

**Centro de Investigación en Alimentación
y Desarrollo, A. C.**

**INTERRELACIÓN DEL RECEPTOR SOLUBLE DE TRANSFERRINA
Y FERRITINA SÉRICA CON α -GLICOPROTEÍNA Y PROTEÍNA C
REACTIVA EN LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE
HIERRO EN NIÑOS DE EDAD ESCOLAR**

POR:

KARLA FABIOLA GARCÍA VERDUGO

**TESIS APROBADA POR LA
COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS**

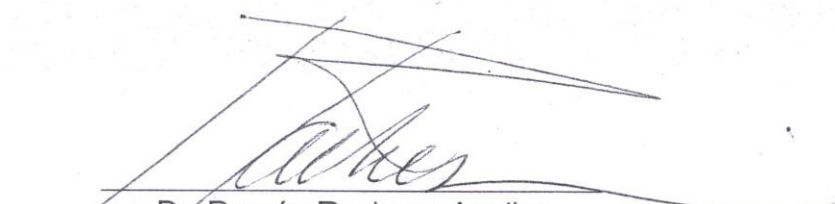
HERMOSILLO, SONORA.

DICIEMBRE DEL 2011

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Para la reproducción parcial y total de la tesis con fines académicos se deberá contar con la autorización escrita del Director del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C.

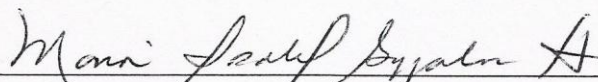
La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD A. C., previa aprobación escrita del manuscrito en cuestión, del director de tesis.




Dr. Ramón Pacheco Aguilar
Director General


APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para revisar la tesis de Karla Fabiola García Verdugo, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.


M.C. María Isabel Grijalva Haro


Dra. Martha Nydia Ballesteros Vázquez


Dra. Graciela Caire Juvera


Dr. Humberto Astiazarán García

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme salud y permitirme concluir un logro más en mi vida.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento otorgado durante la realización de mis estudios de maestría.

A la Agencia Internacional de Energía Atómica por el apoyo financiero para la realización de este estudio.

Al DIF estatal por el apoyo financiero y facilidades brindadas para realizar este proyecto.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD, A.C.) por contribuir a mi formación profesional.

Gracias a los padres de familia y niños que participaron en este estudio ya que sin ellos no habría sido posible este trabajo.

Un reconocimiento especial a todo el equipo de trabajo que llevo a cabo este estudio, ya que es el resultado del esfuerzo en conjunto.

Agradezco a la M.C. Ma. Isabel Grijalva por creer en mi y apoyarme en todo momento para el cumplimiento de esta meta. Así mismo, agradezco su tiempo, sus enseñanzas, su confianza y sus palabras de aliento para concluir este trabajo. De verdad MUCHISIMAS GRACIAS!

A mi comité de tesis: Dra. Martha Nydia Ballesteros, Dra. Graciela Caire y Dr. Humberto Astiazarán por su apoyo, enseñanzas, paciencia, tiempo y consejos para la elaboración de este trabajo.

Un especial agradecimiento a la Q.B. Elizabeth Artalejo, Q.B. Amparo Nieblas, M.C. José Antonio Ponce y pQ.B. Javier Yañez por su entrega y apoyo técnico durante el trabajo de campo y en el laboratorio. Elizabeth y Amparo muchísimas gracias por brindarme su cariño, amistad y confianza, por sus consejos y enseñanzas.

A mis compañeras y amigas en este trabajo y maestría Melissa Amaya y Vianey Guerrero por su apoyo en trabajo de campo, por sus conocimientos, por hacer más divertido y ligero todo el trabajo realizado en este proyecto. "Mushashas", sin ustedes hubiera sido mucho más difícil terminar, de corazón muchas gracias!

A la "mushasha" más querida Gemma Iñigo, por la amistad y confianza brindada todos estos años, por estar conmigo en los momentos más difíciles y aminorarlos... Gracias willys!!!

A las chicas CIAD: Karina Chávez, Gaby Maldonado, Karina GaGu, Erika Salcido, Montse Vargas, Anita Ramírez, Liliana Macías, Camelia Domínguez y Abigail Medina, por su gran amistad, por todos aquellos momentos felices que pasamos juntas (san carlitos, carnaval, los lunes de "amorts", martes de sushi, las fiestas y reuniones) que hicieron más divertida la maestría.

A mis compañeras de laboratorio, Mya e Isaura por su apoyo, amistad y conocimientos brindados en este tiempo.

A todos mis familiares y amigos que siempre están presentes dándome consejos y palabras de aliento para ser mejor.

DEDICATORIA

El esfuerzo de este trabajo se lo dedico a mi familia, por el apoyo brindado todos estos años. En especial a mi madre: Raquel Verdugo, porque gracias a ella soy lo que soy, porque es un gran ejemplo a seguir, porque de ella aprendí a trabajar de la mejor manera para lograr todo lo que me proponga.

A mis hermanos: Yedid y Raúl García, porque me motivan a buscar y dar lo mejor.

A Jorge Barrón por todo su amor, comprensión y apoyo brindado en todo momento.

Muchísimas gracias a todos, los quiero mucho!

CONTENIDO

FIGURAS.....	viii
TABLAS.....	ix
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES.....	4
METABOLISMO DEL HIERRO.....	4
Absorción.....	4
Factores que influyen en la absorción del hierro.....	6
Factores inhibidores de la absorción de hierro.....	7
Factores que incrementan la absorción de hierro.....	7
Transporte.....	9
Almacenamiento.....	10
Excreción.....	11
ALTERACIÓN DEL ESTADO DE HIERRO.....	13
Deficiencia de hierro.....	13
Anemia.....	15
EFECTO DE LA INFECCIÓN E INFLAMACIÓN EN EL ESTADO DE HIERRO.....	16
EVALUACIÓN DEL ESTADO DE HIERRO: ASPECTOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO.....	17
Indicadores del estado de hierro.....	17
Ferritina sérica.....	18
Protoporfirina eritrocitaria.....	19
Receptor soluble de transferrina (RsTf).....	19
Biomarcadores para la respuesta inflamatoria.....	21
Proteína C reactiva (PCR).....	21
α-1 glicoproteína ácida (AGP).....	22
HIPÓTESIS.....	24
OBJETIVOS.....	24
OBJETIVO GENERAL.....	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
SUJETOS Y MÉTODOS.....	25
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	25
Criterios de Inclusión.....	25
Criterios de Exclusión.....	25
TAMAÑO DE MUESTRA.....	25
MÉTODOS DE EVALUACIÓN.....	26
Cuestionario clínico.....	26
Evaluación antropométrica.....	26
Evaluación bioquímica.....	27
Hemoglobina.....	27

Protoporfirina eritrocitaria	27
Ferritina sérica.	28
Receptor soluble de transferrina (RsTf).	28
Proteína C reactiva (PCR).....	29
α -1 glicoproteína ácida (AGP).....	29
Examen Coproparasitoscópico	30
Evaluación Dietaria	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
RESULTADOS.....	33
Evaluación antropométrica	34
Evaluación bioquímica	38
Examen coproparasitoscópico.....	42
Relación de los indicadores del estado de hierro con los marcadores de inflamación.....	43
Evaluación dietaria	44
DISCUSIÓN	45
LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	52
LIMITACIONES	52
FORTALEZAS	52
CONCLUSIÓN	53
BIBLIOGRAFÍA.....	54
ANEXO 1	62

FIGURAS

Figura 1. Absorción del hierro.....	5
Figura 2. Metabolismo del hierro.....	6

TABLAS

Tabla 1.	Estados que conducen a la anemia por deficiencia de hierro...	14
Tabla 2.	Características generales de los niños participantes en el estudio.....	33
Tabla 3.	Características antropométricas de la población de niños escolares por sexo.....	34
Tabla 4.	Prevalencia de sobrepeso y obesidad de acuerdo al IMC/E en el grupo de niños evaluados por sexo.....	35
Tabla 5.	Comparación de variables antropométricas en los tres grupos establecidos de acuerdo al proceso inflamatorio/infeccioso por sexo.....	36
Tabla 6.	Prevalencia de sobrepeso y obesidad de acuerdo al IMC/E por grupo de inflamación /infección por sexo.....	37
Tabla 7.	Parámetros bioquímicos y hematológicos analizados en el grupo evaluado.....	38
Tabla 8.	Comparación de los indicadores del estado de hierro en el grupo de referencia y en pacientes con inflamación/infección con AGP elevado.....	39
Tabla 9.	Comparación de los indicadores del estado de hierro en el grupo de referencia y en pacientes con inflamación/infección con AGP-PCR elevado.....	40
Tabla 10.	Comparación de los indicadores del estado de hierro en los tres grupos establecidos de acuerdo al proceso inflamatorio /infeccioso.....	41
Tabla 11.	Prevalencia de parasitosis en los escolares evaluados.....	42
Tabla 12.	Prevalencia de parasitosis por grupo de inflamación/infección	42
Tabla 13.	Coefficiente de correlación de los indicadores del estado de hierro y marcadores de inflamación.....	44

RESUMEN

La deficiencia de hierro es el trastorno nutricional de mayor prevalencia en el mundo y la principal causa de anemia en la población infantil, tanto en países industrializados como en países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2005 estimó una prevalencia de anemia de 25.4% en niños escolares. La deficiencia de hierro y la anemia con frecuencia ocurren simultáneamente en las poblaciones con alta prevalencia de infecciones asociadas con inflamación crónica. Esto tiene consecuencias importantes en la estimación de la prevalencia de deficiencia de hierro debido a que algunos indicadores del estado de hierro se ven influidos por los procesos inflamatorios. El objetivo de este trabajo fue evaluar la deficiencia de hierro a través de los indicadores receptor soluble de transferrina y ferritina sérica en niños de edad escolar con proceso inflamatorio. Se realizó un estudio transversal donde participaron 195 niños de 5 a 11 años de edad. Se determinó hemoglobina (Hb), protoporfirina eritrocitaria, ferritina sérica y receptor soluble de transferrina (RsTf) así como los biomarcadores de inflamación α -glicoproteína (AGP) y proteína C reactiva (PCR) para asociar los indicadores del estado de hierro con el proceso inflamatorio. Los resultados mostraron una prevalencia de anemia (Hb <11.5 g/dL) del 5%. Sin embargo, se encontró un 77% de deficiencia de hierro que fue detectada a través de ferritina sérica. Los valores de protoporfirina eritrocitaria y RsTf así como su cociente e índice fueron normales, indicando que los niños se encontraban en la fase I de deficiencia de hierro. La ferritina sérica se correlacionó positivamente con PCR ($r=0.177$, $p<0.05$) pero no con AGP ($r=0.012$, $p>0.05$). En conclusión, nuestros resultados indican que la ferritina sérica resultó ser un indicador del estado de hierro más sensible que el RsTf en esta población estudiada. De acuerdo a los marcadores de inflamación, la PCR fue mejor marcador para observar la influencia del proceso inflamatorio en la determinación de deficiencia de hierro para esta población de niños escolares.

INTRODUCCIÓN

El hierro es un nutriente esencial y el oligoelemento más abundante de la naturaleza. Las células del organismo humano requieren suficientes cantidades de hierro para satisfacer las necesidades metabólicas o para cumplir con funciones especializadas (Wang y Pantopoulos, 2011). Este oligoelemento es utilizado como cofactor, interviniendo en mecanismos como el transporte de oxígeno, el metabolismo energético y la síntesis de ADN. Esto se debe a la química de coordinación y reacciones redox, lo que le permite asociarse con las proteínas, unirse al oxígeno o mediar reacciones catalíticas (Lieu y col., 2001; Aisen y col., 2001). Sin embargo, el hierro también es tóxico cuando se encuentra en forma libre, debido a que genera especies reactivas de oxígeno y radicales como el hidroxilo (Wang y Pantopoulos, 2011). Por esta razón, en condiciones fisiológicas se encuentra asociado a una proteína ya que su presencia en forma aislada puede producir daños graves en los tejidos. Es por esto que su absorción, concentración y estado redox deben ser regulados cuidadosamente, ya que tanto su exceso como su deficiencia pueden causar alteraciones orgánicas severas (Pérez y col., 2005).

Dentro de los trastornos relacionados con el metabolismo del hierro, el más frecuente es la anemia por deficiencia de hierro y se puede observar principalmente en los niños (Lieu y col., 2001). Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en el 2006, la prevalencia de anemia entre los niños en México fue de 37.8% en menores de 2 años, 20% de 2 a 5 años y 16.6% de 6 a 11 años (Shamah y col., 2007). A pesar de que se conocen tanto las causas como la forma de enfrentar la deficiencia de hierro, aún no se ha podido resolver este problema.

Las determinaciones de los valores séricos de ferritina, transferrina y hierro que se realizan de forma sistemática para conocer el estado de hierro, tienen limitaciones debido a la variabilidad que presentan frente a un

proceso inflamatorio y/o infeccioso, lo que complica en algunas situaciones, la interpretación clínica de sus resultados (Aleo y col., 2004). Por esta razón, algunos investigadores han incorporado la medición de al menos una proteína de fase aguda en poblaciones donde se estime la deficiencia de hierro y/o anemia (Staubli-Asobayre y col., 2001; Thi Le y col., 2007). De esta manera, la medición de estos biomarcadores permite categorizar a la población en estudio y observar de mejor forma la influencia de los marcadores de inflamación en los indicadores del estado de hierro. Sin embargo, son pocos los estudios donde han incluido diferentes biomarcadores de inflamación en la evaluación del estado de hierro.

En este estudio se pretende explorar la influencia del proceso inflamatorio y/o infeccioso mediante dos proteínas de fase aguda (PCR y AGP) en los indicadores de ferritina sérica, protoporfirina eritrocitaria y RSTf.

ANTECEDENTES

Metabolismo del Hierro

La homeostasis de este elemento se mantiene en equilibrio en su mayoría, por la reposición del hierro reciclado de los glóbulos rojos y en menor medida por el control de la dieta a través de la absorción en el duodeno. Diversos estudios indican que la cantidad de hierro que es absorbido de los alimentos está determinada por: las reservas corporales de hierro, la biodisponibilidad y el balance entre factores promotores y factores inhibidores de la absorción de este elemento (Hallberg y col., 2000; Pérez y col., 2005).

Existen dos tipos de hierro presentes en la dieta: el hierro hemínico y el hierro no hemínico. El hierro hemínico que es de alta biodisponibilidad, está presente en las carnes (res, cerdo, pescado, aves y vísceras); constituye el 40% del hierro total de estos alimentos y tiene una absorción de 15 a 40% (Groff y Gropper, 1995; Martínez y col., 1999; Sharma, 2003; Hunt, 2003). El hierro no hemínico es de baja biodisponibilidad y está presente en alimentos de origen vegetal; su absorción es entre el 2 a 20% y está condicionada por la presencia de ciertos compuestos al momento de la ingestión, que disminuyen o aumentan su absorción (Groff y Gropper, 1995; Martínez y col., 1999; Hunt, 2003; Gónzales, 2005).

Absorción

La absorción del hierro no hemínico proveniente de los alimentos, implica la reducción de este metal del estado férrico (Fe^{+3}) a cantidades variables de iones ferrosos (Fe^{+2}) ya que el hierro férrico es insoluble en soluciones con pH mayor a 3. En el estómago, el ácido clorhídrico y la acción de agentes dietarios como el ácido ascórbico forman complejos solubles que aumentan la disponibilidad del hierro para ser absorbido en el duodeno (Pérez y col., 2005; Wang y Pantopoulos, 2011).

