

Hierro libre, transferrina y ferritina séricas en desnutrición aguda grave

C.M.^a Velásquez Rodríguez^a, B. Parra Sosa^a, G. Morales Mira^b, G. Agudelo Ochoa^a, O. Cardona Henao^a, C. Bernal Parra^c, L. Burgos Herrera^c y M. Betancur Acosta^a

^aEscuela de Nutrición y Dietética. Universidad de Antioquía. Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana. ^bFacultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Antioquía. Grupo Interdisciplinario de Estudios Moleculares. ^cFacultad de Medicina. Universidad de Antioquía. Colombia.

Introducción

El hierro libre en suero se ha asociado con el desarrollo del edema en la desnutrición aguda grave tipo kwashiorkor.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, de corte, tipo *cross-sectional*, comparó 24 niños con desnutrición edematosa, 22 con marasmo y 20 sin desnutrición. Se determinó en suero: hierro libre, transferrina, índice de saturación y capacidad de fijación de hierro, ferritina, proteínas totales, albúmina, hierro total y proteína C reactiva (PCR).

Resultados

Se halló diferencia significativa entre los niños desnutridos que tuvieron hierro libre en suero y el grupo control en el cual no se detectó, sin embargo no hubo diferencia significativa en la concentración sérica de hierro libre entre marasmáticos y edematosos. La transferrina correlacionó negativamente con el hierro libre ($r = -0,519$; $p = 0,000$). Las proteínas totales, albúmina y transferrina fueron significativamente más bajas en los niños con edema que con marasmo. Una baja concentración de transferrina y un alto índice de saturación, podrían estimar la probabilidad del edema en un 67,5% ($p = 0,001$).

Conclusiones

La desnutrición aguda grave se asoció con la presencia de hierro libre en suero tanto en los niños con marasmo como con edema. El hierro libre no explica la presencia de edema, pero la concomitancia de una baja concentración

de transferrina y un alto índice de saturación podrían contribuir a su etiología, lo mismo que la hipoalbuminemia grave.

Palabras clave:

Kwashiorkor. Marasmo. Desnutrición aguda grave. Edema. Hierro libre.

“FREE” IRON, TRANSFERRIN AND FERRITIN LEVELS IN SERUM AND THEIR RELATION WITH SEVERE MALNUTRITION

Introduction

“Free” serum iron has been associated with the development of edema in Kwashiorkor-type severe acute malnutrition.

Material and methods

A descriptive, cross sectional study was performed. Twenty-four children with edematous malnutrition, 22 with marasmus and 20 without malnutrition were compared. “Free” iron, transferrin, saturation index and attachment capacity of iron, ferritin, total protein, albumin, total iron, and C-reactive protein (CRP) were determined in serum.

Results

A significant difference was found between malnourished children with “free” serum iron and the control group in which “free” iron was not found. However, no

Financiación: Comité de Investigaciones de la Universidad de Antioquía (oficio 8700-6295 del 24-07-2002).

Correspondencia: Dra. C.M.^a Velásquez Rodríguez.
Carrera 75, 65-87, bloque 44, oficina 108. Medellín. Colombia.
Correo electrónico: claver@pijaos.udea.edu.co
cmvr@epm.net.co

Recibido en diciembre de 2005.
Aceptado para su publicación en julio de 2006.

significant differences were found in “free” serum iron levels between marasmatic and edematous children. Transferrin was negatively correlated with “free” iron ($r = -0.519$; $p = 0.000$). Total proteins, albumin and transferrin were all significantly lower in children with edema than in those with marasmus. A low transferrin level and a high saturation index could be used to estimate the probability of edema in 67.5% of cases ($p = 0.001$).

Conclusions

Severe acute malnutrition was associated with the presence of “free” serum iron both in children with marasmus and in those with edema. “Free” iron does not explain the presence of edema but, as with severe hypoalbuminemia, the concurrence of a low transferrin level and a high saturation index may contribute to the etiology of edema.

Key words:

Kwashiorkor. Marasmus. Severe acute malnutrition. Edema. “Free” iron.

