

¿Por qué Debemos Tratar la Deficiencia de Hierro en el Síndrome de Disturbios Respiratorios del Sueño?

Ryan Kerstein, Paul Stimpson y Helen Caulfield

Introducción

La adenotonsilectomía indicada para el tratamiento de los disturbios respiratorios del sueño (DRS) es una de las cirugías que más se realizan en el grupo pediátrico. En el Reino Unido se realizan alrededor de 30.000 adenotonsilectomías cada año con un índice de complicación de 5.7 % incluyendo hemorragias severas con riesgo de muerte¹. Sin embargo, aún no se conoce completamente ni la etiología ni cómo se desarrolla la hipertrofia adenotonsilar. Los modelos propuestos para la patogénesis incluyen la alergia, enfermedades linfoproliferativas, apoptosis y biofilms²⁻⁴, sin embargo, ninguna de estas teorías es concluyente.

Varios estudios en sub-poblaciones de adultos con DRS han demostrado que el uso de suplementos de hierro puede reducir la incidencia y los efectos de la DRS. Zilberman y cols notaron una relación entre la deficiencia de hierro y la DRS en pacientes con falla cardíaca crónica⁵. A los participantes se les aplicó hierro intravenoso y eritropoyetina y en un periodo de tres meses la media de la hemoglobina aumentó de 10.4 g/dl a 12.3 g/dl. Asociado con este aumento se observó una reducción significativa en casi todos los parámetros del DRS. Específicamente hubo una reducción en los episodios de DRS como también una mejoría en la severidad de la hipoxia nocturna. Además, un estudio preliminar por Benz y cols en 10 adultos sometidos a hemodiálisis demostró una mejoría en la somnolencia diurna y en los movimientos de los miembros inferiores con mejoría de la anemia y la concentración de hierro⁶. Por lo tanto, es necesario presentar las evidencias de la asociación entre la deficiencia de hierro, la hipertrofia de adenoides y amígdalas y las alteraciones respiratorias del sueño.

Deficiencia de hierro en la población del norte de Londres con DRS

Los autores realizaron un estudio del status del hierro en 94 niños a quienes se les realizó adenotonsilectomía por DRS en el Royal Free Hospital de Londres, entre Enero de 2007 a Enero de 2008. Los estudios preoperatorios que se presentan en la **Tabla 1** se utilizaron para evaluar el status del hierro sérico en tres grupos de edad; Grupo A de 0-2 años; Grupo B de 3 a 6 años; y Grupo C mayores de 6 años.

Tabla 1. Exámenes pre-operatorios de rutina

Hemoglobina (Hb)	Capacidad de unión del hierro a la Ferritina (TIBC)
Volumen corpuscular medio (VCM)	Concentración sérica de hierro (SI)
Hemoglobina corpuscular média (HCM)	Saturación de hierro
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	

Los resultados demostraron que los niños que eran sometidos a adenotonsilectomía por disturbios respiratorios asociados al sueño tenían una mayor incidencia de reservas bajas de hierro cuando se comparaban a la población pediátrica normal. Esta diferencia es más pronunciada en los grupos con menor edad pero algunos niños mayores también muestran una mayor depleción de hierro que lo esperado. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que aproximadamente 2.5% de la población pediátrica normal tendrá evidencia de anemia por deficiencia de hierro (Hb <11g/dL) y, que si el porcentaje es mayor del 5% dentro de una población, se debe considerar como anormal ⁷. En este estudio hay una mayor proporción de niños con anemia tal como lo define la OMS. Este porcentaje es más pronunciado en los grupos mas jóvenes (25% en el grupo A vs 18% y 9% en los grupos B y C respectivamente).

Los marcadores para el status del hierro (**Tabla 2** y **Graficos 1-4**) muestran el nivel de hemoglobina para cada grupo de pacientes.

Tabla 2. Marcadores de la Deficiencia de Hierro y Anemia por Deficiencia de Hierro (Hi)

	Hb	MCV	MCH	MCHC	Hi Concentración	Capacidad total Ligación al Hi	Hi	Ferritina
Cambio en la deficiencia de Hierro (Hi)	↔	↓	↓	↔	↓	↑	↓	↓
Cambio en la Anemia por Deficiencia de Hierro (Hi)	↓	↓	↓	↔	↓	↑	↓	↓

Graficos 1-4. Resultados de laboratorios pre-operatorios.