Por otra parte, el hierro hemínico debe atravesar la membrana celular como una metaloprotoporfirina intacta, para esto el grupo hemo debe ser liberado de la mioglobina y hemoglobina, mediante la digestión proteolítica. El producto de esta degradación es importante para el mantenimiento del grupo hemo en estado soluble, que es la forma óptima para ser absorbido (Dallman, 1991; Uzel y Conrad, 1998). Dentro de la célula, el grupo hemo es degradado por la hemo oxigenasa, liberándose de esta manera el hierro inorgánico de la estructura tetrapirrólica (Figura 1) (Pérez y col, 2005).

Una vez que se lleva a cabo la transformación de los iones ferrosos, la absorción es facilitada por el transportador de metales divalentes DMT1 (*divalent metal transporter 1*) a través de un mecanismo aún desconocido, el DMT1 forma parte del grupo de proteínas de transporte de membrana (Latunde-Dada y col., 2002). Dentro del enterocito, en el citosol, la ceruloplasmina (endoxidasa I) oxida el hierro ferroso (Fe^{+2}) a férrico (Fe^{+3}) para que sea captado por la apotransferrina, que se transforma en transferrina (Figura 1) (Jiménez y col., 2005; Carreras 2007; Yeh y col., 2009).

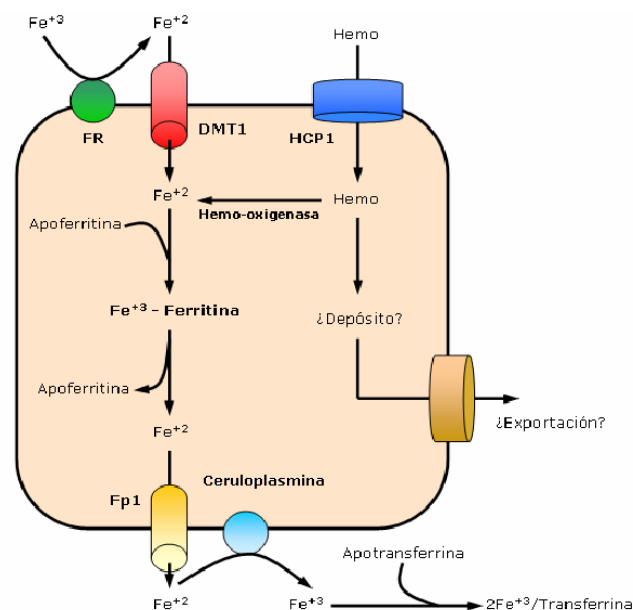


Figura 1. Absorción del hierro. Se detalla la absorción del hierro hemínico y no hemínico. DMT1=Divalent Metal Transporter 1 (Transportador de Metales Divalentes); Fp1= Ferroportina 1; HCP1= Heme Carrier Protein 1 (Transportador de la Proteína Heme) (Modificado de Carreras, 2007).

El hierro unido a la transferrina es llevado por circulación portal, hasta llegar a unos receptores específicos situados en la superficie de la médula ósea, que es el precursor de la serie eritroide. A continuación, se libera el hierro dentro de la célula y después el complejo transferrina-receptor regresa a la superficie, donde la transferrina queda de nuevo en su forma libre (Figura 2). El hierro depositado en el interior de la médula ósea es transportado a la mitocondria para sintetizar hemoglobina y el exceso se almacena en forma de ferritina (Jiménez y col., 2005; Wang y Pantopoulos, 2011).

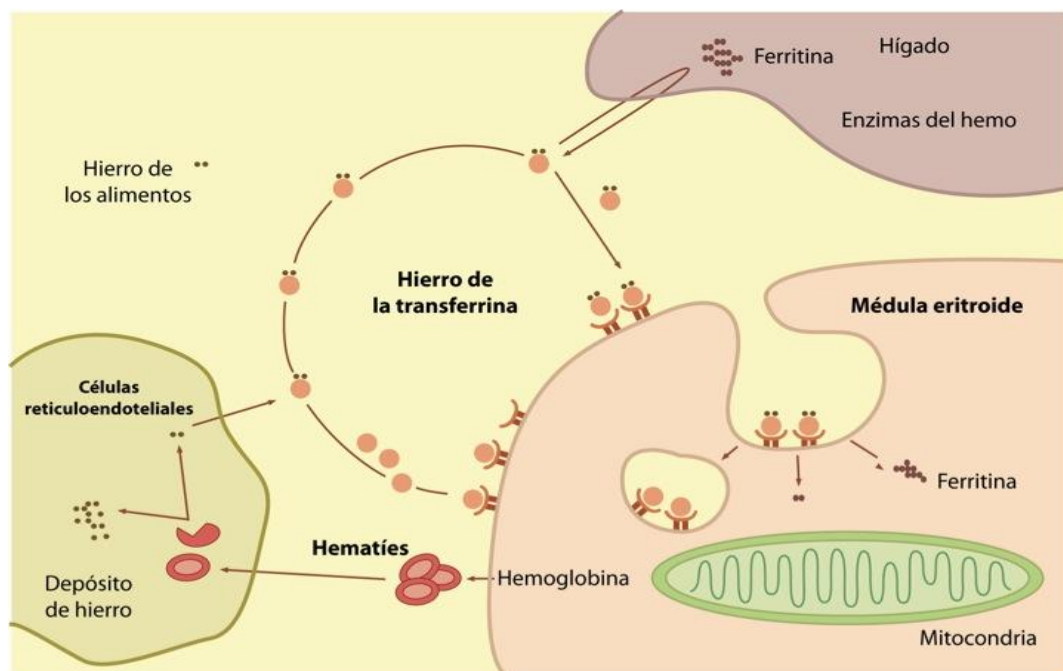


Figura 2. Metabolismo del hierro (Jiménez y col., 2005).

Factores que influyen en la absorción del hierro. La absorción del hierro se lleva a cabo en el duodeno, el cual es regulado por el estado de los depósitos. Sin embargo, existen diversos factores alimentarios que pueden facilitar o inhibir la disponibilidad del mineral, como el ácido ascórbico, los fitatos, polifenoles, taninos, calcio. Así mismo, algunos estudios han encontrado influencia de la vitamina A, carotenoides y riboflavina en el mejoramiento de la deficiencia de hierro, aunque aún existe controversia al respecto (Layrisse y Garcia-Casal 1997; Garcia-Casal y col., 1998; Walczyk y col., 2003; Hurrell y Egli, 2010).

Factores inhibidores de la absorción de hierro. Entre los alimentos que inhiben la absorción de hierro, se encuentra el té que disminuye hasta un 60% la absorción, mientras que el café la reduce hasta un 40% (Hurrell y col., 1999). Muchos cereales contienen grandes cantidades de fitatos y polifenoles que se localizan en la fibra de arroz, el trigo y el maíz; y la lignina de las células vegetales, tienden a formar quelatos insolubles que hacen indisponible al hierro (Gillooly y col., 1984; Linder, 1991).

Por otro lado, estudios de Hallberg y col. (1991) y Hallberg y col. (1993) han encontrado que el calcio disminuye la absorción de ambos tipos de hierro en el epitelio intestinal. Sin embargo, el mecanismo de la inhibición del calcio no se conoce con exactitud, dado que los mecanismos para la captación del hierro no hemínico y hemínico en las células de la mucosa son diferentes. Se ha encontrado que el calcio puede alterar el equilibrio de la absorción, al competir por los receptores o por interferir en la transferencia del metal y no propiamente en su ingreso.

Factores que incrementan la absorción de hierro. Dentro de los factores dietarios que favorecen la absorción del hierro no hemínico se encuentra el ácido ascórbico, que está en una gran cantidad de frutas frescas y vegetales. Se ha visto que su acción, se debe a la formación de complejos solubles de hierro (ascorbato férrico) y a la reducción del ion férrico (Fe^{3+}) a ion ferroso (Fe^{2+}) (Lynch y Cook, 1980; Hallberg y col., 1986; Fairweather-Tait y Hurrell, 1996). Además se ha encontrado que el ácido ascórbico también tiene la capacidad de contrarrestar el efecto inhibitorio de los fitatos (Hallberg y col., 1989).

Un estudio de Davidsson y col. (1998) donde reportaron la influencia del ácido ascórbico en la absorción de hierro en bebidas de leche con chocolate fortificadas con hierro y encontraron que la bebida de chocolate que contenía una cantidad de ácido ascórbico (25 mg) tuvo una absorción de hierro significativamente mayor que la bebida de chocolate que no se le había añadido ácido ascórbico.

Diversos estudios han encontrado en la carne roja y pescado principalmente, un efecto favorecedor en la absorción del hierro no hemínico (Reddy y col., 2006; Hurrell y col., 2006). Aunque aún no está bien establecido el mecanismo de acción, se cree que está relacionado con las proteínas de estos alimentos (Hurrell y col., 2006), ya que éstas actúan contrarrestando los factores inhibidores de la absorción de hierro para mejorar el transporte del oligoelemento a la mucosa intestinal (Björn-Rasmussen y Hallberg 1979).

Por otra parte, se ha reconocido que la vitamina A está asociada con el metabolismo del hierro, ya que su deficiencia afecta la eritropoyesis y liberación de hierro de las reservas de ferritina, llevando al estado de anemia (Donoghue y col., 1981; Hurrell, 2004). Esta relación es importante debido a que la deficiencia de vitamina A no tiene que ser severa para afectar el estado de hierro en el organismo. En un estudio de García-Casal y col. (1998), hecho en población de Venezuela, se analizaron interacciones de algunos micronutrientes en las dietas y encontraron que la presencia de vitamina A y beta-caroteno en el consumo de arroz, incrementaba dos y tres veces más la absorción de hierro, respectivamente. Esto debido a que ambos impiden el efecto inhibitorio de los fitatos. En contraste, en el estudio de Walczyk y col. (2003) donde también estudiaron la influencia de la vitamina A en la absorción de hierro, no encontraron tal asociación.

Transporte

El hierro se transporta en el plasma unido a la transferrina, una glicoproteína sintetizada en el hígado, que posee dos dominios homólogos de unión para el hierro férrico (Fe^{3+}) (Goodhart y Shils, 1980; Forrellat y col., 2000). Esta proteína tiene dos funciones principales, una de ellas es tomar el hierro liberado de la destrucción de los glóbulos rojos o el procedente de la mucosa intestinal y otra de las funciones es transportar el hierro a la médula ósea para la síntesis de hemoglobina, a las células del retículo endotelial para su almacenamiento y a todos los tejidos donde se requiera (Wick y col., 1996).

Del total de hierro que se transporta, el 70 y 90% es destinado a la médula ósea, donde se localizan las células eritropoyéticas en las que se producen cambios en los sitios específicos de los receptores celulares (Finch y col., 1982). La transferrina se une a receptores celulares específicos de los eritroblastos o reticulocitos, dona uno o dos átomos de hierro y luego vuelve a circular como proteína transportadora (Huebers y Finch, 1987). El hierro restante es transportado a los tejidos para la síntesis de citocromos, mioglobina, peroxidasas y la disponibilidad a otras enzimas que lo requieren como cofactor (Goodhart y Shils, 1980).

Se le denomina apotransferrina a la proteína que no contiene hierro, transferrina monoférrica cuando contiene un átomo de hierro y diférrica o saturada cuando contiene 2 átomos, es decir todos los sitios de transporte están ocupados (Forrellat y col., 2000). En el caso de que toda la transferrina esté saturada, el hierro que se absorbe no es fijado y se deposita en el hígado. Los niveles bajos de transferrina saturada indican deficiencia de hierro, y cuando están elevados, significa que hay exceso de hierro.

La transferrina se une al hierro a pH fisiológico y se requiere la unión simultánea de un anión (carbonato o bicarbonato), entonces el hierro se une a cualquiera de los dos sitios de la proteína (Pakdaman y El Hage Chahine, 1996). Una vez que la transferrina fija el hierro a pH fisiológico, cambia su conformación, lo cual le confiere una gran afinidad por un receptor de membrana específico, llamado receptor de transferrina. Una vez que se une al receptor, el complejo transferrina-receptor ingresa por vía endocítica, en la cual tiene lugar un ambiente progresivamente más ácido. Los cambios en la conformación que tienen lugar con un pH bajo permiten que la transferrina conserve su gran afinidad de enlace al receptor, incluso en ausencia del hierro previamente enlazado. Así, cuando el receptor recircula de regreso a la superficie, trae a la transferrina sin el hierro consigo. Cuando la transferrina carente del hierro enfrenta el pH de 7.4 en el ambiente del torrente sanguíneo, se libera del receptor, y el ciclo puede iniciar de nuevo (Wick y col., 1996; McPhee y col., 2003).

Almacenamiento

El exceso de hierro que se encuentra principalmente en el hígado, bazo, células del sistema retículoendotelial y médula ósea se almacena en forma de ferritina y hemosiderina (Forrellat y col., 2000; Semba y Bloem, 2008). La hemosiderina es un derivado insoluble de ferritina que se acumula dentro de los lisosomas (Van Eijk y De Jong, 1992). La ferritina es una proteína que tiene como función principal, garantizar el depósito intracelular de hierro y liberarlo de forma controlada para que después sea utilizado en la síntesis de las proteínas y enzimas (Mattia y col., 1984; Torti y Torti, 2002).

La cantidad de hierro que ingresa a la célula, está relacionada con el número de receptores de transferrina presentes en la superficie celular. Una vez dentro, el hierro es utilizado para sus múltiples funciones. Entonces, cuando las necesidades de hierro de la célula aumentan, se produce un incremento en la síntesis de receptores de transferrina. Por el contrario, cuando hay un

exceso de hierro, ocurre un aumento de la síntesis de ferritina. Este mecanismo es regulado en función de la disponibilidad y demanda de hierro para asegurar la homeostasis celular (Forrellat y col., 2000).

El volumen de las reservas de hierro es muy variable, en el hombre adulto normal, aproximadamente 1 g de hierro se encuentra en forma de ferritina. En las mujeres en edad fértil las reservas de hierro son menores, con un promedio de aproximadamente 300 mg., debido a las pérdidas por menstruación (Adamson, 1999).

También se pueden observar grandes diferencias en los depósitos de hierro, sin que ocurra un efecto aparente en las funciones corporales. Para que se observe un efecto como la anemia por deficiencia de hierro, el almacenamiento debe estar casi agotado, antes de la aparición del problema (Lee y Herbert, 1998; Semba y Bloem, 2008).

Excreción

En la homeostasis del hierro no existe una vía fisiológica específica para su excreción, esto debido a la baja solubilidad del hierro la cual impide que la excreción funcione como un mecanismo para mantener la homeostasis en el organismo. Por esta razón, la absorción de este oligoelemento está cuidadosamente regulada para mantener un equilibrio entre la incorporación y la pérdida corporal (Carreras, 2007). Por lo que el hierro se conserva en el cuerpo de manera muy eficiente y las pérdidas son reducidas (con excepción de las menstruales).

El hierro no absorbido se elimina a través de las heces, mientras que el absorbido se elimina a través de la orina, la piel y el tracto gastrointestinal. Entonces, el hierro que queda depositado en el enterocito se pierde cuando éste se descama por el recambio natural del epitelio intestinal (Pérez y col., 2005). También, los cambios en los depósitos de hierro en el organismo

provocan variaciones limitadas en la excreción de éste, que van desde 0.5 mg/día en la deficiencia de hierro a 1.5 mg/día en individuos con sobrecarga de hierro (Forrellat y col., 2000).

La pérdida media de hierro en los adultos es de 1.0 mg/día. En las mujeres en edad fértil existen pérdidas menstruales que incrementan los niveles de excreción a 1.6 mg/día (Worwood, 1995). Aunque hay pocos estudios en lactantes y niños, algunos investigadores sugieren que las pérdidas promedio son aproximadamente 2 mg/día en los lactantes y de 5 mg/día en los niños de 6 a 11 años de edad (Dallman, 1991).

