

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El papel del hierro “libre” y el estrés oxidativo en la etiología del edema de los niños con Kwashiorkor

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Número 14. Diciembre de 2005
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 49-76

Artículo recibido: 12 de diciembre de 2005
Aceptado: 13 de febrero de 2006

Beatriz Elena Parra Sosa
Claudia María Velásquez Rodríguez
Gloria María Agudelo Ochoa
Olga Lucía Cardona Henao

ND, MSc
ND, MSc
ND, MSc
ND, MSc
Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia
Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana:
bpaso@pijaos.udea.edu.co

Carlos Alberto Bernal Parra
Luis Burgos Herrera

MD, Pediatra
MD, MBqca
Facultad de Medicina Universidad de Antioquia
cabp@epm.net.co

Gladis Morales Mira

Oca, MQca
Grupo Interdisciplinario de Estudios Moleculares
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia
gmorales@guayacan.udem.edu.co

Mireya Betancur Acosta

Estudiante Nutrición y Dietética

Resumen

El Kwashiorkor es una forma grave de malnutrición proteico energética que se diferencia del marasmo, principalmente, por la presencia de edema. Las teorías iniciales que explican esta alteración, sostienen que el bajo consumo de proteína dietaria ocasiona el descenso de la albúmina plasmática y por consiguiente la disminución

de la presión oncótica, provocando la salida de agua al espacio intersticial.

Estudios comparativos realizados a partir de 1980, no encontraron diferencias significativas en el contenido de proteínas de las dietas ingeridas por niños con marasmo y kwashiorkor y demostraron que el consumo de cantidades mínimas de este nutriente, no siempre desencadena el edema. Al mismo tiempo

PALABRAS CLAVE:
Kwashiorkor, edema, estrés oxidativo, hierro, malnutrición proteica energética, revisión

po, varios investigadores hallaron algunas alteraciones bioquímicas en los niños con kwashiorkor pero no en los niños con marasmo, como mayor producción de especies reactivas del oxígeno, menor defensa antioxidante, altas concentraciones de ferritina y disminución de transferrina séricas y hierro "libre" en plasma.

Lo anterior sugiere que la deficiencia de proteínas, no es el único factor determinante del curso de la desnutrición aguda grave hacia kwashiorkor y que el exceso de agua corporal también puede ser consecuencia del daño oxidativo a biomoléculas orgánicas, ocasionado por la infección y por la presencia de hierro "libre".

Role of free iron and oxidative stress in the etiology of oedema in children with Kwashiorkor

Summary

Kwashiorkor is a serious form of energy-protein malnutrition, different of marasmus in which edema is a major feature. Initial theories explaining this disorder state that low protein intake cause serum albumin deficit, resulting in decreased oncotic pressure, causing water drains into interstitial space.

Starting from 1980, several comparative studies had proved that diets of children suffering of either marasmo or Kwashiorkor do not show significant differences in protein content, and a very low protein intake doesn't result in edematous malnutrition. At the same time re-

searchers found some biochemical alterations in children suffering from kwashiorkor but not in those with marasmus, such as: higher production of oxygen reactivate species, lower antioxidant protection, high ferritine levels, low transferrine levels, and free iron in serum.

The above mentioned, allows us to suggest that protein deficiency is not the only decisive factor in the course of severe malnutrition toward kwashiorkor, and that edema could be a consequence for the oxidative damage caused to organic biomolecules by infection and free serum iron.

KEY WORDS:

Kwashiorkor, oedema, oxidative stress, free iron, protein-energy malnutrition, review.

INTRODUCCIÓN

El kwashiorkor y el marasmo han sido objeto de muchos estudios especialmente para esclarecer las alteraciones metabólicas que originan el edema y el daño hepático característicos del Kwashiorkor y avanzar en el diseño de protocolos de tratamiento y rehabilitación para disminuir la mortalidad (1).

En 1933 Cicely Williams hizo la primera descripción del kwashiorkor y desde entonces se explicó la etiología del edema, acumulación de agua en el espacio intersticial, por la baja concentración de albúmina plasmática debida a una dieta deficiente en proteínas (2) sin embargo, en las últimas décadas diferentes investigadores (3-6) han estudiado otras hipótesis que explican la sobrehidratación o exceso de agua intracelular también presente en este síndrome, como consecuencia del daño oxidativo celular que se genera por el aumento de las especies reactivas del oxígeno a causa de las infecciones y los procesos metabólicos de óxido reducción, en los que participan algunos metales de transición especialmente el hierro "libre". Al mismo tiempo, el estrés oxidativo se ha asociado con la franca disminución de los sistemas antioxidantes del niño con Kwashiorkor debido a la poca ingesta de nutrientes como vitaminas y minerales y de aminoácidos esenciales azufrados, que impiden la síntesis y/o el funcionamiento adecuado de

enzimas y compuestos claves como el glutatión, esenciales para neutralizar los agentes oxidantes (7).

En esta revisión se analizan la teoría clásica de la patogénesis del kwashiorkor, las evidencias sobre el papel del estrés oxidativo en el origen del edema, los efectos del hierro lábil sobre el metabolismo de células y tejidos (8) y finalmente se explica la relación que puede existir entre el hierro lábil, el estrés oxidativo y la presencia del edema en el kwashiorkor (9).

1. PATOGÉNESIS DEL EDEMA POR HIPOALBUMINEMIA

El kwashiorkor es una forma grave de malnutrición proteico energética que se caracteriza principalmente por el edema, la infiltración grasa del hígado y las lesiones de la piel (10). Los niños afectados por éste síndrome tienen altas tasas de mortalidad (40-60%), cuyas causas más comunes incluyen el edema pulmonar con bronconeumonía, septicemia, gastroenteritis y desequilibrios hidroelectrolíticos (11). La primera descripción del kwashiorkor fue hecha por Cicely Williams en 1933 (2) y desde entonces hasta la década del 80, se consideró como su causa principal la dieta deficiente en proteínas, lo que ha sido llamado la teoría clásica. El edema se explicó por la baja ingesta de proteína dietaria que se asoció con hipoalbuminemia y en

consecuencia con la disminución de la presión oncótica intravascular, lo que afecta el equilibrio de las fuerzas de Starling encargadas de controlar el intercambio de líquidos de los compartimientos intravascular y extravascular; este desequilibrio genera la salida de líquidos y su acumulación en el espacio intersticial, dando origen al edema.

Waterlow defensor de esta teoría, argumenta que la relación proteínica/energía de la dieta produce una respuesta hormonal determinada en cada niño y esto contribuye al desarrollo de marasmo o kwashiorkor. En el caso del niño que desarrolla marasmo cuyo consumo crónico de energía es tan deficiente como el de proteínas, es posible que se presente una adaptación metabólica ó hipometabolismo como resultado de la baja concentración de insulina y aumento del cortisol. El predominio de la acción del cortisol, favorece la liberación de aminoácidos de las proteínas musculares para ser utilizados en la gluconeogénesis (2). Mientras la energía no provenga de fuentes exógenas, este ciclo adaptativo se repite y contribuye a mantener las funciones básicas importantes para la supervivencia hasta tanto no se presenten otros factores que trastornen este delicado equilibrio, como la infección.

