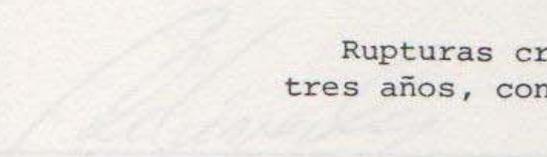


UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
Escuela de Biología

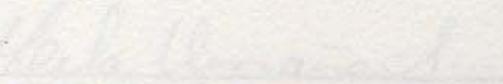
Informe de Práctica Dirigida presentada a la Facultad de Ciencias  
Escuela de Biología, para optar al título de Licenciada en Bio-  
logía, con énfasis en Genética.

RESUMEN

Rupturas cromosómicas en niños menores de  
tres años, con anemia por deficiencia de hierro

  
Dr. Carlos Rojas

Director Práctica Dirigida



Informe de Práctica Dirigida presentada a la Facultad de Ciencias  
Escuela de Biología, para optar al título de Licenciada en Bio-  
logía, con énfasis en Genética

Dr. Jorge Luis Ure

Miembro del Tribunal

  
Dr. Miguel Quezada

Miembro del Tribunal

Marta E. Cruz Meléndez

  
M.Sc. María Isabel Morales

Miembro del Tribunal

  
Marta E. Cruz Meléndez

Docente

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
Escuela de Biología

Informe de Práctica Dirigida presentada a la Facultad de Ciencias  
Escuela de Biología, para optar al título de Licenciada en Bio-  
logía, con énfasis en Genética.

APROBADA

  
Dr. Carlos de Céspedes

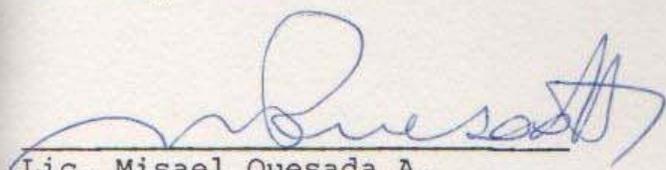
Director Práctica Dirigida

  
Dra. Lila Umaña

Miembro del Tribunal

  
Dr. Jorge Mora Urpí

Miembro del Tribunal

  
Lic. Misael Quesada A.

Miembro del Tribunal

  
M.Sc. María Isabel Morales Z.

Miembro del Tribunal

  
Marta E. Cruz Meléndez

Sustentante

## DEDICATORIA

Quiero expresar mi agradecimiento a la Dra. Lucella Guimarães, quien realizó los análisis hematológicos.

A la Dra. Lilia Duarte, por la evaluación clínica de los niños, a la Dra. Vello de Tuna por sus consejos y orientación.

Al Dr. Carlos de Céspedes, Director de la Práctica Clínica por su aliento y consejo, a la Dra. Estela Rojas, al señor Jorge Pitt, y a todas aquellas personas que en sus u otros casos, contribuyeron a la realización de este trabajo.

A mis padres,

A mis hijos.

## AGRADECIMIENTO

Deseo expresar mi agradecimiento a la Dra. Louella Cunningham, quien realizó los análisis hematológicos.

A la Dra. Lila Umaña, por la evaluación clínica de los niños, a la Dra. Velia de Tuna por sus consejos y orientación.

Al Dr. Carlos de Céspedes, Director de la Práctica Dirigida por su aliento y consejos, a la Dra. Emilse Rojas, al señor Jorge Piza, y a todas aquellas personas que en una u otra forma, contribuyeron a la realización de este trabajo.

INTRODUCCIÓN	1
REVISIÓN DE LITERATURA	2
Mecanismos de producción de fracturas supracondilares	3
Factores nutricionales	8
Deficiencias de hierro	9
MATERIALES Y MÉTODOS	12
Grupo de estudio	13
Grupo control	14
Criterios de selección	14
Procedimiento	14
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	22
CASEO 1	27
CASEO 2	28
BIBLIOGRAFÍA	30

