

## EFFECTO DE LA RECUPERACION NUTRICIONAL EN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ÓXIDO NÍTRICO, MALONALDEHÍDO Y TNF ALFA EN EL NIÑO DESNUTRIDO GRAVE

Nelly Canal de Molano(1), Nayda Pereira(2), Isaac Tunez(3), Teresa Atencio(1), Magalys Ochoa(1), Miriam Echeverría(2), José Núñez González(2), Anilsa Amel(4), Andrés Molano(2)

Recibido: 7-07-10  
Aceptado: 10-9-2010

### RESUMEN

**Introducción:** Como consecuencia de la desnutrición, se producen alteraciones que comprometen la respuesta antioxidante y la inmunocompetencia. El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto de la recuperación nutricional sobre las concentraciones séricas de Oxido Nítrico (NO), Malonaldehído (MDA) y TNF- $\alpha$  en el desnutrido grave.

**Metodología:** Se estudiaron prospectivamente 47 niños con edades comprendidas entre 2 meses y 8 años, distribuidos en 27 niños con desnutrición grave de tipo mixto y 20 controles, que asistieron al Servicio de Educación y Recuperación Nutricional del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo-Venezuela. El NO y el MDA determinaron por ensayo de Diazotización y derivados del ácido tiobarbitúrico respectivamente, y el TNF- $\alpha$  mediante la técnica de ELISA.

**Resultados:** Las concentraciones de NO y MDA no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los controles, no obstante se encontró un descenso en estas concentraciones cuando se compararon con las obtenidas al inicio de la terapia ( $p \leq 0,0001$  para NO y  $p \leq 0,001$  para MDA). Los valores séricos de TNF- $\alpha$  presentaron significancia estadística en relación con los controles y al inicio del tratamiento ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusión:** La terapia de recuperación nutricional incide en la disminución de las concentraciones séricas de NO, MDA y TNF- $\alpha$ , debido probablemente a la suplementación de vitaminas y micronutrientes administrados durante dicho tratamiento.

**Palabras clave:** Desnutrición, Óxido Nítrico, Malonaldehído, TNF- $\alpha$ , Recuperación Nutricional

### SUMMARY

**Introduction:** Alterations involving antioxidant response and immunological competence are consequences of malnutrition. The aim of this study is to assess the effect of nutritional recovery on serum concentrations of nitric oxide (NO), malonaldehyde (MDA) and TNF- $\alpha$  in the severely malnourished child.

**Methods:** 47 children were prospectively studied (2 months to 8 years old): 27 children with mixed type severe malnutrition and 20 controls who attended the Department of Education and Nutritional Recovery at the Chiquinquirá Hospital in Maracaibo-Venezuela. NO and the MDA were determined by Diazotization trial and derivatives of the barbituric acid respectively; TNF- $\alpha$  was assessed by the ELISA technique.

**Results:** NO and MDA concentrations showed no significant difference with controls, although there was a significant decrease with respect to pre-treatment values ( $p \leq 0,0001$  for NO and  $p \leq 0,001$  for MDA). Values for TNF- $\alpha$  were significantly different from controls and pre-treatment values ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusions:** Nutritional recovery therapy affects the decrease in serum concentrations of NO, MDA and TNF- $\alpha$ , probably due to the supplementation of vitamins and micronutrients during this treatment.

**Key words:** Malnutrition, Nitric Oxide, Malonaldehyde, TNF- $\alpha$ , Nutritional Recovery

### INTRODUCCIÓN

La desnutrición proteínico-energética (DPE) es una enfermedad multisistémica, que afecta a todos los órganos y sistemas, producida por una disminución drástica, aguda o crónica, en la disponibilidad de nutrimentos, ya sea por ingestión insuficiente, inadecuada absorción, exceso de pérdidas o la conjunción de dos o más de estos factores (1).

Múltiples causas contribuyen a su etiología, entre ellas, la pobreza, la privación socioeconómica, la falta de educación y la sustitución de la lactancia materna por la artificial, factores interactivos que por más de tres décadas han contribuido al incremento de la desnutrición en los países de economías emergentes (2).