Otras vías de pérdida de hierro son las células descamadas de la piel y el sudor que van de 0.2-0.3 mg/día; las pérdidas de hierro en las heces son alrededor de 0.6 mg/día y en orina < 0.1 mg/día (Semba y Bloem, 2008). Otras causas importantes de pérdidas son las donaciones de sangre y la infección por parásitos (Forrellat y col., 2000).

Alteración del Estado de Hierro

Existen numerosos trastornos relacionados con el metabolismo del hierro, el más frecuente es la anemia por deficiencia de hierro y se puede observar especialmente en los niños (Lieu y col., 2001). El estado de hierro cubre varias etapas, la primera fase es el agotamiento de los depósitos de hierro, en el cual se disminuye el hierro corporal total, pero la hemoglobina y los índices de la síntesis de glóbulos rojos no se ven afectados. Ambos índices cambian cuando el suministro de hierro en la médula ósea se convierte en un problema (eritropoyesis deficiente o fase II). En la fase III el suministro de hierro es insuficiente para mantener la concentración de hemoglobina normal, desarrollándose la anemia por deficiencia de hierro (INACG, 1999; Coy y col., 2005; Metzgeroth y col., 2005). En la Tabla 1 se describen los estados que conducen a la anemia por deficiencia de hierro.

Deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro es el trastorno nutricional de mayor prevalencia y la causa más frecuente de anemia en el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo como los de América Latina (De Maeyer y Adiels, 1985; Mora y Mora, 1998; Landaeta de Jiménez y col., 2003). Se define como una condición en la que no hay reservas de hierro movilizable, presentándose signos por el suministro comprometido de hierro a los tejidos (WHO, 2001)^a.

La falta de hierro no debe ser considerada como un estado simple de deficiencia, ya que no sólo afecta a la eritropoyesis, sino también a otros órganos y funciones, puede tener efectos negativos importantes sobre el desarrollo psicomotor y la función cognitiva de los niños, así como trastornos no hematológicos que se asocian con el aumento en la tasa de morbilidad en la infancia (Salinas y col., 1998; Krieger y col., 1999; Soekarjo y col., 2001).

Tabla 1. Estados que conducen a la anemia por deficiencia de hierro

ESTADO		INDICADOR	COMENTARIO
Normal		Todos los indicadores tienen valores normales	El exceso de hierro se almacena en la ferritina. Las proteínas y enzimas dependientes de hierro están repletas.
Fase I	Agotamiento del almacenamiento de hierro	Ferritina sérica	Proporciona una relación directa con el almacenamiento de hierro. Un estimado preciso y cuantitativo del almacenamiento de hierro en individuos sanos y aquellos con deficiencia de hierro sin complicaciones. Los niveles aumentan con la presencia de infecciones y procesos inflamatorios.
Fase II	Deficiencia de hierro prematura	Receptor soluble de transferrina	Cuando el agotamiento de hierro funcional ocurre, más receptores de transferrina aparecen en la superficie de las células y después en el plasma.
	Eritropoyesis insuficiente	Protoporfirina eritrocitaria	Existe suministro de hierro a los tejidos comprometido, pero aún no hay anemia. Aumenta cuando el hierro se vuelve insuficiente para una síntesis de hemoglobina, también se eleva en la anemia de enfermedad crónica y en la intoxicación con plomo.
Fase III	Anemia por deficiencia de hierro	Hemoglobina y hematocrito	Valores bajos indican anemia. La anemia por deficiencia de hierro (IDA) es diagnosticada como anemia, pero existen numerosas condiciones y no es específica a la deficiencia de hierro. Puede ser difícil de reconocer debido a la coincidencia de valores en individuos normales y hierro deficientes.

Modificado de International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), 1999.

Anemia

La anemia ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una condición en la cual el contenido de hemoglobina en la sangre está por debajo de valores considerados normales, los cuales varían con la edad, el sexo, el embarazo y la altitud (WHO, 2001)^b.

La anemia se ha considerado uno de los problemas de salud pública más frecuentes. A nivel mundial la prevalencia de anemia es del 30% y se debe principalmente a la deficiencia de hierro (WHO, 2001)^a. Al cumplir su primer año de vida, 10% de los infantes en los países desarrollados, y alrededor del 50% en los países en desarrollo padecen anemia (Pollit, 1990).

La anemia representa el extremo grave del espectro de la deficiencia de hierro y exige el cumplimiento tanto de la definición de anemia como de deficiencia de hierro (Semba y Bloem, 2008). Los efectos que causa la anemia en la infancia y durante los primeros años de vida son irreversibles, aún después de un tratamiento.

En diversos estudios se ha encontrado que en áreas de escasos recursos la anemia es causada con frecuencia por las enfermedades infecciosas (Quizhpe y col., 2003; Nestel y Davidsson, 2004). Esta suposición puede ser un problema en ciertas partes del mundo, como en África donde las condiciones tales como la talasemia e infecciones como la malaria es endémica (Semba y Bloem, 2008). Por esta razón la evaluación del estado de hierro ha sido controversial debido a los efectos de las enfermedades infecciosas que afectan la interpretación de algunos indicadores comunes de deficiencia de hierro. Así, el control de este trastorno se ha convertido en un desafío para la salud pública (Baynes y col., 1986; Brabin, 1992; Hastka y col., 1993).

Efecto de la Infección e Inflamación en el Estado de Hierro

Las enfermedades infecciosas dependen de la relación entre el hospedero humano, el agente infeccioso y el medio ambiente externo. Esta interacción es un fenómeno complejo, y ninguna teoría o modelo experimental lo explica completamente. Sin embargo, el proceso infeccioso se identifica como un síndrome febril ocasionado ya sea por bacterias, virus, hongos o parásitos. En los niños, la mayoría de los agentes responsables de un proceso infeccioso son los virus y parásitos (McPhee y col., 2003).

El hierro y las variaciones fisiológicas en su metabolismo están ligados a la respuesta inflamatoria por acción de las citocinas. Estas variaciones se convierten en factores de confusión importantes a considerar cuando los individuos son evaluados por el estado de hierro (Walter y col., 1997; Wessling, 2010).

Algunos estudios han encontrado contradicciones en la relación entre la infección y el estado de hierro, ya que algunos investigadores concluyen que la leve deficiencia de hierro es beneficiosa para la inmunidad (Walter y col., 1997), debido a que la gran mayoría de los agentes infecciosos requieren hierro para su proliferación, y por lo tanto, el organismo humano a través de proteínas como la transferrina, tiene la capacidad de reducir la disponibilidad de hierro para el consumo de los microorganismos infecciosos (Soyano y Gómez, 1999). Sin embargo, las infecciones más comunes, especialmente aquellas que son crónicas y recurrentes, pueden afectar la eritropoyesis y en consecuencia causar anemia.

Por otra parte otros estudios sostienen que el proceso infeccioso o inflamatorio puede alterar la evaluación de los indicadores del estado de hierro, debido a que en una infección grave, la reacción de fase aguda afecta la síntesis de proteínas hepáticas causando la modificación del

perfil de proteínas séricas. Esto provoca un aumento de las concentraciones de protoporfirina eritrocitaria y ferritina sérica (Olivares y col., 1995; McPhee y col., 2003).

Evaluación del Estado de Hierro: Aspectos Clínicos y de Laboratorio

La deficiencia de hierro y la anemia con frecuencia ocurren de forma simultánea en poblaciones con alta prevalencia de infecciones asociadas con inflamación crónica. Esto presenta dificultades en la medicina clínica al momento de identificar las diferentes etapas de deficiencia de hierro (agotamiento de los depósitos de hierro, eritropoyesis deficiente y anemia por deficiencia de hierro) debido a que las pruebas de laboratorio convencionales como ferritina, saturación de transferrina, protoporfirina entre otras, presentan limitaciones para definir este trastorno (Malope y col., 2001). Por lo que algunos estudios han tenido la necesidad de incorporar sistemáticamente la estimación de al menos una proteína de fase aguda (Beard y col., 2006; Ayoya y col., 2010).

Indicadores del estado de hierro

Para observar el curso de los cambios en el estado de hierro, es conveniente utilizar una combinación de indicadores que permitan identificar la deficiencia de hierro en forma precoz. La determinación de hemoglobina (Hb), tiene serias limitaciones cuando se utiliza como marcador de laboratorio sólo para la deficiencia de hierro debido a su baja especificidad y sensibilidad. Así también, las mediciones de los índices de sangre periféricos como el volumen corpuscular medio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) y ferritina sérica resultan insuficientes en determinados grupos de pacientes, debido a factores de confusión como la infección, inflamación o cáncer (Cook, 2005). A continuación se presentan las características clínicas de los indicadores

más utilizados en la evaluación del estado de hierro en poblaciones que cursan algún proceso inflamatorio o infeccioso.

Ferritina sérica. Diferentes estudios han demostrado la superioridad del marcador de ferritina sérica sobre otras mediciones para evaluar los depósitos de hierro del organismo, debido a que guarda una estrecha relación con los valores tisulares de ferritina (Siimes y col., 1974). Por lo tanto la ferritina sérica ha sido el marcador de laboratorio más útil en los últimos 30 años (Brugnara, 2003).

La ferritina es una proteína intracelular que tiene como función almacenar el hierro en forma de cristales de hidróxido de fosfato férrico, esta proteína se encuentra principalmente en el retículo endotelial, hígado y bazo (Valberg, 1980). A pesar de que la ferritina es predominantemente una proteína intracelular, cantidades muy pequeñas se encuentran en circulación, es por esto que la cantidad de ferritina circulante se relaciona directamente con la concentración del depósito de hierro en el organismo.

Los valores de ferritina van de 20 a 300 $\mu\text{g/L}$ en suero y cada microgramo de ferritina sérica corresponde aproximadamente a 5 a 10 mg de hierro de reserva. A cualquier edad, los niveles séricos inferiores a 10 $\mu\text{g/L}$ indican reservas agotadas de hierro (Valberg, 1980; Tuna y col., 1985).

Los niveles de ferritina tienden a disminuir antes de que se afecte la síntesis de hemoglobina, por lo que se le considera un índice sensible para detectar la etapa más temprana de la anemia por deficiencia de hierro. Sin embargo, la ferritina es una proteína de fase aguda que puede incrementarse en respuesta a infecciones (Pérez y col., 2005; Jiménez y col., 2005) debido a que un solo episodio de fiebre, limita la liberación de los eritrocitos senescentes de las células del retículo endotelial y esto conduce a una estimulación de la producción de ferritina y por lo tanto un aumento en el nivel de ferritina sérica (Elin y col., 1977).

Protoporfirina eritrocitaria. Es un precursor del grupo hemo en la producción de glóbulos rojos. Su elevación indica un aporte insuficiente de hierro a los precursores eritroides, porque la protoporfirina eritrocitaria se acumula cuando el hierro está limitado (Lieu y col., 2001).

Las concentraciones de protoporfirina eritrocitaria también se encuentran muy elevadas en los niños expuestos al plomo, lo que refleja la inhibición de la hemosintetasa, enzima mitocondrial que cataliza la inserción del hierro en la molécula de protoporfirina (Lieu y col., 2001).

En ambas condiciones se acumula la protoporfirina en los eritrocitos y se puede cuantificar mediante métodos fluorométricos sencillos, ya sean automatizados o manuales (Piomelli, 1977).

Los valores normales son inferiores a 30 µg/dL de hematíes, mientras que los ferropénicos tienen cifras superiores a 100 µg/dL (Jiménez y col., 2005). Las ventajas que ofrece este indicador en comparación con la ferritina sérica, es la sencillez y rapidez del ensayo, el bajo costo y la poca cantidad de sangre que se necesita para su análisis. Sin embargo, la ferritina sérica determina la deficiencia de hierro de forma más temprana que la protoporfirina eritrocitaria (Tuna y col., 1985).

Receptor soluble de transferrina (RsTf). Es una forma soluble del receptor celular específico de la transferrina producido por escisión proteolítica y se considera una parte incompleta o troncada del mismo (Beguin, 1992; Vázquez y col., 2001). Su valor es directamente proporcional a la cantidad de receptor celular situado en la superficie de todas las células del organismo a excepción de los eritrocitos maduros (Shih y col., 1990; Beguin, 1992; Cook y col., 1993).

La regulación del receptor de transferrina (RTf) está relacionada con los depósitos de hierro intracelular, el cual es necesario para la formación de

hemoglobina en los precursores eritroides y para la formación de otras proteínas que contienen hierro en células que se encuentran en fase de proliferación (Rao y col., 1985; Cazzola y Beguin, 1992). Por lo tanto, cuando existe exceso de hierro, el número de receptores de transferrina disminuye. En cambio, si hay poco hierro en el organismo o cuando aumenta la demanda de hierro, el número de receptores de transferrina aumenta (Semba y Bloem, 2008). Estos cambios en la expresión de receptores en la superficie celular se ven reflejados en el suero mediante la concentración del RsTf. Esta es la base del uso del RsTf como indicador del estado de hierro (Baynes y col., 1986).

Algunos estudios en niños, como el de Dimitriou y col. (2000) han encontrado valores aumentados de RsTf en el diagnóstico de deficiencia de hierro, aunque otros han cuestionado el hecho de si este RsTf provee más información que la ferritina sérica (Mast y col., 1998). Sin embargo, la ventaja del RsTf en la evaluación del estado de hierro es su capacidad para detectar la depleción de hierro y deficiencia funcional de éste, en pacientes con enfermedades crónicas, es decir, el RsTf no se ve afectado por la respuesta de fase aguda (Ferguson y col., 1992; Nielsen y col., 1994; Allen y col., 1998).

La determinación del RsTf ha mostrado clínicamente tener una alta sensibilidad en la identificación de la depleción de los depósitos de hierro, pero la especificidad y el valor predictivo positivo no han sido tan buenos. En contraste, la ferritina sérica tiene una alta especificidad pero menor sensibilidad (Shih y Baynes 1990; Ferguson y col., 1992; Cook y col., 1993; Punnonen y col., 1997). Debido a esto, Skikne y col. (1990) y Holmberg (2000) propusieron una combinación de las mediciones de RsTf y Ferritina en forma de cociente RsTf/fs e índice RsTf-Fs (RsTf/logFs) como la mejor forma de evaluar el estado de hierro celular.

En el estudio de Punnonen y col. (1997) se encontró que el cociente RsTf/Fs permite distinguir si un paciente presenta o no una deficiencia de hierro en el curso de una situación de fase aguda, con un diagnóstico de mayor sensibilidad y especificidad, esto al compararlo con el uso del RsTf o ferritina sérica por sí solos. Debido a que estos parámetros Rstf/Fs y RsTf-Fs tienen la ventaja de relacionar dos fenómenos, es decir un aumento de RsTf y una disminución en la concentración de ferritina sérica.

Existen pocos estudios donde se han utilizado estos parámetros sobre todo en población infantil. A excepción del estudio de Vázquez y col. (2001) donde evaluaron el cociente e índice del RsTf y ferritina sérica en niños sanos, estableciendo puntos de corte para una población infantil de 1 a 10 años de edad, en donde consideraron como deficiencia tisular de hierro valores del cociente RsTf/Fs superiores a 165 e índice RsTf-Fs un valor superior a 2.1.

