UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN DE AREQUIPA

ESCUELA DE POSGRADO

UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

"SUPLEMENTOS ELEVADOS DE HIERRO INCREMENTAN LOS NIVELES DE COLESTEROL TOTAL LDL, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS FACTORES DE RIESGO EN LA GÉNESIS DE ARTERIOESCLEROSIS EN RATAS ANÉMICAS CON DEFICIENCIA DE COBRE"

Presentada por la Magister:

CARMEN MARCELINA RODRÍGUEZ MORE

Para optar el GRADO ACADEMICO DE DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

Asesor: Dr. AZAEL PAZ ALIAGA

AREQUIPA – PERÚ

2017

ÍNDICE

RESUMEN Pág.

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO 8

CAPÍTULO II

MÉTODOS..... 28

CAPÍTULO III

RESULTADOS..... 38

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN 44

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES 48

RECOMENDACIONES 49

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 50

ANEXOS..... 56

RESUMEN

El hierro y el cobre son nutrientes esenciales para todos los organismos vivientes. El objetivo del trabajo de investigación fue demostrar que la suplementación elevada de hierro en la deficiencia simultánea de hierro y cobre, incrementan los niveles de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos en la génesis de arteriosclerosis en ratas. Este trabajo de investigación es analítico, experimental y transversal, utilizando 21 ratas Wistar, machos de 2 meses de edad, las cuales fueron distribuidas en forma aleatoria en 3 grupos de 7 animales cada uno. Durante 45 días se administró en la dieta del Grupo blanco (GB) (hierro 50 mg/kg y cobre 6 mg/kg), grupo experimental 1 (GE-1) con deficiencia de hierro (hierro 6mg/kg) y grupo experimental 2 (GE-2) con deficiencia en hierro y cobre (hierro 6 mg/kg y cobre 1mg/kg), al término de este período a los animales, se les determinó en sangre Fe y Cu (previo ayuno de 14 horas) A continuación, por un período de 30 días se administró al GE-1 y GE-2 el polimaltosato férrico. Mientras que, al GB un placebo. Cumplido el período de tratamiento se sacrificaron los animales y se les extrajo sangre por punción cardíaca para determinar: Fe, Cu, colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos no esterificados (AGNEs). Para la comparación de medias se aplicó la prueba de Tukey con una exigencia del 99% y se utilizó el programa SPSS v. 12.0. Los resultados tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) en los grupos experimentales con dieta deficiente de Fe y grupo con deficiencia simultánea de hierro y cobre (216.4 y 186.5 µg/dl respectivamente). Por su parte, el colesterol y los triglicéridos sufrieron un incremento significativo ($p<0.05$) en el grupo experimental 2 versus el 1 (Colesterol: 126.14, 78.44 mg/dl respectivamente y Triglicéridos: 88.16, 72.81 mg/dl respectivamente). Los fosfolípidos no sufrieron cambios y los AGNEs se incrementaron con respecto a su valor basal en el GE-1 y descendieron con respecto al mismo parámetro en el GE-2. Se puede concluir que los suplementos elevados de hierro incrementan los niveles de colesterol total y triglicéridos mientras que los AGNES disminuyen significativamente en la deficiencia simultánea de hierro y cobre.

Palabras clave: hierro, cobre, colesterol, triglicéridos.

ABSTRACT

Iron and copper are essential nutrients for all living organisms. The objective of the research work was to demonstrate that the elevated iron supplementation in the simultaneous deficiency of iron and copper, increase the levels of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides in the genesis of arteriosclerosis in rats. This research work is analytical, experimental and transversal, using 21 Wistar rats, males of 2 months of age, which were randomly distributed in 3 groups of 7 animals each. During 45 days it was administered in the diet of the White Group (GB) (iron 50 mg / kg and copper 6 mg / kg), experimental group 1 (GE-1) with iron deficiency (iron 6mg / kg) and experimental group 2 (GE-2) with deficiency in iron and copper (iron 6 mg / kg and copper 1 mg / kg), at the end of this period the animals were determined in blood Fe and Cu (after fasting for 14 hours) Next , for a period of 30 days, ferric polymaltosate was administered to GE-1 and GE-2. While, at GB a placebo. After the treatment period, the animals were sacrificed and blood was taken by cardiac puncture to determine: Fe, Cu, cholesterol, triglycerides, phospholipids and non-esterified fatty acids (AGNEs). For the comparison of means, the Tukey test was applied with a requirement of 99% and the SPSS v. Program was used. 12.0. The results had statistically significant differences ($p < 0.05$) in the experimental groups with a deficient diet of Fe and a group with simultaneous deficiency of iron and copper (216.4 and 186.5 µg / dl respectively). On the other hand, cholesterol and triglycerides suffered a significant increase ($p < 0.05$) in experimental group 2 versus 1 (Cholesterol: 126.14, 78.44 mg / dl respectively and Triglycerides: 88.16, 72.81 mg / dl respectively). The phospholipids did not change and the AGNEs increased with respect to their baseline value in the GE-1 and decreased with respect to the same parameter in the GE-2. It can be concluded that high iron supplements increase total cholesterol and triglyceride levels while AGNES decrease significantly in the simultaneous deficiency of iron and copper.

Key words: iron, copper, cholesterol, triglycerides.

INTRODUCCIÓN

El consumo de bajos niveles de grasa y colesterol es una característica nutritiva en gran parte del mundo donde la incidencia de enfermedad aterosclerótica es baja. Datos epidemiológicos de estudios a nivel internacional muestran una asociación estadística significativa entre varios constituyentes de la dieta y la tasa de mortalidad por enfermedad arteriocoronaria[1]. Entre los nutrientes que se correlacionan positiva y significativamente con mortalidad por enfermedad arteriocoronaria se incluyen: grasa saturada, colesterol y exceso de calorías. Otras variables relacionadas con el estilo de vida que también muestran una asociación significativa son el cigarrillo, la vida sedentaria y el estrés, así como la hipercolesterolemia, la alta presión sanguínea y la obesidad[2].

El hierro y el cobre son nutrientes esenciales para todos los organismos vivientes y el primero es el que posee la historia más larga y mejor descrita. En la composición química de los seres vivos intervienen los mismos elementos químicos que forman el soporte físico en que viven, sea éste la tierra o el agua. La materia orgánica que constituye una característica de aquellos ha surgido a lo largo de la evolución química, previa a la evolución biológica, en la que se han escogido solamente unos pocos elementos químicos, los más ligeros, de forma que el carbono, el hidrógeno, el oxígeno y el nitrógeno ya forman el 96% de la composición de la materia viva, así como lo refiere Linder (1996) que el hierro como parte integrante de numerosas moléculas indispensables para la vida se considera un micronutriente esencial en diversos procesos fisiológicos y metabólicos que comprometen, entre otros, el desarrollo y el mantenimiento de la integridad cardiovascular y ósea, la estructura y función del sistema nervioso central y la función eritropoyética[3.]

La deficiencia de cobre es fundamentalmente una patología de los infantes; sin embargo, también se han descrito casos en niños y adultos. Esta puede ser el resultado de un ingreso alimentario inadecuado, de un proceso de mal absorción, de requerimientos incrementados o de un incremento de las

pérdidas corporales. Sus manifestaciones clínicas más constantes son anemia, neutropenia y lesiones óseas[4]. Por otro lado, García Casal refiere que la deficiencia de Hierro es la carencia nutricional más frecuente en países en vías de desarrollo como el nuestro y compromete preferentemente a las mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil y niños[5]

De acuerdo con el último estimado del Sub Comité de Nutrición de las Naciones Unidas (SCN/NU, 2000), la deficiencia de hierro y la anemia que ésta produce, afectan a más de 3.5 billones de personas en el mundo en proceso de desarrollo. Aproximadamente el 53% de los niños de edad escolar y el 42% de los niños preescolares se encuentran afectados por esta enfermedad. El Sub Comité de Nutrición de las Naciones Unidas ha publicado recientemente información que indica que el 53% de los niños de edad escolar en los países en vías de desarrollo están en riesgo de anemia ferropénica.

Así mismo la Organización Panamericana de la Salud publicó en 1997 una monografía, Creciendo en las Américas: La magnitud de la desnutrición al final del siglo (Washington, DC). En el cual se menciona que la prevalencia de anemia en América es alta y está generalizada a la mayoría de los países en la región con la excepción de Antigua, Barbados y Chile. Las prevalencias variarían entre el 10 y el 40%, estando la mayoría ubicados en los rangos altos[6].

La anemia por deficiencia de Hierro es la principal afección adquirida en la mujer gestante, pues constituye el 75% de casos diagnosticados en el embarazo durante el Control Pre Natal. En los países en desarrollo la anemia severa es una causa asociada al 50% de las muertes maternas. La anemia en la gestante ocasiona crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer y aumenta el riesgo de muerte perinatal. En el Perú el número de gestantes según ENDES 2000 fue de más de 600 000 y la prevalencia de anemia en las gestantes fue mayor al 50% [(7)] En nuestro medio, estudios han demostrado una alta prevalencia de anemia en la mujer embarazada[8].

Cuando con estos cuatro elementos mayoritarios se incluyen otros elementos como el fósforo, cloro, calcio, magnesio, sodio, azufre y potasio se tienen el 99.9% de la composición de los seres vivos. El 0.1% restante comprenden los elementos químicos que entran, pues, en muy pequeña concentración y que, no obstante, son totalmente necesarios para el desarrollo del proceso vital. Son los llamados elementos traza o microelementos, en su mayoría metales de transición (hierro, cobre, zinc, manganeso, molibdeno, cromo, cobalto), de los cuales el hierro es el de mayor concentración. El humano contiene aproximadamente 4 gr de hierro (O'Donnell et al. 1997)[9] y 80 mg de cobre (Cohen et al. 1985)[10].

De otro lado, existe gran evidencia de que en la población de nuestro país debido al incremento en el desarrollo de la obesidad con carencias nutricionales elementales, lo que ha traído como consecuencia un aumento en el número de personas que están desarrollando enfermedades crónicas degenerativas como son la diabetes, la hipertensión, las hiperlipidemias y las enfermedades cardiovasculares entre otras. Si a ello le agregamos la desnutrición observada en la desigualdad social del "boon económico" que se está viviendo, a la larga el costo económico será muy grande, por lo que es muy importante el tratar de buscar alternativas para prevenir que esta situación siga incrementando.

El riesgo de un desorden funcional es particularmente elevado cuando la anemia ferropénica se presenta durante los primeros años de vida (Johnson 1997)[11], pues acarrea alteraciones metabólicas como lenta evolución madurativa, menor desarrollo de los sentidos, soplos cardíacos, palpitaciones, irritabilidad que se traducen en anemias[12], por la desinformación sobre una alimentación balanceada, que ocasiona que el contenido de este micronutriente en la dieta sea ínfimo, según García (2010)[13].

En vista de no haberse encontrado evidencias de investigaciones realizadas en animales de experimentación y por lo expuesto anteriormente, surge el interés

en la búsqueda de dar solución a lo que no está claro, ¿las dosis altas de suplemento de hierro ® (Polimaltosato Férrico) podrían acarrear alteraciones en el metabolismo celular en especial del tejido graso, ocasionando dislipidemia? Por lo tanto se presenta la siguiente formulación del problema:

¿Los suplementos elevados de hierro incrementan significativamente los niveles de colesterol total y triglicéridos en ratas anémicas con deficiencia de cobre?

HIPÓTESIS

¿La administración de dosis elevadas de hierro simple en la forma de Polimaltosato Férrico incrementa el contenido sérico de lípidos totales, colesterol total, triglicéridos (triacilgliceroles), fosfolípidos y ácidos grasos no esterificados (AGNE) en ratas anémicas con deficiencia simultanea de cobre?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar el efecto de la administración de polimaltosato férrico sobre el contenido de colesterol total, triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos no esterificados (AGNE) en ratas anémicas con deficiencia de cobre.

Objetivos Específicos

1. Desarrollar anemia ferropenia en dos grupos experimentales de ratas mediante una dieta por 45 días, GE1 (exenta de Fe) y GE2 (dieta exenta de hierro y cobre)
2. Determinar las concentraciones séricas de lípidos totales, colesterol total, triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos no esterificados (AGNE) antes y después de la administración por 30 días con un placebo (suero fisiológico) a ratas normales (Grupo Blanco).
3. Determinar las concentraciones séricas de lípidos totales, colesterol total, triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos no esterificados (AGNE) antes y después del tratamiento por 30 días con dosis crecientes de polimaltosato férrico en ratas anémicas y con deficiencia de cobre.