INTRODUCCIÓN

Se desconoce por qué unos niños desarrollan marasmo y otros kwashiorkor como expresión extrema de la desnutrición. Según la teoría clásica el kwashiorkor se debe a una deficiencia de proteínas¹ con hipoalbuminemia que disminuye la presión oncótica y propicia la salida del líquido intravascular al espacio extracelular y el marasmo principalmente a una deficiencia de energía; sin embargo, Gopalan² encontró que el consumo de proteína no difiere entre los niños con marasmo y kwashiorkor y otros investigadores que la hipoalbuminemia no explica en todos los casos la aparición del edema^{3,4}.

En 1987 Golden y Ramdath⁵ proponen a los radicales libres como uno de los agentes que conduce hacia el kwashiorkor y, desde entonces, son varias las evidencias que han permitido implicar al estrés oxidativo como factor etiológico⁶⁻¹³.

El estrés oxidativo induce acumulación de líquido intracelular en un niño desnutrido porque al disminuir el glutatión reducido aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática, lo que propicia el ingreso de sodio y agua al espacio intracelular y salida de potasio al extracelular¹⁴.

De otra parte, estudios han comunicado un aumento del riesgo de estrés oxidativo en niños con desnutrición edematosa por tener mayores concentraciones de hierro libre en plasma y depósitos aumentados de este metal en hígado y médula ósea^{7,15,16}. El hierro libre es un término utilizado para designar la fracción del metal que se asocia débilmente a compuestos de bajo peso molecular como citrato, fosfato y nucleótidos conservando su capacidad para participar en reacciones de óxido-reducción^{17,18}.

El hierro libre en los sistemas biológicos genera especies reactivas por autooxidación con el oxígeno molecular y participa en reacciones como las de Fenton y Haber Weiss¹⁹ que inducen la formación del radical hidroxilo (OH[•]), especie muy reactiva que inicia peroxidación lipí-

dica, con daño de la estructura y compromiso de la función y permeabilidad de las membranas celulares que aumenta el ingreso de líquidos al espacio intracelular¹⁸.

La presencia de hierro libre en niños con desnutrición edematosa se ha asociado con bajas concentraciones de transferrina. La disminución de esta proteína puede deberse al escaso consumo de nutrientes o a la presencia de infección, esta respuesta se acompaña de un aumento en su saturación²⁰ en un intento del organismo para evitar que quede hierro libre en el plasma²¹.

La infección también predispone a una mayor concentración de hierro libre en los niños desnutridos, porque la explosión de especies reactivas que generan las células activadas del sistema de defensa, puede ocasionar la salida de hierro desde la ferritina, además las moléculas de secreción de algunos microorganismos tales como las siderofilinas y los sideróforos, pueden liberar el hierro de las proteínas de transporte y ocasionar su salida al suero¹⁷.

El presente estudio evaluó las diferencias en las concentraciones séricas de hierro libre, transferrina y ferritina entre un grupo de niños con marasmo, otro con desnutrición edematosa, y un grupo control.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Descriptivo de corte, tipo *cross-sectional*.

Tamaño de la muestra

Programa “Primer”. Criterios: tres grupos a comparar, error alfa de 0,05, poder de la muestra de 0,80, diferencia esperada entre grupos en la concentración sérica de hierro libre de 6,75 μM y la desviación estándar (DE) de 6,7 μM .¹⁶ Número mínimo de 20 niños por grupo, finalmente se compararon 22 niños con marasmo, 24 con desnutrición edematosa y 20 niños control.

Criterios de inclusión

Niños o niñas menores de 5 años con desnutrición aguda grave acompañada o no de signos de infección, con o sin anemia.

Características de los grupos

Marasmo: niños con relación peso para la talla (P/T) inferior a -3 DE y sin edema. Desnutrición edematosa: niños con edema al menos maleolar bilateral, independiente de la relación P/T. Control: niños asistentes al programa de Promoción y Prevención del Hospital Francisco Valderrama sin signos de enfermedad al examen médico realizado según el protocolo diagnóstico que utiliza la estrategia AIEPI (Atención Integrada de Enfermedades Prevalentes de la Infancia) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²², sin desnutrición (peso para la talla entre -1 DE y $+1$ DE), con concentraciones de proteína C reactiva (PCR) por debajo del punto de corte que indica res-

puesta inflamatoria de fase aguda (8 mg/l) y que no recibieran ningún suplemento de vitaminas ni minerales.