Biomarcadores para la respuesta inflamatoria

Las proteínas de fase aguda son un grupo importante de proteínas de suero cuya concentración se ve alterada durante varias condiciones fisiopatológicas. Estas proteínas tienen diferentes tiempos de respuesta frente a un proceso infeccioso y/o inflamatorio debido a que son activadas de forma individual por la interleucina 6 (Feelders y col., 1998). Por lo tanto, las mediciones simultáneas de los marcadores de inflamación, proteína C reactiva (PCR) y α -1 glicoproteína ácida (AGP) podrían ser útiles en la identificación de individuos con un proceso inflamatorio (Young y col., 1991; Nemeth y col., 2003). Dentro de este grupo se encuentran:

Proteína C reactiva (PCR). Es un marcador de fase aguda, indicativo de procesos inflamatorios en respuesta a infecciones bacterianas, traumas, necrosis tisular y otros, puede aumentar de 10 a 100 veces su

concentración en menos de 24 h. Su incremento se debe a la estimulación de su síntesis en el hígado bajo la regulación de algunas citocinas como, IL-1, IL-6 y del TNF- α . La cuantificación de sus concentraciones séricas mediante técnicas de alta afinidad es importante para diagnosticar la fase temprana de la inflamación (Feelders y col., 1998).

La mediana de la concentración normal de la proteína C reactiva es 0.8 mg/L, así mismo, el 90% de los individuos aparentemente sanos tienen un valor inferior a 3 mg/L y el 99% menos de 12 mg/L. Los valores superiores a estos son anormales y sugieren la presencia de infección y/o inflamación, así también la mínima elevación de esta proteína se puede asociar con la obesidad. Sin embargo, se ha visto que en muchas de estas condiciones la proteína C reactiva se mantiene normal a pesar de una enfermedad grave. La falla en el mecanismo de la respuesta de fase aguda de esta proteína aún es incierto (Reeves, 2007).

α -1 glicoproteína ácida (AGP). Es una proteína que se encuentra principalmente en la sangre. Pertenece a la subfamilia de "inmunocalins", un grupo de proteínas de unión que tienen funciones inmunomoduladoras. Una de las características más interesantes de la AGP es su glicosilación que puede ser modificada durante las enfermedades (Ceciliani y Pocacqua 2007). Esta proteína es secretada principalmente en el hígado debido a la respuesta de la inflamación sistémica como traumas físicos, lesiones, infecciones bacterianas u otros (Morley y Kushner 1982).

La sobreexpresión hepática de AGP es regulada por citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-6, quimiocinas (IL-8) y glucocorticoides (Ceciliani y Pocacqua 2007). La concentración de AGP se eleva más lentamente, alcanzando su concentración máxima 48 horas después de la aparición de procesos inflamatorios, y continúa elevada durante 4 ó 5

días, aún después de la desaparición de los signos clínicos (Feelders y col., 1998; Northrop-Clewers, 2008).

Diversos estudios han mostrado que el número de personas con inflamación en una población puede ser grande, esto puede tener un efecto negativo en la evaluación de algunos indicadores nutricionales debido a que el proceso inflamatorio afecta su concentración (Thurnham, 2008). Por esta razón algunos investigadores han incorporado la medición de al menos una proteína de fase aguda en poblaciones donde se estime la deficiencia de hierro y/o anemia (Staubli-Asobayre y col., 2001; Thi Le y col., 2007). Sin embargo, el uso de dos biomarcadores permite ver el curso biológico de la inflamación de forma más específica debido a que la PCR es una proteína que estima el proceso de infección o inflamación aguda, mientras que la AGP es más específica para las condiciones crónicas. De esta manera, la medición de estos biomarcadores permite categorizar a la población en estudio y observar de mejor forma la influencia de los marcadores de inflamación en los indicadores del estado de hierro.

Por lo anterior, en este estudio se pretende explorar la influencia del proceso inflamatorio y/o infeccioso mediante dos proteínas de fase aguda (PCR y AGP) en los indicadores de ferritina sérica, protoporfirina eritrocitaria y Rstf. De esta manera, evaluar el estado de hierro tisular y observar la deficiencia de hierro de niños escolares en diversos estadios.

HIPÓTESIS

Frente a un cuadro de infección, el receptor soluble de transferrina no se ve alterado en comparación con ferritina sérica y protoporfirina eritrocitaria, por ello resulta ser mejor indicador de la deficiencia de hierro, en niños de edad escolar.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la deficiencia de hierro a través de los indicadores receptor soluble de transferrina y ferritina sérica en niños de edad escolar con proceso inflamatorio.

Objetivos Específicos

Determinar las reservas de hierro a través de los indicadores ferritina sérica, protoporfirina eritrocitaria y receptor soluble de transferrina en niños de edad escolar.

Evaluar la presencia de inflamación a través de proteína C reactiva y α -glicoproteína en niños de edad escolar.

Explorar la presencia de infección a través de un cuestionario clínico y examen coproparasitológico.

Determinar el efecto del proceso inflamatorio en los indicadores del estado de hierro.

SUJETOS Y MÉTODOS

Población de Estudio

Se realizó un estudio de corte transversal, el cual fue aprobado por el comité de ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD). Este estudio forma parte de un proyecto mayor donde participaron 276 niños escolares. Para el reclutamiento de los sujetos, se eligieron aleatoriamente 13 escuelas primarias del turno matutino. De estas escuelas, 4 fueron de la zona sur, 4 de la zona norponiente, 3 de la zona norte y 2 de la zona oriente de la ciudad de Hermosillo, Sonora.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron niños escolares de ambos sexos, con edades de 5 a 11 años, los cuales contaron con el consentimiento informado de los padres.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron aquellos niños que presentaron anemia, como criterio se consideró una Hb \leq 11.5 g/dL (WHO, 2001)^b.

Tamaño de Muestra

El tamaño de la muestra fue de 60 sujetos y se calculó tomando en cuenta un poder del 90% para el estudio y un nivel de alfa de 0.05. Se utilizó la fórmula para comparación de medias en estudios transversales (Fuentelsaz, 2004). Se consideró una media \pm desviación estándar del receptor soluble de transferrina de 8.9 ± 2.0 mg/L para el grupo con estado normal de hierro y de 10.7 ± 2.6 mg/L para el grupo con deficiencia de hierro (Olivares y col., 2000).

Fórmula para comparación de medias $n = \frac{2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$

Z_{α} es el valor Z correspondiente al riesgo α fijado.

Z_{β} es el valor de Z correspondiente al riesgo β fijado.

S es la desviación estándar.

d es el valor mínimo de la diferencia que se desea detectar.

Métodos de Evaluación

Cuestionario clínico

Los participantes fueron seleccionados de la siguiente manera: a los padres de familia se les aplicó un cuestionario clínico, el cual contenía preguntas acerca de infecciones que pudieron haber presentado los niños en el momento de la toma de muestra, como infecciones en vías respiratorias, vías urinarias, caries dentales e infecciones de oído (Anexo 1).

Evaluación antropométrica

Se llevaron a cabo mediciones de peso y talla según la técnica de Jelliffe & Jelliffe (1989), utilizando una balanza electrónica digital, con capacidad de 0 a 150 \pm 0.05 kg (AND FV-150 KA1, A&D Co., LTD. Japón) y un estadiómetro Holtain, con capacidad de medición de 0 a 210 \pm 0.1 cm.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó a partir de las mediciones de peso y talla. Se tomaron puntos de corte para sobrepeso el percentil \geq 85 y para obesidad el percentil \geq 95 establecidos por la Organización Mundial de la Salud (Onis y col., 2007) los cuales se obtuvieron a partir del software Anthroplus (WHO, 2009).

Evaluación bioquímica

A cada niño se le extrajo en condiciones de ayuno 10 ml de sangre, mediante punción venosa. La muestra se recolectó en tubos (BD Vacutainer™ Blood Collection Tubes), se dejó en reposo hasta la retracción del coágulo y posteriormente se obtuvo el suero mediante centrifugación (CS-6R centrifuga Beckman, instruments Palo Alto CA) a 2600 rpm a 4°C por 30 minutos. El suero fue almacenado en viales a una temperatura de -70°C hasta el momento del análisis.

Hemoglobina. La medición de hemoglobina se realizó mediante un hemoglobinómetro portátil (Hemocue® modelo Hb 201+ Angelholm, Suecia), el equipo opera con baterías y microcubetas desechables con los reactivos de fase seca. Los eritrocitos son hemolizados para liberar la hemoglobina. La hemoglobina se convierte en metahemoglobina y luego se combina con azida para formar azidametahemoglobina. La medición se realiza en el analizador, en el que se mide la transmitancia y se calcula la absorbancia y los niveles de hemoglobina. La absorbancia es directamente proporcional a la concentración de la hemoglobina. Se consideraron con anemia aquellos niños de 5 a 11 años cuyo nivel de hemoglobina estuviera por debajo de 11.5 g/dL (WHO, 2001)^b.

Protoporfirina eritrocitaria. Se determinó mediante la prueba de hematofluotometría para medir protoporfirina zinc en sangre total. Esta prueba requiere que la hemoglobina esté completamente oxigenada. Mediante la adición del reactivo protofluor a sangre entera, la hemoglobina cambia a un producto con las propiedades espectrales de la oxihemoglobina en la región a la cual opera el hematofluómetro. Por lo tanto la necesidad de oxigenación se elude, lo que permite la determinación de protoporfirina zinc con mayor exactitud y precisión, incluso en sangre almacenada y desoxigenada. Se tomó como punto de

corte de eritropoyesis deficiente de hierro un valor $\geq 35 \mu\text{g/dL}$ en niños mayores de 5 años (WHO, 2001^b; Yip y col., 1984).

Ferritina sérica. Se evaluó mediante un ensayo inmunoenzimático en fase sólida, empleando un kit Ferritin ELISA (Alpco Diagnostics, Salem, NH, USA). El principio se basa en utilizar un anticuerpo antiferritina por la fase sólida (pocillos) y un anticuerpo monoclonal secundario antiferritina en la solución conjugada anticuerpo-enzima (peroxidada). La muestra se hace reaccionar simultáneamente con los anticuerpos desarrollando un color intenso. La concentración de ferritina es directamente proporcional a la intensidad de color de la muestra. Se consideró deficiencia de hierro un valor $\leq 15 \mu\text{g/L}$ en niños mayores de 5 años (WHO, 2001)^b.

Receptor soluble de transferrina (RsTf). Se determinó mediante un inmunoensayo (ELISA) con el kit Quantikine IVD de R&D System (Minneapolis, MN, USA). Esta prueba se basa en un enzimoimmunoensayo en microplaca por medio de la técnica de "sandwich" que utiliza dos anticuerpos monoclonales diferentes específicos para el RsTf. La muestra reacciona con un anticuerpo monoclonal que puede capturar el RsTf. Se añade un segundo anticuerpo monoclonal conjugado con peroxidasa. El anticuerpo conjugado completa la reacción de tipo "sandwich". La cantidad de conjugado será proporcional a la cantidad de RsTf que se haya capturado en un principio. La cantidad de enzima conjugada que quede puede medirse mediante incubación con un substrato cromogénico. Se describió como deficiencia de hierro tisular los valores de RsTf $\geq 2.3 \text{ mg/L}$ (Barón y col., 2005; Vázquez y col., 2001).

A partir de los valores de RsTf y ferritina se obtuvo el cociente receptor soluble de transferrina/ferritina sérica (RsTf/Fs) (Skikne y col., 1990) y el índice RsTf-Fs (Punnonen y col., 1997). Este último se calculó

incorporando en la fórmula el logaritmo de la ferritina sérica (RsTf/logFs). Se consideró como deficiencia tisular de hierro valores del cociente RsTf/Fs superiores a 165 e índice RsTf-Fs un valor superior a 2.1 (Vázquez y col., 2001).

Proteína C reactiva (PCR). Se midió a través de una prueba inmunoenzimática, utilizando el kit PCR ELISA (Alpco Diagnostics, Salem, NH, USA). El sistema utiliza un anticuerpo monoclonal dirigido contra un determinante antigénico de la PCR. Este anticuerpo monoclonal anti-PCR se utiliza para la inmovilización en fase sólida. Este anticuerpo se encuentra en la solución conjugada anticuerpo-enzima (peroxidasa). La muestra reacciona simultáneamente con los dos anticuerpos desarrollando un color intenso. La concentración de PCR es directamente proporcional a la intensidad del color de la muestra. Se tomó como punto de corte un valor ≥ 3 mg/L para describir el proceso de inflamación en niños mayores de 5 años (Thurnham, 2008; Reeves, 2007).

α -1 glicoproteína ácida (AGP). Se realizó mediante una prueba inmunoenzimática. Utilizando el kit AssayMax Human alpha-1-acid glycoprotein ELISA (AssayPro, Saint Charles, MO, USA) el cual emplea la medición del suero o plasma humano. El principio de la prueba consiste en medir un anticuerpo específico para la AGP humana, donde se le añadió un reactivo estándar que contenía un anticuerpo para AGP inmovilizado y conjugado con peroxidasa. Se desarrolló un color y se midió la intensidad de éste. Se consideró un valor de AGP ≥ 1 g/L indicando inflamación (Beard y col., 2006; Ayoya y col., 2010).

Las absorbancias obtenidas a partir de las pruebas ELISA, se analizaron mediante el software MasterPlex ReaderFit 2010 (Hitachi-Miraibio, San Francisco, CA, USA). De esta forma, se obtuvieron las concentraciones de la ferritina sérica, RsTf, AGP y PCR.

Examen Coproparasitológico

De cada niño se colectó una muestra de heces, para lo cual se les proporcionaron recipientes plásticos con tapa de presión, así como indicaciones para la recolección de las mismas. Las muestras se guardaron en una hielera para su transporte y se trasladaron al laboratorio de parasitología del CIAD, para su posterior análisis. Para la determinación de la concentración de quistes, huevos y larvas se utilizó el método de concentración por flotación de Faust (Faust y col., 1939).

Evaluación Dietaria

La evaluación dietaria se realizó mediante el método de recordatorio de 24 horas, en dos entrevistas no consecutivas para estimar la ingestión habitual de alimentos. Se le pidió al entrevistado (en este caso la mamá del niño y acompañada del mismo) que indicara el tipo y cantidad de alimentos que consumió durante las 24 h previas a la entrevista. Se utilizaron modelos de plástico y cartón, así como, utensilios de cocina de los cuales se tienen identificados su peso y volumen (Linusson, Sanjur et al., 1974).

Los datos obtenidos fueron codificados y analizados individualmente en un programa de computadora: ESHA Food Processor II, versión 2007, el cual contiene las tablas de composición de alimentos de la población norteamericana y además alimentos regionales analizados en el Centro de Investigación en alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD) para tablas de composición de alimentos.

Análisis estadístico

Para tener un mejor análisis de los indicadores del estado de hierro frente a un proceso inflamatorio y/o infeccioso, se decidió formar tres grupos de acuerdo a la elevación de los marcadores de inflamación α -glicoproteína (AGP) y proteína C reactiva (PCR). El primer grupo lo conformaron los niños que presentaron sólo valores elevados de AGP (n=161); el segundo grupo se formó con los escolares que presentaron elevación de los dos marcadores AGP y PCR (n=19) y el tercer grupo (grupo de referencia) fueron aquellos niños que no presentaron valores superiores de estos marcadores de inflamación (n=15).

Se revisaron las bases de datos para corregir cualquier error. Se realizaron análisis descriptivos para calcular la media (desviación estándar) y mediana (intervalo intercuartil 25-75) para cada variable. También se presentan porcentajes.

