INVESTIGACION

Cambios en la concentración sérica de hierro "libre" en niños con desnutrición aguda grave bajo tratamiento de recuperación nutricional. Turbo - Colombia

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Número 14. Diciembre de 2005
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 29-46

Artículo recibido: 13 de febrero de 2006
Aceptado: 15 de marzo de 2006

Beatriz Elena Parra Sosa ND, MSc
Claudia María Velásquez Rodríguez ND, MSc
Gloria María Agudelo Ochoa ND, MSc
Olga Lucía Cardona Henao ND, MSc
Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia
Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana:
bpaso@pijaos.udea.edu.co

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

Carlos Alberto Bernal Parra MD, Pediatra
Luis Burgos Herrera MD, MBqca
Facultad de Medicina Universidad de Antioquia
cabp@epm.net.co

Mireya Betancur Acosta Estudiante Nutrición y Dietética

Resumen

Introducción: Se recomida suplemento de hierro en niños con desnutrición aguda grave cuando recuperan el apetito, aun cuando existen evidencias de que en ese momento, aún hay presencia de hierro "libre" y es insuficiente la concentración de transferrina para transportarlo.

Objetivo: Evaluar el cambio en las concentraciones séricas de hierro libre, transferrina y ferritina en niños con marasmo y kwashiorkor entre el momento uno, al ingreso y el momento dos, después, cuando el niño recuperó el apetito.

Materiales y métodos: Estudio longitudinal, prospectivo, de tipo antes y después. Se realizó en Turbo, con 40 niños menores de cinco años de los cuales 20 tenían marasmo y 20 kwashiorkor. Se deter-

PALABRAS CLAVE:
Kwashiorkor, marasmo, malnutrición proteico-energética, edema, hierro "libre".

minaron en ambos momentos: hierro "libre" por electroforesis capilar, transferrina y su índice de saturación, capacidad de fijación de hierro, ferritina, proteínas totales, albúmina, hierro total y proteína C reactiva (PCR) en suero.

Resultados: Los niños desnutridos presentaron hierro "libre" antes de iniciar el tratamiento nutricional sin diferencias significativas entre marasmáticos y edematosos, para el momento dos la concentración de hierro "libre" disminuyó significativamente en ambos grupos pero aun se encontraban valores del metal. La PCR disminuyó significativamente en ambos grupos y en edematosos la ferritina se mantuvo alta al recuperar el apetito.

Conclusiones: La recuperación del apetito no es el momento oportuno para dar suplementos de hierro a los edematosos porque aun tienen hierro "libre", persiste una baja concentración de transferrina y alta de ferritina; se debe esperar la resolución del edema y de la infección.

Serum "free" iron level changes in children with severe malnutrition after nutritional treatment support. Turbo - Colombia.

Abstract

KEY WORDS: Kwashiorkor, marasmus, edema, protein-energy malnutrition, "free" iron.

Introduction: Iron suplementation is recomended for children with severe mal nutrition (Kwashiorkor), when they have recovered the apetite after nutritional support. However there is evidence suggesting that even when the apetite has been recovered, children still present serum "free" iron traces.

Objective: To evaluate serum "free" iron, transferrin, and ferritin levels in children with severe malnutrition (kwashiorkpor) in two different periods of time: at baseline before the nutritional therapy starts, and the moment when children recover the apetite.

Methods and materials: Longitudinal, prospective study was setting in Turbo-Antioquia. A total of 40 children aged < 5 Y, who 20 presented marasmus and 20 kwashiorkor. Meassurements like: serum "free" iron by capillary electrophoresis, serum transferrin, total proteins, albumin, iron and C-reactive protein (CRP) were obtained at baseline, and the time when children recover

the apetite. Longitudinal analysis was used to evaluate changes in the malnourished group.

Results: No significant diferences were found in both groups of malnourish children who had serum free iron before at baseline, and when they recieved nutritional treatment and recovered the appetite. Eventhought significant decrease on Serum free iron level were observed in both groups, there was some remanent trace of the metal in serum. Significant decrease on PCR level was also obtained and serum ferritin level stayed high in the edematous group when they recovering the apetite.

Conclusions: Iron supplement is not recomended for children who had recovered the apetite, because they continuing presenting edema and some level of serum “free” iron, low transferrin and high ferritin levels. Iron suplement should be given when edema and infection have disappeared.

INTRODUCCIÓN

Turbo, municipio de Antioquia en Colombia, es victima de fenómenos de violencia, desplazamiento, abandono del campo y desempleo, la tasa de mortalidad por desnutrición en menores de cinco años para el año 2000, fue de 59,56 por 100.000 habitantes (1). Los niños con desnutrición grave de esta localidad, se atienden en la Unidad Vida Infantil, un programa de la Universidad de Antioquia y el Hospital Francisco Valderrama de Turbo que funciona desde el año 2000. Cuando un niño con desnutrición tipo marasmo, kwashiorkor o mixta ingresa a la Unidad, la recuperación nutricional se hace utilizando un protocolo único que hace parte de la Estrategia de Atención Integrada de Enfermedades Prevalentes de la infancia (AIEPI), de la Organización Mundial de la Salud (2). Con la aplicación de dicho protocolo en diferentes centros de atención nutricional del mundo, se busca reducir la mortalidad de los niños con desnutrición aguda grave de 30% a 5% (3,4). Actualmente la mortalidad en este centro de atención se encuentra en el 5,7%, la mayoría de las muertes ocurren en niños con kwashiorkor.