## INDICE

### Página

Tribunal Examinador-----	i
Dedicatoria-----	ii
Agradecimientos-----	iii
Indice-----	iv
Indice de Cuadros-----	v
Indice de Figuras-----	vi
Resumen-----	vii
INTRODUCCION-----	1
REVISION DE LITERATURA-----	3
Mecanismos de producción de fracturas cromosómicas-----	3
Factores nutricionales-----	8
Deficiencias de hierro-----	9
MATERIALES Y METODOS-----	13
Grupo de estudio-----	13
Grupo control-----	14
Criterios de selección-----	14
Procedimiento-----	14
RESULTADOS-----	20
DISCUSION Y CONCLUSIONES-----	32
ANEXO 1-----	37
ANEXO 2-----	38
BIBLIOGRAFIA-----	39

LISTA DE FIGURAS

INDICE DE CUADROS

Figura N°

Página

1	Tipos de deleciones terminales producidas por simples rupturas en estados de una cromátida ( $G_1$ ) o de dos cromátidas ( $G_2$ ).....	6
2	Mitosis de uno de los niños del grupo anémico (A-6) mostrando una fractura en un cromosoma 3.....	16
3	Fractura en un cromosoma del grupo B, en un niño del grupo en estudio (A-5).....	17
4	Fractura tipo cromatídico en un cromosoma del grupo C (Paciente A-5).....	18
5	Esquema.....	33

7	Diferencia de promedio de los niños anémicos al inicio y final del tratamiento.....	29
8	Diferencia de promedio de los niños anémicos al inicio del tratamiento y los controles.....	30
9	Diferencia de promedio entre los niños anémicos al final del tratamiento y los controles.....	31

## INDICE DE CUADROS

<u>Cuadro N°</u>		<u>Página</u>
1	Características antropométricas de los niños con anemia por deficiencia de hierro al inicio del estudio-----	23
2	Características antropométricas de los controles-----	24
3	Características hematológicas de los niños anémicos al inicio y final del tratamiento-----	25
4	Características hematológicas de los niños control-----	26
5	Fracturas cromosómicas en niños anémicos al inicio y final del tratamiento-----	27
6	Fracturas cromosómicas en los niños control-----	28
7	Diferencia de promedios de los niños anémicos al inicio y final del tratamiento-----	29
8	Diferencia de promedio de los niños anémicos al inicio del tratamiento y los controles-----	30
9	Diferencia de promedios entre los niños anémicos al final del tratamiento y los controles-----	31

## RESUMEN

Con el objeto de buscar una posible asociación entre el número de fracturas cromosómicas y la deficiencia de hierro en niños, se seleccionaron niños menores de tres años, adecuados en peso para talla, peso para edad y talla para edad, libres de procesos infecciosos, que no estuvieran bajo tratamiento con medicamentos y sin exposición a rayos X, por lo menos en los 6 meses anteriores al estudio.

Estos niños se dividieron en dos grupos: a) anémicos por deficiencia de hierro  $n = 7$  y b) controles  $n = 9$ ).

Todos los niños fueron evaluados clínicamente por un pediatra y se les practicó determinaciones de hemoglobina, hematocrito, protoporfirina eritrocitaria y cultivo de linfocitos para determinar el porcentaje de fracturas cromosómicas. Estos análisis se realizaron tanto al inicio como después del tratamiento por 3 meses con sulfato ferroso vía oral. En los niños control se realizaron por una sola vez.

Los resultados mostraron un número mayor de fracturas cromosómicas en los niños anémicos, antes del tratamiento, comparado con las cifras encontradas en esos mismos niños al final del tratamiento, y de los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $P = 0,0335$  y  $P = 0,0037$  respectivamente).

Los cambios hematológicos experimentados por los niños anémicos, en respuesta al tratamiento con sulfato ferroso, fueron estadísticamente sig-

nificativos para hemoglobina y hematocrito, no así para la protoporfirina eritrocitaria ( $P = 0,0012$ ,  $P = 0,0018$  y  $P = 0.0912$  respectivamente).

Para determinar las implicaciones que pueda tener esta mayor susceptibilidad del cromosoma a sufrir fracturas, se requeriría el uso de modelos experimentales con cepas de animales de laboratorio, por lo que este trabajo debe tomarse como una contribución a la búsqueda de una posible asociación entre deficiencias nutricionales y problemas cromosómicos.