Para llevar a cabo las comparaciones de las variables antropométricas (peso, talla e IMC/E percentil) en el proceso inflamatorio/infeccioso se utilizó la prueba ANCOVA teniendo como covariable el sexo. Para las comparaciones de las variables hemoglobina, protoporfirina, ferritina sérica y receptor soluble de transferrina (RsTf) se utilizó la prueba t de student para analizar las diferencias de los parámetros estudiados en relación a la inflamación (inflamación/infección AGP contra el grupo de referencia; inflamación/infección AGP-PCR contra el grupo de referencia). Así mismo, se utilizó la prueba ANOVA de una vía, con el método de Tukey para identificar los grupos diferentes en el caso de las medias; para comparación de medianas se utilizó la prueba no paramétrica Kruskal-wallis.

En el estudio de asociación de variables se normalizaron aquellas que tenían una distribución anormal y se utilizó el análisis de correlación de Pearson. También se usó el análisis de regresión múltiple para evaluar la asociación entre el RsTf y ferritina sérica (variables dependientes) y el resto de las variables que incluyó: hemoglobina, protoporfirina, PCR, AGP, infección por parásitos e IMC/E en percentil (variables independientes). Se consideró un nivel de significancia de 0.05. Para ésto, se usó el paquete estadístico NCSS 2007.

RESULTADOS

Este estudio forma parte de un proyecto mayor donde se evaluaron 276 niños escolares, los cuales contaban con el consentimiento firmado de sus padres. Los participantes presentaron edades de 5 a 11 años, con un promedio aproximado de 7. La distribución según el sexo fue semejante ya que el 50% de la población estudiada era de sexo femenino y el 49% de sexo masculino. Así mismo, se observó una media de hemoglobina de 12.82 ± 0.88 g/dL, considerada dentro de lo normal. Sin embargo, de los 276 niños se excluyeron 14, que representaron el 5% de la población con anemia ($Hb \leq 11.5$ g/dL) (Tabla 2). De los 262 sujetos restantes, se evaluaron 195 para este estudio, ya que éstos fueron los que contaron con todas las mediciones correspondientes.

Tabla 2. Características generales de los niños participantes en el estudio (n=276)

Variable	porcentaje o media \pm DE
Edad (años)	6.99 ± 1.014
Sexo	
Femenino	50.36(139)
Masculino	49.63(137)
Hemoglobina (g/dL)	12.82 ± 0.88
Anemia ($Hb \leq 11.5$ g/dL)	5.07(14)

% de los datos (n), media \pm desviación estándar.

Se realizaron 185 cuestionarios clínicos, de los cuales se obtuvo información acerca de infecciones respiratorias, urinarias o de oído que pudieron haber presentado los niños al momento de la toma de muestra. Esta información mostró que sólo 17% de los escolares presentaron síntomas clínicos para estas infecciones.

Evaluación antropométrica

En la Tabla 3 se presentan las características antropométricas evaluadas por sexo, en donde se observa una mediana de peso de 22.68 Kg en las niñas y un valor ligeramente superior de 23.93 Kg en los niños, también se midió la talla y se obtuvo una media de 122.96 ± 7.39 cm para las niñas y 123.97 ± 7.39 cm en los niños. Así mismo, se presenta una mediana de 15.56 en las niñas y 15.79 en los niños para el índice de masa corporal para la edad (IMC/E), el cual fue obtenido a partir del peso y talla de los sujetos (Tabla 3). Sin embargo, este valor no proporciona mucha información para este grupo de edad cuando no se presenta en valores percentilares, por lo que se establecieron puntos de corte para este índice, de acuerdo a la Organización Mundial de la salud (OMS) (Onis y col., 2007). Se observó que el 40% de las niñas evaluadas se encontraron dentro del peso adecuado (percentil 6-84), de manera similar el 37% de los niños se encontraron dentro de este grupo. Así mismo, los niños presentaron una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad (percentil ≥ 85) (9.23%) al compararlos con las niñas que fue del 6.15% (Tabla 4).

Tabla 3. Características antropométricas de la población de niños escolares por sexo (n=195)

Variable	Femenino		Masculino	
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Media \pm DE	Mediana (RIQ)
Peso (Kg) ²	23.70 ± 5.19	22.68 (20.61 – 25.17)	24.42 ± 4.76	23.93 (21.68 – 26.38)
Talla (cm) ¹	122.96 ± 7.39	122.65 (117.32 – 127.47)	123.97 ± 7.39	124.6 (118.6 – 129.5)
IMC/E ²	15.56 ± 2.30	15.05 (14.2 – 15.9)	15.79 ± 1.99	15.5 (14.5 – 16.3)

IMC/E, Índice de masa corporal para la edad

¹ Media \pm Desviación estándar

² Mediana (Intervalo intercuartil 25-75)

Tabla 4. Prevalencia de sobrepeso y obesidad de acuerdo al IMC/E en el grupo de niños evaluados por sexo (n=195)

Percentil	Femenino	Masculino
	Prevalencia %(n)	Prevalencia %(n)
≤5 (bajo peso)	2.56 (5)	4.10 (8)
6-84 (peso adecuado)	40.51 (79)	37.43 (73)
≥85 (sobrepeso y obesidad)	6.15 (12)	9.23 (18)

IMC/E, Índice de masa corporal para la edad

En la Tabla 5, se muestra la comparación de las variables antropométricas de acuerdo al grupo de infección y/o inflamación evaluados por sexo, donde se observa una media de peso mayor en el grupo de niños que presentaron valores elevados de los dos marcadores de inflamación (AGP-PCR) en comparación con los otros dos grupos ($p < 0.05$), no habiendo diferencia por sexo. De acuerdo a la media de edad (6.99 ± 1.014 años), los grupos se encontraron en un rango adecuado según el percentil de IMC/E, a excepción del grupo que presentó los marcadores de inflamación AGP-PCR elevado, donde se observó un IMC/E 18.12 (niñas) y 17.0 (niños) los cuales caen dentro del percentil ≥ 85 .

De esta manera, se calculó la prevalencia de sobrepeso y obesidad de acuerdo al grupo de infección/inflamación por sexo y se observó que el 8% de los niños presentaron sobrepeso y obesidad en el grupo con elevación de AGP, siendo superior esta prevalencia al de las niñas la cual fue del 4% (Tabla 6).

Tabla 5. Comparación de variables antropométricas en los tres grupos establecidos de acuerdo al proceso inflamatorio/infeccioso por sexo (n=195)

Variable	Femenino			Masculino		
	AGP (n=77)	AGP-PCR (n=11)	Grupo Referencia (n=8)	AGP (n=84)	AGP-PCR (n=8)	Grupo Referencia (n=7)
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Peso (Kg) ²	23.27±4.10 ^b	28.33±9.66 ^a	21.47±2.85 ^b	24.44±4.20 ^b	26.22±9.10 ^a	22.20±4.58 ^b
Talla (cm) ¹	123.11±7.48	123.78±7.94	120.38±5.83	124.19±7.18	124.93±7.91	120.28±9.40
IMC/E ²	15.27±1.66 ^b	18.12±1.36 ^a	14.76± 0.88 ^b	15.77±1.80 ^b	16.51±3.96 ^a	15.17±0.95 ^b

AGP, α-glicoproteína; PCR, proteína C reactiva; IMC/E, Índice de masa corporal para la edad
 Superíndices diferentes en filas indican diferencia significativa (p<0.05) en la prueba ANCOVA (covariable el sexo)

¹ Media ± Desviación estándar (comparación hecha con prueba Tukey)

² Mediana (Intervalo intercuartil 25-75) (comparación hecha con Kruskal wallis)

Tabla 6. Prevalencia de sobrepeso y obesidad de acuerdo al IMC/E por grupo de infección/inflamación por sexo (n=195)

Percentil	Femenino			Masculino		
	AGP (n=77)	AGP-PCR (n=11)	Grupo Referencia (n=8)	AGP (n=84)	AGP-PCR (n=8)	Grupo Referencia (n=7)
≤5 (bajo peso)	2.56 (5)	0	0	3.58 (7)	0	0.51 (1)
6-84 (peso adecuado)	32.82 (64)	3.58 (7)	4.10 (8)	30.76 (60)	3.58 (7)	3.07 (6)
≥85 (sobrepeso y obesidad)	4.10 (8)	2.05 (4)	0	8.71 (17)	0.51 (1)	0

AGP, α-glicoproteína; PCR, proteína C reactiva. Prevalencia % (n)
 IMC/E, índice de masa corporal para la edad

Evaluación bioquímica

Los valores bioquímicos y hematológicos presentados en la Tabla 7, muestran que las concentraciones promedio de hemoglobina, protoporfirina y receptor soluble de transferrina (RsTf) se encontraron dentro de lo considerado normal para el grupo evaluado. En cambio, el promedio y la mediana para ferritina sérica se ubicaron por debajo del valor normal ($11.06 \pm 9.85 \mu\text{g/L}$ y 9.02 ($5.43-14.39$) $\mu\text{g/L}$ respectivamente). En cuanto a los marcadores de inflamación, se encontró una mediana de concentración para proteína C reactiva (PCR) de 0.141 ($0.05-0.58$) mg/L , lo que nos indica que el promedio de los niños evaluados no estaban cursando algún proceso inflamatorio agudo. Sin embargo, la concentración de alfa-glicoproteína (AGP) mostró un promedio de $1.99 \pm 0.81 \text{ g/L}$, el cual es superior al valor normal ($\geq 1 \text{ g/L}$) que indica inflamación.

Tabla 7. Parámetros bioquímicos y hematológicos analizados en el grupo evaluado (n=195)

Variable	Media \pm DE	Mediana (RIQ)
Hb (g/dL) ¹	12.85 ± 0.78	12.8 (12.3-13.4)
Protoporfirina ($\mu\text{g/dL}$) ¹	22.97 ± 4.26	23 (20-26)
Fs ($\mu\text{g/L}$) ²	11.06 ± 9.85	9.02 (5.43-14.39)
RsTf (mg/L) ¹	1.39 ± 0.27	1.35 (1.21-1.53)
Cociente RsTf/Fs ²	273.12 ± 381.24	149.20 (90.76-258.06)
Índice RsTf – Fs ²	2.43 ± 14.08	1.43 (1.08-1.82)
PCR (mg/L) ²	1.22 ± 3.20	0.141 (0.05- 0.58)
AGP (g/L) ¹	1.99 ± 0.81	1.85 (1.43- 2.36)

Hb, hemoglobina; Fs, ferritina sérica; RsTf, receptor soluble de transferrina; PCR, proteína C reactiva; AGP, alfa-glicoproteína.

¹ Media \pm Desviación estándar

² Mediana (Intervalo intercuartil 25-75)

En la comparación de los indicadores del estado de hierro y el proceso inflamatorio y/o infeccioso con elevación de la AGP, se observaron valores de ferritina sérica significativamente inferiores ($p < 0.05$) en el grupo de niños con inflamación/infección por AGP al compararlos con el grupo de referencia (Tabla 8). También se observó una mediana de concentración elevada del cociente RsTf/Fs e índice RsTf-Fs en el grupo de niños con inflamación/infección por AGP que en el grupo de referencia pero no fue estadísticamente significativo ($p > 0.05$). Así mismo, el RsTf no mostró valores con diferencias significativas ($p > 0.05$).

Tabla 8. Comparación de los indicadores del estado de hierro en el grupo de referencia y en el grupo con inflamación/infección con AGP elevado (n=176)

	Inflamación/infección AGP (n=161)		Grupo de referencia (n=15)		Valor P
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	
Hb (g/dL) ¹	12.89 \pm 0.78	12.8 (12.3-13.4)	12.9 \pm 0.73	13 (12.4-13.4)	0.960
Protoporfirina (μ g/dL) ¹	22.78 \pm 4.15	22 (19.7-26)	23.52 \pm 5.17	23.3 (20-27)	0.519
Fs (μ g/L) ²	10.25 \pm 9.90	8.56 (5.2-12.8)	13.17 \pm 6.01	12.8 (9.27-16)	0.020*
RsTf (mg/L) ¹	1.37 \pm 0.26	1.35 (1.20-1.52)	1.49 \pm 0.33	1.48 (1.23-1.73)	0.149
Cociente RsTf/Fs ²	299.10 \pm 410.89	161.45 (100.57-286.49)	160.24 \pm 143.86	115.82 (77.34-169.86)	0.067
Índice RsTf – Fs ²	2.64 \pm 15.49	1.44 (1.10-1.86)	1.53 \pm 0.79	1.36 (0.99-1.76)	0.402

Hb, Hemoglobina; Fs, Ferritina sérica; RsTf, receptor soluble de transferrina; AGP, alfa-glicoproteína.

*Diferencia significativa con la *prueba t student* en el caso de medias; en el caso de medianas con la *prueba de U Mann Whitney*.

¹ Media \pm Desviación estándar

² Mediana (Intervalo intercuartil 25-75)

Al evaluar los indicadores del estado de hierro y el proceso inflamatorio e infeccioso con los valores de AGP y PCR elevados (Tabla 9), se observó que la media y mediana de la ferritina sérica tendieron a ser superiores en los niños con inflamación e infección que en el grupo de referencia, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ($p > 0.05$). Tampoco

mostraron diferencias estadísticas ($p > 0.05$) los demás indicadores del estado de hierro.

Tabla 9. Comparación de los indicadores del estado de hierro en el grupo de referencia y en el grupo de niños con inflamación/infección con AGP-PCR elevado (n=34)

	Inflamación/infección AGP-PCR (n=19)		Grupo de referencia (n=15)		Valor P
	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	Media \pm DE	Mediana (RIQ)	
Hb (g/dL)	12.47 \pm 0.69	12.3 (11.9-12.9)	12.9 \pm 0.26	13 (12.4-13.4)	0.095
Protoporfirina (μ g/dL)	24.21 \pm 4.42	24 (22-29)	23.52 \pm 5.17	23.3 (20-27)	0.678
Fs (μ g/L)	16.23 \pm 10.45	13.75 (7.77-21.68)	13.17 \pm 6.01	12.8 (9.27-16)	0.292
RsTf (mg/L)	1.43 \pm 0.26	1.36 (1.26-1.53)	1.49 \pm 0.33	1.48 (1.23-1.73)	0.521
Cociente RsTf/Fs	142.02 \pm 123.41	107.23 (55.79-151.14)	160.24 \pm 143.86	115.82 (77.34-169.86)	0.567
Índice RsTf – Fs	1.41 \pm 0.61	1.19 (0.97-1.58)	1.53 \pm 0.79	1.36 (0.99-1.76)	0.741

Hb, Hemoglobina; Fs, Ferritina sérica; RsTf, receptor soluble de transferrina; PCR, proteína C reactiva; AGP: alfa-glicoproteína. *Diferencia significativa con la prueba *t student* en el caso de medias; en el caso de medianas con la prueba de *U Mann Whitney*

¹ Media \pm Desviación estándar

² Mediana (Intervalo intercuartil 25-75)

La comparación de los indicadores del estado de hierro en los tres grupos establecidos de acuerdo al proceso inflamatorio y/o infeccioso se presenta en la Tabla 10. Se aplicó la prueba ANOVA y se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) para la variable ferritina sérica entre el grupo de inflamación/infección por AGP y el grupo Inflamación/infección por AGP-PCR; así mismo se encontró diferencia entre el grupo inflamación/infección por AGP y el grupo de referencia. Los valores del cociente RsTf/Fs mostraron diferencias significativas ($p < 0.05$) sólo entre el grupo inflamación/infección por AGP y el grupo Inflamación/infección por AGP-PCR. En contraste, los valores de RsTf e índice RsTf-Fs no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre estos grupos.