Como consecuencia del déficit nutricional, se producen en el desnutrido alteraciones en su mecanismo de defensa que comprometen severamente la respuesta antioxidante, al producirse daño oxidativo celular generado por el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ERO) (3,4). Igualmente, la inmunocompetencia se encuentra comprometida, al observarse una deficiencia de la IgA secretora y de los componentes del complemento, especialmente del C3, una actividad disminuida de macrófagos y polimorfonucleares, así como también disminución de las subpoblaciones de linfocitos CD3+ y CD4+ (5-7). Otro elemento involucrado en la inmunoregulación del desnutrido son las citocinas, proteínas multifuncio-

#### Segundo Premio del LVI Congreso Nacional de Pediatría

- (1) Servicio de Educación y Recuperación Nutricional del Instituto Nacional de Nutrición, Hospital Chiquinquirá, Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.
- (2) Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, LUZ. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.
- (3) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, España
- (4) Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina, LUZ. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Correspondencia: Dra. Nelly Canal de Molano, Av. Universidad, Torre Promotora Paraíso, Piso 3, Consultorio 3-20. Teléfono: 7433443. E-mail: Dra\_Molano@yahoo.com

nales de bajo PM, sintetizadas por una variedad de células que intervienen en la regulación de numerosos procesos biológicos, como mensajeros esenciales de la comunicación intercelular (8), y de particular interés en estos pacientes.

En la desnutrición, el estrés oxidativo se ha asociado con una franca disminución de los sistemas antioxidantes, especialmente en la desnutrición severa o grave tipo kwashiorkor, debido a la poca ingesta de nutrientes como vitaminas, minerales y aminoácidos esenciales que impiden la síntesis y/o el funcionamiento adecuado de enzimas y compuestos claves necesarios para neutralizar los agentes oxidantes (9).

De interés relevante es también la determinación del óxido nítrico (NO), radical libre inorgánico gaseoso, que se origina de la acción de la enzima óxido nítrico sintetasa sobre el aminoácido esencial L-arginina (10) y cuya relación con la desnutrición ha sido poco estudiada. En grandes cantidades, el NO mata cualquier tipo de célula, inhibe el crecimiento de muchos patógenos incluyendo bacterias, hongos y parásitos, en especial patógenos intracelulares; posee además, un papel importante en la inflamación y en la modulación de la respuesta inmune, posiblemente a través de la regulación diferencial de la síntesis de citocinas (11,12).

En lo que respecta a la peroxidación lipídica, uno de los marcadores biológicos válidos utilizado con mayor frecuencia es el Malonaldehído (MDA), producto final de la peroxidación de los ácidos grasos con tres o más dobles enlaces, que puede servir como indicador del estrés oxidativo y de la injuria tisular mediada por radicales libres de oxígeno (13). Algunos trabajos señalan cambios en los niveles de MDA y NO en sujetos de edad pediátrica como consecuencia de ciertos estados patológicos (14,15); no obstante, sus efectos en la desnutrición no han sido establecidos con exactitud.

Por otra parte, las alteraciones inmunitarias que presenta el niño desnutrido han sido estudiadas desde hace más de dos décadas, pero es sólo recientemente cuando se han iniciado los estudios sobre las proteínas moduladoras o reguladoras de la respuesta inmune; es decir, las citocinas. Dentro de este amplio grupo de proteínas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), considerado una citocina proinflamatoria junto con la IL-1 y la IL-6 (16), es una glicoproteína que puede ser expresada como proteína de membrana, actúa a través de receptores, los cuales también permiten su unión a la linfotoxina (TNF- $\beta$ ) (17). Altas concentraciones de TNF actúan sobre las células de las regiones reguladoras del hipotálamo en el cerebro para inducir fiebre, compartiendo esta propiedad con la IL-1 (pirógeno endógeno), estimula la secreción de IL-1 e IL-6 al actuar sobre los fagocitos mononucleares y sobre células endoteliales; estimula también los hepatocitos, aumentando la síntesis de proteína C reactiva (PCR) y la proteína A del amiloide sérico (18).

Dado que el paciente nutricionalmente comprometido presenta alteraciones, tanto en la competencia inmune como en la defensa antioxidante, las cuales pueden ser revertidas a través de la suplementación nutricional, el objetivo del pre-

sente estudio es evaluar el efecto de la recuperación nutricional sobre las concentraciones séricas de NO, MDA y TNF- $\alpha$  en el desnutrido grave.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Población*

Se estudiaron prospectivamente 47 niños, distribuidos en 27 niños con desnutrición grave de tipo mixto y 20 controles, en edades comprendidas entre 2 meses y 8 años, de sexo masculino y femenino, pertenecientes a familias de bajos ingresos (estratos IV y V) según método de Graffar Méndez Castellano (19), que asistieron al Servicio de Educación y Recuperación Nutricional del Instituto Nacional de Nutrición, ubicado en el Hospital Chiquinquirá, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela, durante el período comprendido entre enero y diciembre de 2008.