Así mismo, la disminución de la somatomedina C como consecuencia de la baja concentración de insulina, el cortisol elevado y la deficiencia hepática para sintetizar pro-

teínas, induce al organismo con desnutrición a alcanzar la homeostasis metabólica mediante la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo, la producción de cuerpos cetónicos y la inhibición del flujo de glucosa hacia las células musculares, para buscar su economía y mayor disponibilidad al tejido cerebral y otros consumidores prioritarios de glucosa. De otra parte, la reducción de las hormonas tiroideas que acompaña la desnutrición, disminuye la termogénesis y el consumo de oxígeno lo que facilita la conservación de energía y proteínas (12).

En el caso del Kwashiorkor, el consumo de proteínas es más deficiente que el de calorías lo que ocasiona una baja relación proteína/energía. En estos niños, la principal fuente energética son los carbohidratos que aumentan la liberación de insulina lo que interrumpe la respuesta metabólica de adaptación que logra el niño con marasmo y deja al niño con kwashiorkor, bajo una menor influencia del cortisol que limita la disponibilidad de aminoácidos para la gluconeogénesis. De esta forma el niño pasa de un estado hipometabólico compensado, a uno hipermetabólico (13). El comienzo de la infección muy común en los niños desnutridos y la respuesta inflamatoria aguda y/o crónica que genera a través de la producción de diferentes clases de mediadores, puede contribuir a la descompensación (14,15). El descenso del cortisol que disminuye el suministro adecuado

de aminoácidos desde el músculo, limita aun más la síntesis de proteínas hepáticas lo que se convierte en un estímulo para la secreción de hormona del crecimiento que promueve la movilización de ácidos grasos provenientes del tejido adiposo con el fin de mantener adecuadas cantidades de combustible. Si la infección no se combate y se reemplaza el combustible por fuentes exógenas, este ciclo se repite y cada vez habrá mayor descompensación hasta que sobreviene la muerte.

Aun cuando los cambios endocrinos que se observan en estados de desnutrición son adaptativos ésto es, sirven para conservar la energía y dirigir los sustratos esenciales hacia el mantenimiento de las funciones vitales, las complicaciones concomitantes o la prolongación de los mecanismos de adaptación pueden hacer que éstos no cumplan su propósito (12).

Contrario a lo expuesto por Waterlow, Gopalán encontró en una investigación realizada en la India en 1968, que los niños con marasmo y kwashiorkor ingerían la misma dieta es decir que no había diferencias en la relación proteína/energía que consumían los niños (16), lo que motivó la pregunta: ¿Por qué algunos niños desarrollan marasmo y otros kwashiorkor como formas extremas de desnutrición?

Los defensores de la teoría clásica explican estos resultados por la respuesta metabólica particular de

cada niño debida a sus necesidades específicas de energía y proteínas, lo que significa que aun cuando la dieta pueda ser muy similar los que requieren más calorías tendrán como factor limitante la energía y desarrollarán marasmo y los que tengan mayores necesidades de proteína expresarán Kwashiorkor, ante el limitado aporte de este nutriente en la dieta.

En la década de los 80 surgió la hipótesis de que el edema y/o la sobrehidratación presente en algunos niños con desnutrición grave se debía a la respuesta desadaptada del individuo frente a un ambiente hostil y años mas tarde se postularon otros factores además de la deficiencia de nutrientes, como posibles causantes de estos trastornos (17).

Golden en 1982, publica dos artículos que ofrecen evidencias para dudar del déficit de proteínas como la única causa del edema y al respecto argumenta que la deficiencia de proteínas séricas transportadoras, no se correlaciona directamente con el bajo consumo de proteína dietética y que ésta puede obedecer a otros factores como deficiencia de energía y cinc, infecciones y enfermedades hepáticas (18), lo que también es avalado por otros autores (19); de otra parte, la hipoalbuminemia solo se presenta meses después de someter el organismo a bajo consumo dietético de proteínas y ocurre con suministros inferiores al 3% del valor calórico total de la dieta, además, en algu-

nas zonas se ha comprobado que las dietas de los niños con desnutrición edematosa no son deficientes en proteína e incluso en aquellas comunidades donde éste síndrome es prevalente, la alimentación aporta 7% de la energía total como proteínas cuyo valor biológico es mejor que el reportado en diferentes estudios (20).

Experimentos con primates determinaron que las dietas carentes de proteínas pueden tardar hasta cuatro meses en originar una deficiencia en la concentración de albúmina circulante, que no llega a valores tan bajos como los observados en el kwashiorkor y que el edema puede desaparecer sin que se normalice la albúmina sérica o cambie su concentración (18).

En los artículos descritos anteriormente, Golden publicó los resultados de algunos trabajos en los cuales encontró que las dietas con un aporte de 2.5% de proteínas de la energía total, provocaron la desaparición del edema en la mayoría de los niños sugiriendo que existen otras causas para explicar este signo característico y no exclusivamente, la deficiencia de proteínas. Así mismo de manera sorprendente, Golden y colaboradores han descrito muchos casos de kwashiorkor en niños alimentados al pecho, incluso en algunos amamantados de forma exclusiva (21).

Las anteriores evidencias permiten dudar de la relación unicausal e

interdependiente entre dieta deficiente en proteínas, hipoalbuminemia y edema del kwashiorkor y parece razonable pensar que las manifestaciones de este síndrome obedecen a la acción combinada de varios factores. Sin embargo no se puede desconocer la importancia de la albúmina plasmática como principal determinante de la presión oncótica y por ende el papel que ella desempeña en el mantenimiento de un adecuado volumen de líquidos en el espacio intravascular; de hecho aun cuando los niños con marasmo y kwashiorkor presentan hipoalbuminemia, el déficit de esta proteína es mucho más grave en los niños con desnutrición edematosa (22). Las investigaciones de las últimas décadas se han propuesto esclarecer los mecanismos moleculares causantes del exceso de agua corporal por sobrehidratación, también presente en los niños con este tipo de desnutrición y al respecto el surgimiento de nuevas teorías asocian esta anomalía con la sobreproducción de sustancias potencialmente reactivas, llamadas radicales libres del oxígeno (3,5).

2. ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO INTRACELULAR POR ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo se refiere a las manifestaciones deletéreas en las células, los tejidos o el organismo, por exposición al exceso de radicales libres en particular el ión superóxido ($O_2^{\circ -}$), el peróxido de hidró-

geno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($^{\circ}OH$) (23). La reactividad química de estas especies, facilita su unión a las biomoléculas orgánicas como proteínas, lípidos y DNA, ocasionando daños en su estructura y función. Golden y Ramdath en 1987, propusieron a los radicales libres como los agentes que podían definir el curso de la desnutrición aguda grave hacia kwashiorkor (3) y al respecto concluyen que este síndrome se genera por el estrés oxidativo que resulta de la sobreproducción y acumulación de radicales libres debida a la presencia de infecciones, metales de transición "libres" y deficiencia de micronutrientes antioxidantes (figura 1). Cuando el daño ocasionado por estas especies reactivas no se puede reparar, se producen muchos de los rasgos patológicos característicos de este tipo de malnutrición como son el ingreso anormal de agua y sodio a la célula, el hígado graso, los cambios de pigmentación, la diarrea, la inmunodeficiencia y los trastornos mentales.