Tabla 10. Comparación de los indicadores del estado de hierro en los tres grupos establecidos de acuerdo al proceso inflamatorio/infeccioso (n=195)

	Inflamación/infección AGP (n=161)		Inflamación/infección AGP-PCR (n=19)		Grupo de referencia (n=15)		Valor P
	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Media ± DE	Mediana (RIQ)	Media ± DE	Mediana (RIQ)	
Hb (g/dL) ¹	12.89 ± 0.78	12.8 (12.3-13.4)	12.47 ± 0.69	12.3 (11.9-12.9)	12.9 ± 0.73	13 (12.4-13.4)	0.089
Protoporfirina (µg/dL) ¹	22.78 ± 4.15	22 (19.7-26)	24.21 ± 4.42	24 (22-29)	23.52 ± 5.17	23.3 (20-27)	0.339
Ferritina sérica (µg/L) ²	10.25 ± 9.90	8.56 (5.2-12.8) ^a	6.23±10.45	13.75 (7.77-21.68) ^b	13.17 ± 6.01	12.8 (9.27-16) ^b	0.002*
RsTf (mg/L) ²	1.37 ± 0.26	1.35 (1.20-1.52)	1.43±0.26	1.36 (1.26-1.53)	1.49 ± 0.33	1.48 (1.23-1.73)	0.288
Cociente RsTf/Fs ²	299.10 ± 410.89	161.45 (100.57-286.44) ^a	142.03±123.41	107.23 (55.79-151.14) ^b	160.24 ± 143.86	115.82 (77.34-169.86) ^{ab}	0.011*
Índice RsTf – Fs ²	2.64 ± 15.49	1.44 (1.10-1.86)	1.41 ± 0.61	1.19 (0.97-1.58)	1.53 ± 0.79	1.36 (0.99-1.76)	0.304

*Nivel de significancia del *test* ANOVA. Superíndices diferentes en filas indican diferencia significativa

¹ Media ± Desviación estándar (Comparación hecha con la prueba *Tukey*)

² Mediana (Intervalo intercuartil 25-75) (Comparación hecha con la prueba *Kruskal-wallis*)

Examen coproparasitoscópico

Se analizaron 140 muestras de heces de los participantes del estudio, y se observó que 50% de ellos resultaron parasitados. Con base en este análisis, la población se dividió en tres grupos: el primer grupo incluyó a aquellos niños parasitados con *Giardia lamblia* (20%), otro grupo mostró infección por *Endolimax nana*, que representó la mayor prevalencia de parasitosis (43%). El tercer grupo fue el de niños poliparasitados que representó el 36% (Tabla 11).

Tabla 11. Prevalencia de parasitosis en los escolares evaluados (n=140)

Infeción	Prevalencia %(n)
Parasitados	52.14 (73)
<i>Giardia lamblia</i>	20.54 (15)
<i>Endolimax nana</i>	43.83 (32)
Poliparasitados ¹	35.61 (26)
No parasitados	48.55 (67)

¹Infección con dos o más parásitos patógenos y no patógenos.

En la Tabla 12, se presenta la prevalencia de parasitosis por grupo de inflamación/infección, y se encontró que un mayor número de niños se encontraron en el grupo de inflamación por AGP con mayor prevalencia de parasitosis (44%). Así mismo, el 42 % de los niños no parasitados se encontró en el mismo grupo.

Tabla 12. Prevalencia de parasitosis por grupo de inflamación/infección (n=140)

	Inflamación/infección AGP (n=161)	Inflamación/infección AGP-PCR (n=19)	Grupo de referencia (n=15)
Parasitados (n=73)	43.5 (61)	5 (7)	3.57 (5)
No parasitados (n=67)	42.14 (59)	4.28 (6)	1.42 (2)

AGP, α-glicoproteína; PCR, proteína C reactiva; IMC, Índice de masa corporal. Prevalencia % (n)

Relación de los indicadores del estado de hierro con los marcadores de inflamación

Se llevó a cabo un análisis de regresión para encontrar la asociación entre los marcadores de inflamación y los indicadores del estado de hierro usando la correlación de *Pearson* y el análisis de regresión múltiple. En este análisis, se encontró correlación del RsTf con la protoporfirina ($r=0.151$; $p<0.05$). Por otra parte, se mostró una correlación entre ferritina sérica y proteína C reactiva ($r=0.177$; $p<0.05$) (Tabla 13).

De acuerdo a la evaluación de la relación entre los valores de ferritina sérica y el RsTf, se obtuvo una correlación lineal negativa; es decir, a medida que disminuyen los niveles de ferritina sérica aumentan los de RsTf, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ($r=-0.095$; $p>0.05$). La relación de ferritina sérica con el cociente RsTf/Fs e índice RsTf-Fs también mostró una relación negativa pero estadísticamente significativa ($r=-0.975$; $p<0.01$ y $r=-0.157$; $p<0.01$ respectivamente) (Tabla13).

En el análisis de regresión lineal múltiple con el RsTf como variable dependiente y la ferritina sérica, hemoglobina, protoporfirina, proteína C reactiva, alfa-glicoproteína, sexo, edad, IMC/E en percentil e infección por parásitos como variables predictoras, se encontró que la protoporfirina ($\beta=0.010$, $p<0.05$) predijo de forma significativa los valores de RsTf ($R^2=0.111$). Así mismo se realizó otro modelo de regresión lineal múltiple con ferritina sérica como variable dependiente y RsTf, hemoglobina, protoporfirina, proteína C reactiva, alfa-glicoproteína, sexo, edad, IMC/E en percentil e infección por parásitos como variables predictoras y sólo la PCR ($\beta=0.028$, $p<0.01$) fue la variable que explicó más la variabilidad de Fs ($R^2=0.086$).

Tabla 13. Coeficiente de correlación de los indicadores del estado de hierro y marcadores de inflamación

(n=195)	Indicadores del estado de hierro					Marcadores de inflamación	
	Ferritina*	Protoporfirina	Hb	Cociente RsTf/Fs*	Índice RsTf-Fs*	PCR*	AGP
RsTf							
r	-0.095	0.151	0.124	0.305	0.107	0.076	0.069
p	0.189	0.036	0.086	0.000	0.138	0.295	0.340
Ferritina							
r	-----	0.048	0.029	-0.975	-0.157	0.177	0.012
p		0.507	0.690	0.000	0.029	0.014	0.868

RsTf, receptor soluble de transferrina; Hb, Hemoglobina; PCR, Proteína C reactiva; AGP, alfa-glicoproteína.

*Variables normalizadas con log

P <0.05 correlación de *Pearson*

Evaluación dietaria

Se analizaron 117 recordatorios de 24h del grupo de niños escolares evaluados en este estudio, en donde se observó un consumo promedio de hierro de 14.59 ± 6.67 mg/diarios, estuvo conforme a las recomendaciones para este grupo de edad (15 mg/diarios). Sin embargo, se observó que del total de hierro ingerido, el 31.8% correspondió a fuentes de hierro no hemínico (de baja biodisponibilidad) y el 23.71% a hierro hemínico (de alta biodisponibilidad). De acuerdo a la biodisponibilidad, el 6.29% (0.918 mg) del hierro no hemínico fue absorbido; y del hierro hemínico 9.48% (1.38 mg).

DISCUSIÓN

La deficiencia de hierro se considera el trastorno nutricional de mayor prevalencia en el mundo y la principal causa de anemia en la población infantil. Los resultados presentados, muestran que los valores de hemoglobina se encontraron dentro de lo normal, por lo que se observó una baja prevalencia de anemia, que fue del 5% en los escolares evaluados. Estos datos coinciden con los de Grijalva y col. (1999), donde reportan en el programa de desayunos escolares del estado de Sonora una prevalencia de anemia de 7.2% al iniciar el programa, y al final la prevalencia se redujo a 1.06% en la zona urbana. En otro estudio reportado por Durán y González en el 2003 en Hermosillo, Sonora se encontró una prevalencia de anemia del 2.5%. Así mismo, un estudio hecho por López en el 2009 reportó una prevalencia del 8% para la misma población. Sin embargo, datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2006 (Shamah y col., 2007), muestran una prevalencia de anemia del 23.7% para la población del estado de Sonora, siendo mayor a la encontrada en éste y otros estudios.

A pesar de los valores normales de hemoglobina en los niños, se observó que la media y mediana de concentración de ferritina sérica estaban por debajo del punto de corte ($<15\mu\text{g/L}$). Esto nos da información de que los niños evaluados tienen disminuciones en las reservas corporales de hierro y que se encuentran en la fase I de las etapas secuenciales del estado de hierro, ya que se observó una prevalencia de deficiencia de este mineral en el 77% de los niños estudiados. De manera similar, en el estudio reportado por Ramírez (2009) donde evaluaron a niños menores de 5 años que estaban parasitados, se encontró un valor bajo de ferritina ($12.3\ \mu\text{g/L}$). En contraste, en el estudio de Ayoya y col. (2010), donde evaluaron a niños escolares de 7 a 12 años de una región de Mali (África), los cuales estaban infectados con *Schistosoma haematobium*,

encontraron un valor normal de ferritina sérica y una prevalencia de deficiencia de hierro del 20%.

Por otra parte, los valores observados en el RsTf, cociente RsTf/Fs e índice RsTf-Fs se encontraron dentro de lo considerado normal y fueron similares a los reportados por Vázquez y col. (2001) y por Aleo y col. (2004), en una población de niños sanos. Lo anterior se explica por el hecho de que la ferritina sérica es un indicador más sensible cuando hay deficiencia en las reservas de hierro total, mientras que el RsTf es más sensible cuando hay deficiencia funcional (tisular) (Skikne y col., 1990). Es decir, la ferritina sérica decrece cuando los depósitos de hierro disminuyen (fase I) y el RsTf aumenta su valor normal cuando la deficiencia de hierro es suficiente para interferir con la eritropoyesis, sin que aumenten los marcadores tisulares de hierro como la saturación de transferrina, volumen corpuscular medio y protoporfirina eritrocitaria, de tal manera que si los niños estuvieran en esta situación entrarían en la fase II (Coy y col., 2005).

La combinación del RsTf y la ferritina sérica en un cociente (RsTf/Fs) e índice (RsTf-Fs), ofrecen mayor valor en la evaluación del estado de hierro debido a la asociación de las propiedades diagnósticas ya mencionadas de cada indicador, de esta manera se puede distinguir una anemia por deficiencia de hierro de una anemia infecciosa (Holmberg, 2000; Kosan y Uysal, 2002; Barón y col., 2005). Los valores encontrados en estos indicadores fueron normales. A pesar de esto, en la comparación de los indicadores del estado de hierro en los tres grupos que se establecieron con base a los marcadores de inflamación se observaron valores superiores del cociente RsTf/Fs e índice RsTf-Fs en el grupo de niños con inflamación/infección por AGP al compararlos con los otros dos grupos (inflamación/infección por AGP-PCR y grupo de referencia). Esto confirma que los niños que están cursando algún proceso inflamatorio y/o

infeccioso tienen sus reservas corporales de hierro disminuidas, sin que aún se vea comprometida la eritropoyesis.

En el mismo análisis de la comparación de los indicadores del estado de hierro en los tres grupos que se establecieron con base a los marcadores de inflamación, se encontraron diferencias en el cociente RsTf/Fs entre el grupo de niños con elevación de la AGP y el grupo de niños con elevación de AGP-PCR. Esto pudiera explicarse por el hecho de que AGP es un marcador de inflamación más sensible pero menos específico, es decir, pudo haber detectado un mayor número de niños que estuvieran cursando algún proceso inflamatorio, sin embargo no define si estos niños verdaderamente tenían un cuadro infeccioso. Una de las limitaciones encontradas al interpretar los resultados de estos indicadores (RsTf/fs y RsTf-Fs), es que no existen estudios similares a este trabajo, es decir, una población infantil que presente cuadros de infección con la que puedan compararse estos resultados.

Diferentes estudios han establecido que la deficiencia de micronutrientes ocurre principalmente en aquellas poblaciones con alta prevalencia de infecciones asociadas a inflamaciones crónicas (Kosan y Uysal, 2002; Beard y col., 2006; Coy y col., 2005). Por esta razón, se han realizado estudios sobre la evaluación del estado de hierro utilizando marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y alfa-glicoproteína (AGP), para determinar la influencia de los procesos infecciosos y/o inflamatorios en la interpretación de los indicadores del estado de hierro (Ayoya y col., 2010; Beard y col., 2006). De la misma manera, en este estudio se determinó la influencia de los marcadores de inflamación en los indicadores del estado de hierro y se encontró que el 83% de los niños se encontraban con inflamación, esto fue determinado sólo por la AGP. Este porcentaje fue superior al encontrado en los niños con inflamación determinados por PCR que fue del 10%. Así mismo, en el estudio de Ayoya y col. (2010) donde evaluaron a niños de 7 a 12 años infectados

con *Schistosoma haematobium*, los autores encontraron que el 34% de los niños tenían la AGP elevada, mientras que el 8% solo la PCR. La diferencia observada entre estos marcadores, se puede explicar por el hecho de que la AGP y PCR tienen distintos tiempos de respuesta frente a un proceso inflamatorio y/o infeccioso y presentan diferente tiempo de vida en circulación sanguínea (Feelders y col., 1998).

A pesar de haber encontrado valores de ferritina sérica por debajo del valor normal (deficiencia de hierro en fase I) en los niños del presente estudio, se compararon los indicadores del estado de hierro frente a los tres grupos evaluados (inflamación/infección por AGP, inflamación/infección por AGP-PCR y grupo de referencia) y se encontró que la mediana de concentración de la ferritina fue mayor en aquellos niños con la AGP-PCR elevada (este grupo de niños, también presentaron elevación de AGP) que en los niños que sólo presentaron la AGP elevada, así mismo hubo diferencia en el grupo de referencia, observándose una mediana de concentración de ferritina sérica mayor que en los niños que sólo tuvieron elevación de la AGP.

Con base a los resultados obtenidos es posible afirmar que el marcador de inflamación AGP no influye por sí solo en el indicador de ferritina sérica, debido a que se observó una diferencia cuando se combinó con la PCR (grupo de niños con inflamación/infección por AGP-PCR). Esto a causa de que el AGP es un marcador de inflamación crónica y en la presencia de infección o trauma, la elevación de su concentración es más lenta, comenzando al cuarto o quinto día y permaneciendo más tiempo en circulación. La PCR en cambio, proporciona más información acerca del proceso inflamatorio y/o infeccioso, debido a que se incrementa muy rápidamente al inicio de una infección, incluso antes de que inicien los signos clínicos, esto indica que la persona se encuentra en la fase de incubación de la enfermedad. Sin embargo, si una persona tiene un valor normal de PCR y un elevado valor de AGP indica que se está

recuperando de su enfermedad (Thurnham, 2008). En este estudio se encontró que el 83% de los niños presentaron elevación de AGP y 10% elevación de PCR. Por ello, se puede asumir que los niños evaluados se encontraron en la fase de recuperación y por esta razón el AGP no afectó la concentración de ferritina sérica.

Respecto a la relación de los marcadores de inflamación y los indicadores del estado de hierro, no se encontró asociación entre R_sTf y los marcadores AGP y PCR. En contraste, se encontró que la ferritina sérica fue el único indicador del estado de hierro que estuvo relacionado con la PCR y no se encontró asociación con la AGP. De esta manera, la PCR fue la variable que explicó más la variación de ferritina sérica. Esta información es similar a la reportada en el estudio de Ayoya y col. (2010), donde hicieron un análisis de regresión y encontraron que la PCR explicaba más la variación en ferritina sérica que la AGP. Sin embargo, en un estudio reportado por Beard y col. (2006), donde exploraron la relación de los biomarcadores de inflamación (AGP y PCR) y ferritina sérica en un grupo de niños afroamericanos (Detroit, USA) y guatemaltecos (Guatemala), se encontró una asociación más fuerte entre ferritina sérica y AGP que en ferritina sérica y PCR en los niños afroamericanos, mientras que la asociación de ferritina sérica con PCR y AGP fue igual en los niños de Guatemala. La variabilidad de estos datos reportados se pudiera explicar por el tipo de población estudiada así como por el proceso inflamatorio/infeccioso que presentaron estos niños. De esta forma se puede observar que los biomarcadores de inflamación son importantes al estimar la deficiencia de hierro y/o anemia tanto en poblaciones endémicas como en poblaciones con infecciones comunes.