Los niños con desnutrición edematosa (kwashiorkor o mixta) se complican más que los marasmáticos, entre otros aspectos, porque sufren estrés oxidativo. Desde 1987 Golden y Ramdath reportaron que el estrés oxidativo era una condición presente en niños con desnutrición edematosa. Hay evidencia de que los niños con desnutrición aguda grave tienen bajas concentraciones de nutrientes antioxidantes como las vitaminas A, C y E y

minerales como el cinc y el selenio (5, 6, 7), sin embargo, en la desnutrición edematosa se presenta además de una menor concentración de proteínas sintetizadas en el hígado, algunas de las cuales cumplen funciones antioxidantes, un incremento en la excreción urinaria de aminoácidos oxidados (8), una disminución de 50% en la capacidad antioxidante del plasma (9) y una alta peroxidación de lípidos (10), lo que sugiere fuertemente la presencia de estrés oxidativo, en estos pacientes.

Además, los niños edematosos presentan una reducción de 60% en los valores de metionina circulante, aminoácido precursor de la cisteína, importante para la síntesis de glutatión (11), una menor concentración de glutatión reducido y de glutatión peroxidasa en eritrocitos (12) y en consecuencia, una disminución de la relación NADPH/NADP, resultados que también evidencian mayor estrés oxidativo en la desnutrición edematosa (13).

Otros estudios han encontrado que los niños con desnutrición edematosa tienen mayores concentraciones de hierro "libre" en plasma y depósitos aumentados de este metal en hígado y médula ósea cuando se comparan con niños marasmáticos (14, 15,16), lo que aumenta el riesgo de producción de radicales libres. Resultados sin publicar de nuestro grupo de investigación demuestran la presencia de hierro "libre" en niños desnutridos tanto con marasmo como con kwashiorkor, pero no detectan el metal en niños sanos.

El hierro "libre" es un término utilizado para designar aquella fracción del mineral que no está unida a la proteínas sino que se asocia débilmente a compuestos de bajo peso molecular como citrato, fosfato y nucleótidos, por lo que conserva su capacidad para participar en reacciones de óxido reducción.

El hierro "libre" genera especies reactivas por las reacciones de autoxidación con el oxígeno molecular y las de Fenton y Habber Weiss (17). Este hierro "libre" junto con la menor defensa antioxidante del niño gravemente desnutrido, puede ser una de las causas del estrés oxidativo.

La franca disminución en la concentración de transferrina y la presencia de hierro "libre" en los niños desnutridos (18), aumenta el riesgo de sobreproducción del radical hidroxilo (OH°), una especie muy reactiva que puede iniciar procesos de peroxidación lipídica, con daño de la estructura y compromiso de la función de las membranas celulares (14, 17). El niño desnutrido ante esta agresión responde con un aumento del índice de saturación de la transferrina y aumento en la concentración de ferritina en un intento por mantener ligado el hierro y evitar su forma "libre" (15, 19).

El protocolo de la OMS propone el tratamiento de los niños con desnutrición aguda grave tanto marasmáticos como edematosos, en dos fases: la fase uno o de estabilización que dura en promedio cinco días y se refiere al tiempo desde que el niño ingresa hasta que recupera el apetito; la fase dos o de rehabilitación dura en promedio dos semanas y busca la ganancia de peso y su recuperación hasta -1DS de peso para la talla.

Una de las novedades del protocolo es el uso de suplementos de antioxidantes como el cinc, el cobre, el selenio, la vitamina A y el ácido fólico desde que el niño ingresa y durante las dos fases del tratamiento, esta terapia se fundamenta en el papel protector de algunos micronutrientes contra el estrés oxidativo. A diferencia de los anteriores micronutrientes, el hierro no se suministra durante la fase uno de estabilización, este se ordena cuando el niño recupera el apetito y empieza a ganar peso, signos que se consideran como señal para iniciar la fase dos de rehabilitación, aproximadamente al día quinto de hospitalización. La dosis de hierro que propone el protocolo es igual para ambas formas de desnutrición y se prescribe así: si hay anemia (hemoglobina <9,3 g/dl), 3 mg de hierro/Kg/día en forma de sulfato ferroso durante tres meses, con una dosis máxima de 60 mg/día; si no hay anemia, se suplementan 2 mg de hierro/Kg/día, por dos meses.

Sin embargo en el estudio de Sive 1997, la sobrecarga de hierro "libre" en el plasma de niños con Kwashiorkor, solo desapareció entre el día 10 y el 30 de recuperación nutricional e incluso dos de los nueve niños que se evaluaron con edema grave, continuaban con hierro "libre" en plasma, al décimo día de tratamiento (15).