Criterios de exclusión

Edema secundario a enfermedad renal, cardíaca, endocrina o hepática; necesidad de transfusión por anemia grave (hemoglobina < 4 g/dl o entre 4 y 6 g/dl y disfunción respiratoria); deshidratación y malaria.

Medidas antropométricas

El peso se tomó diariamente sin ropa, en balanza mecánica Health o Meter®, sensibilidad 10 g. La estatura se midió en decúbito supino en infantómetro de madera, sensibilidad 1 mm. Siempre se utilizó el mismo equipo y personal estandarizado.

Diagnóstico de enfermedades asociadas

La anemia se diagnosticó por hemoglobina, la malaria por gota gruesa, los signos de complicación de la desnutrición como hipoglucemia (dextrometer), hipotermia (temperatura axilar), diarrea, deshidratación e insuficiencia cardíaca, de acuerdo con lo propuesto por la estrategia AIEPI de la OMS²². Las variables indicativas de infección fueron la concentración sérica de PCR y los signos de infección como temperatura axilar mayor de 38 °C, anormalidad en la placa de rayos X consistente con infección, el Gram de la gota de orina positiva para bacterias y otros signos detectados por el médico al examen físico.

Pruebas bioquímicas

A cada sujeto se le extrajeron 5 ml de sangre venosa con agujas de acero inoxidable en tubos de poliestireno con tapa rosca y sin anticoagulantes, se descartaron muestras hemolizadas o lipémicas.

El suero se recolectó en crioviales de poliestireno; dos de ellos, se almacenaron a -20 °C para medir las proteínas, el tercero se almacenó a -70 °C para medir el hierro libre.

Proteínas

La hemoglobina se determinó por el método de ciano-metahemoglobina²³, la ferritina por inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA)²⁴, la PCR por colorimetría,²⁵ la transferrina por turbidimetría²⁶ y el hierro sérico total por colorimetría²⁷.

Hierro libre

Se ha medido tradicionalmente con la técnica de la bleomicina²⁸, sin embargo, es un método indirecto en el que pueden intervenir otros minerales como el cobre, costoso y complejo²⁹. En el presente estudio se utilizó electroforesis capilar de alta resolución (HPCE) que cuantifica directamente el hierro libre, utiliza mínima cantidad de suero (10 µl), es más rápida, precisa y sensible que la es-

pectrofotometría y menos costosa, detecta trazas del mineral y lo separa totalmente de elementos interferentes de la señal.

La extracción del hierro libre desde la muestra se basó en el método de Xu J et al³⁰ con modificaciones; las proteínas se precipitaron con ácido tricloroacético al 20 %, 0,1 M, para evitar su desnaturalización. La cuantificación del hierro se hizo con electroforesis capilar de zona (CEZ) y las condiciones de medición se fundamentaron en el estudio de Erim³¹.

Las separaciones se llevaron a cabo en un equipo modelo ^{3D}CE, Hewlett Packard; se empleó un capilar de sílica fundida de paso de luz extendida (G1600-61232) de 56 cm de longitud y diámetro interno de 50 µm, con un detector de arreglo de diodos UV/Vis; a una longitud de onda de 272 nm, se consideró una longitud de referencia de 350 nm. Se procesaron los datos con el *software* HP Chem Station. Se aplicó una inyección hidrostática de la muestra por 2 s a 50 mbar, a 25 °C de temperatura, con un voltaje de 28 kV y polaridad positiva.

Análisis estadístico

Para la normalidad de las variables se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la igualdad de varianzas con Levene. De acuerdo con el tipo de variables se aplicó análisis de la varianza (ANOVA) o Kruskal-Wallis y Rho de Spearman o de Pearson. Se aplicó un modelo de regresión logística siguiendo el método de pasos sucesivos. El nivel de significancia para todas las pruebas fue $p < 0,05$; se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences, SPSS® V 10.0.