Por otra parte, en este estudio se encontró que la protoporfirina eritrocitaria fue el único indicador del estado de hierro que predijo de forma significativa los valores de R_sTf. Esto se explica por el hecho de que estas dos variables son indicadores de deficiencia de hierro en un

estado más grave (fase II), es decir que al aumentar los valores de RsTf, también aumentan los valores de protoporfirina eritrocitaria indicando el agotamiento del hierro funcional, resultando una eritropoyesis insuficiente.

Algunos estudios han afirmado que la obesidad se relaciona con el proceso inflamatorio asociado con un incremento de la PCR (Revenga y col., 2009). En este estudio se encontró que los niños que presentaron sobrepeso y obesidad estaban en los grupos con elevación de los marcadores de inflamación y no en el grupo de referencia. Para descartar la influencia de la obesidad en la evaluación del estado de hierro en estos niños, se realizó un análisis de regresión lineal entre la ferritina sérica y el IMC/E en percentil y no se encontró alguna asociación. Así mismo, se evaluó el RsTf frente al IMC/E en percentil, de la misma manera no se encontró asociación.

De acuerdo con la infección, se encontró una alta prevalencia de parasitosis (50%) con un predominio de *Endolimax nana*, el cual no se considera un parásito patógeno (Salvatella y col., 2001). Sin embargo, su presencia refleja niveles bajos de sanidad por lo que sería una medida de alerta para la población estudiada (Ramírez, 2009). Con base a lo anterior se podría asumir que los escolares evaluados en este estudio al encontrarse infectados con un parásito que no causa daño, pudieron haber generado una respuesta inmune que se refleja en una inflamación crónica moderada. Lo anterior puede explicar en parte los niveles de AGP encontrados.

De acuerdo a la evaluación dietaria, se observó que el consumo de hierro fue adecuado en cantidad según las recomendaciones para este grupo de edad (Bourges y col., 2005). Sin embargo, el consumo estuvo representado mayormente por hierro no hemínico (de baja biodisponibilidad), el cual consistió principalmente en frijol, lentejas, cereales, harinas (tortillas de harina, galletas, pan de caja) por lo que

estos alimentos tienen un alto contenido de inhibidores de la absorción de hierro (fitatos, polifenoles, fosfatos). Así, parte de la deficiencia de hierro encontrada en este estudio se puede atribuir a la baja biodisponibilidad encontrada en el consumo de alimentos.

En este estudio se hipotetizó que el RsTf no se ve alterado frente a un cuadro infeccioso, en comparación con otros indicadores del estado de hierro como ferritina sérica y protoporfirina eritrocitaria, por lo que resulta ser mejor indicador de deficiencia de hierro. Sin embargo, se encontró que ninguno de estos indicadores fue afectado por cuadros de infección y que la ferritina sérica resultó ser mejor indicador de deficiencia de hierro en esta población de niños escolares.

De acuerdo a la evaluación de los marcadores de inflamación y con base a la literatura, se encontró que los dos marcadores son muy diferentes en términos de desempeño, la AGP fue un indicador más sensible de inflamación frente a un cuadro de inflamación crónica en estos niños estudiados, mientras que la PCR fue un indicador frente a cuadros de inflamación aguda. A pesar de esto, no se observó asociación de la AGP con la ferritina sérica, en cambio con la PCR si se encontró una asociación (baja), sin embargo, esto no llegó a afectar la determinación de deficiencia de hierro para esta población de niños escolares.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Limitaciones

Una de las limitaciones encontradas en este estudio fue la disminución de muestra por exclusión de sujetos con datos incompletos.

La discriminación de infección no se pudo observar desde el principio del estudio

Existen pocos estudios publicados con los que se pueden comparar los resultados de este estudio. Esto al mismo tiempo es una fortaleza, ya que la información generada es muy novedosa.

Fortalezas

Se pudieron utilizar diversos indicadores del estado de hierro (hemoglobina, protoporfirina eritrocitaria, ferritina sérica y receptor soluble de transferrina) así como marcadores de inflamación (α -glicoproteína y proteína C reactiva).

El indicador del estado de hierro que se ha estado utilizando (ferritina sérica) para esta población, es adecuado.

Forma parte de un estudio mayor por lo que se pudieron hacer otros análisis como es la evaluación antropométrica, examen coproparasitoscópico, evaluación dietaria, con los cuales se pudieron relacionar los indicadores del estado de hierro y los marcadores de inflamación.

CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestros resultados indican que el receptor soluble de transferrina no se vió alterado frente a un cuadro de infección y/o inflamación al igual que los indicadores de ferritina sérica y protoporfirina eritrocitaria. Así mismo, se encontró una prevalencia de deficiencia de hierro fase I en los niños del presente estudio, evidenciada por el indicador ferritina sérica. Por lo tanto, la ferritina sérica resultó ser el indicador de la evaluación del estado de hierro más sensible que el receptor soluble de transferrina en esta población estudiada.

De acuerdo a los marcadores de inflamación se puede asumir que el marcador de inflamación AGP por sí solo no es confiable frente a un cuadro infeccioso debido a su baja especificidad. En cambio la PCR resultó ser más sensible frente a un cuadro infeccioso. Por lo tanto, la PCR fue mejor marcador para observar la influencia del proceso inflamatorio y/o infeccioso en la determinación de deficiencia de hierro para esta población de niños escolares.

Con base a lo anterior, se recomienda seguir haciendo estudios utilizando diferentes indicadores del estado de hierro como ferritina sérica y el receptor soluble de transferrina incluyendo el marcador de inflamación PCR para mejorar la evaluación de este micronutriente, sobre todo en aquellas poblaciones marginales y con alta prevalencia de infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Adamson G.D., (1999). "A 36-year-old woman with endometriosis, pelvic pain, and infertility." *Jama* 282(24): 2347-54.
- Aisen P., Enns C., Wessling-Resnick M., (2001). "Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism." *Int J Biochem Cell Biol* 33(10): 940-59.
- Aleo E., Gil C., González F.A., Villegas A., Valverde F., (2004). "Receptor sérico de transferrina en niños sanos. Valor diagnóstico en la anemia infecciosa y en la ferropénica." *An Pediatr (Barc)* 60(5):428-35.
- Allen J., Bacstrom K.R., Cooper J.A., Cooper M.C., Detwiller T.C., Essex D.W., et al., (1998). "Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults." *Clinical Chemistry* 44:35-39.
- Ayoya M.A., Spiekermann-Brouwer G.M., Stoltzfus R.J., Nemeth E., Habicht J.P., Ganz T., et al., (2010). " α_1 -aci glycoprotein, hepcidin, C-reactive protein, and serum ferritin are correlated in anemic schoolchildren with *Schistosoma haematobium*" *Am J Clin Nutr* 91:1784-90.
- Barón M.A., Del Real S., Solano L., Sánchez A., (2005). "Receptor soluble de transferrina como indicador del estado de nutrición de hierro en prescolares venezolanos." *Arch Latinoamer Nutr* 55(3):245-251
- Baynes R., Bezwoda W., Bothwell T., Khan Q., Mansoor N., (1986). "The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein." *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 46: 695 – 704.
- Beard J.L., Murray-Kolb L.E., Rosales F.J., Solomons N.W., Angelilli M.L., (2006). "Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response" *Am J Clin Nutr* 84:1498-505.
- Beguín Y., (1992). "The soluble transferrin receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis." *Haematologica* 77:1-10.
- Bjorn-Rasmussen E., Hallberg L., (1979). "Effect of animal proteins on the absorption of food iron in man." *Nutr Metab* 23(3): 192-202.
- Bourges H., Casanueva E., Rosado J., (2005). "Recomendaciones de ingestión de nutrientes para la población mexicana." *Médica Panamericana*, México. Pág. 247-262.
- Brabin B., (1992). "The role of malaria in nutritional anemias. In: *Nutritional Anemias*." Raven Press, New York, NY Pág. 65 – 80.
- Brugnara C., (2003). "Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches." *Clin Chem* 49:1573-1578.
- Carreras M., (2007). "Metabolismo del hierro" Pág 1-7. http://ciaal.com/Anemia_MC005_Metabolismo_del_Hierro_Martin_Carreras_2007.pdf.
- Cazzola M., Beguín Y., (1992). "Annotation. New tools for clinical evaluation of erythron function in man." *Br J Haematol* 80:278-284.

- Ceciliani F., Pocacqua V., (2007). "The acute phase protein α 1-acid glycoprotein: A model for altered glycosilation during diseases." *Current Protein and Peptide Science* 8:91-108.
- Cook J.D., Skikne B.S., Baynes R.D., (1993). "Serum transferrin receptor." *Annu Rev Med* 44:63-74.
- Cook J.D., (2005). "Diagnosis and management of iron deficiency anaemia." *Best Pract Res Clin Haematol* 18:314-332.
- Coy S., Castillo M., Mora A., Oliveros A., Vélez Z., (2005). "Estrategias diagnósticas utilizadas para detectar deficiencias de hierro subclínicas y asociadas a enfermedades crónicas." *Nova Publicación Científica* 3(4):1-116.
- Dallman P., (1991). "Hierro. En: Conocimientos actuales sobre Nutrición." 6a ed. Washington DC: OPS, ILSI. Pág. 277-88.
- Davidsson L., Walczyk T., Morris A., Hurrell R., (1998). "Influence of ascorbic acid on iron absorption from an iron-fortified, chocolate-flavored milk drink in Jamaican children." *Am J Clin Nutr* 67(5): 873-7.
- De Maeyer E., Adiels M., (1985). "The prevalence of anaemia in the World." *World Health Stat Q* 38:302-16.
- Dimitriou H., Stiakaki E., Markaki E., Bolonaki I., Giannako-poulou C., Kalmanti M., (2000). "Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor/log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy." *Acta Paediatr* 89:1169-73.
- Donoghue S., Kronfeld D.S., Berkowitz S.J., Copp R.L., (1981). "Vitamin A nutrition of the equine: growth, serum biochemistry and hematology." *J Nutr* 111(2): 365-74.
- Duran P.E., González D.G., (2003). "Evaluación del estado nutricional en niños de desayunadores comunitarios." Pág 70-76.
- Elin R.J., Wolff S.M., Finch C.A., (1977). "Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentrations in man." *Blood* 49:147.
- ESHA (2007). "Food Processor II Program. ESHA Research Editor EUA." Fairweather-Tait S., Hurrell R.F., (1996). "Bioavailability of minerals and trace elements." *Nutr Res Rev* 9(1): 295-324.
- Faust E., D'Antoni J., Odom V., Miller J., Peres C., Sawitz W., Thomen L., Tobie J., Walker J., (1939). "A critical study of clinical laboratory technics for the diagnosis of protozoan cysts and helminth eggs in feces." *Am J Trop Med* 18:169-83.
- Feelders R., Vreugdenhil G., Eggermont A., Kuiper-Kramer P., Van Eijk H., Swaak A., (1998). "Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumor necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients." *Eur J Clin Invest*; 28:520-7.
- Ferguson B.J., Skikne B.S., Simpson K.M., Baynes R.D., Cook J.D., (1992). "Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of

- chronic disease from iron deficiency anemia." *J Lab Clin Med* 119:385-390.
- Finch C., Huebers H., Eng M., Miller L., (1982). "Effect of transfused reticulocytes on iron exchange." *Blood* 59:364-9.
- Forrellat M., Gautier H., Fernández N., (2000). "Metabolismo del hierro." *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 16 (3): 149-60.
- Fuentelsaz C., (2004). "Cálculo del tamaño de la muestra." *Matronas Profesión* 5 (18): 5-13.
- García-Casal M.N., Layrisse M., Solano L., Barón MA., Arguello F., Llovera D., et al., (1998). "Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans." *J Nutr* 128(3): 646-50.
- Gillooly M., Bothwell T.H., Charlton R.W., Torrance J.D., Bezwoda W.R., MacPhail A.P., Perman D.P., (1984). "Factors affecting the absorption of iron from cereals." *Br J Nutr* 51(1): 37-46.
- González R., (2005). "Biodisponibilidad del Hierro." *Rev Costarric Salud Pública* 14(26):6-12.
- Goodhart R.S., Shils M.E., (1980). "Modern nutrition in health and disease." 6a ed. Philadelphia:Lea & Febiger.
- Grijalva, M., G. Caire, A. Sánchez y M. Valencia (1995). "Composición química, fibra dietética y contenido de minerales en alimentos de consumo frecuente en el noroeste de México." *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 45: 145-150.
- Grijalva M.I., Valencia M.E., Ortega M.I., Vera A., (1999). "Evaluación del impacto de un programa de desayunos escolares en el estado nutricional y el desarrollo cognitivo-motor en niños de primer grado de la zona urbana de Hermosillo, Sonora." *Reporte Técnico DN-DNH/DHBS-001.99*. CIAD.AC. Hermosillo, Sonora.
- Groff J.L., Gropper S.S., (1995). Microminerals. Iron. En: "Advanced nutrition and human metabolism." 2nd ed USA; West Publishing Company Pág. 352-66.
- Hallberg L., Brune M., Hulthen L., (1986). "Effect of ascorbic acid on iron absorption from different types of meals. Studies with ascorbic-acid-rich foods and synthetic ascorbic acid given in different amounts with different meals." *Hum Nutr Appl Nutr* 40(2): 97-113.
- Hallberg L., Brune M., Hulthen L., (1989). "Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate." *Am J Clin Nutr* 49(1): 140-4.
- Hallberg L., Brune M., Erlandsson H., Sandberg A.S., Hulthen L., (1991). "Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans." *Am J Clin Nutr* 53(1): 112-9.
- Hallberg L., Hulthen L., Brune M., Gleerup A., (1993). "Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium." *Br J Nutr* 69(2): 533-40.
- Hallberg L., Hulthen L., Garby L., (2000). "Iron stores and haemoglobin iron deficits in menstruating women. Calculations based on variations in iron requirements and bioavailability of dietary iron." *Eur J Clin Nutr* 54(8): 650-7.