Por lo anterior, algunos investigadores sugieren evaluar el uso de suplementos en los niños con desnutrición grave, especialmente el hierro, cuya administración a los niños con kwashiorkor cuando mejoran el apetito, podría prolongar el edema y la infección (20).

El presente estudio evaluó el cambio en las concentraciones séricas de hierro "libre", transferrina y ferritina en un grupo de niños con marasmo y otro con desnutrición edematosa entre el momento de iniciar el tratamiento nutricional y cuando recuperan el apetito y determinó si en el momento dos aun existía hierro "libre", y si la transferrina alcanzó una concentración adecuada para ligar la dosis del suplemento y evitar la presencia de hierro "libre".

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Longitudinal, prospectivo, de tipo antes y después.

Muestra. 40 niños y niñas menores de cinco años con desnutrición aguda grave, atendidos en la Unidad

Vida Infantil del Hospital Francisco Valderrama del municipio de Turbo (Colombia) entre agosto de 2004 y agosto de 2005.

Criterios de inclusión: Niños ó niñas con desnutrición aguda grave acompañada o no de infección, con o sin anemia y aunque el estudio era de riesgo menor que el mínimo para el paciente, se les pidió a los padres o apoderados que aceptaran la participación en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado, acogiéndose a las normas acerca de aspectos éticos de investigación en humanos de la Resolución Nº 008430 del Ministerio de Protección Social de la república de Colombia. Dicho estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Antioquia.

El grupo con marasmo incluyó 20 niños que presentaron una relación peso para la talla (P/T) inferior a -3DS y sin edema; el grupo con desnutrición edematosa, incluyó otros 20 niños con presencia de edema al menos maleolar bilateral, independiente de la relación P/T.

Criterios de exclusión: Niños con edema secundario a enfermedad renal, cardiaca, endocrina ó hepática, niños que requirieron transfusión por anemia grave (Hemoglobina <4 g/dL ó entre 4 y 6 g/dL y disfunción respiratoria) y niños con deshidratación ó malaria**.**

Medidas antropométricas. El peso de los niños se tomó diariamente con la utilización de una balanza mecánica Health o Meter ®, con sensibilidad de 10 g; los niños se pesaron sin ropa. La estatura se midió en decúbito supino en un infantómetro de madera con sensibilidad de 1 mm. Siempre se utilizó el mismo equipo antropométrico y se estandarizó al personal para la toma de las medidas.

Fórmulas alimenticias: Este estudio se desarrolló solo en la fase de estabilización de los niños (aproximadamente los primeros cinco días de hospitalización), por lo tanto la alimentación para ambos tipos de desnutrición se basó en la fórmula F75 que el protocolo recomienda para la fase inicial. Esta fórmula contiene 75 Kcal y 0,9 g de proteína/ 100 mL (Anexo 1). A cada 1.000 mL de esta fórmula se le adicionaron 20 mL de una solución concentrada de electrolitos y minerales sin hierro (Anexo 2), además, recibieron un multivitamínico (Anexo 3) y suplementos adicionales de ácido fólico y vitamina A.

Los niños terminaron su participación en el estudio una vez el médico confirmó la recuperación del apetito (cuando alcanzaban un consumo de 130 mL/Kg de F75), en este momento y antes de iniciar la suplementación con hierro se tomó la muestra de sangre para el estudio de las variables bioquímicas del momento dos.

Administración de fórmulas y suplementos. El personal de enfer-

mería registró la cantidad de fórmula que ingirió cada niño diariamente, utilizaron recipientes con medidas marcadas para cuantificar el volumen ofrecido; también se midió la cantidad de fórmula que el niño dejaba en un recipiente medidor especial para tal fin. En el formulario correspondiente anotaron la cantidad de fórmula ofrecida, la sobrante y aquella que realmente alcanzaba a ingerir el niño en cada toma.

Se revisó la historia clínica y del formato de suministro de drogas que diligenció rutinariamente el personal de enfermería, se extrajo la información sobre las dosis de vitaminas dadas a cada niño en el periodo de estudio y la fecha en la cual se les ofreció.

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 y la insuficiencia cardiaca, se diagnosticaron conforme propone la estrategia AIEPI de la OMS.(2). En este estudio se consideraron como variables indicativas de infección la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR) y los signos de infección como temperatura axilar mayor de 38ºC, 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.

Tratamiento de enfermedades asociadas

Infección. Debido a la gravedad del estado nutricional, algunos niños con marasmo o desnutrición edematosa no manifiestan la infección aun cuando pueda estar presente, por lo tanto la OMS recomienda que todos los niños gravemente desnutridos se asuman como infectados y se les prescriban antibióticos. Los niños y niñas de este estudio recibieron la misma terapia antibiótica tal como lo recomienda el protocolo de AIEPI (OMS), independiente del tipo de desnutrición, de la presencia o ausencia de signos de infección o de la concentración plasmática de PCR que ellos presentaron.

