evitar que los microorganismos puedan obtenerlo, cuando cede el proceso infeccioso el sistema fagocítico mononuclear devuelve el hierro a la circulación. Hershko<sup>(38)</sup>, halló cantidades significativas de hierro en el sistema retículo endotelial de la mucosa intestinal y en los hepatocitos de ratones con inflamación, así como disminución significativa de la absorción intestinal de hierro.

Durante la inflamación existen proteínas ligadoras de hierro como la ovoalbúmina, transferrina, ferritina y lactoferrina cuya síntesis se incrementa por influencia de citoquinas como IL-1 y FNT<sup>(6,7)</sup>, reduciendo el hierro disponible. Estos hallazgos explicarían los signifi-

cativos incrementos de la ferritina y decrementos del hierro sérico en nuestro trabajo; lo que nos evidenciaría que el hierro sérico se ha unido a las proteínas plasmáticas anteriormente mencionadas aumentando los niveles de ferritina plasmática y disminuyendo su fracción libre como hierro sérico. La elevación de la ferritina plasmática durante la infección concuerda con Hulthén<sup>(39)</sup> quien encontró cambios marcados de esta en adolescentes con IRAF al ingreso y a las tres semanas, comparándolo con otra población de adolescentes saludables no infectados, estos cambios se iniciarían a las 12 horas<sup>(40)</sup> y se prolongarían hasta 10 días luego de que cede la fiebre<sup>(14)</sup>.

Otros<sup>(4, 9-13, 38)</sup> han propuesto que los cambios también se deberían a bloqueo en la liberación de hierro por el RES o a disminución en su absorción; esto último explicaría la reducción significativa de la saturación de transferrina encontrada durante la IRAF; este parámetro al reflejar el aporte del hierro, evidenciaría absorción intestinal reducida, que se relaciona con los mecanismos de retroalimentación que se desactivan al tener los depósitos de hierro aumentados disminuyendo la absorción intestinal del hierro.

En Chile, Olivares<sup>(41)</sup>, sugiere que el porcentaje de saturación de transferrina que representa a los receptores de la transferrina es un indicador confiable para medir el estado de hierro durante infecciones agudas al compararlas con otros indicadores como la hemoglobina, volumen corpuscular medio y capacidad total de fijación de hierro, ya que en estos parámetros no se encontró diferencias significativas al compararlos durante una infección viral provocada en niños de un año de edad al recibir vacunas para sarampión, rubéola y parotiditis y a los 30 días. Estos hallazgos respaldan nuestros resultados. Estas modificaciones de las medidas de laboratorio del estado de hierro son más sobresalientes en sujetos con incremento de la proteína C reactiva y fiebre sobre 38° C<sup>(35)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benguigui Y. Magnitud del problema de las infecciones respiratorias agudas en América Latina. En: Meneghello J, Fanta E, Paris E, Puga T, Pediatría Meneghello. 5ª ed. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. Tomo 1. 1997: 1235-1247.
2. Dorantes S, Taboada C, Anemia. En: Salas AM. Síndromes Pediátricos. Fisiología, clínica y terapéutica. 4ª ed. Ed. Interamericana McGraw-Hill. México. 1992: 149.
3. Walter T, Olivares M, Pizarro F, Muñoz C. Iron, anemia and infection. *Nutri Rev* 1997; 55:111-124.
4. Yip R and Dallman PR. Hierro. En: Conocimientos actuales sobre nutrición. Cap 28. 7ª ed. Publicación científica de la Organización Panamericana de la Salud. Washington DC. 1997: 294-308.
5. Vega L. Deficiencia de hierro en la infancia: Aspectos metabólicos y patogénicos. Parte I. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1989; 46: 633-638.
6. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response. En: Mackowiak PA. Fever basic mechanisms and management. 2a ed. Ed Lippincott-Raven. Philadelphia. 1997. Capítulo 10: 165-176.
7. Kluger MJ, Rohenburg BA. Fever and reduced iron: Their interaction as a host defense response to bacterial infection. *Science*. 1979; 203(6): 374-376.
8. Schooley C, Kullgren B, Allison C. Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anaemias. *Br J Haematol*. 1987; 67: 11-17.
9. Cano J. Enfoque general de las anemias. En: Fundamentos de Pediatría: Hematología, neoplasias, nefrología, oftalmología y genética. Tomo IV. 1ª ed. Corporación para investigaciones Biológicas. Medellín, 1994: 1638.
10. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clinical Infectious Diseases*. 1997; 25: 888-895.
11. Alvarez G, Gilsanz F, Anemia ferropénica. *Medicine*, 1996; 7: 1172-1177.
12. Cano R, Anemia por deficiencia de hierro. En: Ruiz G. Fundamentos de Hematología. 1ª ed. Ed. Médica Panamericana. México. 1994: 44.
13. Beresford CH, Neale RJ, Brooks OG. Iron absorption and pyrexia. *Lancet*. 1971; 1:568-572.
14. Elin RJ, Wolff SM, Finch C. Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentrations in man. *Blood*. 1977; 49:147-153.
15. Barrett-Connor E. Anemia and infection. *Am J Med*. 1972;52:242-253.
16. Stockman JA III, EzeKowitz RB. Hematologic Manifestations of systemic diseases. En: Nathan D, Orkis S. Hematology of infancy and Childhood. 5ª ed. Ed WB Saunders Company. Philadelphia. Vol II. Capítulo 54:1841-1893.
17. Buchenen GR and Odio C. Anemia in children with acute bacterial infection. *Clinical Research*. 1983; 31(5):901A.
18. Olivares M, Walter T, Llaguno S y col. Modificaciones del hemograma y de los parámetros de laboratorio indicadores del metabolismo de hierro en infecciones virales leves. *Sangre*. 1993;38:211-216.
19. Olivares M, Walter T, Osorio M and col. Anemia of a mild viral infection: The measles vaccine as a model. *Pediatrics*. 1989;84:851-855.
20. Cemeroglu AP, Ozsoylu S. Haematologic consequences of viral infections including serum iron status. *Eur J Pediatr*. 1994; 153: 171-173.
21. Abshire TC, Reeves JD. Anemia of acute inflammation in children. *J Pediatr*. 1983;103:868-871.