Consideraciones éticas

A los padres o apoderados se les sometió a consideración el consentimiento informado para su firma. El estudio se acogió a las normas éticas de investigación en humanos de Colombia (Resolución n.º 008430 del Ministerio de Protección Social) y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Antioquia.

RESULTADOS

Los grupos fueron comparables por género, 56 % niños y 44 % niñas ($p = 0,939$), todos eran mestizos y ninguno tuvo malaria. Entre el grupo control y el total de niños con desnutrición, no hubo diferencias significativas por edad, pero sí entre el grupo con marasmo y el grupo con desnutrición edematosa, 17,6 y 12,6 meses, respectivamente ($p = 0,024$).

El peso y la estatura mostraron diferencias significativas entre el grupo control y todos los desnutridos, tanto los marasmáticos como los edematosos tenían retraso en longitud y bajo peso. De los niños con desnutrición edematosa el 54% tuvo edema leve, sólo de miembros inferiores; el 25% moderado, de miembros inferiores y superiores y el 21% grave o edema generalizado.

TABLA 1. Variables bioquímicas en niños con desnutrición aguda grave antes de iniciar la recuperación nutricional

Variable	Marasmáticos (n = 22)	Edematosos (n = 24)	Control (n = 20)	Valor p
Hierro libre (μM/l)*	2,90 ^a	3,06 ^b	0,0 ^{ab}	0,000
Hemoglobina (g/dl)**	9,28 ± 2,14	8,17 ^b ± 1,61	10,07 ^b ± 1,01	0,001
Hierro sérico (μg/dl)*	10 ^a	29 ^a	64 ^a	0,000
Transferrina (mg/dl)**	176 ^a ± 63	102 ^a ± 70	300 ^a ± 57	0,000
Saturación transferrina (%)*	5 ^{ab}	32 ^b	13 ^a	0,000
Capacidad fijación (μg/dl)**	208 ^a ± 81	131 ^a ± 99	372 ^a ± 81	0,000
Ferritina (ng/ml)*	44,11 ^a	84,92 ^b	7,07 ^{ab}	0,000
Albumina (g/l)*	2,9 ± 1,1	2,4 ± 1,1	–	0,016
Proteínas totales (g/l)**	5,8 ± 1,4	4,3 ± 0,9	–	0,000
PCR (mg/l)*	15,5 ^a	10,0 ^b	1,0 ^{ab}	0,000

*Los valores se expresan como mediana. **Los valores se expresan como promedio más o menos una desviación estándar. ^{ab}Las letras en superíndice que coinciden en la fila, muestran los grupos entre los cuales se halló la diferencia estadísticamente significativa. Diferencia significativa = p < 0,05. PCR: proteína C reactiva.

TABLA 2. Hierro libre en suero de niños con desnutrición aguda grave según proteína C reactiva (PCR), signos de infección y diarrea

Grupos	Variables								
	PCR			Signos de infección			Diarrea		
	Alta	Normal	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Edematosos Fe libre (μg/l)*	2,81	4,13	0,250	3,06	2,94	0,688	3,10	2,92	0,548
Marasmáticos Fe libre (μg/l)*	3,7	2,81	0,539	2,85	3,03	0,948	2,77	4,85	0,209
Total desnutridos Fe libre (μg/l)*	2,89	3,03	0,713	2,90	3,03	0,699	2,84	3,07	0,708

*Valor de la mediana. Diferencia significativa = p < 0,05.

Los niños desnutridos de ambos grupos, presentaron una concentración de PCR indicativa de infección, pero sin diferencias significativas entre ellos. La mediana de PCR en el grupo control, indicó ausencia de infección y mostró diferencia significativa con los 2 grupos de niños desnutridos (tabla 1).

No hubo diferencia significativa entre los marasmáticos y los edematosos en la presencia de signos de infección (59 y 42%, respectivamente), ni en la presencia de diarrea (59 y 62%, respectivamente).