Diarrea. Todo niño con diarrea bien fuera edematoso ó marasmático, se trató con el Plan A que sugiere el protocolo AIEPI para prevenir la deshidratación que consistió principalmente, en aumentar la ingesta de líquidos teniendo en cuenta la utilización del suero de rehidratación oral recomendado para niños con desnutrición grave (SOREMAL), además de los líquidos que suministró la fórmula F75.

Pruebas bioquímicas. *Obtención, almacenamiento y transporte de las muestras.* El material utilizado para obtener la muestra de sangre y suero estuvo libre de hierro; se utilizaron tubos de poliestireno con tapa rosca y sin anticoagulantes y agujas de acero inoxidable para extraer la sangre. A cada sujeto se le extra-

jeron 5 mL de sangre venosa que se depositó, lentamente, por las paredes del tubo para evitar hemólisis. Las muestras hemolizadas o lipémicas se descartaron.

La sangre se centrifugó a 600 g durante 30 minutos para obtener el suero, se recolectó en crioviales de poliestireno; dos de ellos, se almacenaron a –20°C, y fueron utilizados para medir las proteínas, el tercero se almacenó en un tanque con nitrógeno líquido, a –190°C, para medir posteriormente, el hierro "libre". Para el traslado aéreo de las muestras de suero a Medellín, se utilizó nitrógeno espumoso y se conservaron a –70°C hasta el análisis.

Cuantificación de proteínas. La hemoglobina se determinó por el método de cianometahemoglobina (21), la ferritina por inmuno ensayo enzimático de micropartículas (MEIA) (22), la proteína C reactiva por colorimetría (23), la transferrina por turbidimetría (24) y el hierro sérico total por colorimetría (25).

Extracción y cuantificación del hierro "libre". En los fluidos biológicos el hierro "libre" se ha medido tradicionalmente con la técnica de la bleomicina (26), según Janero 1990 este método puede sobreestimar la concentración de hierro "libre" en plasma, además en la reacción pueden intervenir otros metales como el cobre, uno de los principales interferentes de la señal espectrofotométrica, es una técnica costosa y compleja (27).

Por lo anterior en la década del 90 se estudiaron varios métodos para medir hierro en suero con electroforesis capilar de alta resolución (HPCE) (28,29). La HPCE, detecta trazas de hierro y lo separa totalmente de otros elementos interferentes, es un método directo, más preciso y dos veces más sensible que la espectrofotometría, emplea una cantidad mínima de suero (10μL), es mucho más rápido y menos costoso. La determinación de hierro "libre" en este estudio se basó en la técnica de electroforesis capilar en zona (CEZ) reportada por Xu en 1996, (28) pero con modificación en el tratamiento de la muestra porque el método cuantificó el hierro total y en este estudio se quería determinar solo la fracción lábil o "libre", además se tuvo en cuenta el trabajo de Erim 1998, (30) para lograr la máxima separación del analito y su estabilidad con la utilización de un quelante iónico en la muestra y en la solución buffer de corrido. Es así como las proteínas se precipitaron en frío, con tiempos cortos de tratamiento y se utilizó ácido tricloroacético (TCA) al 20%, 0.1M, lo que evitó su desnaturalización y que se liberara el metal.

Las separaciones se llevaron a cabo en un equipo de EC modelo ^{3D}CE, Hewlett Packcard; 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, detector de arreglo de diodos UV/Vis; 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 segundos a 50 mbar, temperatura 25°C, voltaje de 28 kV y polaridad positiva.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar la normalidad de las variables, se utilizó la prueba de Shapiro Wilk y para la igualdad de varianzas la prueba de Levene. Se aplicó la prueba t de muestras pareadas en las variables paramétricas y Wilcoxon para variables no paramétricas. En el análisis de las variables cualitativas se empleó el Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher y la prueba de cambios de Mc Nemar. El nivel de significancia definido para todas las pruebas fue $p<0,05$; el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® V 10.0.

RESULTADOS

Variables de permanencia en sala. Cuando ingresaron a la Unidad Vida Infantil de recuperación nutricional tanto los 20 niños edematosos como los 20 marasmáticos, recibieron la misma atención médica y nutricional que se encuentra definida en el protocolo del Manual para la Atención Integral de Enfermedades Prevalentes graves de la Infancia.(1)

No se encontraron diferencias, estadísticamente significativas, entre los niños en el tiempo que tardaron para recuperar el apetito: 4,0 días para los marasmáticos y 5,0 días para los edematosos (p = 0,276); tampoco en la ingesta de fórmula F-75 durante este periodo: 110,1 ml/Kg/día y 108,4 ml/Kg/día, respectivamente (p = 0,675), ni en el consumo de la solución de minerales: 2,20 ml/Kg/día y 2,17 ml/Kg/día en marasmáticos y edematosos respectivamente (p = 0,675). Ambos grupos recibieron los mismos suplementos de ácido fólico (p =1,000) y de vitamina A (p = 0,144).