- Hastka J., Lasserre J., Schwarzbeck A., Strauch M., Hehlmann R., (1993). "Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders." *Blood* 81: 1200 – 1204.
- Holmberg L., (2000). "Soluble transferrin receptor in the diagnosis of anaemia and iron deficiency in childhood." *Acta paediatr* 89:1152-3.
- Huebers H.A., Finch C.A., (1987). "The physiology of transferrin and transferrin receptor." *Physiol Rev* 67:520-6.
- Hunt J., (2003). Bioavailability of iron, zinc and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr (suppl 1)*:633S-9S.
- Hurrell R.F., Reddy M., Cook J.D., (1999). "Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages." *Br J Nutr* 81(4): 289-95.
- Hurrell R.F., (2004). "Improved technologies enhance the efficacy of food iron fortification." *Int J Vitam Nutr Res* 74(6): 385.
- Hurrell R.F., Reddy M., Juillerat M., Cook J.D., (2006). "Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans." *J Nutr* 136(11): 2808-12.
- Hurrell R., Egli I., (2010). "Iron bioavailability and dietary reference values." *Am J Clin Nutr* 91(5): 1461S-1467S.
- International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG) (1999). Durban, South Africa. Pág 20.
- Jelliffe D., Jelliffe E., (1989) *Community nutritional assessment; with special references to countries less technically developed*. Nueva York: Oxford University Press.
- Jiménez R., Martos E., Díaz M., (2005). "Metabolismo del hierro." *An Pediatr Contin.* 3(6): 352-6.
- Krieger E., Hurtado A., Hartl C., Keith G., Scott K., (1999). "Early childhood anemia and mild or moderate retardation." *Am J Clin Nutr* (69):115-119.
- Kosan V., Uysal Z., (2002). "The importance of serum transferrin receptor and TfR-F index in the diagnosis of iron deficiency accompanied by acute and chronic infections." *Turk J Haematol* 19 (4):453-459.
- Landaeta de Jiménez M., García M., Bosch V., (2003). "Principales deficiencias de micronutrientes en Venezuela." *Rev Esp Nutr Comunitaria* 9:117-127
- Latunde-Dada G.O., Van der Westhuizen J., Vulpe C.D., Anderson G.J., Simpson R.J., McKie A.T., (2002). "Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism." *Blood Cells Mol Dis* 29(3): 356-60.
- Layrisse M., Garcia-Casal M.N., (1997). "Strategies for the prevention of iron deficiency through foods in the household." *Nutr Rev* 55(6): 233-9.
- Lee G.R., Herbert V., (1998). "Nutritional factors in the production and function of erythrocytes." En: *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Baltimore: William and Wilkins. Pág. 228-66.
- Lieu P.T., Heiskala M., Peterson P.A., Yang Y., (2001). "The roles of iron in health and disease." *Mol Aspects Med* 22(1-2): 1-87.

- Linder M.C., (1991). "Nutritional Biochemistry and metabolism with clinical applications." Second edition. Editorial Elseiver.
- Linusson, E., D. Sanjur y E. Erickson (1974). "Validating the 24-hour recall method as a dietary survey tool." *Arch Latinoam Nutr* 24: 277-294.
- López I., (2009). "Estado bioquímico de vitamina A, hierro y zinc en niños escolares beneficiados con el programa de desayunos escolares en la zona rural sur del estado de sonora." Pág. 48-50.
- Lynch S.R., Cook J.D., (1980). "Interaction of vitamin C and iron." *Ann N Y Acad Sci* 355: 32-44.
- Malope B.I., MacPhail A.P., Alberts M., Hiss D.C., (2001). "The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status." *British Journal of Haematology* 115:84-89.
- Martínez C., Ros G., Periago M.J., López G., (1999). "Biodisponibilidad del hierro de los alimentos." *Arch Latinoam Nutr* 49:106-13.
- Mast A.E., Blinder M.A., Gionowski A.M., Chumley C., Scott M.G., (1998). "Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with ferritin in several populations." *Clin Chem* 44:45-51.
- Mattia E., Rao K., Shapiro D., Sussaman H., Klausner R., (1984). "Biosynthetic regulation of the human transferrin receptor by deferoxamine in K563 cells." *J Biol Chem* 259:2689-92.
- McPhee S., Lingappa V., Ganong W., (2003). "Fisiopatología médica: Una introducción a la medicina clínica." Cuarta edición. Editorial Manual Moderno. Pág. 414.
- Metzgeroth G., Adelberger V., Dorn A., (2005). "Soluble transferrin receptor and zinc protoporphyrin—competitors or efficient partners?" *Eur J Haematol* 75: 309-317.
- Mora J.O., Mora O.L., (1998). "Deficiencias de micronutrientes en América Latina y el Caribe: anemia ferropriva." Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud.
- Morley J.J., Kushner I., (1982). "Serum C-reactive protein levels in disease." *Ann N.Y. Acad Sci* 389:406-418.
- Nemeth E., Valore E., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T., (2003) "Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein." *Blood* 101:2461–3.
- Nestel P., Davidsson L., (2004). "Anemia, deficiencia de hierro y anemia ferropriva." Grupo consultor Internacional de Anemia Nutricional (INACG). Oficina de salud, enfermedades infecciosas y nutrición. Oficina de salud global. Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos (USAID).
- Nielsen O.J., Andersen L.S., Hansen N.E., Hansen T.M., (1994). "Serum transferrin receptor levels in anemic patients with rheumatoid arthritis." *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigations* 54:75-82.
- Northrop-Clewes C.A., (2008). "Interpreting indicators of iron status during an acute phase response – Lessons from malaria and HIV." *Ann Clin Biochem* 45:18-32.

- Olivares G., Walker K., Llaguno A., (1995). "Anemia en infecciones agudas febriles leves." *Rev. Chil. Pediatr* 66(1):19-23.
- Olivares M., Walter T., Cook J.D., Hertrampf E., Pizarro F., (2000). "Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy." *Am J Clin* 72:1191-5.
- Onis M., Onyango A., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J., (2007). "Development of a WHO growth reference for school-age children and adolescents." *Bulletin of the World Health Organization* 85:660-667.
- Pakdaman R., El Hage Chahine J.M., (1996). "A mechanism for iron uptake by transferrin." *Eur J Biochem* 236(3): 922-31.
- Pérez G., Vittori D., Pregi N., Garbossa G., Nesse A., (2005). "Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación." *Acta Bioquim Clin Latinoam* 39 (3) 301-14.
- Piomelli S., (1977). "Free erythrocyte porphyrin in the detection of undue absorption of Pb and iron deficiency." *Clin Chem* 23:264-269.
- Pollit E., (1990). "Malnutrition and infection in the classroom." Paris:UNESCO. Pág 43-59.
- Punnonen K., Irtala K., Rajamaki A., (1997). "Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency." *Blood* 89:1052-1057.
- Quizhpe E., San Sebastián M., Hurtig A., Llamas A., (2003). "Prevalencia de anemia en escolares de la zona amazónica de Ecuador." *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health* 13(6) 355-361.
- Ramírez S., (2009). "Impacto de la desparasitación sobre los niveles de hierro, cinc y vitamina A en hijos de jornaleros agrícolas que reciben el complemento alimenticio de Oportunidades." Pág. 30-31.
- Rao K., Shapiro D., Mattia E., Bridges K., Klausner R.D., (1985). "Effects of alterations in cellular iron on biosynthesis of the transferrin receptor in K562 cells." *Mol Cell Biol* 5:595-600.
- Reddy M.B., Hurrell R.F., Cook J.D., (2006). "Meat consumption in a varied diet marginally influences nonheme iron absorption in normal individuals." *J Nutr* 136(3): 576-81.
- Reeves G., (2007). "C-reactive protein." *Aust Prescr* 30:74-6.
- Revenga J., González E.M., Bueno G., De Miguel P., Velasco P., Rey J.P., Bueno O., Moreno L.A., (2009). "Abdominal fat and metabolic risk in obese children and adolescents." *J Physiol Biochem* 65 (4):415-420.
- Salinas J., Vega J., Rojas M., (1998). Efecto de las galletas fortificadas con hierro heme sobre el estado intelectual en preescolares. *Rev Neurol* 27:400-4.
- Salvatella R., Eirale C., Ballesté R., (2001). *Endolimax nana* (Wenyon & O Connor, 1917) (Amoebida, Endamoebidae) su presencia en la casuística del Hospital de Clínicas, consideraciones sobre su papel patógeno. *Rev Urug Patol Clín* 34: 35-44.
- Semba R., Bloem M., (2008). "Nutrition and Health in developing countries." Second edition. Human Press. Pág. 479-506.

- Shamah T., Villalpando S., Rivera J.A., Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2007.
- Sharma K.K., (2003). "Improving bioavailability of iron in Indian diets through food-based approaches for the control of iron deficiency anemia. *Revista de Alimentación, Nutrición y Agricultura* 32:51-61.
- Shih Y.S., Baynes R.D., Hudson B.G., Flowers C.H., Skikne B.S., Cook J.D., (1990) "Serum transferrin is a truncated form of tissue receptor." *J. Biol Chem* 265:19077-19081.
- Siimes M.A., Addiego J.E., Dallman P.R., (1974). "Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children." *Blood* 4:581-589.
- Skikne B.S., Flowers C.H., Cook J.D., (1990). "Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency." *Blood* 75:1870-1876.
- Soekarjo D.D., De Pee S., Bloem M.W., Tjong R., Yip R., Schreurs W.H., Muhilal, (2001) "Socioeconomic status and puberty are the main factors determining anemia in adolescent girls and boys in East Java, Indonesia." *Eur J Clin Nutr* (55):932-939.
- Soyano A., Gómez M., (1999). "Participación del hierro en la inmunidad y su relación con las infecciones." *ALAN* 49(2):40-46.
- Staubli-Asobayre F., Adou P., Davidsson L., Cook J., Hurrell R., (2001). "Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalences of malaria and other infection: a study in Côte d'Ivoire." *Am J Clin Nutr* 74:776:82.
- Thi Le H., Brouwer I.D., Verhoef H., Nguyen K.C., Kok F.J., (2007). "Anemia intestinal parasite infection in school children in rural Vietnam." *Asia Pa J Clin* 16(4):716-723.
- Thurnham D., (2008). "Handling data when inflammation is detected." *Sight and life* 2:49-52.
- Torti F.M., Torti S.V., (2002). "Regulation of ferritin genes and proteins." *Blood* (99):3305-3516.
- Tuna V., Cunningham L., Rojas E., Alvarado M.A., (1986). "Ferritina sérica y protoporfirina eritrocitaria como indicadores de deficiencia de hierro en niños lactantes." *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 7(3):263-270
- Uzel C., Conrad M.E., (1998). "Absorption of heme iron." *Semin Hematol* 35(1): 27-34.
- Valberg L.S., (1980). "Plasma ferritin concentrations: their clinical significance and relevance to patient care." *CMA Journal* 122:1240-48.
- Van Eijk H.G., De Jong G., (1992). "The physiology, of iron, transferrin and ferritin" *Biological Trace Element Research* 35:13-24.
- Vázquez M.A., Carracedo A., Muñoz J., Morcillo L., Calvo M.D., López J., Muñoz A., (2001). "Receptor sérico de la transferrina en niños sanos." *Anales Españoles de pediatría* (55) 2:113-120.

- Walczyk T., Davidsson L., Hulthein L., Hallberg L., Hurrell R., (2003). "No enhancing effect of vitamin A on iron absorption in humans." *Am J Clin Nutr* 77(1): 144-9.
- Walter T., Olivares M., Pizarro F., Muñoz C., (1997). "Iron, anemia and infection." *Nutrition Reviews* (55)4:111-124.
- Wang J., Pantopoulos K., (2011). "Regulation of cellular iron metabolism." *Biochem J* 434(3): 365-81.
- Wessling M., (2010). "Iron Homeostasis and the Inflammatory Response." *Annu. Rev. Nutr.* (30):18.1–18.18.
- WHO^a. United Nations Children's Fund/United Nations University/World Health Organization (2001) Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control, A guide for programme managers. World Health Organization, Geneva.
- WHO (2009) Anthroplus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents [computer program], version. Geneva, WHO.
- Wick M., Pinggera W., Lehmann P., (1996). "Iron metabolism, diagnosis and therapy of anemias." Third ed. New York: Springer.
- Woorood H., (1995). "Regulación del metabolismo del hierro." *An Nestlé* 53:1-11.
- World Health Organization WHO (2001)^b. Concepts used in defining iron nutritional status Assessment, Prevention, and Control A guide for programme managers Cap 2, pág 3
- Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 (2008). WHO Global Database on Anaemia.
- Yeh K.Y., Yeh M., Mims L., Glass J., (2009). "Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium" *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296, G55-G65.
- Yip R., Johnson C., Dallman P.R., (1984). "Age-related changes in laboratory values used in diagnosis of anemia and iron deficiency." *Am J Clin Nutr* 39:427-36.
- Young B., Gleeson M., Cripps A.W., (1991). "C-reactive protein: a critical review." *Pathology* 23:118-24.

Anexo 1

CUESTIONARIO CLINICO

Cuestionario N°	FICHA DE IDENTIFICACION
-----------------	-------------------------

PDE	CONTROL
-----	---------

FECHA DE LA ENCUESTA: /__/_/___/

IDENTIFICACIÓN NIÑO (A)
CLAVE:.....

Nombres y Apellidos del niño(a): _____

Dirección actual: _____

Teléfono: _____ **Celular:** _____ **Grado:** _____ **Grupo:** _____

Escuela: _____ **Colonia:** _____

Nombre de la madre:.....
Originaria de:.....
Nombre del padre:.....
Originario de:.....
NIÑO O NIÑA
Fecha de nacimiento: /__/_/ d /__/_/ m /__/_/_/ a
Originario de:.....
Años de residencia en Hermosillo:.....
Sexo: H () M ()
Peso al nacimiento: /__/_/_/ gramos
Talla al nacimiento: /__/_/ , /__/_/ cm.
Lactancia materna: /__/_/ meses; /__/_/ años
Cómo nació su hijo: Parto natural () cesárea ()
Embarazo a término: SI () NO () Meses:.....

Datos personales del niño (a)

¿Padece diabetes? SI () NO ()

¿Padece enfermedades del corazón? SI () NO ()

¿Padece de la tiroides? SI () NO ()

¿Toma algún suplemento? SI () NO ()

¿Cuál? _____

¿Actualmente toma algún medicamento? SI () NO ()

¿Cuál? _____

¿Para qué? _____

¿Desde cuándo? Semanas _____ Meses _____ Años _____

Antecedentes familiares

¿Hay enfermos del corazón y/o con problemas de circulación en la familia? SI () NO ()

¿Quién? _____ ¿A qué edad inició la enfermedad? _____

¿En la familia hay alguien con colesterol alto? SI () NO ()

¿Quién? _____

¿En la familia hay alguien con triglicéridos altos? SI () NO ()

¿Quién? _____

¿En la familia hay alguien enfermo de diabetes? SI () NO ()

¿Quién? _____

¿En la familia hay alguien con problemas de la tiroides? SI () NO ()

¿Quién? _____

INFECCIONES OCULTAS

OTITIS MEDIAS:

En la semana anterior ha presentado infección en los oídos: SI () NO ()

Ha tenido con frecuencia dolor de oídos: : SI () NO ()

Si lo anterior no tiene respuesta alguna, pasar a la siguiente pregunta:

En los último 15 días ha presentado fiebre, sensación de oído ocupado, oír muy bajito

Le ha supurado el oído, le ha salido líquido por alguno de los oídos: SI () NO ()

CARIES DENTALES:

¿El niño presenta caries en los dientes y/o en las muelas? : SI () NO ()

Si lo anterior no tiene respuesta alguna, pasar a la siguiente pregunta:

Le han dolido los dientes o las muelas en los últimos 15 días: : SI () NO ()

INFECCIONES EN VÍAS RESPIRATORIAS

¿En la última semana ha tenido infecciones en las vías respiratorias? : SI () NO ()

Si la respuesta es si, ¿qué diagnóstico y tratamiento le dieron?

.....

Si lo anterior no tiene respuesta alguno, pasar a la siguiente pregunta

En los últimos 3 meses anteriores ha presentado dolor de garganta: : SI () NO ()

INFECCIONES URINARIAS:

En años anteriores ha tenido Infecciones urinarias: SI () NO ()

Si lo anterior no tiene respuesta alguna, pasar a la siguiente pregunta:

Ha presentado dolor al orinar en los 2 últimos años: SI () NO ()

Si la respuesta es Sí:

- ha presentado fiebres junto al dolor al orinar : SI () NO ()

- ha presentado eliminación de sangre en su orina: SI () NO ()

Nombre del Encuestador: _____

Firma

OBSERVACIONES:

Nombre del Responsable del Proyecto: _____

Firma