Investigaciones realizadas en la década de los noventa demuestran la presencia de estrés oxidativo en niños con kwashiorkor pero no en niños con marasmo y aportan resultados que asocian la acumulación de agua intracelular con el daño a la membrana plasmática por sustancias oxidativas (Tabla 1), los resultados más relevantes indican que todos los niños con desnutrición aguda grave tienen compromiso de su defensa antioxidante

debido a bajas concentraciones de nutrientes implicados en ella, como vitaminas A, C y E y minerales como cinc y selenio (4, 24); sin embargo, los niños con kwashiorkor presentan una menor concentración de proteínas sintetizadas en el hígado como albúmina y transferrina, que cumplen funciones antioxidantes y una disminución del 50% en la capacidad antioxidante total del plasma (25, 26) además, a diferencia de aquellos con marasmo, tienen un aumento en los indicadores de oxidación de las macromoléculas, que se evidencia en la excreción urinaria de aminoácidos oxidados (5) y en una mayor peroxidación de lípidos (6, 27). En contraste con el marasmo, los niños con kwashiorkor presentan agotamiento del NADPH y aumento del $NADP^+$, aun cuando aumente la actividad de las enzimas *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* y *6-fosfogluconato deshidrogenasa* que aportan NADPH adicional, necesario para mantener la tasa máxima de reducción del glutatión como principal defensa antioxidante; precisamente la sobreproducción de especies reactivas y el aumento de la formación del glutatión oxidado (GSSG) como resultado de su acción detoxificadora de estas sustancias, termina por agotar la capacidad de la célula para suministrar equivalentes reductores, lo que crea depleción del NADPH y un aumento del $NADP^+$.

Se puede concluir que un aumento de la relación glutatión oxidado/

glutación reducido (GSSG/GSH) conduce a un desequilibrio del sistema de óxido reducción celular. De esta manera el GSSG, es exportado activamente de la célula ocasionando la disminución de los niveles intracelulares de glutación (7). Un estudio hecho "in vivo" sobre las tasas de síntesis de glutación eritrocitario en niños con malnutrición proteico energética grave (6), permitió confirmar que la deficiencia de este compuesto reducido es característica de la desnutrición edematosa y sugiere como uno de los factores etiológicos la disminución de su síntesis, secundaria a una escasez de cisteína. Es importante recordar que el glutación es un tripéptido que se obtiene de la síntesis "de novo" a partir de la glicina, la cisteína y el glutamato con la participación de las enzimas gama glutamil cisteína sintetasa y glutación SH sintasa y por la regeneración del GSSG, a partir de una GSH reductasa. En los niños con kwashiorkor o marasmo-kwashiorkor, existe una baja utilización de proteína endógena en comparación con aquellos niños que padecen únicamente marasmo, lo cual sumado a un escaso suministro dietético del aminoácido azufrado cisteína y/o de su precursor metionina, genera la depleción de este nutriente necesario para la adecuada síntesis de glutación (7). El GSH es un componente esencial de la defensa antioxidante total del cuerpo (28) y tiene efectos benéficos sobre el transporte de electrolitos a través de la membrana celular, por lo que su menor tasa de síntesis en el

kwashiorkor puede aumentar el daño a los lípidos de membrana ocasionado por los radicales libres e influir en la expresión de este tipo de desnutrición grave (6). La disminución de glutación reducido induce una mayor permeabilidad de la membrana plasmática que favorece la acumulación de sodio en el espacio intracelular generando el ingreso de agua y la salida de potasio al espacio extracelular. Lo anterior ocurre a pesar de que aumenta el bombeo de sodio desde la célula hacia el exterior por el incremento en el número de bombas y la actividad de la enzima sodio-potasio ATPasa, en un intento de la célula por deshacerse del exceso de sodio (29).

La importancia del glutación para la defensa antioxidante intracelular, ha motivado el desarrollo de investigaciones que tratan de probar los efectos terapéuticos de la *N*-acetilcisteína (NAC) en los niños con desnutrición edematosa grave. En un estudio de Badaloo y colaboradores (30), la NAC influyó positivamente sobre la tasa de formación y la concentración de glutación reducido; así mismo, los niños suplementados con este compuesto perdieron su edema rápidamente y por lo tanto se recuperaron más pronto. Las evidencias de una clara diferenciación del estado del glutación entre los niños con desnutrición aguda grave edematosa y no edematosa, constituyen un elemento importante para el desarrollo de la teoría de los radi-

cales libres en la patogénesis del kwashiorkor, que enfatiza la compleja interacción entre macronutrientes y micronutrientes y destaca que esta condición no puede representarse como una simple deficiencia de proteína y energía (31).

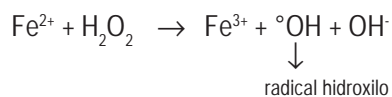
Las primeras aproximaciones para la rehabilitación nutricional de los niños con desnutrición aguda grave, se basaron principalmente en el dogma de la proteína que se mantuvo en décadas pasadas, pero estudios posteriores demostraron la efectividad terapéutica de una dieta baja en proteínas y enriquecida con micronutrientes, con un potencial para reducir la mortalidad en cerca de un 5% (32). Pese a la importancia de los nutrientes como potenciales antioxidantes en el tratamiento de los niños con desnutrición aguda grave ello no significa necesariamente, que puedan tener un efecto preventivo si se suministra a niños con alto riesgo de padecerla, tal como lo demuestra el reciente estudio de Ciliberto y colaboradores (33). Sin embargo, se debe tener en cuenta que los resultados en términos de efectividad para evitar la aparición del kwashiorkor en sujetos vulnerables, pueden depender de diferentes variables que sería importante analizar en estudios posteriores tales como, las dosis suplementales que se brindan, el estado de deficiencia nutricional del huésped al momento de recibir los suplementos, la influencia de enfermedades en los requerimientos de estos nutrientes, entre otros.

Los resultados de estudios sobre estrés oxidativo y desnutrición sí demuestran claramente que los niños con desnutrición aguda grave especialmente tipo kwashiorkor sufren mayor estrés oxidativo y que las deficiencias corporales de nutrientes esenciales se asocian con estas alteraciones; los grupos control sin desnutrición y por ende con adecuado estado nutritivo, no presentaron estrés oxidativo.