Cuatro niños con edema (20%) y tres con marasmo (15%), registraron algunas complicaciones durante el estudio como neumonía, infecciones del tracto gastrointestinal y diarrea; ésta diferencia entre grupos tampoco fue estadísticamente significativa (p = 1,000).

Si se halló una diferencia significativa en el cambio de peso durante este periodo, ya que los niños marasmáticos ganaron 45,75 g/Kg de peso y los edematosos perdieron 47,75 g/Kg (p = 0,001) por la disminución del edema.

Variables bioquímicas. La tabla 1 muestra el resultado de las variables bioquímicas en los dos momentos. Antes de iniciar el tratamiento nutricional (momento uno) ambos grupos presentaron hierro "libre" sin diferencia estadística significativa por tipo de desnutrición. Al recuperar el apetito (momento dos) las concentraciones de hierro "libre" y de

Tabla 1

Variables bioquímicas por tipo de desnutrición, antes de iniciar el tratamiento nutricional y al momento de recuperar el apetito

Variables	Marasmáticos (n = 20)			Edematosos (n = 20)		
	Inicial	Final	*p*	Inicial	Final	*p*
Hierro libre (µM/L)*	2,94	1,90	0,033	3,62	1,76	0,033
Hierro sérico (ug/dL)*	10	13	0,108	29	21	0,776
Transferrina (mg/dL)	187**	208**	0,088	81*	120*	0,018
Saturación transferrina (%)*	5	8	0,162	35	21	0,068
Capacidad fijación (µg/dL)*	222	233	0,911	95	114	0,067
Ferritina (ng/mL)*	43,83	28,65	0,025	66,63	68,61	0,411
PCR (mg/L)*10,15	4,45	0,003	7,75	2,55	0,000	

* El resultado se expresa como el valor de la mediana para el grupo.

** El resultado se expresa como el promedio del grupo. Diferencia significativa = p <0,05

PCR disminuyeron en ambos grupos y el cambio fue estadísticamente significativo. Es importante resaltar que al recuperar el apetito, el 60% de los niños marasmáticos y el 75% de los niños edematosos aún presentaban hierro "libre" en suero. El hierro "libre" al recuperar el apetito guardó correlación positiva con el hierro "libre" del momento uno (r = 0,420, p =0,007). Al recuperar el apetito en el 55% de los niños edematosos persistía algún grado de edema, siendo el 40% edema de grado leve y el 15% edema moderado, además dos niños con marasmo presentaron edema al recuperar el apetito. De la misma manera, aunque el valor de la PCR se situó en el momento dos en el rango de normalidad (0–8 mg/L) y el porcentaje de niños con signos de infección también disminuyó significativamente en cada grupo (marasmo p = 0,008 y edema p = 0,016), tres niños marasmáticos y un niño edematoso los presentaban al momento de recuperar el apetito.

En los niños con marasmo, la concentración de ferritina disminuyó significativamente, pero en los niños edematosos esta proteína permaneció en un valor alto muy cercano al inicial, sin cambio significativo y por esta razón la diferencia entre grupos alcanzó a ser estadísticamente significativa (p = 0,015). Antes de iniciar el tratamiento nutricional, la concentración de transferrina fue muy baja en ambos grupos y especialmente en los ede-

matosos, pero después del tratamiento aumentó en ambos grupos pero el cambio solo alcanzó a ser estadísticamente significativo para los niños con desnutrición edematosa, pese a que esta concentración al momento de recuperar el apetito se encontró muy por debajo del punto de corte que indica normalidad (230 mg/dL) y fue estadísticamente mas baja que en marasmáticos; la diferencia en la concentración de esta proteína también fue estadísticamente significativa entre los grupos en el momento de recuperar el apetito (p = 0,004). Se halló una alta correlación positiva entre la transferrina del momento uno y del momento dos (r = 0,723, p = 0,000) y de ésta última, con las proteínas totales al momento del ingreso (r = 0,532, p =0,001). La saturación de la transferrina aumentó ligeramente en los niños marasmáticos, pero su valor continuaba por debajo del rango normal (15%-50%) y disminuyó en los edematosos, pero ninguno de estos cambios alcanzó a tener significancia estadística; no obstante, al comparar los valores entre grupos al momento de recuperar el apetito, se halló una saturación significativamente más alta en el grupo con edema que en el grupo con marasmo (p = 0,023). La capacidad de fijar hierro se incrementó en cada uno de los grupos al recuperar el apetito pero el cambio no fue estadísticamente significativo en ninguno de ellos. Al comparar el grupo con marasmo y el grupo con edema al momento de recuperar el apetito se observó que éstos últimos continuaban con un valor significativamente más bajo (p = 0,027) en cuanto a la capacidad de fijar hierro en los marasmáticos e inferior al rango de referencia (250-425 µg/dL). En resumen, cuando los niños desnutridos recuperaron el apetito y se prescribió el suplemento de hierro, el 75% del grupo con edema continuaba con hierro “libre” en suero y la concentración de transferrina solo alcanzaba el 61% del límite inferior del valor de referencia (230-430 mg/dL); además, la ferritina se mantenía alta, el 5% presentaba uno ó varios signos de infección y el 55% tenía algún grado de edema.