Grafico 1. Comparación del rango de concentración de la hemoglobina entre los grupos y el rango normal

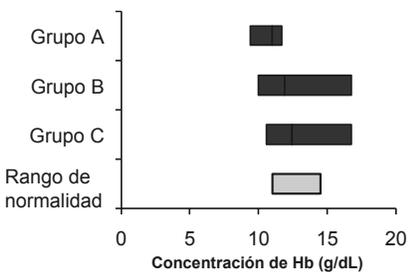


Grafico 2. Una comparación del volumen corpuscular medio entre los grupos y el rango normal.

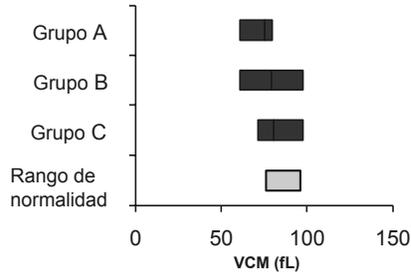
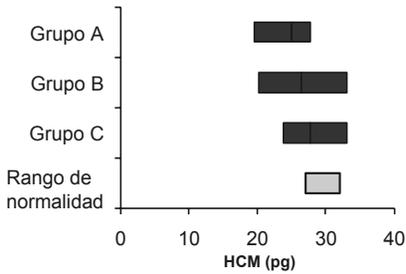
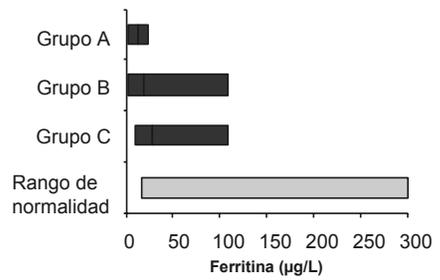


Grafico 3. Comparación de la concentración de hemoglobina entre los grupos y el rango normal**Grafico 4.** Comparación de los rangos de ferritina y las medias entre los grupos y el rango normal.

Deficiencia de Hierro

De acuerdo con la OMS, la deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más frecuente mundialmente ⁸. En la población normal esto se atribuye a una deficiente ingestión y a un aumento de los requerimientos durante los periodos de crecimiento y desarrollo del niño. Los requerimientos de hierro en la infancia son mayores que en cualquier otra época de la vida. La ingesta inadecuada también puede atribuirse a las dietas ricas en comida chatarra y al uso de fórmulas lácteas no fortificadas en los niños.

El hierro y el desarrollo neurológico

Contar con depósitos adecuados de hierro es muy importante en el desarrollo del cerebro debido a la dependencia de las enzimas que contienen hierro las cuales son necesarias para la mielinización, la sinapsis y la neurotransmisión ⁹. La deficiencia de hierro durante el desarrollo temprano del cerebro puede observarse en la vida adulta aun cuando la deficiencia haya sido corregida. Dallman y cols investigaron los depósitos de hierro en el cerebro de ratas adultas que se sabía habían tenido depósitos bajos inicialmente. Encontraron que los cerebros adultos también demostraban depósitos bajos aunque se hubieran corregido estos parámetros posiblemente debido a que la barrera cerebral disminuía la permeabilidad al hierro con el pasar del tiempo ¹⁰. Adicionalmente, Algarin y cols demostraron efectos adversos en el cortex auditivo y visual de los adultos relacionados con la deficiencia de hierro ¹¹. Otros estudios han investigado los efectos adversos de la deficiencia de hierro en el comportamiento de los niños y su habilidad de aprendizaje pero no han sido concluyentes debido a la presencia de co- factores como la condición socioeconómica baja en el status del hierro y en el comportamiento ¹².

Hierro e inmunidad

Actualmente, hay mucha evidencia de que la deficiencia de hierro puede aumentar la susceptibilidad del niño a las infecciones. Esto puede deberse a la disminución de la función de los neutrófilos y macrófagos y a la reducción en la producción de citoquinas pro inflamatorias que aumentarían el riesgo de infecciones extracelulares ¹³⁻¹⁴. El hierro juega una función vital en la generación de células inmunes en la médula ósea y en la proliferación de esas células en respuesta a un estímulo antigénico debido a su utilización en la producción de DNA. Los estudios en laboratorio han demostrado una relación directa entre la disminución de las células T en la sangre periférica y la deficiencia de hierro. Clínicamente la deficiencia de

hierro se ha demostrado que afecta la función de órganos linfoides primarios¹⁵. Sugerimos que la alteración de la inmunidad debido a la deficiencia de hierro puede llevar a una inflamación rinosinusal crónica en los niños afectados dando como resultado una hipertrofia adenotonsilar, obstrucción nasal y empeoramiento de los DRS. A su vez, la deficiencia de hierro puede ser resultado de una infección rinosinusal crónica.