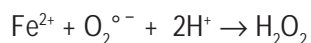
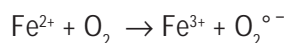
3. HIERRO "LIBRE" Y SU RELACIÓN CON EL ESTRÉS OXIDATIVO

El hierro es un nutriente esencial para el crecimiento y el desarrollo de los seres vivos; en el organismo se encuentra distribuido de la siguiente forma: 64% hace parte de las proteínas que transportan o almacenan oxígeno como la hemoglobina y mioglobina, del 5% al 30% se encuentra en la proteína de almacenamiento ferritina, 1% al 3% como constituyente esencial de las metaloenzimas hemo y no hemo y 0.1% se transporta en el plasma, principalmente, con la proteína transferrina (34). Su capacidad como metal para participar en reacciones de oxido reducción, le confiere importancia crucial en el metabolismo oxidativo así como también la posibilidad de generar especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno que en casos de sobreproducción y/o de un huésped con baja defensa antioxidante, pueden acarrear daño a biomoléculas

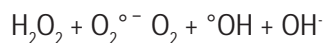
esenciales como lípidos, proteínas y DNA, disfunción y muerte celular. En la generación de especies reactivas del oxígeno participa principalmente el ión ferroso el cual se ha considerado la especie más activa (8) que cataliza la dismutación del peróxido de hidrógeno para formar el peligroso radical hidroxilo (OH^\bullet), por medio de la reacción de Fenton, así (35):



Además, el ión ferroso es capaz de producir especies oxidantes mediante su interacción con el O_2 (autooxidación) y ésta es posiblemente, la ruta más importante para la biología de los radicales libres del hierro (figura 2). El radical superóxido $\text{O}_2^{\bullet-}$ y el peróxido de hidrógeno H_2O_2 , se pueden producir directamente a partir del oxígeno disuelto en el medio acuoso con la participación de este metal, así (35):



De otra parte, la reacción de Haber Weiss a partir de estos productos, también puede generar radical hidroxilo, como se muestra a continuación (36):



En condiciones fisiológicas, existe una alta relación de la concentra-

ción de $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$, por lo cual la vía de autooxidación del hierro resulta favorecida, si se compara con las reacciones de Fenton o Haber Weiss (27).

La evidencia de que el hierro por sí mismo, cause daño en ausencia de agentes que activen los mecanismos de óxido reducción es escasa. Bajo condiciones de enfermedad el metabolismo del hierro y del anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) son interactivos, lo que significa que cada uno exagera la toxicidad del otro. Debido a que el hierro en su forma férrica (Fe^{3+}) no es soluble en agua y la forma ferrosa (Fe^{2+}) puede ser muy tóxica, este metal forma complejos con diferentes proteínas y enzimas para cumplir sus funciones metabólicas; mientras permanezca unido a proteínas se neutraliza su acción oxidante porque disminuye su reactividad sin embargo, alguna cantidad de hierro puede no unirse a proteínas sino a sustancias de bajo peso molecular y se denomina hierro "libre" o lábil el cual se encuentra bajo condiciones normales, en concentraciones extremadamente bajas en el organismo, 0.2-1.25 μM , a diferencia de otros iones como el calcio (34,35). Esta forma "libre" del metal es la que genera reacciones de oxidación y se asocia con estrés oxidativo, además de que la sobrecarga se relaciona con daños en el tejido cardíaco, las células hepáticas y pancreáticas y los lípidos de las membranas celulares.

3.1 Regulación del metabolismo del hierro

Los seres vivos se protegen del daño oxidativo que causa el hierro "libre", llevando a cabo una estricta regulación metabólica del mineral (37) que permite de una parte, asegurar las necesidades corporales y de otra, evitar el exceso de los depósitos o el aumento de su forma "libre". Cuando se excede la capacidad de los sistemas de almacenamiento, transporte y acompañamiento de este mineral, se puede presentar toxicidad por sobrecarga (38). La regulación incluye principalmente, los procesos de absorción en el lumen intestinal y la síntesis de proteínas transportadoras y de almacenamiento.

Regulación de la absorción del hierro

La regulación de la absorción es muy importante en el mantenimiento del equilibrio de hierro corporal y está influenciada, entre otros factores, por el estado corporal de hierro y la cantidad presente en la dieta. Este proceso sucede tanto en la membrana apical como basolateral del enterocito e implica diferentes mecanismos y moléculas transportadoras cuya síntesis se controla desde la transcripción genética hasta procesos post-traduccionales (39, 40).

Una vez el hierro sale del enterocito, su transporte en el plasma está a cargo de la transferrina, que tiene

la capacidad de unir dos átomos de hierro oxidado. Cuando las células necesitan este mineral, la transferrina se une a los receptores específicos en las membranas y una vez en el citoplasma celular, libera el hierro que es transportado por la mobilferrina hasta las metaloproteínas recientemente sintetizadas. El hierro que no utiliza la célula, inmediatamente se deposita formando complejos con la ferritina para evitar el aumento de su forma "libre"; esta proteína tiene la capacidad de secuestrar una vasta cantidad de hierro hasta 4.500 átomos (usualmente contiene 2.500) y la habilidad para mantenerlo en una forma férrica soluble no tóxica; se sintetiza en todas las células del cuerpo pero principalmente, en hepatocitos y macrófagos (34).

Regulación de la expresión de proteínas que ligan hierro

En la regulación de la homeostasis del hierro corporal, otro aspecto fundamental es el control de la síntesis de proteínas implicadas en su transporte y almacenamiento. En el citosol, se han identificado dos proteínas homólogas sensibles a las necesidades de hierro celular, la IRP1 e IRP2 (proteínas reguladoras de hierro) (41).

Cuando disminuye la pequeña reserva de hierro "libre" de la célula, la IRP1 adquiere una alta afinidad de unión por los elementos de respuesta al hierro (IRES) que posee el RNAm de la ferritina y el de los re-

ceptores de transferrina, de esta forma uniéndose a los transcritos específicos, es capaz de disminuir la síntesis de ferritina y aumentar la de los receptores de transferrina (42, 43). Por el contrario, cuando existe suficiente hierro celular o adecuada reserva de hierro "libre" intracelular, la IRP1 no se une a los RNAm de estas proteínas y por tanto se sintetiza la ferritina y disminuye la de los receptores de transferrina (figura 3). Este último mecanismo explica porqué un niño con desnutrición edematosa aun cuando presente anemia, si además tiene aumento del hierro "libre" celular, responderá con un incremento de la ferritina y una disminución de la transferrina.

La IRP2 también regula la síntesis de estas proteínas por mecanismos similares a la IRP1, pero posee la ventaja de ser más estable a las condiciones fisiológicas que implican tensiones de oxígeno más bajas (1-3%), por lo que en tejidos animales, se espera que la IRP2, sea la proteína reguladora predominante (41, 42).

3.2 Estrés oxidativo en el kwashiorkor mediado por el hierro "libre".

Resultados de diferentes estudios permiten concluir que en el kwashiorkor a diferencia del marasmo, se encuentran concentraciones muy bajas de transferrina circulante y mayores de ferritina hepática, hierro "libre" en plasma y depósitos anor-

males de hierro en médula ósea (9,24,44,45). Estos resultados podrían ser paradójicos, si se tiene en cuenta la anemia que generalmente padecen los niños desnutridos porque ante la deficiencia de hierro corporal, la respuesta fisiológica es la disminución de los depósitos y por lo tanto de la síntesis de ferritina y el aumento de la transferrina y su capacidad para saturar hierro, por lo que en ningún caso debe estar presente el hierro "libre" en plasma.