## INTRODUCCION

Los problemas nutricionales son muy complejos y sus relaciones con las alteraciones cromosómicas, lo son aún más. Los estudios realizados a la fecha tendientes a determinar la relación entre desnutrición y alteraciones cromosómicas son controversiales. En niños con desnutrición energético proteica se ha encontrado un aumento significativo en el número de fracturas cromosómicas (Armendares et al, 1971; Betancourt et al, 1974; Gupta R. et al, 1977), lo mismo que en experimentos controlados con animales (G. Sadasivan y T.C. Raghuram, 1973). Mutchinick, G. et al, 1974 no fueron diferencias significativas en el número de intercambio entre cromátidas hermanas en niños con desnutrición energético proteico severa y sus controles, mientras que Murthy P.B. (1981) en un estudio controlado en animales de laboratorio, sí encontró un aumento significativo en el intercambio entre cromátidas hermanas lo mismo que en niños con kwashiorkor (1980).

Observaciones realizadas en el laboratorio de citogenética del INCIENSA, en niños con anemia pero sin desnutrición proteínico energética, parecían mostrar un aumento en el porcentaje de las alteraciones cromosómicas, comparado con lo esperado en niños sanos. Este número relativamente alto de fracturas pareció disminuir cuando se les daba tratamiento con hierro. Esto nos motivó a tratar de confirmar si esas observaciones casuales, se debían realmente a una deficiencia de hierro o eran debidas al azar.

En países en desarrollo, la incidencia de anemia por deficiencia de hierro es a menudo muy alta, comparada con países industrializados (Lechtig, A. y G. Arroyave, 1979; Viteri, F.E. y M.A. Guzmán, 1972), sin embar

go la deficiencia de hierro continúa siendo la causa de anemia más común, aún en países industrializados como Estados Unidos (Paglia, D.E. and E.P. Cronkie, 1980; Nutrition Reviews. 1981, 1983).

En Costa Rica, los niños de edad preescolar y especialmente entre los 6 meses y 2 años siguen siendo vulnerables a padecer de anemia por deficiencia de hierro, según lo muestran las encuestas nutricionales (Flores, M. y J. Aranda Pastor, 1980), y datos provenientes de estudios que se llevan a cabo en INCIENSA (Tuna, Velia de, Comunicación personal). Es además un hecho conocido, que la deficiencia de hierro produce una variedad de cambios en órganos y tejidos en adición a las bien conocidas alteraciones hematológicas (Symposium on Iron Metabolism, 1976, 1978). Recientemente se ha relacionado el hierro con procesos de replicación de ADN, como parece demostrarlo los trabajos de Robbins, E, and T. Pedersen 1980, quienes encontraron que los compuestos de hierro juegan un papel importante en el proceso mitótico.

Si el hierro forma parte de enzimas tan importantes como la ribonucleótido reductasa, y además actúa como cofactor de otras enzimas, una deficiencia del mismo podría alterar la síntesis de los ácidos nucleicos, haciendo al cromosoma más susceptible de sufrir rupturas.

El objetivo de este trabajo, es por tanto, determinar si la deficiencia de hierro, se asocia con el aumento en el número de fracturas cromosómicas en la infancia.

## REVISION DE LITERATURA

### Mecanismos de producción de fracturas cromosómicas.

Para que los cromosomas formen cualquier tipo de arreglo, primero deben romperse. Una fractura cromosómica, es el resultado de la inhibición en la síntesis de ADN, lo cual involucra ruptura de la cadena azúcar-fosfato del ADN (Vogel y Motulsky, 1979). Aparentemente, la integridad de los cromosomas durante la meiosis es dependiente de que se complete satisfactoriamente la síntesis de ADN en cigonema (Swanson C.P. et al, 1981). Entre las causas sugeridas de ruptura cromosómica se incluyen: incorporación de nucleótidos análogos en el ADN, unión de moléculas de ADN a agentes mutágenos, formación de radicales libres por radiación ionizante, fallas del proceso enzimático o de la síntesis necesaria para los mecanismos adecuados de reparación celular (Vogel y Motulsky, 1979).