Dentro de los criterios de inclusión se consideró todo niño con desnutrición grave tipo kwashiorkor, marasmo o mixta, sin infección, en a base la evaluación integral realizada a través de la interrelación de los indicadores del estado de nutrición; es decir, antropométricos, clínicos, dietéticos y de laboratorio.

La evaluación antropométrica se llevó a cabo utilizando las variables: edad, sexo, peso y talla, las cuales al ser relacionadas entre sí permitieron conocer los indicadores nutricionales de dimensiones corporales: peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E), peso para la talla (P/T), índice de masa corporal (IMC) e índice de Mac Laren. Para la estimación del déficit nutricional se utilizó un método recomendado por la OMS por su capacidad para descubrir el estado nutricional como es el z-score y las desviaciones score (DS), lo cual muestra el número de desviaciones estándar por debajo o por encima del valor medio de referencia (20).

Para la evaluación clínica se consideró el examen físico tomando en cuenta los signos clínicos presentes en la desnutrición, tales como: disminución del panículo adiposo, cambios en el cabello, dermatosis, palidez cutáneo mucosa, edema, hepatomegalia, entre otros signos.

Dentro de los indicadores de laboratorio se hizo la determinación de: proteínas totales, albumina, glicemia y creatinina. Los resultados obtenidos fueron relacionados con el resto de los indicadores nutricionales, ya que valores aislados de estas pruebas no indican la presencia de desnutrición ni el grado de déficit nutricional. Con la finalidad de excluir los niños con procesos infecciosos se realizaron: hematología completa, reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) y uroanálisis.

### *Metodología de laboratorio*

#### *Recolección de las muestras*

En condiciones de ayuno se les extrajo a los niños seleccionados, 5ml. de sangre de la vena cubital anterior o de la vena femoral de acuerdo al caso, la cual fue colocada en tubo de polipropileno sin anticoagulante, separando luego el suero por centrifugación y colocando las respectivas alícuotas en

viales de igual material (polipropileno) debidamente identificados, guardados a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de ser procesadas. Una vez tomada la primera muestra, los niños iniciaron su terapia de recuperación nutricional, permaneciendo en el Servicio de Educación y Recuperación Nutricional del Hospital Chiquinquirá por 7 semanas. Finalizada dicha terapia, se tomó una segunda muestra, la cual se procesó de la manera anteriormente descrita.

#### **Determinación de NO y MDA**

El NO se determinó mediante el ensayo de diazotización (reacción de Greiss) previa reducción de los nitratos (21). La determinación del MDA se efectuó mediante la formación de derivados del ácido tío barbitúrico (22).

#### **Determinación de citocinas**

Se realizó mediante la técnica de ELISA tipo sándwich de los Laboratorios R & D SYSTEM (USA) y siguiendo las especificaciones de la casa comercial. La sensibilidad para el TNF- $\alpha$  es de  $4,4\text{ pg/mL}$ . En cuanto a la especificidad, no presenta reactividad cruzada con otros analitos, incluso con otras citocinas presentes en el suero.

#### **Análisis estadístico**

Los valores obtenidos de las concentraciones séricas de NO, MDA y TNF- $\alpha$ , se expresaron en términos de media  $\pm$  desviación estándar ( $X \pm DE$ ). Se tomó el 95% como índice de confiabilidad estadística ( $p < 0,05$ ).

#### **Consideraciones Éticas**

El protocolo para el ensayo clínico fue enviado y aprobado por el Comité de Bioética del Departamento de Pediatría del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. Los padres o personas legalmente responsables fueron informados del mismo, y una vez obtenido su consentimiento, los niños seleccionados fueron admitidos en la investigación.

### **RESULTADOS**

Las concentraciones séricas de ON, MDA y TNF- $\alpha$  en los niños desnutridos graves, antes de iniciar el Programa de Recuperación Nutricional y su grupo control (eutrófico) aparecen en el Cuadro 1. Se encontró que los valores de ON y MDA fueron de  $29,96 \pm 9,67\ \mu\text{M}$  y de  $1,77 \pm 1,11\ \mu\text{M}$  respectivamente, sin diferencias significativas con el grupo control ( $29,63 \pm 12,31\ \mu\text{M}$  para ON y  $2,27 \pm 2,2\ \mu\text{M}$  para MDA). Por su parte, el TNF presentó concentraciones de  $14,3 \pm 6,33\ \text{pg/mL}$ , con significancia estadística ( $p < 0,0001$ ) en relación a sus pares controles ( $5,48 \pm 6,33\ \text{pg/L}$ ).