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. ANEMIA

1.1.1. Situación Nutricional

La anemia es uno de los problemas de salud pública más difundidos, especialmente en los países en desarrollo[14,15]. Aunque su incidencia real no se conoce, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el mundo existen aproximadamente 2.000 millones de personas anémicas [14]. En América Latina la tasa promedio de anemia en mujeres no embarazadas se estima en 20%, con un rango de 8% (Chile y Uruguay) a 35% (Guatemala, Cuba y Perú)[3]. También en Venezuela, la anemia es un proble

ma común que afecta a lactantes, preescolares, escolares, adolescentes, mujeres en edad fértil y embarazadas[16,17].

La anemia ha sido definida por la 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[15]. Entre las causas de la anemia son variables; entre éstas se incluyen: la pobre ingesta dietaria de macro y micronutrientes, la excesiva pérdida de sangre, la destrucción de los eritrocitos y el incremento de los requerimientos durante ciertos estadios de la vida. Los nutrientes más frecuentemente involucrados en su etiología son: el hierro, el ácido fólico y la vitamina B12 [15,18]. Recientemente, se han señalado otros nutrientes como el ácido ascórbico, la piridoxina y la vitamina A, cuya deficiencia coadyuva la condición de anemia [15,18].

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[16,19]. La OMS estima que 500 a 600 millones de personas anémicas tienen deficiencia de hierro[20,16]. Para América Latina, se considera que 10%-30% de las mujeres en edad

reproductiva y 40%-70% de las mujeres embarazadas pueden ser deficientes en hierro[16]. En Venezuela, la prevalencia de anemia se ha ido incrementando desde 1978, a pesar de la fortificación de las harinas de maíz y trigo con hierro [21,22]. En el año 2004[23] , reportó en niños preescolares de una prevalencia de 38,11%.

Factores como la edad, sexo, niveles de ingesta y pérdidas hemáticas, generan poblaciones más susceptibles a la deficiencia de hierro[8].La adolescencia representa un grupo de riesgo de adquirir anemia por deficiencia de hierro, durante este periodo. Las adolescentes necesitan hierro para el crecimiento y desarrollo de los tejidos corporales, así como para satisfacer la demanda adicional ligada a la menstruación[8,24].

La deficiencia de hierro no debe ser considerada como un estado simple de deficiencia, ya que afecta no sólo a la eritropoyesis, causando anemia, sino también a otros órganos y funciones, produciendo trastornos no hematológicos que se asocian con aumento en la tasa de morbilidad en la infancia, bajo rendimiento en la escala de desarrollo y trastornos del aprendizaje con inadecuados logros educacionales [25,26]. En adolescentes se describen alteraciones de la memoria de corto alcance, bajo rendimiento deportivo y pérdida de sensación de bienestar [25,26] .

Aunque la anemia es el indicador comúnmente utilizado para monitorear la deficiencia de hierro[20], valorar el estado de este micronutriente solamente sobre la base de anemia, puede conducir a diagnósticos erróneos, puesto que la saturación de transferrina y la ferritina sérica, permiten evaluar el estado del hierro y detectar las primeras etapas de depleción de las reservas de hierro (DRFe) aún cuando las concentraciones de hemoglobina continúan por encima del valor límite determinado para anemia [20,6].

1. ANEMIA

Se define anemia como disminución de la masa de glóbulos rojos o de la concentración de hemoglobina[5].

Que es menor que el valor esperado al tomar en cuenta la edad, sexo, embarazo y ciertos factores ambientales como la altitud[4] .

1.1 SITUACIONES QUE FALSEAN EL VALOR DE LA CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA:

1.1.1 HEMODILUCIÓN

Disminución de la viscosidad de la sangre debido a una reducción del número de corpúsculos celulares y de la cantidad de proteínas en la sangre. Se observa en la insuficiencia renal y cardíaca a causa de un aumento en la retención de agua, o en casos de hemorragia, donde se produce el paso de líquidos hacia el torrente sanguíneo[27, 28].

1.1.2 HEMOCONCENTRACIÓN

Aumento de la viscosidad de la sangre sin que se haya producido un aumento absoluto del número de células, sino por una disminución del volumen plasmático. Ocurre en la deshidratación extracelular y en la enfermedad de Gaisböck [27, 28].

1.2 CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS

1.2.1 CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA

1.2.1.1 REGENARATIVAS

Anemias post hemorrágicas: Las enfermedades locales sangrantes o las diátesis hemorrágicas ocasionan este tipo de anemia. Las hemorragias pueden ser agudas o crónicas[29].

Anemias hemolíticas: La destrucción anormal de hematíes puede deberse a dos mecanismos: [29]

A. Defectos intrínsecos de los hematíes que los vuelve frágiles: Anemias hemolíticas intracorpusculares.

B. Hematíes normales que son destruidos por alteraciones extrínsecas a ellos:

a) Falla en la función de la membrana celular: Anemia microesferocítica hereditaria de Chauffard Minkovski

b) Defectos enzimáticos del citoplasma eritrocitario que alteran el metabolismo: favismo (anemia por la ingestión de habas), porfiria.

c) Hemoglobinas anormales, inestables que no se mantienen en suspensión en el citoplasma celular, precipitan y llevan a la hemólisis: talasemia, anemia drepanocítica, hemoglobinuria paroxística.

d) Agentes tóxicos: plomo, venenos de serpientes, toxinas bacterianas (clostridium perfringens), parásitos (plasmodios del paludismo).

e) Factores mecánicos: irregularidades y anfractuosidades en el aparato circulatorio que traumatizan los eritrocitos y los rompen: anemia hemolítica microangiopática de algunas vasculitis y anemia hemolítica por prótesis cardíacas o vasculares.

f) Anticuerpos que se unen a antígenos eritrocíticos y los destruyen como en la anemia hemolítica autoinmune primaria y anemia hemolítica secundaria a Lupus eritematoso sistémico.

g) Anticuerpos inducidos por drogas que funcionan como haptenos de constituyentes del hematíe e inducen la producción de anticuerpos: antibióticos betalactámicos o macrólidos, alfa metil dopa, fenotiazinas, ranitidina, sulfas, isoniazida, etc.

h) Secuestración de hematíes en el bazo: hiperesplenismo. Cualquier enfermedad que produzca esplenomegalia puede producir este tipo de anemia como por ejemplo las cirrosis hepáticas[29].

1.2.1.2 ARREGENERATIVAS

La médula ósea es incapaz de producir hematíes por:

A. Desaparición de las células progenitoras de hematíes únicamente o de todas las líneas medulares (granulocitos y plaquetas): Anemia aplástica por: tóxicos industriales (benceno), drogas (cloranfenicol, dipirona, AINES, citostáticos antineoplásicos) radiaciones ionizantes) y de causa desconocida (anemia aplástica primaria).

B. Invasión de la médula ósea por células extrañas que reemplazan las células progenitoras por: leucemias, metástasis de carcinomas, granulomas inflamatorios como TBC o sarcoidosis, tejido conectivo fibroso (mieloesclerosis). Esta son las anemias mieloptísicas.

C. Las células progenitoras proliferan pero no maduran ni se diferencian a hematíes y son destruidas en la misma médula ósea (eritropoyesis ineficaz). Estas son anemias mielodisplásicas. Este tipo de anemia se puede producir por drogas antineoplásicas o radiaciones. En circunstancias se instalan sin causa aparente, en forma primaria o idiopática.

D. Las células eritropoyéticas son normales pero no reciben material suficiente para producir eritrocitos. Son las anemias carenciales. Las carencias pueden ser de:

   a. Hierro: sideropénicas por falta aporte o con aporte normal pero incapacidad de utilizar el hierro como sucede en algunas enfermedades crónicas inflamatorias no infecciosas e infecciosas (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, TBC, osteomielitis)

   b. Vitamina B12 y/o ácido fólico: Anemias megaloblásticas.

c. Hormonas: hipotiroidismo, hipopituitarismo, hiposuprarrenalismo, hipogonadismo masculino, eritropoyetina en la insuficiencia renal.

E. Aplásticas completar[29].

1.2.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO

A) MACROCÍTICAS

La mayoría de las anemias macrocíticas (es decir, VCM >100 fL/célula) son megaloblásticas. La macrocitosis no megaloblástica se observa en diversos estados clínicos, no todos los cuales se comprenden bien. Por lo general, los pacientes con macrocitosis presentan anemia, pero ésta suele obedecer a mecanismos independientes de la macrocitosis[30, 31].

La macrocitosis por exceso de membrana del eritrocito aparece en pacientes con enfermedad hepática crónica cuando la esterificación del colesterol es defectuosa. Puede observarse macrocitosis con un VCM de alrededor de 100 a 105 fL/célula en caso de consumo crónico de alcohol, en ausencia de deficiencia de ácido fólico. En la anemia aplásica, puede haber macrocitosis leve, en especial durante la recuperación. La macrocitosis también es frecuente en la mielodisplasia. Como el moldeado de la membrana del eritrocito se produce en el bazo después de la liberación de la médula ósea, los glóbulos rojos pueden ser ligeramente macrocíticos después de la esplenectomía, aunque estos cambios no se asocian con anemia [30, 31].

Se sospecha macrocitosis no megaloblásica en pacientes con anemias macrocíticas cuando los estudios descartan deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico. Pueden estar ausentes los macroovalocitos en el frotis periférico y la mayor dispersión de la curva de distribución eritrocítica típicos de la

anemia megaloblástica clásica, Si no hay una explicación clínica para la macrocitosis no megaloblástica (p. ej., por presencia de anemia aplásica, enfermedad hepática crónica o consumo de alcohol) o si se sospecha mielodisplasia, se realizan exámenes de médula ósea y análisis citogenético para descartar una mielodisplasia. En la macrocitosis no megaloblástica, la médula ósea no es megaloblástica, pero en la mielodisplasia y la enfermedad hepática avanzada, hay precursores megaloblastoides de los eritrocitos con cromatina nuclear densa que difiere del patrón fibrilar fino habitual de las anemias megaloblásticas [30, 31].

B) NORMOCÍTICAS

La anemia normocítica es un trastorno de la sangre que se caracteriza por la falta de glóbulos rojos, a pesar de que estos sean de un tamaño normal. Esta afección a menudo se asocia con enfermedades crónicas como la pérdida de sangre, problemas de médula ósea o una enfermedad renal. También puede ser el resultado de una enfermedad heredada [30, 31].

C) MICROCÍTICAS

La anemia microcítica se caracteriza por la presencia de glóbulos rojos en la sangre de un tamaño menor que el resto además de una disminución en la fabricación de hemoglobina. La anemia microcítica puede ser el resultado de carencia de hierro en la sangre debido a la pérdida de sangre de forma habitual o debido a la presencia de una inflamación. El diagnóstico de anemia se hace a partir de un análisis de sangre, que muestra una disminución de la hemoglobina en la sangre y un volumen corpuscular de los glóbulos rojos más bajo (VCM). El análisis de sangre también puede buscar la causa de la anemia. Tratar la causa es la base del tratamiento [30, 31].

1.3 DEFICIENCIA DE COBRE

El déficit de cobre produce anemia microcítica hipocroma y es prácticamente exclusivo de pacientes que reciben nutrición parenteral completa prolongada con poco aporte de cobre. La anemia no mejora con hierro. Además de la anemia, puede observarse leucopenia y en las radiografías osteoporosis, fracturas espontáneas de costillas y alteraciones en las metáfisis de los huesos largos y de los metacarpianos. Al diagnóstico se llega demostrando niveles bajos de ceruloplasmina (menores de 15 mg/dL) y disminución de la cupremia (menor de 40 µ/dL). La administración de cobre (0.2 mg/Kg) resolverá el problema[32].