Factores como infecciones virales (Bartsh, H.D., 1970; Nichols, W.W. 1966), radiaciones ionizantes (Bender M.A., et al, 1973) y algunas sustancias químicas como agentes alquilante, nitritos, etc, producen trastornos cromosómicos, principalmente fracturas (Wolff, S., 1967; Vogel y Motulsky, 1979).

Presumiblemente cada organismo tiene su propio porcentaje de rupturas cromatídicas espontáneas, lo cual depende del genotipo, grado de hibridación, frecuencia de división celular y nutrición (Swanson, C.P., et al, 1981). En un estudio realizado con cultivos de linfocitos en el que se analizaron 16 267 metafases, de 56 hombres y 49 mujeres normales y se deter

minó un 1,17% de alteraciones cromosómicas espontáneas (Ivanov, BB, et al, 1980), Sin embargo, se acepta que en la población general puede encontrar se hasta un 3% de fracturas cromosómicas, dependiendo del área geográfica y por ende de factores ambientales, tales como radiación, contaminación ambiental, fármacos, nutrición, etc. Un porcentaje mayor podría deberse a:

1. Factores genéticos predisponentes a las rupturas como en el Síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia y xeroderma pigmentosum, entre otras. (Arlett, C.F. and A.R. Lehmann, 1978; James, G. 1969).
2. Un riesgo mayor de exposición a agentes causantes de rupturas, como infecciones virales, radiaciones ionizantes, etc. (Wolffs, 1967).
3. Factores nutricionales que alteren la síntesis de ADN (Winick, M. and A. Noble, 1966; Canale, V. et al, 1970).

En organismos eucariotas es posible usar métodos citogenéticos para detectar el daño genético causado por agentes ambientales (Sorsa, M. 1980).

Los métodos citogenéticos permiten evaluar los cambios cromosómicos en células somáticas de grupos de individuos expuestos a agentes mutagénicos carcinogénicos y pueden tener valor diagnóstico y predictivo en neoplasias humanas. La mayoría de los mutágenos químicos y carcinógenos producen efectos citogenéticamente observables como:

- 1) Inhibición o estimulación de la división celular.
- 2) Inducción del intercambio entre cromátidas hermanas.
- 3) Alteraciones en el ciclo de condensación de los cromosomas, etc,
- 4) Cambios numéricos y estructurales de los cromosomas.

Los cambios estructurales visibles, pueden dividirse en dos categorías;

- 1. Aberraciones tipo cromosómico, debidas a rupturas antes de la fase S. Al replicarse las cromátidas, ambas cromátidas van a presentar idéntica ruptura.
- 2. Alteraciones tipo cromatídico. Estas alteraciones ocurren durante o después de la fase de duplicación del ADN.