El 60% de los niños con marasmo, también continuaban con hierro “libre” en suero al recuperar el apetito, sin embargo, la concentración de transferrina fue significativamente superior a la del grupo con edema y más cercana al límite inferior del valor de referencia y el índice de saturación se encontró bajo; el 10% del grupo presentaba uno o varios signos de infección.

DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó el cambio de las variables bioquímicas en 40 niños con desnutrición aguda grave entre el ingreso y la recuperación del apetito y determinó si era oportuno el suministro de suplementos de hierro cuando recuperaron el apetito.

Los resultados muestran que los niños desnutridos, de ambos grupos, fueron comparables en cuanto al tratamiento nutricional y médico que recibieron al ingresar a la Unidad.

A pesar de la alta mortalidad que se presenta en los niños con desnutrición aguda grave, (31) especialmente en algunos hospitales o centros de recuperación nutricional, en este estudio solo un niño con kwashiorkor falleció. La mortalidad en esta unidad de recuperación nutricional en el año 2005 fue de 5,7%.

Al recuperar el apetito el 60% de los niños con marasmo y el 75% de los niños con edema continuaba con hierro "libre" en suero, que correlacionó positivamente con el hierro "libre" antes de iniciar la recuperación nutricional ($r = 0,420$, $p = 0,007$); estos resultados coinciden con aquellos que reportó Sive 1997, en su trabajo donde mostró que al día 10 después de la admisión, el 11% de los niños con edema severo tenían aun 0,013 μM/L de hierro "libre" en plasma (15).

Sive atribuyó el hierro "libre", a una baja concentración de transferrina que persistió aún en el momento en que los niños recuperaron el apetito; es así como en su estudio encontró que los niños con edema moderado al día 10 después de la admisión, tenían una concentración de transferrina de 197 mg/dL, mientras que aquellos con edema severo, tenían 112 mg/dL. Similar a los resultados de Sive, el presente estudio demostró que a pesar del aumento en la concentración de transferrina al momento de recuperar el apetito en ambos grupos (120 mg/dL en edematosos y 208 mg/dL en marasmáticos), el valor alcanzado especialmente en edematosos, continuaba en franca deficiencia al compararlo con el rango que indica normalidad (230-430 mg/dL). El aumento de esta proteína es importante porque su baja concentración se asocia con alta mortalidad (13); además, ello indica el restablecimiento de la síntesis hepática y/o disminución de su catabolismo a causa de un control en la infección por el tratamiento con antibióticos que ambos grupos recibió y que coincidió con la disminución de la PCR.

Algunos investigadores como Morlese y colaboradores 2002 (32) han estudiado la cinética de la transferrina en desnutridos y afirman que el factor primordial responsable del descenso en su concentración, es la disminución de la síntesis hepática de esta proteína. El aumento significativo de la transferrina después del tratamiento nutricional en el grupo con edema pudo reflejar mayor velocidad de síntesis que en el grupo con marasmo sin embargo, varios estudios concuerdan en que los niños edematosos tienen recambios de proteína corporal mucho más lentos que los niños marasmáticos. Los niños con edema tuvieron una concentración significativa-

mente menor de albúmina y proteínas totales que los niños con marasmo, lo que refleja el mayor compromiso en el estado de las proteínas en este grupo y su limitación para adecuar la concentración de transferrina al recuperar el apetito, pese a que el aumento fue significativo.

Llama la atención que a pesar de que en ambos grupos el valor de la PCR disminuyó a concentraciones que indicaron ausencia de infección en el momento de recuperar el apetito (2,55 mg/L en edema y 4,45 mg/L en marasmo), la ferritina haya permanecido tan alta en el grupo con edema (68,61 ng/mL) mientras que en los marasmáticos disminuyó a valores normales (28,65 ng/mL). Estos resultados muestran una disminución de la PCR más rápida (4 a 5 días) que la del estudio de Reid en el cual las concentraciones de esta proteína se normalizan en los niños desnutridos, tanto con marasmo como con edema, entre los 7 y 14 días de hospitalización (33), lo que posiblemente se debe a la pronta aplicación de antibióticos que indica el protocolo. Una posible explicación de la alta concentración de ferritina en los niños con desnutrición edematosa al recuperar el apetito, puede ser la mayor susceptibilidad al estrés oxidativo que presentan los niños con kwashiorkor en comparación con los niños con marasmo y que ha sido reportada en diferentes estudios. El trabajo de Ashour, (7) por ejemplo, que midió el estado antioxidante por medio de la concentración de diferentes enzimas y micronutrientes, determinó un mayor compromiso de la defensa antioxidante celular en niños con kwashiorkor; además otros autores como Manary (8) han encontrado diferentes indicadores de estrés oxidativo en desnutrición edematosa. Se conoce que la ferritina es una proteína de fase aguda positiva, pero que además su síntesis se encuentra regulada por mecanismos trascripcionales y traduccionales, que responden al estrés oxidativo celular y a la reserva de hierro “libre” intracelular.