VARIABLES ENZIMAS DEPENDIENTES DEL COBRE Y SUS FUNCIONES[33]

Grupo	Enzima	Función
Oxidasas	Monoamino oxidasa que contiene Flavin	Metabolismo de neurotransmisores: noradrenalina, dopamina, serotonina y algunos aminos dietarios.
	Proteína-Lisina 6-Oxidasa	Síntesis de tejido conjuntivo-reticulación de colágeno y elastina
	Monoamino oxidasa con contenido de cobre	Metabolismo de aminas-histaminas, putrescinas, cadaverinas
	Citocromo c oxidasa	Fosforilación oxidativa, transporte de electrones en la membrana mitocondrial
	Superóxido dismutasa (Cu/Zn dismutasa)	Antioxidante y buscador de radicales libres, oxida peligrosos superóxidos a peróxido de hidrógeno más seguro.
	Ferroxidasa I (ceruloplasmina)	Transporte de hierro-oxidación de Fe2+ a Fe 3+, transporte y almacenamiento de cobre, antioxidante y neutralizador de radicales libres
	Hefaestina (Ferroxidasa)	Transporte de hierro-oxidación de Fe2+ a Fe 3+ en células intestinales permitiendo la absorción de hierro.
Mono-oxigenasas	Dopamina-beta-monooxigenasa	Conversión de dopamina a noradrenalina
	Monooxigenasa peptidilglicina	Maduración de hormonas peptídicas-amidación de ácido carboxílico de posición alfa de grupo de glicina
	Monofenol Monooxigenasa (Tirosinasa)	Síntesis de melanina
Ciclo de metilación	Metionina sintasa	Transferencia del grupo metil de metiltetrahidrofolato a homocisteína para generar metionina para el ciclo de metilación y tetrahidrofolato para la síntesis de purina.
	Adenosilhomociesteína (S-Adenosil L-homocisteína)	Regeneración of homocisteína a partir de adenosilhomociesteína (S-Adenosil L-homocisteína) en el ciclo de metilación

1.4 ANEMIA FERROPÉNICA

Es, sin duda, la causa más frecuente de anemia microcítica. El diagnóstico definitivo se realiza mediante tinción de los depósitos de hierro en médula ósea, aunque este método rara vez tiene que utilizarse. En la práctica diaria el mejor parámetro para el diagnóstico de anemia ferropénica es el nivel de ferritina. Así, se establece que concentraciones de menos de 15 µg/dl confirman el diagnóstico y valores por encima de 100 µg/dl lo descartan con gran probabilidad. El principal problema acontece con los valores intermedios, ya que al ser la ferritina un reactante de fase aguda puede estar elevado en, por ejemplo, trastornos inflamatorios, hepáticos o tumorales, sin descartar tampoco la concurrencia de anemia ferropénica y de trastorno crónico en un mismo paciente. Por tanto, en niveles de ferritina comprendidos entre los 15 y 100 µg/dl son de utilidad para diagnosticar la ferropenia los valores elevados de la capacidad total de fijación de hierro (TIBC), el descenso (< 30%) del índice de saturación de transferrina, el incremento del valor de RDW (amplitud de distribución eritrocitaria), o la aparición de anisocitosis y poiquilocitos en la extensión de sangre periférica. Para conseguir un diagnóstico de confirmación, o bien se realiza estudio de médula ósea o, lo que es más habitual, se mide la respuesta al tratamiento con suplementos de hierro durante tres semanas, ya que si ésta es positiva el diagnóstico queda demostrado. El nivel sérico de hierro no es especialmente útil en el diagnóstico de anemia ferropénica, ya que su medición puede variar por numerosas razones. Se modifica según los alimentos o suplementos de hierro previamente ingeridos, el tipo de método utilizado para cuantificarlo y en presencia de hemolisis; además sus niveles varían a lo largo del día. En un futuro no muy lejano podrán utilizarse otros valores para el diagnóstico de anemia ferropénica como el cociente entre el receptor de transferrina en suero (STfR)/ferritina, que es un buen estimador de los depósitos de hierro, y que en estudios ya publicados demuestran su utilidad en ancianos. Aunque todavía hay dudas sobre la influencia de los procesos inflamatorios en el resultado, además de no existir por el

momento un método randomizado en la medición del STfR. Una vez diagnosticada la ferropenia, habrá que buscar el origen de la misma (tabla 2). Las más frecuentes son el sangrado, la malabsorción (asociada o no a hipoclorhidria) y el déficit nutricional, si bien éste sólo representa el 5% de los casos. En el anciano, al igual que en el adulto, la etiología más frecuente es el sangrado. Se calcula que con la pérdida de un mililitro de sangre se pierden 0,5 mg de hierro. Si no existe causa evidente del sangrado, se debe realizar un estudio digestivo completo comenzando, a no ser que la clínica sea muy sugerente de hemorragia digestiva alta, por la realización de una colonoscopia.

Incluso si se iniciase la búsqueda etiológica por una endoscopia digestiva alta (acompañada de biopsia de intestino delgado para descartar enfermedad celíaca), se debería completar estudio mediante colonoscopia, a no ser que se diagnostique una neoplasia gástrica o enfermedad celíaca. Y es que hasta un 10-15% de los pacientes tienen una lesión concomitante en tracto digestivo superior e inferior. Otros estudios más complejos para definir la etiología, como la radiología de intestino delgado, enteroscopia, angiografía mesentérica..., deben reservarse para casos muy seleccionados. Puede, cuando no se ha encontrado una causa concreta, iniciar tratamiento férrico empírico manteniendo la vigilancia clínica y analítica, pues en muchos casos el sangrado que motiva la ferropenia es autolimitado. Tratamiento.

Está indicado iniciar tratamiento cuando existen criterios de anemia. No se ha demostrado la utilidad de tratar niveles bajos de ferritina con hemoglobina normal, pudiendo ser, incluso, contraproducente por el incremento del estrés oxidativo a través de la producción de radicales libres. El tratamiento de elección es el sulfato ferroso (200- 300 mg tres veces al día), siendo también de utilidad, aunque menos efectivo, el gluconato y el fumarato ferroso. Puede ayudar a su absorción la asociación de ácido ascórbico. Con las dosis indicadas no es extraña la aparición de efectos secundarios a nivel gástrico (náuseas, epigastralgia, estreñimiento), por lo que se tendrá que reducir la dosis o

bien asociarla con las comidas, aun sabiendo que así la absorción será menor. Cuando exista intolerancia de al menos dos preparados orales de hierro o malabsorción o incumplimiento terapéutico hay que evaluar la posibilidad de instaurar tratamiento parenteral, si bien rara vez estará indicado, ya que sus resultados no mejoran los obtenidos por vía oral. Es más caro, más molesto, con un elevado número de efectos secundarios leves (en el 35-50% de los pacientes) y con un riesgo de reacción anafiláctica grave, si bien en menos del 1% de los casos. Existen varios preparados en el mercado tanto para tratamiento intramuscular como intravenoso. Los administrados por vía intravenosa han de infundirse lentamente, con una duración de tratamiento diferente según cada forma farmacéutica, siendo especialmente práctico el hierro dextrano por poder administrarse todas las necesidades de hierro en una sola dosis, si bien la proporción de efectos secundarios es también mayor. La correcta respuesta al tratamiento (ya sea oral o parenteral) se evidencia con el incremento de los reticulocitos a los tres o cuatro días de su inicio, o el ascenso de la concentración de Hb en 2 g/dl en un mes. El tratamiento debe prolongarse tres meses después de la reversión de la anemia para, así, conseguir replecionar los depósitos de hierro.[34]

2. POLIMALTOSATO FÉRRICO

Las sales ferrosas (SF) constituyen el preparado más ampliamente recomendado, aunque su uso está limitado por su absorción baja y variable, la quelación por parte de los alimentos y el daño en la mucosa luminal mediado por los radicales libres. Los compuestos con hierro se introdujeron para evitar estos problemas pero son menos solubles al pH fisiológico y precipitan intraluminalmente como hidróxido o fosfato y, por ende, tienen mala biodisponibilidad.

El complejo de hierro polimaltosato (CHP) es una combinación de hierro férrico con maltol (un aditivo alimentario) que se elaboró como una molécula que es soluble al pH neutro y no es quelada por otras sustancias. En el CHP, la forma de hierro elemental queda en estado no iónico, lo que

asegura la ausencia de irritación gástrica y, además, su elevado contenido de hierro elemental evita la necesidad de dosificaciones frecuentes con la consiguiente mejora de la adhesión terapéutica. Diversos estudios demostraron que este complejo es tan efectivo como las SF, incluso superior.[35]

2.1 FARMACOLOGÍA

Preparado de hierro para el tratamiento de la carencia latente de hierro y la anemia por carencia de hierro. El hierro es un componente importante de la hemoglobina, de la mioglobina y de las enzimas que contienen ese mineral. En general, la carencia de hierro puede provocar fatiga crónica, falta de concentración, irritabilidad, nerviosismo, dolores de cabeza, pérdida del apetito, susceptibilidad al estrés y las infecciones, palidez, grietas en las comisuras de la boca (ragadías), sequedad de la piel, así como fragilidad del cabello y de las uñas. El hierro contenido se presenta como complejo no iónico de hidróxido de hierro (III), en que las partículas individuales están envueltas en un carbohidrato polímero (polimaltosa). Esto impide que el hierro dañe en modo alguno al sistema gastrointestinal. Esta protección evita la interacción del hierro con los alimentos. Además, garantiza la biodisponibilidad del hierro. La estructura del polimaltosato férrico es similar a la ferritina, la proteína natural para la acumulación del hierro. Gracias a esta similitud, el hierro se absorbe mediante mecanismos naturales. El polimaltosato férrico carece de propiedades preoxidantes como las de las sales bivalentes de hierro.

2.2 INDICACIONES.

Tratamiento de la carencia latente de hierro y la anemia por carencia de hierro (carencia manifiesta de hierro). Tratamiento profiláctico de la carencia de hierro para satisfacer la cantidad diaria recomendada (RDA) durante el embarazo y la lactancia, para niños, adolescentes, mujeres en edad fértil y adultos (por ejemplo, vegetarianos y ancianos).

2.3 DOSIFICACIÓN.

Vía oral. La dosificación y la duración del tratamiento dependen del grado de carencia de hierro. Carencia manifiesta de hierro: El tratamiento debe mantenerse durante aproximadamente 3-5 meses, hasta que se normalice el nivel de hemoglobina. Con posterioridad debe continuarse el tratamiento durante varias semanas, y en las embarazadas, como mínimo hasta concluir la gestación, con una dosificación igual a la recomendada para la carencia latente de hierro, con el fin de aprovisionar las reservas de hierro. Carencia latente de hierro: El tratamiento debe prolongarse durante 1-2 meses. Maltofer tabletas masticables: Niños (> 12 años), adultos y madres lactantes: Carencia manifiesta de hierro: 1 tableta desde una hasta tres veces al día hasta durante 3 - 5 meses, hasta que se normalice el nivel de hemoglobina. Posteriormente debe continuarse el tratamiento durante varias semanas con 1 tableta diaria, para aprovisionar las reservas de hierro. Carencia latente de hierro: 1 tableta al día. Embarazadas: Carencia manifiesta de hierro: 1 tableta dos o tres veces al día hasta que se normalice el nivel de hemoglobina. Posteriormente se debe continuar el tratamiento con 1 tableta diaria, al menos hasta concluir el embarazo, para aprovisionar las reservas de hierro. Carencia latente de hierro y prevención de la carencia de hierro: 1 tableta al día.

2.4 ADMINISTRACIÓN:

La dosis diaria se puede distribuir en varios momentos o tomarse íntegramente de una vez. Maltofer® tabletas se puede masticar o tragar entero y debe tomarse con alimentos o inmediatamente después de cada comida. Maltofer® jarabe y Maltofer® solución oral para gotas pueden mezclarse con jugos/zumos de frutas y verduras, o con el contenido del biberón. La leve coloración no afecta ni el sabor ni la eficacia. En caso de necesidad inmediata de hierro (baja Hb, tratamiento simultáneo de EPO, etc.) deben utilizarse preparados

parenterales de hierro para la sustitución del mismo, de modo que este mineral esté disponible más rápidamente.

2.5 CONTRAINDICACIONES.

Sobrecarga de hierro (por ejemplo, hemocromatosis, hemosiderosis) o trastornos de la utilización del hierro (por ejemplo anemia por plomo, anemia sideroacréstica, anemia por talasemia), y anemia no provocada por carencia de hierro (por ejemplo, anemia hemolítica).

2.6 REACCIONES ADVERSAS.

Con carácter ocasional pueden ocurrir malestares gastrointestinales como la sensación de saciedad, presión en la región epigástrica, náusea, estreñimiento o diarrea. La coloración oscura de las heces se debe al hierro y no tiene significación clínica. Maltofer® no mancha la dentadura.

2.7 PRECAUCIONES.

Embarazo y lactancia: Los estudios de reproducción en animales no han mostrado riesgo alguno para el feto. Los estudios controlados en embarazadas tras el primer trimestre de gestación no han mostrado reacciones adversas para las madres o los neonatos. No existen indicaciones de riesgo durante el primer trimestre y es poco probable que haya efectos negativos para el feto. Es improbable que la administración de Maltofer® provoque reacciones adversas en el bebé lactante. Durante el embarazo y la lactancia, solo debe tomarse Maltofer® después de consultar al médico.

2.8 ADVERTENCIAS.

Aviso a los diabéticos: 0.04 unidades de pan por comprimido. 0.04 unidades de pan por ml de jarabe. 0.01 unidades de pan por mL (20 gotas). En caso de anemia debida a infecciones o malignidad, el hierro sustituido se almacena en el sistema reticuloendotelial, desde el cual sólo se moviliza y utiliza después de curada la enfermedad primaria.

2.9 INTERACCIONES.

Hasta el momento no se han observado interacciones. En vista de que el hierro está fijado al complejo, es poco probable que ocurran interacciones iónicas con componentes de los alimentos (fitina, oxalatos, tanino, etc.) o con otros medicamentos administrados al mismo tiempo (tetraciclinas, antiácidos). No se afecta la prueba de sangre oculta (selectiva de la Hb), por lo que no es necesario interrumpir el tratamiento de hierro.