Sin embargo en niños con kwashiorkor, quienes generalmente presentan infección, se observa una respuesta contraria a la de la anemia y semejante a la que se produce con sobrecarga de hierro donde aumenta la síntesis de ferritina y disminuye la transferrina, lo que se debe considerar con mucha precaución, especialmente cuando se van a suministrar suplementos de hierro para el tratamiento de la anemia (46).

La teoría que asocia el estrés oxidativo y el hierro "libre" con la patogénesis del Kwashiorkor, propone que un niño severamente desnutrido con infección y expuesto a concentraciones altas de metales de transición en este caso hierro, genera sobreproducción de especies reactivas del oxígeno que agotan rápidamente la poca capacidad antioxidante que posee. Cuando existe sobrecarga de hierro, se magnifican los efectos dañinos de la sobreproducción de superóxido especialmente en diferentes con-

diciones inflamatorias tanto agudas como crónicas. Además algunos tejidos con alta actividad mitocondrial, generan especies reactivas del oxígeno que pueden causar toxicidad en sinergia con el hierro "libre" intracelular (8).

Cuando los fosfolípidos de membrana son atacados por especies reactivas especialmente el radical hidroxilo, se produce una acumulación de hidroperóxidos de lípidos que facilita al hierro "libre" iniciar una peroxidación de lípidos adicional y generar una reacción en cadena. En este caso existe una alta probabilidad de daño extenso en la membrana celular que altera su permeabilidad y permite el ingreso masivo de sodio y agua al interior de la célula modificando la homeostasis intracelular (3). Esto permite asociar el estrés oxidativo mediado por el hierro "libre" con la presentación de este signo típico del kwashiorkor.

El daño hepático, otro rasgo característico de este tipo de malnutrición severa, también se asocia con la disminución del glutatión y la mayor concentración de ferritina plasmática, como consecuencia de la menor tasa de síntesis (3) y la modificación del control regulatorio por oxidantes (47), respectivamente. La acumulación anormal de ferritina y

de hierro "libre" es tóxica para las células hepáticas que experimentan daños oxidativos por la interacción entre algunos productos del metabolismo aeróbico y el ión ferroso (48).

No cabe duda que estas nuevas evidencias sobre estrés oxidativo y hierro "libre", contribuyen a explicar mejor la expresión de muchas alteraciones propias del kwashiorkor que el déficit de proteína por sí mismo no alcanza a responder; sin embargo, todavía faltan por elucidar los mecanismos moleculares precisos que subyacen al daño de las membranas celulares, a la acumulación de agua intracelular y al edema. Esto se convierte en un reto de investigación básica interdisciplinaria importante donde otros nutrientes esenciales, también pueden desempeñar un papel clave (49).

Teniendo en cuenta que las alteraciones propias del kwashiorkor son de etiología multifactorial (50), se precisa el diseño de estudios que conduzcan a elucidar las relaciones causales entre el metabolismo de nutrientes, los daños moleculares y las manifestaciones clínicas de este síndrome nutricional para ajustar su manejo, lograr un mayor éxito en la recuperación y disminuir al máximo la mortalidad (51).

Tabla 1
Evidencias de estrés oxidativo en desnutrición aguda grave tipo kwashiorkor

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Resultados variable principal			Conclusión
		Variable: aminoácidos oxidados	Bien nutrido (n = 10)	Grupos Kwashiorkor (n = 8) Kwashiorkor e infección (n = 17)	
Manary M. et al (5)	Transversal Cross sectional	0,0'-ditirosina ($\mu\text{mol/mol}$ creatinin)	26	70°	El aumento en orina de aminoácidos oxidados en niños con kwashiorkor con o sin infección, incrementa el daño oxidativo a proteínas y otras moléculas, lo que está implicado en las manifestaciones clínicas de este síndrome.
	Dato aproximado La p es con referencia al control: *p < 0.001 , °p < 0.05	29	38	84*	
	Longitudinal	0,0'-ditirosina (nmol/mol de tirosina). ortotirosina. (mmol/mol fenilalanin)	0.8	7*	6.2*
	p < 0.001° °p < 0.05		1.8	2.8°	3.7

Continuación tabla 1

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Variable	Resultados variable principal						Conclusión
			Control (n = 15)			Kwashiorkor (n = 19)			
			día 1	día 1	día 4	día 8	día 14	día 20	
Fechner A. et al (25)	Longitudinal *p < 0.001° °p < 0.05	TAOS (Estado antioxidante total) (mM)	0.9 ± 0.2	0.4 ± 0.2*	0.3 ± 0.2*	0.4 ± 0.3*	0.5 ± 0.3*	0.4 ± 0.2*	Las alteraciones que se observan en el estado antioxidante total en un período de 20 días, sugiere que los trastornos en el equilibrio redox en los pacientes con kwashiorkor son de larga duración.
		Glutación eritrocitos (mM)	2.4 ± 0.3	1.0 ± 0.3*	0.9 ± 0.3*	1.2 ± 0.8*	1.6 ± 1.5°	1.4 ± 0.9*	
		Proteína total (g/L)	69.2 ± 4.8*	42.3 ± 9.6*	41.6 ± 8.2*	39.5 ± 11.2*	43.9 ± 13.8*	47.9 ± 16.9*	
		Albumina (g/L)	40.9 ± 2.5*	19.1 ± 7.4*	18.3 ± 6.1*	18.3 ± 7.4*	20.0 ± 8.8*	21.2 ± 9.1	

Continuación tabla 1

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Resultados variable principal			Conclusión
		Control (n = 22)	Kwashiorakor (n = 26)	Marasmo (n = 20)	
Ashour MN. et al (24)	Transvers Cross sectional	Grupos			El aumento significativo de la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en los glóbulos rojos, asociado con la disminución de la ceruloplasmina y vitaminas antioxidantes del plasma y la actividad de la glutatión peroxidasa (GPX) en sangre total en los niños desnutridos, sugiere que ellos son potencialmente susceptibles a mayor estrés oxidativo. La elevada concentración de hierro plasmático, especialmente en niños con Kwashiorkor puede aumentar el efecto perjudicial de los radicales libres y conducir al edema.
	Variable				
	Datos en promedio ± ESM	42.2 ± 2.4 ^b	23.0 ± 1.82 ^a	27.0 ± 2.0 ^a	
	Ceruloplasmina (mg/dl)				
	SOD Cu-Zn (U/gHb)	1291 ± 20.0 ^b	1507 ± 40.0 ^a	1523 ± 69 ^a	
	GPX (U/gHb)	45 ± 2.0 ^b	27 ± 2.0 ^a	24 ± 2.0 ^a	
	Fe (µg/dl)	112 ± 4.0 ^a	134 ± 4.0 ^b	117 ± 5.0 ^a	
	Vit A (µmol/L)	1.14 ± 0.08 ^b	0.57 ± 0.04 ^a	0.63 ± 0.07 ^a	
	Vit E (µmol/L)	16.5 ± 0.8 ^b	11.6 ± 0.7 ^b	11.5 ± 1.0 ^b	
	Vit C (µmol/L)	50.0 ± 3.4 ^a	11.9 ± 2.3 ^b	13.6 ± 1.7 ^b	