Los valores correspondientes a las concentraciones séricas de ON, MDA y TNF- $\alpha$  antes y después de la terapia de recuperación nutricional se muestran en el cuadro 2. Para NO ( $p \leq 0,0001$ ) y MDA ( $p \leq 0,001$ ) se encontró un descenso en estas concentraciones cuando se compararon con las obtenidas al inicio de la terapia. Los valores séricos de TNF-

$\alpha$  presentaron significación estadística, tanto con los controles eutróficos, como al inicio del tratamiento ( $p < 0,0001$ ).

**Cuadro 1**  
Concentraciones séricas de ON, MDA y TNF- $\alpha$  en los desnutridos graves antes de la Recuperación Nutricional y sus controles

	Sujeto Control	Desnutrido 1era toma
Oxido Nítrico ( $\mu\text{M}$ )	$29,63 \pm 12,31$	$29,96 \pm 9,67$
Malondialdehído ( $\mu\text{M}$ )	$2,27 \pm 2,2$	$1,77 \pm 1,11$
Factor de Necrosis Tumoral (pg/mL)	$5,48 \pm 5,71$	$14,3 \pm 6,33^*$

Los datos expresados como Media  $\pm$  Desviación Estándar

\*Diferencia significativa entre desnutridos y controles  $p < 0,0001$

**Cuadro 2**  
Concentraciones séricas de ON, MDA y TNF- $\alpha$  en los niños desnutridos graves antes y después de la Recuperación Nutricional

	Desnutrido 1era toma	Desnutrido- toma post recuperación nutricional
Oxido Nítrico ( $\mu\text{M}$ )	$29,96 \pm 9,67$	$22,92 \pm 9,62^*$
Malondialdehído ( $\mu\text{M}$ )	$1,77 \pm 1,11$	$1,06 \pm 0,28^{**}$
Factor de Necrosis Tumoral (pg/mL)	$14,3 \pm 6,33$	$6,99 \pm 5,67^*$

Los datos expresados como Media  $\pm$  Desviación Estándar

\* Diferencia significativa antes y después entre desnutridos  $p < 0,0001$

\*\* Diferencia significativa entre desnutridos  $p < 0,001$

### **DISCUSIÓN**

En la DPE existen deficiencias nutricionales que conllevan a los defectos metabólicos e inmunitarios que se observan en este grupo de pacientes; no obstante, los aspectos relacionados con la lesión oxidativa en los sistemas biológicos y el papel de los distintos antioxidantes en la desnutrición han sido poco estudiados.

En la presente investigación, las concentraciones séricas de NO en los desnutridos graves antes de iniciar el programa de recuperación nutricional no mostraron diferencias significativas con su grupo control, contrario a otras investigaciones (23). Una vez finalizado dicho programa, se observó un descenso en las concentraciones de NO, el cual puede deberse al suministro de vitaminas y micronutrientes incorporados en la terapia de recuperación nutricional, que probablemente favorezcan el balance oxidación - antioxidación, al inducir la síntesis y/o el funcionamiento adecuado de enzimas y compuestos esenciales para neutralizar los agentes oxidantes (24).

Al igual que para el ON, la recuperación nutricional incide en el descenso de las concentraciones séricas de MDA, probablemente por el aporte de fórmulas nutricionales suple-

mentadas con vitaminas (A, C, E) y minerales, que favorecen la disminución del estrés oxidativo al impedir la peroxidación lipídica y la formación de MDA.

Los resultados obtenidos en la presente investigación, tanto para MDA como para ON, no pudieron ser comparados con otros estudios, dado que en la literatura consultada, no se encontraron trabajos donde se determinen las concentraciones de estos analitos en el niño desnutrido, y más aun sometidos a terapias de recuperación nutricional, lo que amerita seguir realizando investigaciones más exhaustivas en este grupo de pacientes.