2.10 SOBREDOSIFICACIÓN.

Hasta el momento no se han observado intoxicación ni sobrecarga de hierro en los casos de sobredosis.[36]

2.11 METABOLISMO DEL HIERRO

El perfil férrico característico de la anemia de los procesos crónicos es una concentración de hierro sérico reducida, unido a una disminución moderada de la concentración de transferrina, y por lo tanto, de la capacidad total de fijación de hierro por la transferrina, que resultan en una saturación de esta proteína subnormal, pero mayor que la que se observa en pacientes con anemia por deficiencia de hierro.[37,38]

En estado basal, la concentración de ferritina sérica está directamente relacionada con los depósitos de hierro. La disminución de la ferritina evidencia una disminución de las reservas y esto no ocurre en otras condiciones.[39]

Durante la anemia de los procesos crónicos se forma ferritina adicional para ayudar al secuestro del metal. Las moléculas de esta proteína que aparecen en el suero durante la inflamación contienen menos hierro que las normales,[40] presumiblemente por ser recién sintetizadas. Además, algunos de los valores séricos de ferritina observados en pacientes con cáncer resultan de la producción de esta proteína por células tumorales.[41] No obstante, se plantea que el grado de aumento

de la concentración sérica de ferritina está influenciado por el estado de hierro del paciente.[42]

3. PERFIL LIPÍDICO

3.1 COLESTEROL

Se trata de una molécula de carácter lipídico cuya función principal en nuestro organismo es la de formar parte de la estructura de las membranas de las células que conforman nuestros órganos y tejidos. Además interviene en la síntesis de otras moléculas, como las hormonas suprarrenales y sexuales. Principalmente, se produce en el hígado aunque también se realiza un aporte importante de colesterol a través de la dieta. Es por tanto una sustancia indispensable para la vida. Sin embargo, un incremento importante de colesterol en sangre conlleva a su depósito en las arterias. Este es el primer paso para la formación de placas de ateroma, que con el tiempo van a producir ateroesclerosis, es decir, un estrechamiento o endurecimiento de las arterias por depósito de colesterol en sus paredes. Si los depósitos de colesterol se producen sobre las arterias coronarias el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular es mucho mayor. Las moléculas de colesterol viajan por el torrente sanguíneo unidas a dos tipos de lipoproteínas: - Lipoproteínas de baja densidad o LDL: se encargan de transportar el colesterol a los tejidos para su utilización. Este es el colesterol que, en exceso, puede quedar adherido a las paredes de los vasos sanguíneos por lo que es recomendable mantener bajos los niveles del colesterol LDL. - Lipoproteínas de alta densidad o HDL: Recoge el colesterol sobrante de los tejidos y lo traslada hasta el hígado, donde será eliminado. Por tanto, cuanto mayor sean los niveles del colesterol HDL, mayor cantidad de colesterol será eliminado de la sangre. En el Laboratorio de Análisis Clínicos han establecido los siguientes intervalos de normalidad: - Colesterol total o Límite superior deseable por debajo de 200 mg/dl (para menores de 18 años el límite superior óptimo deberá ser de 180 mg/dl) o Hipercolesterolemia límite:

200 – 250 mg/dl o Hipercolesterolemia definida cuando los valores de colesterol superan los 250 mg/dl

Colesterol LDL o Límite superior deseable por debajo de 130 mg/dl o Límite alto: 130 – 150 mg/dl o Por encima de 150 mg/dl se consideran resultados patológicos - Colesterol HDL o El intervalo de normalidad: 40 - 60 mg/dl o Valores inferiores a 40 mg/dl indican un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.[43]

3.1.1 CAUSAS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

Se calcula que aproximadamente un 20% de la población tiene niveles de colesterol elevados, es decir que una de cada cinco personas tiene un riesgo cardiovascular relativamente elevado, sobre todo si además se dan uno o varios factores de riesgo más (tabaquismo, hipertensión arterial, etc.). Las causas que pueden llevar a un aumento de los niveles de colesterol son varias: - Causas genéticas: Son las denominadas hipercolesterolemias primarias y presentan un carácter familiar hereditario. Se pueden diferenciar tres enfermedades distintas. o La hipercolesterolemia familiar. Se produce desde el nacimiento y conlleva una alta probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular. o La hiperlipemia familiar combinada. Se estima que afecta al 2% de la población y es la causa metabólica conocida más frecuente de ateroesclerosis prematura, por lo que al igual que la hipercolesterolemia familiar, debe diagnosticarse lo más pronto posible. o La hipercolesterolemia poligénica. Es la forma más común de hipercolesterolemia primaria, llegando a afectar al 4% de la población en España. Aparece a partir de la tercera década de vida y el mecanismo de transmisión genética es complejo y poco conocido. - Causas secundarias: o Por otras enfermedades. Se puede producir un aumento del colesterol en sangre motivado por la concurrencia de otras enfermedades como el hipotiroidismo, enfermedades hepáticas, enfermedades renales o el tratamiento con progestágenos y esteroides. o

Dieta. Los hábitos inadecuados en la alimentación son una de las causas más importantes de la aparición de hipercolesterolemia.[44]

3.2 TRIGLICÉRIDOS

Son compuestos grasos cuya función principal es transportar energía hasta los órganos de depósito. Como el colesterol, los triglicéridos pueden ser producidos en el hígado o proceder de la dieta, y el interés de su medición viene dado por constituir uno de los factores de riesgo cardiovascular, aunque de menor importancia que el colesterol, la hipertensión arterial o el tabaquismo. Desde el punto de vista del laboratorio, se habla de hipertriglicidemia cuando se obtienen valores en sangre superiores a 150 mg/dl. El descenso de los niveles de Triglicéridos se consigue instaurando una dieta baja en hidratos de carbono evitando los azúcares refinados y las bebidas azucaradas. El tabaco, la ingesta de alcohol y el sedentarismo también están implicados en la hipertriglicidemia.[45]

4. FOSFOLÍPIDOS

Los fosfolípidos son lípidos anfipáticos; es decir, que una parte de ellos son solubles en agua y otra región la rechaza. Forman parte de todas las membranas activas de las células

Los fosfolípidos están presentes en todos los alimentos, porque son parte de la membrana celular. Debido a eso, sus funciones son fundamentales para que la célula exista como tal. Conoce cuáles son.

Confieren estructura a la membrana celular.

Activan las enzimas. Actúan como mensajeros en la transmisión de señales al interior de la célula.

Actúan como surfactantes pulmonares. Por eso son indispensables para el buen funcionamiento de los pulmones.

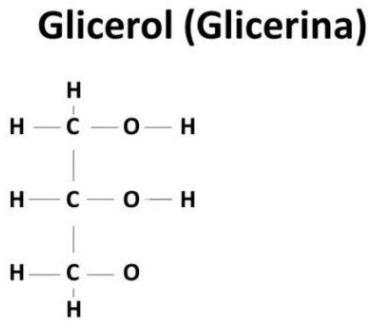
Regulan el colesterol. Este componente esencial de los ácidos biliares, éstos cumplen la función de solubilizar el colesterol, si existe una baja

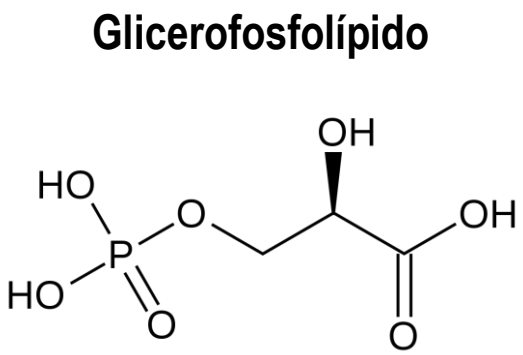
concentración de fosfolípidos, se pueden producir cálculos biliares de colesterol.

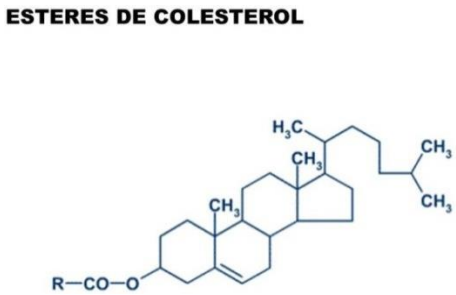
Actúan como precursores de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.[46]

5. ÁCIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS

En el organismo, los ácidos grasos no esterificados sirven de fuente de energía, como sustrato para la construcción de las membranas celulares así como precursores para muchas moléculas de señal intra-celulares (por ejemplo las prostaglandinas). La liberación de los ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo se efectúa por lipolisis y está influenciada por los hábitos alimentarios así como por fluctuaciones de los niveles de insulina. Los estados patológicos como la resistencia a la insulina/la Diabetes tipo 2, la cantidad de tejido adiposo, enfermedades malignas y el síndrome metabólico están relacionados con una concentración elevada de los ácidos grasos no esterificados en la sangre y favorecen la formación de enfermedades cardiovasculares.[47] En las figuras siguientes se puede observar a los ácidos grasos no esterificados principales.







Fuente: Infobioquimica.com [Internet]. Buenos Aires: Dr. Felix Hernán Fares Taie[58]

CAPITULO II

METODOS

2.1Tipo de Estudio.

El estudio fue analítico, porque se analizó las variables de estudio, experimental porque se manipuló la variable independiente y transversal, porque se hizo la medición en un solo momento temporal.

2.2Población y muestra de estudio

Para el desarrollo de este estudio, se usaron 21 ratas blancas macho Wistar, de 2 meses de edad y peso uniforme (120 a 150 g) mantenidas en jaulas individuales, en el bioterio del CIDEC, durante dos semanas, para las adaptaciones correspondientes. Se controló la temperatura y la humedad del cuarto a 23-25°C y 55- 67%, respectivamente. Durante ese tiempo se les alimentó con una dieta basal de TOMASINO® para mantenimiento.

2.3 Diseño experimental

Al terminar el período de adaptación las ratas se distribuyeron al azar en 3 grupos, sin que hubiese diferencias significativas entre los promedios de los pesos de los mismos: Grupo Experimental 1 (GE-1) con deficiencia de hierro en su dieta, solamente. Grupo Experimental 2 (GE-2) con deficiencia de hierro en su dieta, además de recibir una alimentación exenta de cobre y finalmente un Grupo Blanco (GB) que sirvió de control empleándose placebo (suero fisiológico).

Los grupos de ratas permanecieron en el Bioterio del CIDEC bajo las siguientes condiciones ambientales:

- Temperatura controlada = 23-25C
- Humedad controladas = 55- 67%,
- Acceso a alimento =horario restringido,
- Acceso a agua = horario ad libitum,
- Ciclo de luz = oscuridad de 12 h.,
- Jaulas de metal con 7 animales cada una.

El horario restringido se llevó a cabo de la siguiente manera: Los animales fueron pesados y luego completados sus comederos con la dieta experimental correspondiente. A las 3:00 pm los comederos se retiraron y de esta manera los animales permanecieron en ayuno hasta el siguiente, repitiéndose día a día el mismo proceso. Con la adaptación previa de 20 días, los animales aprendieran a consumir la misma cantidad de alimento gracias a que tuvieron su dieta a libre demanda.

2.4 Distribución del material Biológico.

Los animales pertenecientes a los diferentes grupos se sometieron a los siguientes tratamientos:

Grupos Blanco con dieta normal: GB

Se utilizaron 7 ratas que fueron alimentadas por 45 días con agua a libre demanda y una dieta normo calórica, normo proteica, sin fibra, con valores normales de vitaminas y minerales. La administración de hierro y cobre fueron 50 mg/Kg de dieta y 6 mg/Kg de dieta, respectivamente (Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Committee on Standards for nutritional studies, 1977)[48].

Grupo Experimental 1: GE-1

Constituido por 7 ratas que fueron alimentadas por 45 días con agua a libre demanda y una dieta normo calórica, normo proteica, sin fibra, con valores normales de vitaminas y minerales, con la administración de hierro, fue de 6 mg/Kg de dieta[49,50, 51].

Grupo Experimental 2: GE-2

También constituido por 7 ratas y a las que se les sometió a una dieta exenta de hierro para inducirles anemia ferropriva y con cobre cuyo valor fue de 1 mg/Kg de peso en su dieta [8, 52.]