Se halló diferencia significativa entre todos los niños desnutridos que tuvieron hierro libre en suero y el grupo control en el cual no se detectó (p = 0,000), sin embargo no se encontró diferencia significativa entre marasmáticos y edematosos. El hierro libre correlacionó negativamente con la transferrina (r = -0,519; p = 0,000).

La concentración de hierro libre en los niños desnutridos no mostró diferencias significativas cuando se compararon por la presencia o ausencia de signos de infección, ni de diarrea, o por la concentración de PCR (normal o alta) (tabla 2).

Los edematosos presentaron los promedios más bajos de transferrina y capacidad de fijar hierro y una saturación de la transferrina cinco veces más alta que los marasmáticos.

Los valores promedio de hemoglobina de los marasmáticos y los edematosos indicaron anemia (punto de corte: hemoglobina < 9,3 g/dl)²². El grupo control también tuvo un promedio de hemoglobina indicativo de anemia en niños eutróficos (11,0 g/dl)³². Se halló anemia en 67% de los edematosos, en 38% de los marasmáticos y en 90% de los controles.

La ferritina y la PCR estaban elevadas en los 2 grupos de niños desnutridos sin diferencia significativa entre ellos, pero sí con el grupo control. En la concentración de albúmina y de proteínas totales, hubo diferencias significativas entre los niños desnutridos, con los valores más bajos en los edematosos. Las proteínas totales correlacionaron positivamente con la albúmina (r = 0,651; p = 0,000) y con la transferrina (r = 0,697; p = 0,000).

El modelo de regresión logística exploratorio indicó que la baja concentración de transferrina y el alto índice de saturación, podrían estimar la probabilidad del edema en un 67,5% (p = 0,001) (tabla 3).

DISCUSIÓN

Investigadores en las últimas décadas han asociado el edema de la desnutrición con la presencia de radicales libres⁵ y mayor estrés oxidativo⁸⁻¹⁰. Diferentes factores desencadenantes del estrés oxidativo entre los que se desta-

TABLA 3. Modelo de regresión logística probabilístico con metodología de pasos sucesivos

Resumen de los modelos					
Pasos		Probabilidad -2 Log	R Cuadrado de Cox & Snell	R Cuadrado de Nagelkerke	
1		38,775	0,384	0,512	
2		29,232	0,506	0,675	
Modelo si se elimina el término					
Variable		Log verosimilitud del método	Cambio en -2 Log de la verosimilitud	gl	Sig. del cambio
Paso 1	Transferrina	-29,794	20,813	1	0,000
Paso 2	Índice de saturación	-19,387	9,542	1	0,002
	Transferrina	-20,452	11,672	1	0,001

$$\text{Ecuación del modelo: } P = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 X_1 - \beta_2 X_2 - \beta_n X_n)}$$

ca el hierro libre pueden estar implicados en la aparición del edema cuya gravedad se asocia con el aumento en la concentración del metal¹⁶.

En el presente trabajo la presencia de hierro libre en el suero de los niños con edema y marasmo y su ausencia en los controles, permite asociar la desnutrición aguda grave, sea marasmo o kwashiorkor, con la forma libre de este metal. Sin embargo, la similitud en las concentraciones de hierro libre entre los 2 grupos de desnutridos no permiten relacionarlo con la presencia de edema, como lo han hecho otros investigadores.

Dempster et al²⁰ encontraron hierro libre en plasma de niños con kwashiorkor, pero no en niños con marasmo o sanos; sin embargo, la ausencia de hierro libre en los marasmáticos pudo atribuirse al tamaño de los grupos ya que la muestra fue de 50 niños con kwashiorkor, 6 con marasmo y 12 sanos.

Sive et al¹⁶ también encontraron hierro libre en plasma de niños con kwashiorkor, pero sólo estudiaron 9 niños con edema grave y 6 niños con edema moderado, no comparó con marasmáticos ni tuvo grupo control. Los 2 estudios anteriores midieron el hierro libre con el método de bleomicina (BDI) que es indirecto y puede sobreestimar su concentración²⁹.