Con respecto al TNF- $\alpha$ , los resultados de la presente investigación mostraron en el grupo de desnutridos graves antes del inicio de la terapia de recuperación nutricional, un aumento significativo de esta citocina ( $p < 0,0001$ ) en relación con el grupo de eutróficos. Estos resultados son similares a los de Giovambattista y col. (25), quienes reportan niveles séricos elevados de TNF en niños desnutridos, encontrando paradójicamente valores disminuidos de esta citocina en los estudios realizados in vitro en estos mismos pacientes. Los trabajos de Vethencourt y col (26), utilizando cultivos celulares sin estímulo, arrojaron concentraciones elevadas de esta citocina. Por otra parte, Berberoglu (27), no encuentra variación en las concentraciones de TNF en niños desnutridos en comparación con su grupo control.

El aumento significativo de los niveles séricos de TNF- $\alpha$  encontrados en esta investigación antes de la terapia de recuperación nutricional, pudiera explicarse mediante algunos mecanismos propuestos por Malavé y col. (28) como son: la persistencia de agentes infecciosos y sus productos, por una sobrecarga bacteriana intestinal y por una probable depresión de los mecanismos inmunitarios responsables de su eliminación (29).

En relación al descenso de los niveles séricos de TNF- $\alpha$  posterior al tratamiento, éste pudiera estar basado en los mecanismos reguladores mencionados en los trabajos reportados por Spinas y col. (30), Grimble (31) y Gronowitz y col. (32), dentro de los cuales se encuentra la acción de las vitaminas A, C y E, que al actuar como antioxidantes, inhiben el factor de transcripción nuclear NF $\kappa$ B, y por consiguiente la transcripción del ARN mensajero para esta citocina, lo que provoca una disminución en su síntesis (33,34); y en este sentido el papel de los antioxidantes en el desnutrido ha comenzado a ser estudiado por algunos investigadores tal como Ashour y col. (35), demostrando una disminución de vitaminas antioxidantes y aumento de radicales libres en niños con DPE, hecho condicionado por el déficit en la ingesta de nutrientes.

Los resultados del presente estudio, permiten concluir que los desnutridos graves no muestran una variación significativa de las concentraciones de NO y MDA antes de la terapia de recuperación nutricional en comparación con los controles eutróficos, observándose por el contrario una disminución de las mismas posterior al tratamiento. En cuanto

al TNF- $\alpha$ , el aumento y disminución de sus niveles séricos, antes y después de la recuperación nutricional respectivamente, pudiera traducirse como una capacidad conservada del desnutrido grave para producir esta citocina, sumado a cambios en los mecanismos de regulación de su síntesis. Finalmente, la suplementación de vitaminas y micronutrientes administrados durante dicho tratamiento incide en la disminución de las concentraciones séricas de NO, MDA y TNF- $\alpha$ ; de allí la importancia de implementar programas de recuperación nutricional y de desarrollar estudios que demuestren la incidencia de éstos en la recuperación metabólica e inmunitaria del paciente desnutrido.

## REFERENCIAS

- Romero Velarde E. Desnutrición proteínico-energética. En: S.A.M. Nutrición Pediátrica (Sistema de Actualización Médica en Nutrición Pediátrica). 1ª edición. Intersistemas. México 2005, pp.125-150.
- Situación de los Derechos de Niñas, Niños y Adolescentes (NNA) a la luz de la Convención sobre los Derechos del Niño. Disponible en: <http://www.cecodap.org.ve> [consultado en: enero 2009].
- Duran P, Caballero B, de Onis M. The association between stunting and overweight in Latin American and Caribbean preschoolchildren. *Food Nutr Bull* 2006; 27: 300-305.
- Granot E, Kohen R. Oxidative Stress in Childhood in Health and Disease States. *Clinical Nutrition* 2004; 23(1): 3-11
- Tatli M, Vural H, Koc A, Kosecik M, Atas A. Altered anti-oxidant status and increased lipid per oxidation in marasmic children. *Pediatr Internat* 2000;42: 289-292.
- Chandra RK. Protein-energy malnutrition and immunological response. *J Nutr* 1992; 122 (5):597-603.
- Suskind R. Immune Status of the Malnourished Host. *J Trop Pediatr* 1980; (2) 26: 1 – 6
- Amesty de Valbuena A, Vicente de Villarroel M, Granados A, Rivero M, Díaz S, Salas D. Aspectos inmunitarios del desnutrido infectado. *Arch Venez Puer Ped* 1997; 60(3): 99-106
- Fechner A, Böhme CC, Gromer S, Funk M, Schirmer RH, Becker K. Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome kwashiorkor. *Pediatr Res* 2001; 49: 237-243.
- Kelly E, Morris SM. Billiar TR. Nitric Oxide, Sepsis, and Arginine Metabolism. *J Parenter Enteral Nutr.*1995; 19: 234-238
- Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood-in health and disease states. *Clin Nutr* 2004; 23:3-11.
- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-237.
- Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15: 316-328.
- Petlevski R.; Zuntar I, Dodig S, Turkalj M, Cepelak A. Malonaldehyde and erythrocyte antioxidant status in children with controlled asthma. *Coll Antropol* 2009; 33(4): 1251-1254.