La concentración de los nutrimentos de cada una de estas dietas se estableció de acuerdo con los requerimientos de animales de laboratorio establecidos por el National Research Council de los Estados Unidos[53]. Es necesario hacer hincapié, que con el 20% de caseína o proteína de soya, se

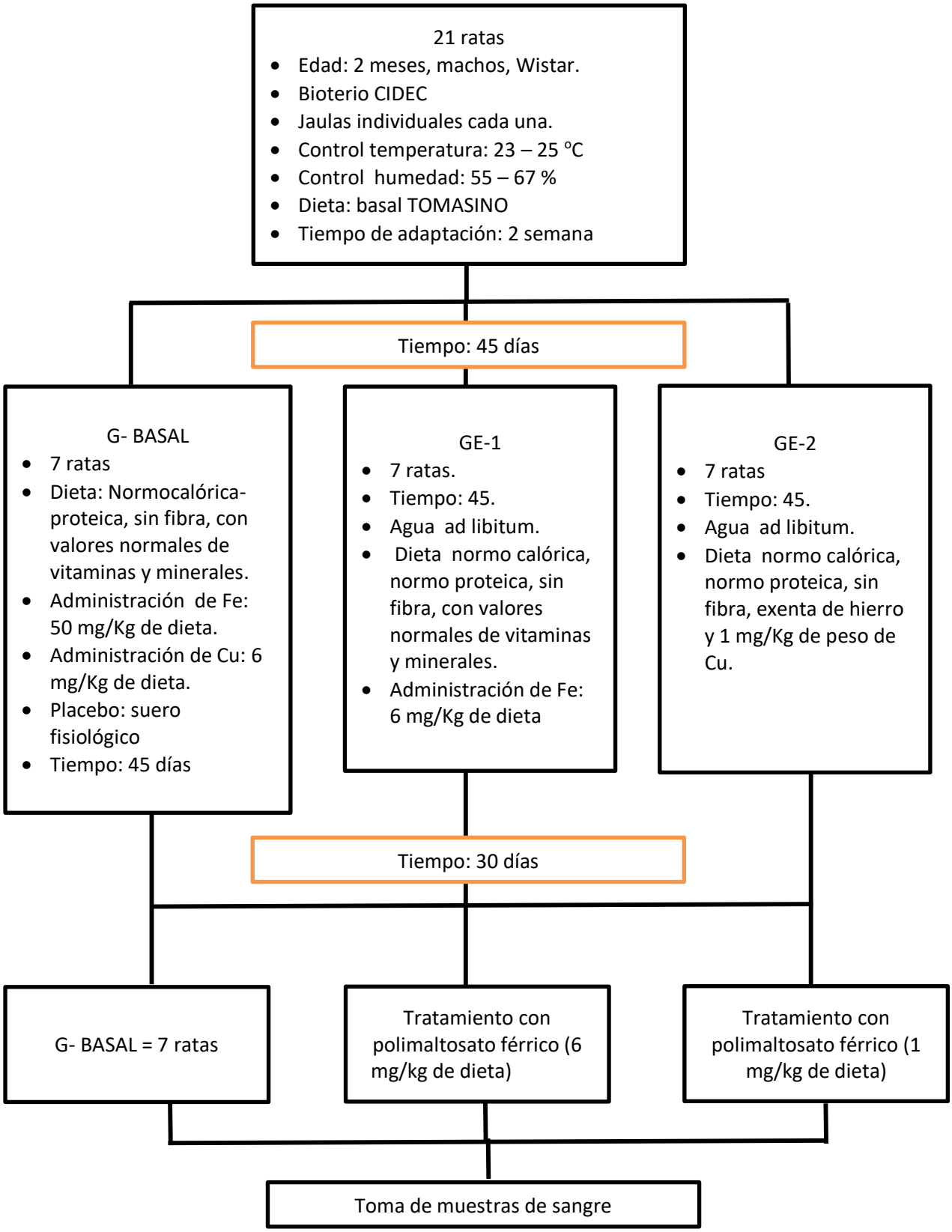
cubre el requerimiento de la rata para mantenerse con un adecuado crecimiento y tener un balance de nitrógeno positivo.

Al terminar el tiempo de inducción de 45 días los animales de estudio, se sometieron a un tratamiento de 30 días con polimaltosato férrico. Cumplido este periodo se obtuvieron las muestras de sangre directamente del corazón (intracardíaca) para su análisis laboratorial.

Análisis químico proximal de la alimentación de las unidades experimentales.

Proteína	19,00 Mín.
Carbohidratos	50,00 % Mín.
Grasas	3,00 % Mín.
Fibra	4,00 % Máx.
Cenizas	9,00 % Máx.
Calcio	0,85 % Mín.
Fósforo	0,60 % Mín.
Humedad	13,00 % Máx.

DISEÑO EXPERIMENTAL



1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Ratas razas Windstar
- Ratas machos
- Ratas de 120 a 150 g
- Ratas aparentemente sanas.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Bajar de peso sin explicación alguna, ya que depende de muchas variables, de acuerdo a sus condiciones de vida.

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Muerte durante el tiempo de investigación.

4. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN

4.1. Hierro[54]

a. Fundamentos del método colorimétrico para la determinación de hierro sérico sin desproteinización

El hierro sérico se libera de su unión con su proteína transportadora específica, la transferrina, en buffer succinato depH 3,7 y en presencia de un reductor, el ácido mercaptoacético. Posteriormente reacciona con el reactivo de color, piridilbisfenil triazina sulfonato (PBTS) dando un complejo colormagenta, que se mide a 560 nm

b. Muestra: Suero

i. **Recolección:** debe usarse únicamente suero ya que los anticoagulantes interfieren en la reacción.

ii. **Aditivos:** no se requieren.

c. Material requerido

- Espectrofotómetro o fotocolorímetro.
- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados.
- Tubos de fotocolorímetro.

d. Condiciones de reacción:

- Longitud de onda: 560 nm en espectrofotómetro o 540-560 nmen fotocolorímetro con filtro verde.
- Temperatura de reacción: temperatura ambiente
- Tiempo de reacción: 10 minutos
- Volumen de muestra: 500 ul
- Volumen total de reacción: 2,5 ml

d. Procedimiento

En tres tubos de fotocolorímetro marcados B (Blanco de Reactivos), S (Standard) y D (Desconocido) se colocó:

	B	S	D
Agua bidestilada	500 ul	-	-
Standard	-	500 ul	-
Suero	-	-	500 ul
Buffer/Reductor	2 ml	2 ml	2 ml

Se procedió a leer la absorbancia del tubo D (Blanco de Suero BS) en espectrofotómetro a 560 nm o en fotocolorímetro con filtro verde (540-560 nm) llevando a cero el aparato con agua. Agregar, manteniendo el frasco gotero en posición vertical, 1 gota de Reactivo PBTS a cada tubo. Mezclar inmediatamente cada tubo y leer todos los tubos a 560 nm entre 6 y 20 minutos, llevando el aparato a cero con agua.

e. Estabilidad de la mezcla de reacción final

Los tubos se leyeron entre 6 y 20 minutos luego de completados los pasos del procedimiento.

f. Cálculo de los resultados

Se corrigió las lecturas de S y D, restándoles los Blancos correspondientes:

S - B = S corregida

D - (B + BS) = D corregida

Fe (ug/dl) = D corregida x f

$$\text{Donde: } f = \frac{100 \text{ ug/dl}}{\text{S corregida}}$$

g. **Valor de referencia:** 204.4 – 266.4 µg/dl (valores basales en ratas)

4.2. Cobre[55]

a. **Fundamentos del método**

Se mide la cantidad de cobre en una muestra de sangre para. Este examen es necesario para complementar el diagnóstico de anemia

b. **Muestra:** Suero

i. **Recolección:** Para el análisis, se requiere una muestra de sangre, que se extrae a través de una aguja.

ii. **Aditivos:** no se requieren.

iii. **Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:** El recipiente contiene HCl 12M (0.1 ml de HCl / 10 ml de sangre). recipiente plástico, preferiblemente de polietileno, sin aditivos, lavado con ácido[55].

c. **Método:** Absorción atómica; espectrometría de emisión de masa atómica, inductividad acoplada[56].

d. **Valor de referencia:** 89.2 – 117.2 µg/dl (valores basales en ratas)

4.3. Colesterol y Triglicéridos[57]

a. **Fundamentos del método:** El perfil lipídico se utiliza para determinar el riesgo de enfermedad cardíaca y como guía para decidir cómo debe ser tratada una persona en situación de riesgo. Los resultados del perfil lipídico se consideran conjuntamente con otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardíaca para proporcionar un plan de tratamiento y seguimiento.

b. Técnica: Medición en sangre:

i. Se extrajo una muestra de sangre y se centrifugó por 10 minutos.

ii. Se marcó en tres tubos espectrofotométricas marcando con B (Blanco), S (Standard) y D (Desconocido) y colocó:

	B	S	D
Muestra	-	-	10 ul
Standard	-	10 ul	-
Reactivo de Trabajo	1 ml	1 ml	1 ml

iii. Se mezcló y esperó de 10 a 15 minutos en temperatura ambiente.

iv. Se midió la absorbancia de los tres tubos en 500 nm de longitud de onda.

v. Luego se anotó y calculó los resultados.

vi. Para calcular el LDL, según la fórmula de Friedewald, se necesitó las cantidades del Colesterol Total (CT), menos los Triglicéridos divido para 5 (T/5), menos colesterol de las HDL (cHDL) [57].

c. Valores de referencia

i. **Colesterol:** 69.69 - 87.09 mg/dL (valores basales en ratas)

ii. **Triglicéridos:** 57.54 – 72.94 mg/dL (valores basales en ratas)

4.4. Ácidos grasos no esterificados –AGNES[58]

a. Fundamento del método: Son ácidos grasos de cadena larga no esterificados presentes en el suero. Proceden de los triglicéridos por lipólisis de tejido adiposo. Unidos a albúmina son transportados a través del plasma, constituyendo una de las formas de transporte lipídico en el mismo. Su destino es la oxidación o re síntesis de triglicéridos. La elevación crónica

contribuye a adiposidad hepática e hiperlipidemia. Su papel en la aterogénesis no está demostrado. Los niveles de AGNES están bajo control hormonal, por lo que cualquier enfermedad o situación que afecte el nivel de hormona (adrenalina, noradrenalina, ACTH, TSH, HGH, glucagon, insulina) puede afectar la concentración. El estrés, aún el derivado de la punción venosa en la extracción, puede provocar aumentos rápidos de AGNES.

b. **Método:** Espectrofotométrico
c. **Muestra:** suero (EDTA o heparina). con separación y refrigeración inmediata por elevada inestabilidad de la muestra. El almacenamiento refrigerado de la muestra por 24 hs puede incrementar el valor entre un 12 a 25 %.

d. **Valor de referencia:** 199.37 – 257.57 mg/dL (valores basales en ratas)

4.5. Fosfolípidos[59]

a. **Fundamento del método:** El surfactante muscular es un líquido sintetizado por las células alveolares y secretado por el pulmón a la luz alveolar. Está constituido por una mezcla compleja de lípidos y proteínas con menos de un 5% de hidratos de carbono. El grado de madurez pulmonar está relacionado con la capacidad tensioactiva del surfactante pulmonar, debida al alto contenido en fosfolípidos. De éstos, el componente mayoritario es la fosfatilcolina o lecitina, existiendo además fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina y esfingomielina. Un 85% de la lecitina es saturada. En general, el estudio del líquido amniótico con respecto al surfactante pulmonar, comprende los siguientes tests: índice de L/S y valoración de fosfatidilglicerol. En ocasiones, se realiza el perfil pulmonar que consta de: índice L/S, fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol (como porcentaje del total de fosfolípidos) y lecitina saturada (como porcentaje de la lecitina total).

b. **Método:** *CCF en placas de sílica gel*.
c. **Muestra:** Suero. Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente.
d. **Valor de referencia:** 90.21 – 127.01 mg/dL (valores basales en ratas)

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron expresados como la media de cada grupo. Las diferencias entre los valores de ganancia de peso, ingestión de alimento, así como los parámetros bioquímicos y enzimáticos, fueron evaluados por un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías con un nivel de significancia de $p<0.05$, teniendo como variables independientes al tiempo y al tratamiento dietario. El análisis estadístico se realizó con el programa Statview (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA) para Macintosh.