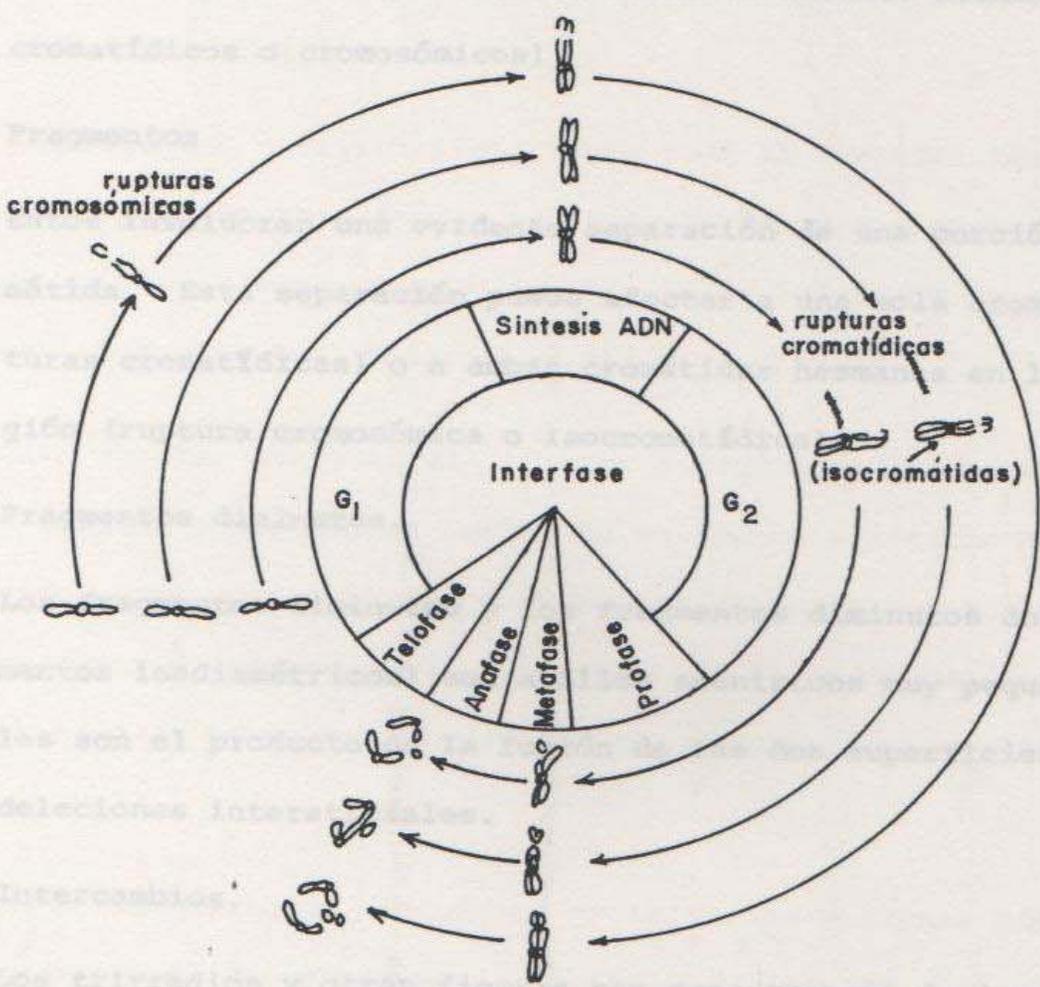
Ambos tipos de ruptura, pueden ser involucrados en procesos de intercambios intra o intercromosómicos, originando inversiones, translocaciones, duplicaciones y deleciones (Sorsa, M. 1980).

El esquema siguiente ilustra la producción de fracturas cromosómicas y cromatídicas.

De acuerdo a T.C. Hsu (1979) los principales objetivos de su tamizaje citogenético son:

- 1. Determinar si un agente causa daño cromosómico, y
- 2. Si lo hace, hasta qué punto lo afecta. Las lesiones cromosómicas son examinadas en metafase, y se debe tener presente que:
  - a) la formación de un intercambio se debe al menos a dos rupturas y
  - b) un cromosoma en interfase, puede contener una cromátida ( $G_1$  y S temprano) o dos cromátidas (S tardío o  $G_2$ ). Se deben contar las alteraciones cromosómicas de cada metafase individualmente y luego convertirlas en número de rupturas.

FIGURA 1:



Tipos de deleciones terminales producidas por simples rupturas en estados de una cromátida (G<sub>1</sub>) o de dos cromátidas (G<sub>2</sub>).

Tomado: Strickberger. Genetics. p. 566, 1976

Gebhart, E. (1970), agrupa los tipos de alteraciones más importantes, consideradas en el análisis microscópico, de la siguiente manera;

1. Lesiones acromáticas o "gaps"

Generalmente involucran una sola cromátida (gaps cromatídicos), pero también pueden involucrar ambas cromátidas hermanas (gaps iso cromatídicos o cromosómicos),

2. Fragmentos

Estos involucran una evidente separación de una porción de la cro mátida. Esta separación puede afectar a una sola cromátida (rup- turas cromatídicas) o a ambas cromátidas hermanas en la misma re- gión (ruptura cromosómica o isocromatídica),

3. Fragmentos diminutos.

Los fragmentos diminutos y los fragmentos diminutos dobles (frag- mentos isodiamétricos) son anillos acéntricos muy pequeños, los cua- les son el producto de la fusión de las dos superficies rotas de las deleciones intersticiales.