15. Romieu I, Barraza-Villarreal A, Escamilla C, Olin A C, Isacson A. Malonaldehyde in Exhaled Breath and Air Pollution Exposure in Asthmatic Children Exposed. *Epidemiology* 2006 ; 17 (6): S302
16. Dinarello C.A. The biology of interleukin-1 and comparison to tumor necrosis factor *Immunol Letters* 1987, 16:227-232
17. Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Inmunología Celular y Molecular*. A. Abbas, A. Lichtman, J. Pober (editores). Tercera Edición. McGraw-Hill- Interamericana. Madrid 2002, pp. 243-279.
18. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response *J Pathol* 1997; 181: 257-266
19. Méndez Castellano H, Méndez MC. Estratificación social. Método de Graffar modificado para Venezuela. *Arch. Venez Puer Ped* 1986; 49: 93-104
20. World Health Organization. *Management of Severe Malnutrition : Manual for Physicians another Health Workers*. Geneva 1999; 60 p.
21. Gibson R. *Nutritional assessment. A laboratory manual*. New York Oxford University Press. New York 1993; 196 p.
22. Draper H, Squires E, Mahmoodi H, Wu J, Agarwal S, Hadley M. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods of the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol Med* 1993; 15:353-63
23. Ferrer Viant D, Fonseca C, García Rodríguez R, Martínez P. Oxido Nítrico. Importancia biológica y participación en algunas funciones cardiovasculares y hematológicas. *Medisan* 1998; 2(3): 45-53
24. Fechner A, Böhme CC, Gromer S, Funk M, Schirmer RH, Becker K. Antioxidant Status and Nitric Oxide in the Malnutrition Syndrome Kwashiorkor. *Pediatr Res* 2001; 49:237-243.
25. Giovambattista A, Spinedi E, Sanjurjo A, Chisari A, Rodrigo M A, Pérez N. Circulating and nitrogen induced tumor necrosis factor (TNF) in malnourished children. *Medicine* 2000; 60: 339-342.
26. Vethencourt MA, Malavé I, Chacón R. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa/caquexina) en sobrenadantes de cultivo de células mononucleares (CMNSP) de niños con desnutrición proteico-calórica y niños en situación de riesgo nutricional. *Arch Latinoam Nutr* 1994; 44: 93S.
27. Berberoglu M. Evaluation of the correlation between serum tumor necrosis factor Alpha on relative body mass index (RBMI) in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 5:543- 547.
28. Malavé I, Carvajal I, Rojas I, Correa C, Castillo C, Perez. M. Interleuquina 1 en niños desnutridos. *Arch Venez Puer Ped* 1993; 56(3):136-142.
29. Amesty de Valbuena A, Pereira N, García D, Vicente de Villarroel M, Núñez González J, Cayama N. Niveles séricos de citocinas pro inflamatorias en niños con diferentes grados de desnutrición. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 60 (1): 14-21
30. Spinass GA, Keller U, Brockhaus M. Release of soluble receptors for tumor necrosis factor (TNF) in relation to circulating TNF during experimental endotoxemia. *J Clin Invest* 1992; 90: 533 -536
31. Grimble RF. Nutrition and cytokine action. *Nutr Res Rev* 1990; 3: 93-210
32. Granowitz EV, Clark BD, Mancilla J, Dinarello CA. Interleukin-1 receptor antagonist production during experimental endotoxaemia. *Lancet* 1991; 338:1423-1424.
33. Mathias PM. Vitamin E status of children recovering from severe malnutrition. *Proc Nutr Soc* 1983; 41:143A
34. Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *Embo J* 1991;10:2247-2258
35. Ashour MN, Salem SI, El-Gadban HM, Elwan NM, Basu TK. Antioxidant status in children with protein-energy malnutrition (PEM) living in Cairo, Egypt. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:669-73.