CAPITULO III
RESULTADOS

Tabla 1

DETERMINACION DE FIERRO Y COBRE EN RATAS INDUCIDAS A ANEMIA FERROPÉNICA Y DEFICIENCIA DE COBRE POR 45 DÍAS

	GRUPOS DE ESTUDIO					
MUESTRA	**Grupo Blanco**		**Grupo Experimental 1 (GE-1) Sin Fe**		**Grupo Experimental 2 (GE-2) Sin Fe y Cu**	
	[Fe]	[Cu]	[Fe]	[Cu]	[Fe]	**[Cu]**
Basal X ± ES	235,4 ± 31	103,2 ± 14	223,8 ± 27	100,7 ± 8	227,6 ± 18,4	**109,5 ± 17**
Inducción anemia (45 días) X ± DE	241,6 ± 21	99,8 ± 9	148,1 ± 11	95,7 ± 8	164,3 ± 23	**52,3 ± 7**
Significancia	ns.	ns.	P<0.01	ns.	P<0.01	**P<0.01**
N	**7**		**7**		**7**	

- Cada punto representa la media de 7 valores. El hierro sérico se expresa en µg/dl ± DE y el cobre se expresa en µg/dl ± DE (desviación estándar de la media).
- Se analizaron ambas medias (basal versus día 45) empleando la prueba t, para datos pareados.
- ns, no significativo
- n, tamaño de la muestra

Tabla 2

DETERMINACION DE FIERRO Y COBRE EN RATAS TRATADAS CON POLIMALTOSATO FERRICO POR 30 DÍAS

	GRUPOS DE ESTUDIO					
MUESTRA	**Grupo Blanco**		**Grupo Experimental 1 (GE-1) Sin Fe**		**Grupo Experimental 2 (GE-2) Sin Fe y Cu**	
	[Fe]	[Cu]	[Fe]	[Cu]	[Fe]	[Cu]
Basal	235,4	103,2	223,8	100,7	227,6	109,5
X ± ES	± 31	± 14	± 27	± 8	± 18,4	± 17
Inducción anemia (45 días)	241,6	99,8	148,1#	95,7	164,3#	52,3#
X ± DE	± 21	± 9	± 11	± 8	± 23	± 7
Tratamiento 30 días	228,9	87,5	216.4	107,2	186,5*	58,9
X ± DE	± 37	± 12	± 37	± 16	± 18	± 13
N	**7**		**7**		**7**	

- Cada punto representa la media de 7 valores. El hierro sérico se expresa en µg/dl ± DE y el cobre se expresa en µg/dl ± DE (desviación estándar de la media).
- Se empleó el análisis de varianza para la comparación de medias (basal, inducción y tratamiento) además de la prueba de especificidad de Tukey). (# = p<0,01; * = p<0,05, ns= no significativo
- n, tamaño de la muestra.

Tabla 3

DETERMINACION DE COLESTEROL TOTAL EN RATAS CON TRATAMIENTO CON POLIMALTOSATO FÉRRICO DURANTE 30 DIAS

	GRUPOS DE ESTUDIO					
MUESTRA	**Grupo Blanco**		**Grupo Experimental 1 (GE-1) Sin Fe**		**Grupo Experimental 2 (GE-2) Sin Fe y Cu**	
	X	DE	X	DE	X	DE
Basal X ± ES	78.39	± 8.7	76.21	± 10.1	79.32	± 11.3
Inducción anemia (45 días) X ± DE	79.44	± 10.2	75.12	± 9.7	177.28#	± 36.4
Tratamiento 30 días X ± DE	77.39	± 9.9	78.44	± 9.6	126.14*	± 29.8
N	**7**		**7**		**7**	

- Cada punto representa la media de 7 valores. El colesterol sérico se expresa en mg/dl ± DE (desviación estándar de la media).
- Se empleó el análisis de varianza para la comparación de medias (basal, inducción y tratamiento) además de la prueba de especificidad de Tukey). (# = p<0,01; * = p<0,05; ns= no significativo
- n, tamaño de la muestra

Tabla 4

DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS EN RATAS TRATADAS CON POLIMALTOSATO FÉRRICO POR 30 DIAS

	GRUPOS DE ESTUDIO					
MUESTRA	**Grupo Blanco**		**Grupo Experimental 1 (GE-1) Sin Fe**		**Grupo Experimental 2 (GE-2) Sin Fe y Cu**	
	X	DE	X	DE	X	DE
Basal X ± ES	65.24	± 7.7	66.45	± 7.8	71.11	± 6.4
	69.12	± 6.8	75.12	± 9.7	91.34*	± 12.2
Tratamiento 30 días X ± DE	67.18	± 9.1	78.45	± 14.4	123.21*	± 16.1
N	**7**		**7**		**7**	

- Cada punto representa la media de 7 valores. Los triglicéridos se expresan en mg/dL ± DE (desviación estándar de la media).
- Se empleó el análisis de varianza para la comparación de medias (basal, inducción y tratamiento) además de la prueba de especificidad de Tukey). (# = p<0,01; * = p<0,05; ns= no significativo
- N, tamaño de la muestra.

Tabla 5

DETERMINACION DE FOSFOLIPIDOS EN RATAS TRATADAS CON POLIMALTOSATO FÉRRICO DURANTE 30 DIAS.

	GRUPOS DE ESTUDIO					
MUESTRA	**Grupo Blanco**		**Grupo Experimental 1 (GE-1) Sin Fe**		**Grupo Experimental 2 (GE-2) Sin Fe y Cu**	
	X	DE	X	DE	X	DE
Basal X ± ES	108.61	± 18.4	107.14	± 21.4	111.02	± 11.9
Inducción anemia (45 días) X ± DE	105.37	± 20.1	112.43	± 17.14	91.64	± 13.7
Tratamiento 30 días X ± DE	102.18	± 17.6	104.38	± 17.63	87.55	± 9.7
N	**7**		**7**		**7**	

- Cada punto representa la media de 7 valores. Los fosfolípidos se expresan se expresan en mg/dL ± DE (desviación estándar de la media).
- Se empleó el análisis de varianza para la comparación de medias (basal, inducción y tratamiento) además de la prueba de especificidad de Tukey). (# = p<0,01; * = p<0,05; ns= no significativo
- n, tamaño de la muestra

Tabla 6.

DETERMINACION DE ACIDOS GRASOS EN RATAS TRATADAS CON POLIMALTOSATO FÉRRICO DURANTE 30 DIAS

	GRUPOS DE ESTUDIO					
MUESTRA	**Grupo Blanco**		**Grupo Experimental 1 (GE-1) Sin Fe**		**Grupo Experimental 2 (GE-2) Sin Fe y Cu**	
	X	DE	X	DE	X	DE
Basal X ± ES	228.47	± 29.1	226.79	± 21.81	229.54	± 27.6
Inducción anemia (45 días) X ± DE	231.18	± 25.4	214.43	± 17.6	161.33*	± 35.6
Tratamiento 30 días X ± DE	227.07	± 31.2	261.31*	± 22.8	173.28*	± 25.2
N	**7**		**7**		**7**	

- Cada punto representa la media de 7 valores. Los ácidos grasos no esterificados se expresan se expresan en mg/dL ± DE (desviación estándar de la media).
- Se empleó el análisis de varianza para la comparación de medias (basal, inducción y tratamiento) además de la prueba de especificidad de Tukey). (# = p<0,01; * = p<0,05; ns= no significativo

n, tamaño de la muestra

CAPITULO IV

DISCUSIÓN

La carencia nutricional más frecuente en países en vías de desarrollo, como el Perú, es la deficiencia de Hierro, comprometiendo preferentemente grupos vulnerables como a mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil y niños [4].

La tabla 1 muestra el efecto de la inducción de la anemia ferropénica el GE-1 mediante el consumo de una dieta exenta de Fe y al GE-2 con deficiencia de Fe y Cu durante 45 días. La disminución en ambos grupos experimentales fue de manera altamente significativa ($p<0.01$), 148,1 ug/dl y 164,3 ug/dl entre el GE-1 y GE-2 respectivamente, mostrándose en el GE-2 un descenso mayor en la concentración del ion cobre a 52,3 ug/dl, resultado de su deficiencia en la dieta suministrada durante 45 días que también es altamente significativa con respecto a su valor basal. (Como se observa en la tabla 1, en el GE-1 hubo una reducción de hierro sérico 75.7 ug/dl y para el GE-2 fue de 63.3 ug/dl.) Por su parte, los niveles de Fe y Cu no sufrieron variación alguna en el grupo blanco (no significativo) después de 45 días de haber administrado el placebo (suero fisiológico). Estos resultados demuestran que la metodología empleada a través del suministro de una dieta exenta de hierro durante 45 días para la inducción de anemia ferropénica es efectiva. Lo mismo que en la dieta con deficiencia simultánea de Fe y Cu.

Con respecto al cobre, la reducción fue de 4.3 ug/dl y 57.2 ug/dl para el GE-1 y GE-2 respectivamente. Este resultado lo podemos comparar con el que realizó Dallman (1967)[13] en ratas tratadas con un régimen carente de cobre entre 2,5 - 3 meses de edad, consiguiendo que el citocromo C oxidasa expresado como porcentaje del control fueron: músculo esquelético 18%; corazón, 27%; hígado, 34%; y la mucosa intestinal, el 34%[3].

No sólo el cobre es un constituyente esencial de la oxidasa sino que juega un rol en la formación del hemo a, su grupo prostético. La deficiencia de citocromo c oxidasa debido a la carencia de cobre también ha sido encontrada en ratas, tal como lo demuestra el trabajo realizado por Prohaska (1983)[12] quien

produjo disminución de la actividad de la citocromo c oxidasa en ratones que recibieron dietas deficientes en cobre en tejidos tales como el riñón, intestino e hígado.

Con respecto al efecto del tratamiento con polimaltoso férrico (PF) por 30 días, en la tabla 2 se observó que transcurridos los 30 días de tratamiento, para el caso de GE-I, los niveles de hierro sérico que habían descendido significativamente ($p<0.01$) producto de la inducción de anemia, con el tratamiento retornan a su nivel normal. Mientras que, los niveles de Cu (expresados en la media) no sufren variación alguna con respecto al valor basal (ns), ni debido a la inducción y tampoco resultado de la administración de polimaltosato férrico. Por su parte, en el GE- 2, una vez inducida la anemia ferropénica con ausencia también de cobre en la dieta, bajan los niveles séricos de estos dos iones de manera significativa ($p<0.01$). Sin embargo, cumplido con el tratamiento con polimaltosato férrico, el ligero incremento de hierro observado, no se asemeja al alcanzado por el GE-1. Encontrándose en consecuencia una diferencia significativa con respecto a su valor basal ($p<0.05$). Este resultado es comparable al realizado por Borbolla JR (2004)[60] en el trabajo "Complejo Polimaltosado Férrico Vs. Sulfato Ferroso en el Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Lactantes", comprobando que durante el tratamiento de 30 días el complejo polimaltosado férrico fue efectivo al igual que el sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica en lactantes, con un incremento de los valores de hemoglobina de 8.6 g/dl a 12.1 g/dl ($p = 0.0001$), después de 30 días de tratamiento. De igual manera en el trabajo de Dres. Reddy PSN, Adsul BB, Gandewar K y col (2001)[61] titulado "Eficacia y seguridad de un complejo polimaltosado de hierro (CHP) y ácido fólico vs. fumarato ferroso" también demuestra que de 100 mujeres estudiadas (50 en el grupo CHP y 50 en el grupo de fumarato ferroso), que en el día 30 el puntaje promedio de palidez se había reducido en forma significativa en el grupo CHP (32.1%, vs. 15.1% en el grupo de fumarato ferroso) y que al finalizar el tratamiento (día 90), la palidez promedio había disminuido significativamente en ambos grupos; en el CHP la disminución fue de 97.6% y en el grupo de fumarato ferroso, del 81.7%; siendo por lo tanto la diferencia entre ambos grupos, estadísticamente significativa.

De otro lado, existe gran evidencia de que en la población peruana, debido al incremento en el desarrollo de la obesidad con carencias nutricionales elementales, ha provocado como consecuencia, un aumento en el número de personas que están desarrollando enfermedades crónicas degenerativas como las dislipidemias[61]. Esto se puede notar en las tablas 3 y 4. En la tabla 3 se observa que los valores de colesterol en suero se muestran en el cuadro 3, apreciándose que las medias de colesterol basal, después de la inducción y posterior al tratamiento con polimaltosato para el GE-1, no sufrieron variación significativa ($p>0.05$), mientras que, en el GE-2 el colesterol se incrementó de manera altamente significativa con respecto a su valor basal ($p<0.01$). Inclusive con el tratamiento de polimaltosato el nivel de colesterol desciende pero a un valor que sigue distante de su concentración normal en suero, manteniéndose una diferencia significativa ($p<0.05$) con respecto a este último. Y en la tabla 4, se observa el valor medio en suero de triglicéridos obtenidos durante el tiempo de estudio. Así se observó, que con respecto al GE-1 con solo inducción de anemia ferropénica, los niveles de triglicéridos se incrementaron en valor absoluto después de la inducción y posterior al tratamiento pero de manera no significativa. Mientras que, en el GE-2, el incremento fue marcado con 123.21 mg/dl, de tal manera que después del análisis estadístico la diferencia fue significativa ($p<0.05$) tanto con respecto al valor basal como con el valor obtenido posterior al tratamiento con polimaltosato férrico. Concluimos que si hay aumento de colesterol total en el GE-2 con un incremento de 46.82 mg/dl luego de los 30 días de tratamiento con polimaltosato y de los triglicéridos en el GE-2, siendo este de 56.03 mg/dl, ambos comparados con valores basales.