^{a b c} = las letras diferentes en cada fila muestran significancia (P < 0.05)

Continuación tabla 1

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Variable	Resultados variable principal						Conclusión
			Grupos						
Reid M. et al (7)	Longitudinal		MPE edematosa (n = 7)			MPE no edematosa (n = 7)			
			Est 1	Est 2	Est 3	Est 1	Est 2	Est 3	
Estudio 1: niños malnutridos e infectados.									
Estudio 2: edema e infección resueltos.		GSH en eritrocito (mmol/L)	1.2 ^{*ox}	1.5 ^o	2.2	3.1	2.7	2.5	
Estudio 3: totalmente recuperados.		Síntesis GSH en eritrocito (mmol/L/día).	0.3 ^{*ox}	0.6 ^o	1.7	1.6	1.5	1.4	
Concentración de glutatión y síntesis en eritrocito:		Hidroperóxidos de lípidos (en plasma) (µmol/L)	1.9	0.5	1.6	0.6	0.8	1.8	
* = P < 0.01 edematosos vs. no edematosos.									
‡ = P < 0.05 vs. estudio 2.									
° = P < 0.01 vs. estudio 3.									
Valores promedios aproximados									

La más baja concentración y velocidad de síntesis de glutatión reducido en los niños con malnutrición, se asoció una mayor concentración de hidroperóxidos de lípidos en plasma de niños con desnutrición edematosa, que la observada en niños con desnutrición no edematosa; esto sugiere un grado mayor de daño lipídico mediado por oxidantes, que cambia la fisicoquímica de las membranas y puede subyacer al edema y los cambios de la piel, observados en la desnutrición edematosa.

Continuación tabla 1

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Resultados variable principal				Conclusión
		Variable	Grupos			
			Control (n = 12)	Kwashiorkor (n = 50)	Marasmo (n = 6)	
Dempster WS, et al (45)	Transversal Cross sectional	Hierro libre Cantidad (µmol/L)	Nº sujetos	Nº sujetos	Nº sujetos	La presencia de hierro libre en plasma (no unido a proteínas), como promotor de radicales, apoya la hipótesis de que un daño por radicales libres podría tener un papel en la patogénesis del kwashiorkor y su remoción probablemente reduciría la mortalidad.
	0	12	21	6		
	1-5	0	13	0		
	6-10	0	9	0		
	11-15	0	4	0		
	16-20	0	3	0		
	Variable					

Continuación tabla 1

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Resultados variable principal							Conclusión
		Variable	Edema	Kwashiorkor				Día 30	
				Admisión	24 horas	Día 10	Día 30		
Sive AA, et al (44)	Longitudinal	Hierro libre (µmol/L)	Moderado	6.75	0	0	0	0	El presente estudio demostró más altas concentraciones de hierro libre circulante al momento de admisión en los niños con edema severo que en aquellos con edema moderado. La baja concentración de transferrina y un aumento de su saturación puede predisponer al hierro libre y a una mayor producción de especies radicales, hechos que contribuyen a la morbi-mortalidad por kwashiorkor.
		Transferrina (g/L)	Moderado	0.62	0.86	1.97	3.24	0	
		Saturación de transferrina (%)	Severo	0.46	0.42	1.12	2.95	14.4	
			Moderado	52.2	34.2	9.6	14.4	14.8	
			Severo	72	64.8	20.2	14.8		

Continuación tabla 1

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Variable	Grupos			Conclusión
			Kwashiorkor	Control	Control	
Golden M, et al (3)	Artículo de revisión con resultados de varios estudios	Hierro hepático ($\mu\text{mol/g}$ FFDW: peso seco libre de grasa)	25.0	7.5		La sobrecarga de hierro en los tejidos de niños con kwashiorkor, promueve reacciones redox.
		Vitamina E en plasma (mg/L) deficiencia $<5\text{mg/L}$	Edematosos (n = 29) N° sujetos	Marasmo (n = 23) N° sujetos	Control (n = 17) N° sujetos	En la malnutrición grave la concentración de vitamina E plasmática se encuentra muy reducida. Tanto la dieta deficiente como su utilización en eliminación de radicales pueden ser causas importantes.
		< 5	24	11	0	
		5-10	5	10	9	
		>10-15	0	2	8	
		Glutación total en eritrocito (mmol/L)	(n = 34) N° sujetos	(n = 18) N° sujetos	(n = 63) N° sujetos	El glutación está reducido en los eritrocitos de niños con desnutrición edematosa, mientras que en el marasmo es normal. Esto puede comprometer su capacidad para resistir un estrés por radicales libres.
		Concentración a la admisión				
		< 1	10	0	0	
		1-2.19	23	0	1	
		2.2-4.0	1	17	62	
		>4.0	0	1	0	

Continuación tabla 1

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Resultados variable principal						Conclusión
		Kwashiorkor (grado de edema)						
		Leve (n = 13)	Moderado (n = 14)	Severo (n = 17)	Marasmo (n = 14)			
	Glutación peroxidasa en eritrocito (U/g de Hb). Concentración a la admisión	% sujetos	% sujetos	% sujetos	% sujetos	% sujetos		La enzima GPX está reducida en niños con malnutrición grave, especialmente en aquellos con edema severo. Como consecuencia, habrá una ineficiente remoción de peróxidos orgánicos, los que forman productos aldehídicos muy tóxicos.
	< 20	23	36	71	43			
	20-40	46	57	23	29			
	40-60	31	7	6	28			
	(20: límite más bajo del grupo control).							

Continuación tabla 1

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Malnutrición edematosa						Conclusión	
		Variable		Periodo 1		Periodo 2			Periodo 3
Badaloo A, et al. (30)	Longitudinal			NAC n = 8	Control n = 8	NAC n = 8	Control n = 8		
	P 1: malnutrición e infección.								
	P 2: sin infección ni edema.								
	P 3: recuperado nutricionalmente.			1.7 ^a	1.2 [*]	2.3 ^{*b}	1.45 [*]	2.35 ^{*ab}	2.2 [*]
	Para todas las variables:								
	*Diferencias significativas entre grupos (P < 0.01).								
	Diferencias significativas entre grupos (P < 0.05):								
	^a p1 vs p3								
	^b p2 vs p3								
	(P < 0.01):								
	^c p1 vs p2								
	^d p1 vs p3								
				0.7 ^a	0.65 ^a	1.4 ^{tb}	0.75 ^{*b}	2.1 ^{*ab}	1.4 ^{*ab}
		Glutación eritrocitaria (mmol/L):							
		Velocidad de síntesis absoluta glutación (mmol/L/día):							
		Concentración de cisteína eritrocitaria (µmol/L)							
				5 ^{cd}	1 ^{cd}	48 ^c	19 ^c	48 ^d	44 ^d

El incremento en la concentración y síntesis del GSH fueron 150% y 510% mayores, respectivamente, en el grupo con suplemento de NAC que en el control (alanina) y estuvieron asociados con un efecto significativo del suplemento (P < 0.03) sobre la concentración de cisteína eritrocitaria que fue significativamente mayor en el periodo 3 que en el p1.