Ashour et al⁷ midieron el hierro en el plasma de 26 niños con kwashiorkor, 20 con marasmo y 22 controles mediante espectrometría de masas. Encontró las concentraciones de hierro plasmático significativamente más altas en niños con kwashiorkor que en los marasmáticos y sanos, sin embargo trataron la muestra en condiciones desnaturalizantes para las proteínas³³, lo que pudo inducir la liberación del hierro unido a ellas, con lo cual cuantificaron el hierro total.

La baja concentración de transferrina disminuye la capacidad de fijar el metal, lo que promueve la presencia de hierro libre. Sive et al¹⁶ encontraron que los niños con edema moderado tenían un valor de transferrina sérica de 62,0 mg/dl y aquellos con edema grave de 46 mg/dl; resultados concordantes con los del presente estudio que

halló la menor concentración de transferrina en niños con edema (mediana 76 mg/dl) y disminución de la proteína a medida que aumentaba el grado de edema, pero sin diferencia significativa entre grado leve, moderado y grave.

Morlese et al³⁴ encontraron en niños con desnutrición aguda grave valores muy bajos de transferrina en plasma (media = 120 mg/dl), pero no halló diferencia significativa por tipo de desnutrición, en su trabajo concluye que la disminución en la concentración de transferrina se debe más a la disminución de su síntesis que al aumento de su catabolismo o posible pérdida desde el espacio intravascular por la infección, común en los niños desnutridos.

En el presente trabajo ambos grupos de desnutridos tenían la transferrina por debajo del valor de referencia y concomitantemente presencia de hierro libre, con una correlación negativa significativa entre la concentración de transferrina y de hierro libre ($r = -0,519$; $p = 0,000$). A pesar de estos hallazgos el descenso de transferrina no explica la presencia de edema ya que no se encontraron diferencias en la concentración del metal entre niños con marasmo y kwashiorkor, posiblemente, según lo indica el modelo de regresión logística, no sólo se necesita que la concentración de transferrina sea muy baja para que quede hierro libre, además se requiere que esta proteína esté muy saturada. Según este modelo la concomitancia de las dos situaciones puede explicar en un 67,5% la presencia del edema en el grupo de niños con desnutrición edematosa. Aun cuando los niños con marasmo tuvieron deficiencia de transferrina plasmática, su índice de saturación estuvo por debajo del valor normal, lo que puede protegerlos de desarrollar edema.

En el presente estudio la infección no influyó en la presencia de hierro libre en los niños desnutridos graves ya que no se encontró diferencia significativa en su concentración cuando se compararon por la presencia o ausencia de signos de infección, de diarrea o por PCR alta o normal (tabla 3). Sobre el particular, algunos estudios su-

gieren que la presencia de infección conduce a alteraciones en la respuesta hormonal^{17,35} que contribuyen a la disminución en la síntesis de transferrina y de albúmina para priorizar la de otras proteínas como la ferritina.

Los resultados del presente estudio muestran una concentración de transferrina, albúmina y proteínas totales significativamente menor en el grupo con edema que en los marasmáticos, los cuales concuerdan con los de otros estudios⁹; la ferritina, proteína de respuesta positiva a la infección, se encontró elevada en ambos grupos de desnutridos lo que concuerda con resultados similares a los obtenidos por otros investigadores^{36,37}.

A diferencia de los niños desnutridos, el grupo control sin infección y con adecuado estado nutricional, tuvo una respuesta clásica a la anemia que se caracterizó por la mayor concentración de transferrina y menor concentración de ferritina, entre los 3 grupos.

De otra parte, la ferritina almacena el hierro corporal en las células para evitar el aumento del "pool libre" intracelular, por lo que también se eleva en situaciones de sobrecarga de hierro. Su síntesis está regulada por mecanismos transcripcionales y traduccionales que, en conjunto, controlan su concentración en situaciones de estrés oxidativo³⁸. Los niños con desnutrición grave sufren estrés oxidativo, por lo que es probable que un aumento de la ferritina sérica, sea la respuesta no sólo a la infección sino también al estrés oxidativo y posiblemente al aumento de la reserva de hierro libre celular.