Por lo anterior, es probable que además del hierro “libre” en plasma que presentaron los niños desnutridos al recuperar el apetito, el mayor estrés oxidativo en los edematosos, sea la causa de que la ferritina continúe alta. El estado de estas proteínas de transporte y almacenamiento de hierro corporal en el niño con edema al momento de recuperar el apetito, indica que las condiciones nutricionales y de salud no son todavía apropiadas para manejar adecuadamente el suplemento de hierro ya que éste se debe incorporar a la transferrina que al estar en baja concentración también reduce su capacidad para fijar este metal, lo que puede aumentar de nuevo la saturación, con el riesgo de mayor disponibilidad de hierro para los microorganismos, aumento de la infección y hierro “libre” en plasma.

Aun cuando los niños con desnutrición grave tienen deficiencia de hierro corporal y anemia con lo cual se beneficiarían del suplemento de hierro, la presencia de este metal "libre" en suero con una baja concentración de transferrina y alta de ferritina, sugiere que el momento de recuperar el apetito no es oportuno para brindarlo.

En conclusión, los niños del estudio mejoraron el apetito en promedio a los 4,5 días de hospitalización, momento en el cual alcanzaron las condiciones metabólicas y fisiológicas mínimas necesarias para continuar con la siguiente etapa de recuperación nutricional (fase de rehabilitación). De acuerdo con el protocolo cuando el niño recupera el apetito se deben prescribir suplementos de hierro sin embargo, los resultados de este estudio concuerdan con los de otros investigadores (34) y sugieren que este no es el momento más indicado para hacer esta prescripción, especialmente en los niños con desnutrición edematosa dado que continúan con hierro "libre" detectable en suero, muy baja concentración de transferrina, alta concentración de ferritina y un índice de saturación sin cambios significativos frente al valor que presentaron antes de iniciar la recuperación nutricional; además algunos niños continuaban con edema y signos de infección.

En los niños con marasmo, aun cuando también se detectó hierro "libre" en suero al recuperar el apetito y el 10% presentó signos de infección, la concentración de transferrina fue significativamente superior que aquella de los niños con edema y cercana a la concentración normal, con un índice de saturación que continuaba por debajo del límite inferior del valor de referencia, lo que indica su mayor capacidad para captar hierro y transportarlo, evitando formas libres de este metal; además, la ferritina disminuyó significativamente en este grupo y se ubicó en los valores de referencia. Esto sugiere que las condiciones de las proteínas que transportan y almacenan el hierro corporal, son mejores en los niños con marasmo y que por lo tanto, el suplemento de hierro podría ser administrado con precaución.

En concordancia con estos resultados, se propone no brindar el suplemento de hierro a los niños con desnutrición edematosa una vez recuperan el apetito; se sugiere esperar a que terminen la terapia con antibióticos y pierdan totalmente el edema lo que ocurre aproximadamente entre el día 10 y 14 de hospitalización. La administración de suplementos de hierro a los niños con marasmo una vez recuperan el apetito, puede hacerse con precaución, en dosis moderadas y observando la evolución de los signos de infección.

Anexo 1

Fórmula F- 75, para la alimentación de los niños con desnutrición grave

Ingredientes	Cantidad	Kcal	Proteína	Grasa	Carbohidratos
Plátano verde	100		1.1	0.1	37.8
Leche entera	300		9.9	9.9	13.6
Azúcar	65		—	—	64.6
Aceite	17		—	17	—
Agua hasta completar	1000		—	—	—
TOTAL		751	11	27	116

Aporta 75 Kcal / 100 cc y 1.1 g de proteína / 100 cc.

Tomado y adaptado de: Organización Mundial de la Salud. Enfermedades prevalentes graves de la infancia. Guía básica para el nivel de referencia hospitalaria. Washington, D.C.: OPS, 2001; p. 89-101 (HCT/AIEPI 23.E).

Anexo 2

Fórmula para una solución concentrada de electrolitos y minerales que se brinda a los niños con desnutrición grave

Componente	g	Mmol/20 mL
Cloruro de potasio: KCl	224	24
Citrato tripotásico	81	2
Cloruro de Magnesio: $MgCl_2$. $6H_20$	76	3
Acetato de cinc: acetato Zn. $2H_20$	8,2	0.3
Sulfato de cobre: $CuS0_4$. $5H_20$	1,4	0.045
Agua: cantidad necesaria para obtener	2.500 mL	

Si se consigue, agregar también selenio (0,028 g de selenato de sodio, NaSe0. 10 H_20) y yodo (0,012 g de yoduro de potasio, KI) por 2500 mL.

Tomado y adaptado de: Organización Mundial de la Salud. Enfermedades prevalentes graves de la infancia. Guía básica para el nivel de referencia hospitalaria. Washington, D.C.:OPS, 2001; p. 89-101 (HCT/AIEPI 23.E).