Continuación tabla 1

Autor / Referencia	Tipo de estudio	Variable	Resultados variable principal	Conclusión
Valor promedio aproximado *Cambio significativo P < 0.05 del p1 al p2 (fase de resucitación aguda).	9 días suplementación con NAC n = 8	Cambio en la concentración de GSH en eritrocito (mmol/L)	9 días suplementación con alanina, control n = 8 0.28**	
cambio no significativo en el grupo control.	0.65*	Cambio en velocidad de síntesis absoluta (mmol/L/día)	0.68*	0.1

Figura 1

Acumulación de líquido intracelular por estrés oxidativo. La disminución de la defensa antioxidante y la sobreproducción de especies reactivas en el niño desnutrido, genera estrés oxidativo y conlleva a la acumulación de líquido al interior de la célula.

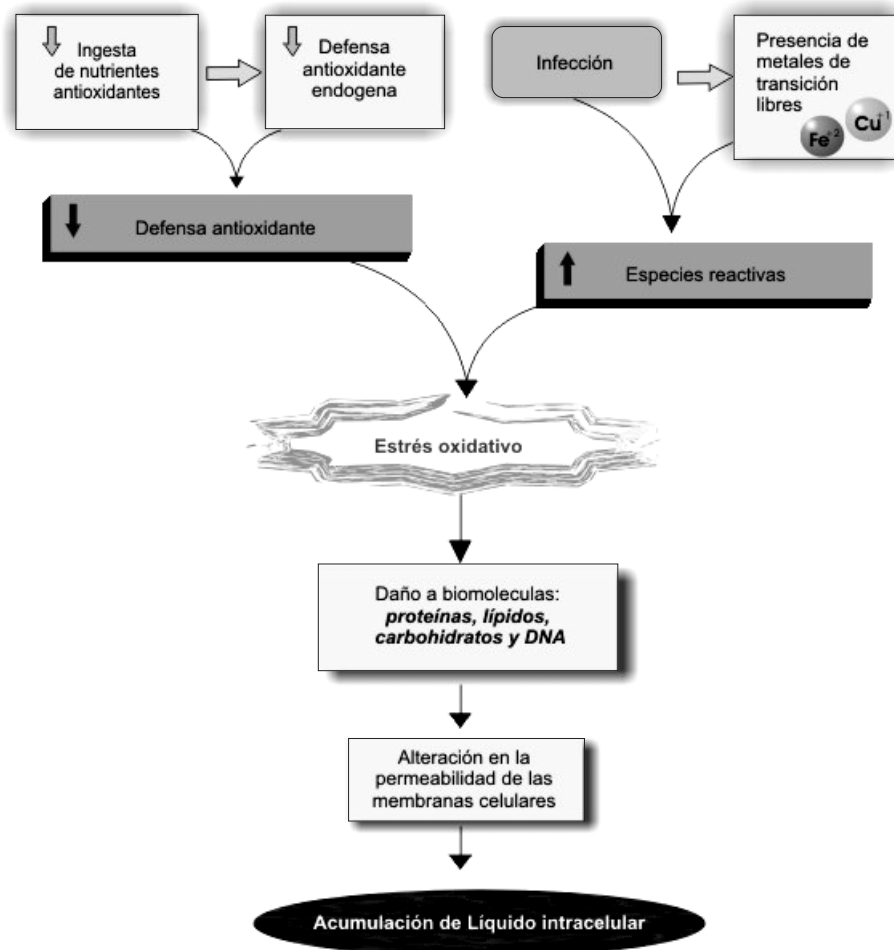


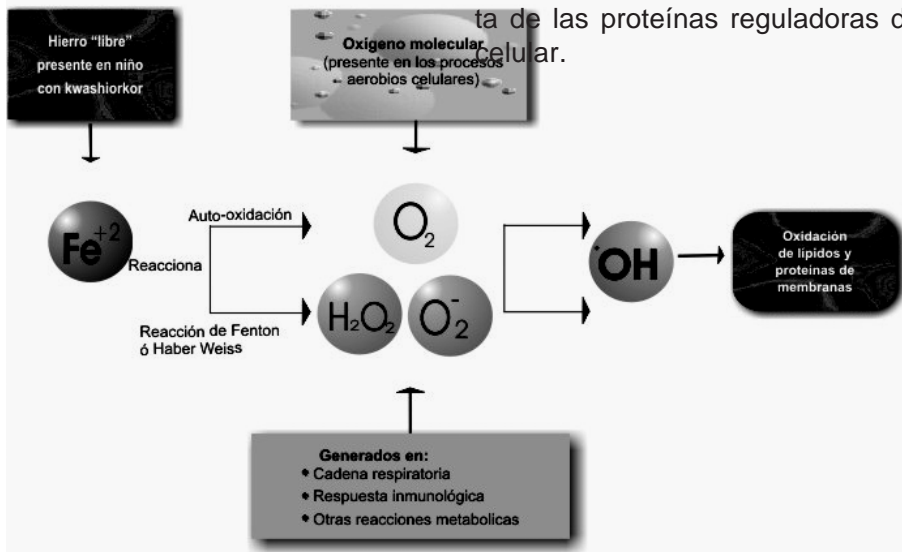
Figura 2

Producción del radical hidroxilo, $\cdot\text{OH}$, por hierro "libre".

El ión ferroso (Fe^{2+}) cataliza reacciones de Fenton, Haber Weiss y auto-oxidación, para producir el radical hidroxilo.

Figura 3

Regulación postranscripcional del hierro. Mecanismos de respuesta de las proteínas reguladoras de hierro (IRPs), al estado de hierro celular.