Una de estas enfermedades crónicas degenerativas es la diabetes, se puede observar en el trabajo de Ramos J. (2016)[62] "Influencia de la diabetes mellitus en la patogenia de la anemia en la insuficiencia renal estadios III a V antes de iniciar tratamiento renal sustitutivo" quien refiere que la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina puede afectar al metabolismo del hierro. Así mismo Attila C. (2011)[63] demuestra la relación entre obesidad y anemia en el trabajo "Efecto del bypass gástrico a largo plazo (7 a 10 años) en pacientes con obesidad severa y mórbida sobre el peso corporal, diabetes, dislipidemia y desarrollo de anemia" se puede decir. De los 49 pacientes con

hipercolesterolemia, hubo una normalización de los niveles de colesterol sérico en 43 (87,7%), 3 pacientes mantuvieron niveles similares al preoperatorio y 3 pacientes (6,1%) tuvieron niveles mayores comparado al estudio preoperatorio. De los 53 pacientes con hipertrigliceridemia, estos niveles se normalizaron en 50 (94,3%), se mantuvieron igual en 1 paciente y se elevaron en 2 pacientes (3,9%) a pesar de haber descendido el IMC de 44 a 34 y de 49 a 36 kg/m2 en ambos. La anemia se presentó en 37 pacientes (31,3%) siendo leve en 24 (20,3%) y moderado a severo con Hb bajo 10 g/día en 13 pacientes (11%). Todos se trataron con fierro y ácido fólico, ya que en todos, la anemia era microcítica e hipocroma.

También Diversos estudios han investigado el efecto del hierro en la peroxidación lipídica [64,65, 66.] El hierro podría estar involucrado en la patología aterosclerótica mediante la promoción de la modificación oxidativa de LDL, aumentando así su potencial aterogénico. La peroxidación lipídica, puede incluso dañar las membranas de otras células; con lo cual se incrementa LDL-colesterol (LDL-C), disminuye HDL-colesterol (HDLC) y se altera la presión sistólica sanguínea; por lo que se define como factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular[67].

Con respecto al nivel de fosfolípidos en suero, se observa en la tabla 5, que producto de la inducción de anemia ferropénica al GE-1 durante 45 días, no se observó variación significativa, incluyendo el tratamiento con polimaltosato férrico (30 días). De manera similar, en el GE-2, a pesar de presentar un descenso en ambos valores (inducción y tratamiento) estos no presentaron diferencia significativa ($p>0.05$) luego de su análisis estadístico frente al valor basal. Y finalmente la tabla 6 muestra que los niveles séricos de ácidos grasos no esterificados, presentó que por producto de la inducción solamente de anemia en el GE-1, no se alteró el nivel de AGNEs pero, una vez finalizado el tratamiento su valor se incrementó de manera significativa ($p<0.05$). A diferencia, de lo que ocurrió en el GE-2 donde se observó una deficiencia en la concentración de los AGNEs después de la inducción e inclusive, después del tratamiento con polimaltosato férrico. Presentando ambas medias, diferencia significativa con respecto a su valor basal ($p<0.05$).

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Primera: Se desarrolló anemia ferropénica en los grupos experimentales de ratas mediante una dieta por 45 días, el GE1 (exenta de Fe) y GE2 (dieta exenta de hierro y cobre) se obtuvo una disminución altamente significativa ($p<0.01$) con 148,1 ug/dl y 164,3 ug/dl de Fe, entre el GE-1 y GE-2 respectivamente.

Segunda: Las concentraciones séricas de lípidos del Grupo Blanco, antes y después de la administración por 30 días con placebo (suero fisiológico) fue: colesterol total (78.39 mg/dl - 77.39 mg/dl), triglicéridos (65.24 mg/dl - 67.18 mg/dl), fosfolípidos (108.61mg/dl - 102.18 mg/dl) y ácidos grasos no esterificados (228.47mg/dl - 227.07mg/dl)

Tercera: El colesterol, los triglicéridos sufren un incremento significativo en el grupo experimental 2, en relación al grupo experimenta 1; Colesterol (78.44 mg/dl, 126.14 mg/dl) respectivamente, Triglicéridos (72.81 mg/dl, 88.16 mg/dl) respectivamente; mientras que los AGNES se redujeron con respecto al grupo experimental 1 (173.28 mg/dl, 261.31 mg/dl) y los fosfolípidos no sufrieron cambios.

5.2 Recomendaciones.

1. Por los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación recomendamos su difusión para conocimiento de los profesionales de salud y público en general.

2. Se sugiere realizar este estudio con seres humanos considerando la fármaco cinética y la fármaco dinamia (dosificación y toxicidad).

3. se sugiere tomar en cuenta los siguientes alimentos ricos en cobre y hierro (anexo 01)para la elaboración del plan de dieta (anexo 02).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Torrenegra, Wilmer Soler; Rodríguez, Dora Cecilia; Angarita, Benjamin; Corredor, Carlos. Efecto de la dieta sobre lípidos de la sangre y el hígado en ratas. Salud Uninorte; Barranquilla Vol. 3, Iss. 1, (Apr 1986).
2. AHRENS. E.H. et al. J, Clin Nutri., 32: 2619,1927
3. Linder, M.C. and Hazegh-Azam, M. Copper Biochemistry and Molecular Biology. 1996. American Journal of Clinical Nutrition, 63, 797S-811S.
4. Olivares M y Uauy R. Copper . Copper and zinc interactions in anemia: a public health perspective1996; Shaw JCL, 1992.
5. García-Casal MN. La deficiencia de hierro como problema de salud pública, An Venez Nutr 2005; 18: 45-48.
6. Forrellat M. du Défaix H. Fernández N. Metabolismo del hierro, Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2000; 16: 149-160.
7. ENDES 2000. Ver en: https://1996pnsrpf2000.files.wordpress.com/2011/07/inei-encuesta-demogrc3a1fica-y-de-salud-familiar-endes-2000.pdf
8. Fitzimons EJ, Brock JH. The anemia of chronic disease. BMJ 2001; 322: 811-2.
9. O'Donnell, J., Kumar, S., Stathakis, D., Burton, D., Xu, D., Wright, T. 1997. Interacting genes regulating tyrosine hydroxylase activity and catecholamine production. A. Dros. Res. Conf. 38 : 215C.
10. Cohen et al. Does the Autistic Child Have a Theory of Mind? 1985. DOI: 10.1016/0010-0277(85)90022-8 · Source: PubMed
11. Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. Exp Hematol 1990; 18: 1064.
12. Lemberg & Barrett. Cytochromes. Academic Press, 1973 - 580 páginas.
13. García E. Una alimentación saludable para un buen desarrollo en la infancia. Revista Digital. Buenos Aires, Año 15, Nº 150, Noviembre de 2010. http://www.efdeportes.com/
14. Beutler, E. The hemolytic effect of primaquine and related compounds: a review. 1959. PMID: 13618370.

15. Prohaska J. Copper deficient rats and mice both develop anemia but only rats have lower plasma and brain iron levels.1983.
16. Dallman P. BIron Deficiency Anemia: A Synthesis of Current Scientific Knowledge and U.S. Recommendations for Prevention and Treatment. 1967.
17. AACE Lipid Guidelines Committee. The American Association of Clinical Endocrinologists. AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis. Endocr Pract. 2000 Mar-Apr; 6(2): 162-213.
18. Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. Javier Bilbao Garay. Internista, Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. del Sistema Nacional de Salud. Volumen 30, Nº 3/2006
19. Basic GP. Basic-helix-loop-helix transcription factor and sterol sensor in a single membrana-bound molecule. Cell. 1994; 77:17-19.
20. Baynes R, Bezwoda W, Bothwell TH, Khan Q, Mansoor N. The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferrintin and C-reactive protein. Scand J Clin Lab Invest 1986; 46: 695-704.
21. Benyon S. Metabolismo y Nutrición. McGraw Hill. España, 1999; 76-90.
22. Bo Lonnerdal. Deney KG. Epidemiología de la deficiencia de hierro en lactantes y niños, Anales Nestle 1996; 51: 82-89.
23. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science. 1986; 232: 34-47.
24. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. Cell 1997; 89:331-340.
25. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical,diagnostic and biological issues. Blood Reviews 2001;15: 9-18.
26. Castejón HV Ortega P Amaya D. Gómez G. Leal J. Castejón OJ. Co-existence of anemia, vitamin A deficiency and growth retardation among children 24-84 months old in Maracaibo, Venezuela, Nutr Neurosc 2004; 7: 113-119

27. Comparación del Hierro Polimaltosato con el Sulfato Ferroso en el Tratamiento de la Anemia durante el Embarazo. Saha L, Pandhi P, Kumar Saha P y colaboradores. Medscape General Medicine. Ene 2007. 9(1):1
28. Cordano A, Baert JM, Graham GG. Copper deficiency in infancy. Pediatrics 1964;34: 324-336.
29. Donato H, Buys MC. Eritropoyesis normal. En: Donato H, Rapetti C, eds. Anemias en Pediatría. Buenos Aires: Fundasap; 2005.págs.11-32.
30. Gasic GP. Basic-helix-loop-helix transcription factor and sterol sensor in a single membranebound molecule. Cell 1994; 77:17-19.
31. Hann HWL, Stahlhult MW, Millman I. Human ferritins present in the sera of nude mice transplanted with human neuroblastoma or hepatocellularr carcinoma. Cancer Res 1984; 44: 3898-3901.
32. Heller RM, Kirchner SG, O'Neill JA Jr, Hough AJJr,Howard L, Kramer SS, Green HL. Skeletal changes of copper deficiency in infants receiving prolonged total parenteral nutrition. J Pediatr 1978;92:947-949.
33. Hernández Nieto L Hernández García M T. Enfermedades del sistema eritrocitario Anemias. En: Farreras Valentí P Rozman C, ed. Medicina interna. 12º edición. Barcelona: Ediciones Doyma, 1992: 1617-1657.
34. http://www.innatia.com/s/c-lipidos-y-acidos-grasos/a-los-fosfolipidos.html
35. http://www.red-gdl.com/wp-content/uploads/2014/06/NEFA.pdf
36. Jaiser, S. R., & Winston, G. P. (2010). Copper deficiency myelopathy. [Review]. Journal of Neurology, 257(6), 869-881.
37. Johno YL, Chiang. Bile acid regulation of gene expresion:Roles of nuclear. Hormone receptors. Endocrine Reviews 2002; 23 (4):443-463.
38. Krieger E. Hurtado A. Hartl C. Keith G. Scott K. Early childhood anemia and mild or moderate retardation, Am J Clin Nutr 1999; 69: 115 -119.
39. Laguna J, Piña E. Bioquímica de Laguna. 5ª. Edición ed. México, D. F. 2002. Editorial Manual Moderno.
40. Landaeta de Jiménez M. García M. Bosch V. Principales deficiencias de micronutrientes en Venezuela, Rev Esp Nutr Comunitaria 2003; 9: 117-127.
41. Latham M. Carencia de hierro y otras anemias nutrí cionales. En Nutrición humana en el mundo en desarrollo. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Colección FAO: Alimentación y

nutrición N° 29. Roma,
2002 http://www.fao.org/docrep/006/W0073S/w0073s0h.htm#bml7x.

42. Layrisse M. Martínez-Torres C. Anemia por deficiencia de hierro. En: Pérez-Resquejo J L, Ed. Hematología. 3a ed. Caracas: Disinlimed CA; 1995. p. 93-127
43. Lewin. B. Content of diets. Genes VII. 2000:232-267
44. Lindenbaum J. Estudio de las anemias. En: Wyngaarden J. B. Smith Ll H. Bennet J. C., ed. Cecil tratado de medicina interna. 19ºedición. Filadelfia: W. B. Saunders Company, 1992. vol 1: 955-965.
45. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. Am J Clin Nutr 1996;63: 797S-811S
46. Maurice E. Nutrición en Salud y Enfermedad. McGraw-Hill Interamericana ed, 1999; 77-90
47. Ministerio de Salud y Desarrollo Social y el Instituto Nacional de Nutrición Deficiencia de hierro en Venezuela: Acciones para su prevención y control, Rev Obstet Ginecol Venez 2003; 63: 1-74.
48. Mora JO. Mora OL. Deficiencias de micronutrientes en América Latina y el Caribe: anemia ferropriva. 1998. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud.
49. NEFA FS* 2008. Reactivo para la determinación cuantitativa In Vitro de ácidos grasos no esterificados (NEFA = Non esterified fatty acids) en suero y plasma en equipos fotométricos. Agosto.
50. 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),
51. Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Committee on standards for nutritional studies.1977.
52. Perkkiö et al. Biomechanical Transport Processes. 1985. pp 244.
53. Henderson, Dallman, & Brooks. Glucose turnover and oxidation are increased in the iron-deficient anemic rat. 1986 Apr;250(4 Pt 1):E414-21.