DRS

Los disturbios respiratorios asociados al sueño (DRS) comprenden un espectro de manifestaciones clínicas que van desde el ronquido simple a la apnea obstructiva severa. En el Reino Unido 3% de la población pediátrica sufre de DRS. Las causas de DRS se pueden clasificar en tres grupos (**Tabla 3**).

Tabla 3. Causas de Disturbios Respiratorios asociados al Sueño en Niños¹⁶

Tipo	de alteración respiratoria asociada al sueño
1	Hipertrofia adenoidea sin obesidad
2	Obesidad y leve hipertrofia de adenoides
3	Niños con alteraciones craneofaciales y neuromusculares

La mayoría de los niños que van al Otorrinolaringólogo por DRS tienen el tipo 1 y se tratan con la adenotonsilectomía con los riesgos antes mencionados. La importancia de tratar a este grupo de pacientes está bien descrita en la literatura y se basa en la asociación clínica con la DRS. La DRS se ha asociado con dificultad para el crecimiento y daño neurológico¹⁷, así como secuelas de hiperactividad, hipersomnolencia, depresión y ansiedad.¹⁸

Conclusión

Esta es aún una nueva área de investigación, sin embargo, ya presenta nuevas áreas de estudio. Aún no está claro si hay una relación directa entre la DRS y la deficiencia de hierro o si hay una asociación, cual es la causa y cual es el efecto. Las consecuencias de la deficiencia de hierro en el grupo de edad menor no debe ser obviada. Berger y cols demostraron que el uso de suplementos de hierro vía oral diariamente por tres meses tuvo un efecto positivo significativo en el status del hierro y en algunos factores inmunes.

Si la deficiencia de hierro contribuye a la hipertrofia adenotonsilar, el corregir esta deficiencia puede reducir el número de niños pequeños que requieren cirugía.

Si el déficit es el resultado de infecciones crónicas de las vías aéreas superiores o la asociación no es directa entonces el uso de suplementos de hierro puede prevenir los otros efectos de la insuficiencia.

En conclusión se estima que el suplemento del hierro en niños con DRS puede ser beneficioso.

Referencias bibliográficas

1. National Prospective Tonsillectomy Audit: final report. Available at: https://www.tonsil-audit.org/documents/ta_finalreport.pdf

2. Gerber VK., The importance of allergy in hypertrophy of the nasopharyngeal tonsil, *Vestn. Otorinolaringol.* 1966 28: 52–56.
3. López-González MA, Díaz P, Delgado F, Lucas M. Lack of lymphoid cell apoptosis in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy as compared to recurrent tonsillitis. *Eur J Pediatr* 1999;158(6): 469-73.
4. Macassey E, Dawes P. Biofilms and their role in otorhinolaryngological disease. *J Laryngol Otol* 2008;11: 1-6.
5. Zilberman M, Silverberg DS, Bits I, Steinbruch S, Wexler D, Sheps D, et al. Improvement of anemia with erythropoietin and intravenous iron reduces sleep-related breathing disorders and improves daytime sleepiness in anemic patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2007;154(5): 870-6.
6. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO Study), *Am J Kidney Dis* 1999;34: 1089–1095
7. WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control 2001; WHO/NHD/01.3
8. Moy RJ. Prevalence, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: a child public health perspective. *Clin Lab Haematol* 2006;28(5): 291-8.
9. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13(3): 158-65.
10. Dallman PR, Siimes MA, Manies EC. Brain iron: persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat. *Br J Haematol* 1975;31(2): 209-15.
11. Algarín C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res* 2003;53(2): 217-23.
12. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131(2S-2): 649S-668S.
13. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51(4): 301-23.
14. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001;131: 616S-635S.
15. Muñoz C, Rios E, Olivos J, Brunser O, Olivares M. Iron, copper and immunocompetence. *Br J Nutr* 2007; 98(S1):S24-S28
16. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2): 263-73.
17. Brouillette RT, Fernbach SK, and Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr* 1982;100(1): 31-40.
18. Mitchell RB, Kelly J. Behavioral changes in children with mild sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy *Laryngoscope* 2007; 117(9): 1685-8