Referencias

1. Ashworth A, Chopra M, McCoy D, Sanders D, Jackson D, Karaolis N et al. WHO guidelines for management severe malnutrition in rural South African hospitals: effect on case fatality and the influence of operational factors. *Lancet* 2004;363:1110-1115.
2. Waterlow J. Kwashiorkor revisited: the pathogenesis of oedema in kwashiorkor and its significance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984;78:436-441.
3. Golden M, Ramdath D. Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor. *Proc Nutr Soc* 1987;46:53-68.
4. Albrecht R, Pélissier M. About the oxidative stress status in children with kwashiorkor. *Food Chem Toxic* 1995; 33: 1081-1083.
5. Manary M, Leeuwenburgh C, Heinecke J. Increased oxidative stress in kwashiorkor. *J Pediatr* 2000;137:421-424.
6. Sive A, Subotzky B, Halan H, Dempster W. Red blood cell antioxidant enzyme concentration in kwashiorkor and marasmus. *Ann Trop Paediatr* 1993;13:33-38.
7. Reid M, Badaloo A, Forrester T, Morlese J, Frazer M, Heird W et al. In vivo rates of erythrocyte glutathione synthesis in children with severe protein-energy malnutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E405-E412.
8. Eaton J, Qlan M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med* 2002;32:833-840.
9. Sive A, Dempster W, Malan H, Rosseau S, Heese H de V. Plasma free iron: a possible cause of oedema in kwashiorkor. *Arch Dis Child* 1997;76: 54-56.
10. Doherty J, Golden M, Brooks S. Peroxisomes and the fatty liver of malnutrition: an hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1991;54:674-677.
11. Torún B, Chew F. Desnutrición calórico-protéica. En: Shils M, Olson J, Shike M, Ross A. *Nutrición en salud y enfermedad*, 9 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2002. vol. 2. p 1103-1133.
12. Tenore A, Vargas del Valle A. Cambios endocrinos en desnutrición. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 1993. *Temas de Pediatría Nestlé*: 99.
13. Rossouw J. Kwashiorkor in North America. *Am J Clin Nutr* 1989;49:588-592.
14. Sauerwein R, Mulder J, Mulder L, Lowe B, Peshu N, Demacker P et al. Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1534-1539.
15. Mayatepek E, Becker K, Gana L, Hoffmann G, Leichsenring M. Leukotrienes in the pathophysiology of kwashiorkor. *Lancet* 1993;342:958-960.
16. Gopalan C. Kwashiorkor and marasmus: evolution and distinguishing features. En: McCance RA, Widdowson EM. *Calorie deficiencies and protein deficiencies*. London: Churchill; 1968. p. 48.
17. Roediger W. New views on the pathogenesis of kwashiorkor: methionine and other amino acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:130-136.

18. Golden M. Transport proteins as indices of protein status. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1159-1165.
19. Fuhrman M, Charney P, Mueller C. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1258-1264.
20. Golden M. Protein deficiency, energy deficiency, and the oedema of malnutrition. *Lancet* 1982;1:1261-1265.
21. Golden M. The development of concepts of malnutrition. *Am Soc Nutr Sci* 2002; Supl: 2117-2122.
22. Diagne I, Buabey-Sandani M, Lopez-Sall P, Sarr M, Fall M. Paramètres érythrocytaires et statut martial chez 48 enfants atteints de kwashiorkor à Dakar (Sénégal). *Arch Pédiatr* 2000;7:568-569.
23. Martínez M, Sánchez de Medina F. Especies reactivas del oxígeno y defensa antioxidante. En: Hernandez AG, Ruiz MD, Gallego AS, Schwartz A. *Nutrición Clínica: implicaciones del estrés oxidativo y de los alimentos funcionales*. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2001. p 91-111.
24. Ashour M, Salem S, El-Gadban H, Elwan N, Basu T. Antioxidant status in children with protein-energy malnutrition (PEM) living in Cairo, Egypt. *Eur J Clin Nutr* 1999;52:669-673.
25. 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;49:237-243.
26. Tatli M, Vural H, Koc A, Kosecik M, Atas A. Altered anti-oxidant status and increased lipid peroxidation in marasmic children. *Pediatr Internat* 2000;42:289-292.
27. Huang XI, Dal J, Fournier J, Ali A, Zhang QI, Frenkel K. Ferrous ion autoxidation and its chelation in iron-loaded human liver hepG2 cells. *Free Radic Biol Med* 2002;32:84-92.
28. Wu G, Fang Y-Z, Yang S, Lupton S, Turner N. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004;134:489-492.
29. Forrester TE, Golden MHN. Reduction in vitro of red cell glutathione reproduces defects of cellular sodium transport seen in oedematous malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:363-369.
30. Badaloo A, Reid M, Forrester T, Heird W, Jahoor F. Cysteine supplementation improves the erythrocyte glutathione synthesis rate in children with severe edematous malnutrition. *Am J Clin Nutr* 2002;76:646-652.
31. Jackson A. Glutathione in kwashiorkor, editorial. *Am J Clin Nutr* 2002;76:495-496.
32. Scherbaum V, Furst P. New concepts on nutritional management of severe malnutrition: the role of protein. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:31-38.
33. Ciliberto H, Ciliberto M, Briend A, Ashorn P, Bier D, Manary M. Antioxidant supplementation for the prevention of kwashiorkor in Malawian children: randomized, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:1109-1111.
34. Brody T. Inorganic nutrients. En: Brody T. *Nutritional biochemistry*. 2 ed. San Diego: Academic Press; 1999. p. 693-852.
35. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother* 2001;55:333-339.

36. Gropper SM, Smith J, Groff J. The antioxidant nutrients, reactive species and disease. In: *Advanced nutrition and human metabolism*. New York: Thomson Wadsworth; 2005. p.368-377.
37. Andrews N. Molecular control of iron metabolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:159-169.
37. Garrick M, Núñez M, Olivares M, Harris E. Parallels and contrasts between iron and copper metabolism. *Biometals* 2003;16:1-8.
39. Roy C, Enns C. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000;96:4020-4027.
40. Sharp P, Tandy S, Srai S. Mechanisms involved in the regulation of intestinal iron absorption. *Nutr Abstr Rev* 2003;73:1-9.
41. Kim S, Ponka P. Nitric oxide-mediated modulation of iron regulatory proteins: implication for cellular iron homeostasis. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:400-410.
42. Rouault T. Post-transcriptional regulation of human iron metabolism by iron regulatory proteins. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:309-314.
43. Cairo G, Pietrangelo A. Iron regulatory proteins in pathobiology. *Biochem J* 2000;352:241-250.
44. Sive A, Dempster W, Rosseau S, Kelly M, Malan H, Hesse H. Bone marrow and chelatable iron in patients with protein energy malnutrition. *S Afr Med J* 1996;86:1410-1413.
45. Dempster W, Sive A, Rosseau S, Malam H, Heese H deV. Misplaced iron in Kwashiorkor. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:208-210.
46. Ashworth A. Treatment of severe malnutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2001;32:516-518.
47. Wilkinson IV J, Pietsch E, Torti S, Torti F. Ferritin regulation by oxidants and chemopreventive xenobiotics. *Advan Enzyme Regul* 2003; 43:135-151.
48. Videla L, Fernández V, Tapia G, Varela P. Oxidative stress-mediated hepatotoxicity of iron and copper: role of kupffer cells. *Biometals* 2003;16:103-111.
49. Bhan MK, Bhandari N, Babl R. Management of the severely malnourished child: perspective from developing countries. *BMJ* 2003;326:146-151.
50. Fuchs G. Antioxidants for children with kwashiorkor. *BMJ* 2005;330:1095-1096.
51. Manary M. Protein-Energy malnutrition: there is still work to do, editorial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:519-20.