54. Willis et al. A comparative study of the circle of Willis in fetal and adult life. The configuration of the posterior bifurcation of the posterior communicating artery .1987
55. Jalili, Medeiros, &Wildman. Plasma Diamine Oxidase Activity Is Greater in Copper-Adequate than Copper-Marginal or CopperDeficient Rats. 1996. Northern Ireland Centre for Diet and Health, University of Ulster at Coleraine, BT52 ISA, Northern Ireland.
56. Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences National Research Council. 1999. Edicion Mexicana auspiciada por la Academia Nacional De Medicina.
57. Labtestsonline.es [internet]. Perfil lipídico. [citado 3 Julio 2017] Disponible en: http://www.labtestsonline.es/tests/LipidProfile.html?tab=3
58. Infobioquimica.com [Internet]. Buenos Aires: Dr. Felix Hernán Fares Taie [actualizado 16 de Jun 2013; citado 03 de Jul 2017]. Disponible en https://www.infobioquimica.com/wrapper/CDInterpretacion/te/bc/021.htm
59. Med-informatica.net [Internet]. Bogota: Oscar Iván Andia Salazar [actualizado 28 Oct 2005; citado 03 de Jul 2017]. Disponible en: http://www.med-informatica.net/lab-clinico/analisis/a_f/FOSFOLIPIDOS_TOTALES.html
60. Borbolla JR, Cicero RE, Dibildox MM y colaboradores. complejo Polimaltosado Férrico Vs. Sulfato Ferroso en el Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Lactantes. Revista Mexicana de Pediatría Mar 2004. 67(2):63-67.
61. Dres. Reddy PSN, Adsul BB, Gandewar K y colaboradores Fuente: Department of PSM, LTMM College & LTMG Hospital, Sion, Mumbai, India Journal of the Indian Medical Association Mar 200199(3):154-155.
62. Ramos J. Influencia de la diabetes mellitus en la patogenia de la anemia en la insuficneica renal estadios III a V antes de iniciar tratamiento renal sustitutivo. Universidad de Extremadura. 2015. España.
63. Attila Csendes. Efecto del bypass gástrico a largo plazo (7 a 10 años) en pacientes con obesidad severa y mórbida sobre el peso corporal, diabetes, dislipidemia y desarrollo de anemia. FACS. Departamento de Cirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santos Dumont 999, Santiago, Chile 2011art. 9.

64. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. World J Gastroenterol 2008; 14: 4101-10.
65. Bartzokis G, Lu PH, Tishler TA, Fong SM, Oluwadara B, Finn JP, Huang D, Bordelon Y, Mintz J, Perlman S. Myelin breakdown and iron changes in Huntington's disease: pathogenesis and treatment implications. Neurochem Res 2007; 32: 1655-64.
66. Crichton RR, Wilmet S, Legssyer R, Ward RJ. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. J Inorg Biochem 2002; 91: 9-18.
67. Edison ES, Bajel A, Chandy M. Iron homeostasis: new players, newer insights. Eur J Haematol 2008; 81: 411-24.

ANEXOS

ANEXO 01

Listado de alimentos ricos en hierro Hemínico y No Hemínico

Alimento	Porción	Hierro en mg (miligramos)
Hígado de pollo, cocido	100 gr	12
Almejas y otros moluscos, enlatados	85 gr	23
Carne de pavo, cocida	145 gr	11
Carne de vaca, picada 80 % magra	100 gr	2.5
Hígado de vaca, cocido	100 gr	6.2
Pollo, pechuga asada	100 gr	1.1
carne de cerdo, asada	100 gr	0.9
Atún, enlatado en agua	100 gr	0.9

Alimento	Porción	Hierro en mg (miligramos)
Cereales, 100% fortificados con hierro	¾ taza (30 gr)	18
Avena, instantánea, fortificada, preparada con agua	1 taza	10
Semilla de soja, hervidas	1 taza (170 gr)	8.8
Lentejas, hervidas	1 taza (200 gr)	6.6
Espinaca, fresca, hervida, escurrida	1 taza (180gr)	6.4
frijoles/judías , hervidas	1 taza	5.2
Espinaca, enlatada, escurrida	1 taza (215 gr)	4.9
Cereales, fortificado con 25% de hierro	¾ taza (30 gr)	4.5
Habas, hervidas	1 taza	4.5
Tofu, crudo, firme	½ taza	3.4
Sémola, blanca, enriquecida, preparada con agua	1 taza	1.5
Pasas de uva, sin semilla	½ taza	1.5
Almendras, pistachos	30 gr	1.2
Pan de harina integral/harina blanca	1 rodaja	0.9
Yema de huevo	1	0.45

Fuente: Forrellat M. du Défaix H. Fernández N. Metabolismo del hierro, Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2000; 16: 149-160.

ANEXO 02

Listado de alimentos ricos en Cobre

Alimento	Porción	Cobre (mg)
hígado (vacuno), cocido	80 g	11800
semillas de sésamo	1 taza(144 gr)	5868
Ostras	85 g	4800
cacao en polvo, sin azúcar	1 taza (85 gr)	3258
Nueces	1 taza (140 gr)	3040
frijoles rojos, sin cocinar	1 taza (185 gr)	1840
garbanzos, sin cocinar	1 taza (200 gr)	1694
cacahuates, maníes	1 taza (145 gr)	1625
almendras, tostadas, sin sal	1 taza (150 gr)	1500
quinoa, sin cocinar	1 taza (170 gr)	1000
lentejas, sin cocinar	1 taza(190 gr)	996
champignones, blancos	1 taza (160 gr)	786
puré de tomate, enlatado	1 taza (250 gr)	718
aguacate (palta)	1 taza (230 gr)	715
porotos de soja, hervidos	1 taza (170 gr)	700
patata, cocida con cáscara	1 unidad (200 gr)	675
batata, boniato, cocida	1 taza (200 gr)	320
espinaca, cocida	1 taza(180 gr)	313
cereales, tipo All-bran	1/2 taza(30 gr)	322
pasta seca, macaroni	1 taza(100 gr)	303
arroz, blanco, cocido	1 taza (205 gr)	148
Dátiles	ï¿½ taza(70 gr)	150
Kiwi	1/2 taza(90 gr)	135

Fuente: Forrellat M. du Défaix H. Fernández N. Metabolismo del hierro, Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2000; 16: 149-160.

ANEXO 03

Plan de dieta rica en Hierro y Cobre.

DESAYUNO:	01 TZA DE AVENA CON LECHE 01 TZA DE LECHE 01 VASO CHICO DE JUGO DE NARANJA 02 PAN DE TRIGO 01 TJDA QUESO
MEDIA MAÑANA:	2 CUCHARAS DE NUECES
ALMUERZO	ENSALADA DE ESPINACAS CON TOMATE 01 PORCION DE ARROZ GUISO DE GARBANZOS A LA VIZCAINA 02 UNID. KIWI REFRESCO DE MARACUYA
CENA	TALLARINES VERDES HIGADO FRITO COCTEL DE FRUTA. INFUSION.

ANEXO 04

EVALUACIÓN DEL MENU																
CÓDIGO	**Nombre del Alimento**	**CANTIDAD**	**Energía (kcal)**	**PROT (g)**	**GRASA (g)**	**CHO Disp (g)**	**Fibra Dietaria (g)**	**Ca (mg)**	**P (mg)**	**Zn (mg)**	**Fe (mg)**	**Vit. A mg**	**Tiamina mg**	**Riboflav mg**	**Cobre mcg**	**Vitam. C mg**
DESAYUNO (1 TAZA DE AVENA CON LECHE + 01 TAZA DE LECHE, 02 PANES CON 1TJDA DE QUESO Y 01 VASO DE ZUMO DE NARANJA)																
449	Leche evaporada descremada	120	94.8	8.5	1.1	12.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15.60
437	Leche fresca de vaca	240	151.2	7.4	8.4	11.8	-	254.4	225.6	0.96	3.12	67.20	0.12	0.48	40.80	1.20
211	Naranja agria, jugo de	180	59.4	0.9	0.4	14.4	0.4	55.8	16.2	0.13	0.36	16.20	0.05	0.09	120.60	75.60
444	Queso fresco de vaca	35	92.4	6.1	7.0	1.2	-	274.1	131.3	-	0.46	147.00	0.01	0.15	7.00	-
46	Pan de labranza	70	229.8	6.7	0.2	50.3	-	28.0	74.9	-	1.12	-	0.09	0.10	155.40	0.70
Sub - Total		**645**	**627.61**	**29.71**	**17.09**	**90.18**	**0.36**	**612.25**	**447.95**	**1.09**	**5.06**	**230.40**	**0.28**	**0.82**	**323.80**	**93.10**
Calorías			**624.74**	**118.82**	**145.22**	**360.70**										
MEDIA MAÑANA (Porcion de nueces)																
283	Nueces	30	196.2	4.6	19.6	2.1	2.0	29.4	103.8	0.93	-	0.30	0.10	0.05	264.00	0.39
Sub - Total		**30**	**196.20**	**4.57**	**19.56**	**2.10**	**2.01**	**29.40**	**103.80**	**0.93**	**-**	**0.30**	**0.10**	**0.05**	**264.00**	**0.39**
Calorías			**192.97**	**18.28**	**166.29**	**8.41**										
ALMUERZO (GUISO DE GARBANZOS ALA VIZCAINA C/ ARROZ + ENSALADA DE TOMATE +02 KIWI + REFRESCO DE MARACUYA)																
607	Garbanzos	120	434.4	23.0	7.3	51.2	20.9	144.0	444.0	4.12	9.96	3.60	0.46	0.46	888.00	6.48
287	Pescado atún, en conserva	40	74.8	9.2	4.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52.00	-
491	Hongos (Callampa)	50	19.0	1.6	0.2	2.8	-	2.0	58.0	-	0.70	-	0.07	0.31	-	0.90
2	Arroz pilado o pulido cocido	80	91.9	1.9	0.1	20.2	-	8.8	24.0	0.34	0.24	-	-	-	104.00	-

118	Espinaca negra sin tronco	40	12.8	1.1	0.4	1.1	0.9	93.6	18.0	0.21	1.72	187.60	0.03	0.08	48.00	6.08
152	Tomate P.C.	40	7.6	0.3	0.1	1.2	0.5	2.8	8.0	0.07	0.24	16.80	0.02	0.02	36.00	7.36
194	Kiwi	220	222.2	1.5	1.3	57.0	-	35.2	68.2	-	7.70	-	0.04	0.09	1,980.00	6.16
205	Maracuyá, jugo puro de	40	26.8	0.4	0.0	6.4	0.1	5.2	12.0	0.02	1.20	48.40	0.01	0.06	-	8.80
142	Pimiento P.C.	30	10.5	0.5	0.2	1.7	0.6	3.6	7.2	0.08	0.15	47.10	0.02	0.03	30.00	32.49
479	Azúcar rubia	10	38.0	-	-	9.7	-	4.5	0.2	0.02	0.17	-	-	0.00	-	-
Sub - Total		**670**	**938.00**	**39.51**	**13.46**	**151.29**	**22.92**	**299.70**	**639.60**	**4.85**	**22.08**	**303.50**	**0.64**	**1.05**	**3,138.00**	**68.27**
Calorías			**877.61**	**158.04**	**114.41**	**605.16**										
CENA (TALLARINES VERDES C/ HIGADO FRITO COCTEL DE FRUTA + INFUSIÓN)																
23	Fideo tallarín sancochado fortiticado con hierro	140	126.6	4.3	-	27.3	2.5	35.0	35.0	0.70	1.89	-	0.03	0.06	210.00	-
411	Res, hígado de	120	152.4	24.0	5.5	4.0	-	15.6	199.2	4.80	6.48	5,961.60	0.29	2.27	6,600.00	23.40
86	Ajo sin cáscara	5	6.5	0.3	0.0	1.4	0.1	4.7	9.0	0.06	0.09	-	0.01	0.00	-	0.46
265	Aceite vegetal de girasol	15	132.6	-	15.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
221	Papaya P.C.	40	12.8	0.2	0.0	2.6	0.7	9.2	5.6	0.03	0.12	22.00	0.01	0.03	-	19.08
479	Azúcar rubia	10	38.0	-	-	9.7	-	4.5	0.2	0.02	0.17	-	-	0.00	-	-
Sub - Total		**330**	**468.81**	**28.78**	**20.6**	**44.955**	**3.345**	**69**	**249**	**5.604**	**8.745**	**5983.6**	**0.335**	**2.3585**	**6810**	**42.935**
Calorías			**470.04**	**115.12**	**175.10**	**179.82**										
TOTALES			**2,165.37**	**102.6**	**70.7**	**288.5**	**28.6**	**1010.4**	**1440.4**	**12.5**	**35.9**	**6517.8**	**1.4**	**4.3**	**10535.8**	**204.7**