Anexo 3

Mezcla de vitaminas para suplementar la dieta líquida de los niños con desnutrición grave

Componente	Cantidad (mg)
Retinol (vitamina A)	1.5
Tiamina (B1)	0.7
Riboflavina (B2)	10
Piridoxina (B6)	0.7
Cianocobalamina (B12)	1
Ácido fólico	0.35
Niacina	10
Ácido pantoténico	3
Biotina	0.1
Ácido ascórbico (vitamina C)	100
Calciferol (vitamina D)	30
Alfa-Tocoferol (vitamina E)	22
Vitamina K	40

Tomado y adaptado de: Organización Mundial de la Salud. Enfermedades prevalentes graves de la infancia. Guía básica para el nivel de referencia hospitalaria. Washington, D.C.:OPS, 2001; p. 89-101 (HCT/AIEPI 23.E).

AGRADECIMIENTOS

Al Comité de Investigaciones de la Universidad de Antioquia (CODI) y a la Unidad Vida Infantil del Hospital Francisco Valderrama - Turbo, por la financiación de la investigación.

Al Doctor Jorge Botero Coordinador de la Unidad Vida Infantil por su invaluable colaboración.

Al Grupo de Investigación en Malaria de la Universidad de Antioquia, por el apoyo prestado para el transporte de muestras.

Bibliografía

1. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Diagnóstico de la situación de salud en Antioquia. Rev Epidemiol Antioquia 2000;25:87-92.

2. 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

3. Ashworth A. Treatment of severe malnutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:516-18.

4. Bhan MK, Bhandari N, Bahl R. Management of the severely malnourished child: perspective from developing countries. BMJ 2003;326:146-51.

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;33:1081-83.

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; 137:421-24.

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. Roedigier WEW. New views on the pathogenesis of kwashiorkor: Methionine and other amino acids. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21:130-36.

12. Reid M, Badaloo A, Morlese JF, Frazer M, Heird WC, Jahoor F. In vivo rates or 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. 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; 86:1410-13.

15. Sive AA, Dempster WS, Malan H, Rosseau S, Heese HdeV. Plasma free iron: a possible cause of oedema in kwashiorkor. Arch Dis Child 1997; 76:54-6.

16. Kruszewski M. Labile iron pool: the main determinant of cellular respponse to oxidative stress. Mutat Res 2003; 531:81-92.

17. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals and oxidative injury. Biomed Pharmacother 2001; 55: 333-9.

18. Dempster W , Sive A, Rosseau S, Malan H, Heese H de V. Misplaced iron in Kwashiorkor. Eur J of Clin Nutr 1995; 49:208-10.

19. Baynes RD, Stipanuk MH. Iron in: Biochemical and physiological aspects of human nutrition. Philadelphia: Saunders;2000; p 711-40.

20. Scherbaum V, Furst P. New concepts on nutritional management of severe malnutrition: the role of protein. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000;3:31-8.

21. Cook J, Bothwell T, Covell A, Dallman P, Lynch S. Measurements of iron status: a report of the International Nutritional Anemia Consultive Group. Washington: Nutrition Foundation; 1985; p. 4-22.

22. Soldin SI, Morales A, Albatos F. Pediatric reference ranges on the Abbott IMX for FSH, I.H. prolactin, TSH, T_4 y T_3, Free T_{17} T-uptake and Ferritin. Clin Biochem. 1995;28:603-6.

23. 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;99:205-211.

24. Kreutzer HJ. An inmunological turbidimetric method for serum transferrin determination. J Clin Chem Clin Biochem 1976; 14:401-6.

25. Artlss JD, Vinogradov S, Sak B. Spectrophotometric study of several sensitive reagents for serum iron. Clin Biochem 1981;14: 311-15.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Timerbaev A. Inorganic biological analysis by capillary electrophoresis. Analyst, 2001,126: 964-981.

30. Erim F, Akin-Senel K. Determination of metal ions by capillary using pre-column complexation with 1,10-phenanthroline. Fresenius J Anal Chem 1998; 362: 418-421.

31. Ashworth A, Chopra M, McCoy D, Sanders D, Jackson D, Karaolis N, et al. WHO guidelines for management of severe malnutrition in rural South African hospitals: effect on case fatality and the influence of operational factors 2004; 363:1110-15.

32. Morlese J F, Forrester T, Del Rosario M, Frazer M and Jahoor F. Transferrin Kinetics Are Altered In Children With Severe Protein-Energy Malnutrition. J Nutr 1997; 127: 1469-74.

33. Reid M, Badaloo A, Forrester T, Morlese JF, Heird W, Jahoor F. The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. Am J Clin Nutr 2002; 76:1409-15.

34. Diagne I, Buabey-Sandani MJ, Lopez-Sall P, Sarr M, Fall M. Paramètres erythrocytaires et statut martial chez 48 enfants atteints de kwashiorkor à Dakar (Sénégal). Arch Pédiatr 2000; 7: 568-9.