22. Reeves JD, Kiley VA, Dallman PR. Iron deficiency in infants: The influence of mild antecedent infection. *J Pediatr.* 1984; 105:874-879.
23. Jansson LT, Kling S, Dallman PR. Anemia in children with acute infections seen in a primary care pediatric outpatient clinic. *Pediatr Infect Dis.* 1986; 5:424-427.
24. Olivares M, Walker T y Llaguno S. Anemia en infecciones agudas febriles leves. *Rev Chil Pediatr.* 1995; 66:19-23.
25. Meneghello J, Fanta E, Paris E, Puga T. *Pediatría Meneghello.* 5ª ed. Ed. Médica Panamericana. Tomo 2. Buenos Aires. 1997:Cap 282-283.
26. Guerci A. *Laboratorio: Métodos de análisis clínicos y su interpretación.* 4ª ed. Ed. "El Ateneo". Buenos Aires. 1988:138-475.
27. Angel G, Angel M. *Interpretación clínica del laboratorio.* 5ª ed. Ed. Médica Panamericana. Bogotá. 1996:491-493.
28. Bauer J. *Clinical laboratory methods.* 9ª ed. Ed. Mosby. St Louis. 1982:513-514.
29. Boehringer Mannheim Immunodiagnosics. *Enzymun-Test ferritina.* Alemania, Setiembre 1995.
30. Murray MJ, Murray NJ, Murray AB, and Murray CJ. Refeeding-malaria and hyperferraemia. *Lacet.* 1975; 1:653-654.
31. McFarlane H, Reddy S, Adcock KJ, Adeshina H, Coocke AR, and Akene, J. Immunity transferrin, and survival in Kwashiorkor. *Br Med J.* 1970;4:268-270.
32. Weinberg ED. Iron and susceptibility to infection disease. *Science.* 1974;184:952-956
33. Stockman JA III infections and iron. *Am J Dis Child.* 1981;135:18-20.
34. Lovric VA. Normal haematological values in children aged 6 to 36 months and socio - medical implications. *Med J Aust.* 1970; 2:366-377.
35. Skikne BS, Flower CH and Cook JD. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood.* 1990;75(9):1870-1876.
36. Miller DR. *Hematología pediátrica.* 2ª ed. Ed Salvat S.A. Barcelona. 1975: Capítulo 17.
37. Abshire TC. Anemia de la inflamación. Causa frecuente de anemia en niños. *Pediatr Clin N Amer* 1996;43(3):623-637.
38. Hershko C. Cook JD and Finch CA. The effect of inflammation on iron exchange in the rat. *Br J Haematol.* 1974;28:67-75.
39. Hulthén L, Lindstedt G, Lundberg PA and Hallberg L. Effect of A mild infection on serum ferritin concentration clinical and epidemiological implications. *Eu J Clin Nutr.* 1998; 52:376-379.
40. Konijn AM, Hershko C. Ferritin sintesis in inflammation. *Br J Haematol.* 1977;37:7-16.
41. Olivares M, Walter T, Cook JD and Llaguno S. Effect of acute infection on measurement of iron status: Usefulness of the serum transferrin receptor. *International Journal of pediatric Hematology/Oncology.* 1995;2:31-33.