En el presente trabajo se encontró hipoalbuminemia tanto en los niños con marasmo como en los niños con desnutrición edematosa (valores < 3,5 g/l) sin embargo, estos últimos presentaron un valor significativamente más bajo que los marasmáticos, lo que permite asociar la hipoalbuminemia grave (< 2,5 g/l) con el edema.

En conclusión, la desnutrición aguda grave, de cualquier tipo, se asoció con la presencia de hierro libre. Éste no explicó la presencia de edema, pero la concomitancia de una baja concentración de transferrina y un alto índice de saturación podrían contribuir a su etiología, al igual que la hipoalbuminemia grave. Otros factores no estudiados en este trabajo podrían contribuir a explicar la etiología del edema, por lo pronto, se requieren más investigaciones sobre el impacto que puedan tener las deficiencias de otras proteínas y micronutrientes en la patogénesis del edema y no descartar la deficiencia de albúmina y de aminoácidos en tanto ellos pueden limitar la síntesis de proteínas y la adecuada disposición de productos tóxicos ingeridos a partir de fuentes alimentarias. Algunos investigadores han desarrollado estudios para determinar el efecto de la desnutrición aguda grave sobre diferentes proteínas^{7,39}, entre ellas la ceruloplasmina, sin embargo podría ser importante explorar su papel en el metabolismo del hierro como una ferroxidasa, fundamental para que este mineral se pueda incorporar a la transferrina en su forma férrica (Fe³⁺).

BIBLIOGRAFÍA

1. Waterlow JC. Kwashiorkor revisited: The pathogenesis of oedema in kwashiorkor and its significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1984;78:436-41.
2. Gopalan C. Kwashiorkor and marasmus: evolution and distinguishing features. En: McCance RA, Widdowson EM, editors. *Calorie deficiencies and protein deficiencies.* London: Churchill; 1968. p. 48.
3. Golden MH, Golden BE, Jackson AA. Albumin and nutritional oedema. *Lancet.* 1980;1:114-6.
4. Golden MH. Protein deficiency, energy deficiency, and the oedema of malnutrition. *Lancet.* 1982;1:1261-5.
5. Golden MH, Ramdath D. Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor. *Proc Nutr Soc.* 1987;46:53-68.
6. Albrecht R, Pélissier MA. About the oxidative stress status in children with kwashiorkor. *Food Chem Toxicol.* 1995;33:1081-3.
7. Ashour MN, Salem SI, El-Gadban HM, Elwan NM, Basu TK. Antioxidant status in children with protein-energy malnutrition (PEM) living in Cairo, Egypt. *Eur J Clin Nutr.* 1999;52:669-73.
8. Manary MJ, Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Increased oxidative stress in kwashiorkor. *J Pediatr.* 2000;137:421-4.
9. Fechner A, Bohme C, Gromer S, Funk M, Schirmer R, Becker K. Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome kwashiorkor. *Pediatr Res.* 2001;49:237-43.
10. Sive AA, Subotzky BF, Halan H, Dempster WS. Red blood cell antioxidant enzyme concentration in kwashiorkor and marasmus. *Ann Trop Paediatr.* 1993;13:33-8.
11. Roediger WEW. New views on the pathogenesis of kwashiorkor: Methionine and other amino acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21:130-6.
12. Reid M, Badaloo A, Morlese JF, Frazer M, Heird WC, Jahoor F. In vivo rates of erythrocyte glutathione synthesis in children with severe protein-energy malnutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278:E405-12.
13. Golden MH. Oedematous malnutrition. *Br Med Bull.* 1998;54:433-44.
14. Forrester TE, Golden MH, Brand S, Swales J. Reduction in vitro of red cell glutathione reproduces defects of cellular sodium transport seen in oedematous malnutrition. *Eur J Clin Nutr.* 1990;44:363-9.
15. Sive AA, Dempster WS, Rosseau S, Kelly M, Malan H, Heese HD. Bone marrow and chelatable iron in patients with protein energy malnutrition. *S Afr Med J.* 1996;86:1410-3.
16. Sive AA, Dempster WS, Malan H, Rosseau S, Heese HV. Plasma free iron: A possible cause of oedema in kwashiorkor. *Arch Dis Child.* 1997;76:54-6.
17. Beard JL. Iron Biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 2001;131:S568-S80.
18. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals and oxidative injury. *Biomed Pharmacother.* 2001;55:333-9.
19. Kruszewski M. Labile iron pool: The main determinant of cellular response to oxidative stress. *Mutat Res.* 2003;531:81-92.
20. Dempster W, Sive A, Rosseau S, Malan H, Heese HV. Misplaced iron in kwashiorkor. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49:208-10.
21. Baynes RD, Stipanuk MH. Iron in: *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition.* W.B. Saunders Company. United States of America; 2000. p. 711-40.
22. Organización Mundial de la Salud. *Enfermedades prevalentes graves de la infancia. Guía básica para el nivel de referencia hospitalaria.* Washington: OPS; 2001. p. 89-101 (HCT/AIEPI 23.E).

23. Cook J, Bothwell T, Covell A, Dallman P, Lynch S. Measurements of iron status: A report of the International Nutritional Anemia Consultative Group. Washington: Nutrition Foundation; 1985. p. 4-22.
24. Soldin SI, Morales A, Albaso F. Pediatric reference ranges on the Abbott IMX for FSH, I.H. prolactin, TSH, T₄ y T₃, Free T₁₇ T-uptake and Ferritin. *Clin Biochem*. 1995;28:603-6.
25. Price CP, Trull AK, Berry D, Gorman EG. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J Immunol Methods*. 1987;99:205-11.
26. Kreutzer HJ. An immunological turbidimetric method for serum transferrin determination. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1976;14:401-6.
27. Artlss JD, Vinogradov S, Sak B. Spectrophotometric study of several sensitive reagents for serum iron. *Clin Biochem*. 1981;14:311-5.
28. Gutteridge JMC, Rowley DA, Halliwell B. Detection of free iron in biological systems using bleomycin-dependent degradation of DNA. *Biochem J*. 1981;199:263-5.
29. Janero D. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*. 1990;9:515-40.
30. Xu J, Che P, Ma Y. More sensitive way to determine iron using an iron(II)-1,10-phenanthroline complex and capillary electrophoresis. *J Chromatogr A*. 1996;749:287-94.
31. Erim FB, Akin-Senel K. Determination of metal ions by capillary electrophoresis using pre-column complexation with 1,10-phenanthroline. *Fresenius J Anal Chem*. 1998;362:418-21.
32. UNICEF, UNU, WHO. Methods of assessing iron status. En: UNICEF, UNU, WHO, editors. *Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers*. Washington: WHO; 2001. p. 33-45.
33. Wu S, Feng X, Wittmeier A. Microwave Digestion of plant and grain reference materials in nitric acid or a mixture of nitric acid and hydrogen peroxide for the determination of multi-elements by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal Atom Spectrom* 1997;12:797-806.
34. Morlese JF, Forrester T, Del Rosario M, Frazer M, Jahoor F. Transferrin kinetics are altered in children with severe protein-energy malnutrition. *J Nutr*. 1997;127:1469-74.
35. Tenore A, Vargas del Valle A. Cambios endocrinos en desnutrición. Nestlé. *Temas de Pediatría* n° 99. Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogota, D.C.; 1993.
36. Manary MJ, Broadhead RL, Yarasheski KE. Whole-body protein kinetics in marasmus and kwashiorkor during acute infection. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:1205-9.
37. Fuhrman M, Charney P, Mueller C. Hepatic Proteins and Nutrition Assessment. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:1258-64.
38. Wilkinson J, Pietsch E, Torti S, Torti F. Ferritin regulation by oxidants and chemopreventive xenobiotics. *Adv Enzyme Regul*. 2003;43:135-51.
39. Golden MH. The Development of Concepts of Malnutrition. *Am Soc for Nutr Scien*. 2002;S:2117-22.