4. Intercambios.

Los trirradios y otras figuras son consecuencia de intercambios cro matídicos simétricos y asimétricos,

Cromosomas atípicos y dicéntricos, así como los anillos, pueden ser indicativos de un intercambio a nivel cromosómico, o de intercambio cromatídico en un estado temprano del ciclo celular.

5. Defectos no específicos,

Agrupar todas las anomalías que no caen claramente dentro de las categorías conocidas, tales como errores de espiralización, fusión de telómeros, pulverización de cromosomas, etc.

Factores nutricionales.

Alteraciones nutricionales, sobre todo la desnutrición energético-proteica, parece ser otro factor causante de fracturas cromosómicas (Armendares et al, 1971; Betancour, M. et al, 1974; Sadasivan G. et al, 1973; Khrouri, F.P. and D.S. McLare, 1973),

Cabe esperar que cualquier factor mutagénico, pueda más fácilmente producir cambios cromosómicos dentro de un ambiente interno bioquímicamente alterado, como ocurre en procesos de deficiencias nutricionales, o cuando los mecanismos "espontáneos" de reparación de rupturas, son inadecuados, permitiendo la persistencia de un número anormalmente grande de alteraciones.

En la desnutrición energético proteica los procesos bioquímicos celulares, y por ende los procesos de replicación del ADN y la síntesis proteica, están alterados (Cheek, D.B. et al, 1970; Winick, M. et al, 1966; Winick, M. 1969; Winick, M. et al, 1972), lo que hace pensar que el cromosoma está más susceptible a sufrir alteraciones y por tanto fracturas.

Los resultados obtenidos en estudios realizados con animales, sugieren que la desnutrición energética proteica severa durante el embarazo, puede afectar los cromosomas del feto, aunque el significado biológico de esto se desconoce (Murthy, P.B., 1984).

Otros estudios con ratas, bajo condiciones controladas de laboratorio, también demuestran que una ingesta baja en proteína, produce un aumento en la frecuencia de alteraciones cromosómicas (Vijayalaxmi, 1975).

Thorburn et al (1972) no encontraron diferencia significativa en el porcentaje de rupturas cromosómicas entre niños desnutridos y niños recuperados aunque la muestra estudiada fue muy pequeña: 3 niños desnutridos y 3 en período de recuperación de la desnutrición.

### Deficiencia de hierro.

Se puede definir la anemia nutricional como aquella condición en la cual, la concentración de hemoglobina está por debajo del nivel normal, para un individuo dado, debido a deficiencia de uno o más de los nutrientes hematopoyéticos; hierro, folatos y vitamina B<sub>12</sub> (Baker, S.J, and E.M, De Meyer, 1979).

El hierro es un metal presente en gran cantidad de compuestos del organismo además de formar parte de la hemoglobina, mioglobina, ferritina, hemosiderina, etc. También juega el papel de cofactor esencial de muchas enzimas como la acotinasa y forma parte de enzimas como la succinato deshidrogenasa, monoamino oxidasa; A-glicerofosfato oxidasa, catalasa, etc., por lo que una deficiencia de hierro, produce disminución en la actividad de esas enzimas (Osiki, F.A. s.f) y por ende de varios procesos metabólicos.

Un hombre adulto, posee aproximadamente 3,5 g de hierro que se encuentra "almacenado" en diferentes compartimientos, Aproximadamente 2/3 de ese hierro se encuentra formando parte de la hemoglobina. El segundo gran com-

El almacenamiento consiste en el hierro almacenado en el hígado, bazo y médula ósea. Aproximadamente del 15 al 30% del hierro se almacena como ferritina en el hígado. El tercer compartimiento de almacenamiento de hierro, lo constituyen compuestos como mioglobina y enzimas que contienen hierro, los cuales intervienen en el metabolismo oxidativo. Por último, existe una pequeña cantidad de hierro libre, transportado por la proteína ligadora de hierro, la transferrina.

Puede ocurrir variaciones muy grandes en el almacenamiento de hierro, que ocurran cambios mayores en los niveles de hierro transportado, por lo tanto deficiencias de hierro pueden tener otras manifestaciones, distintas a las que puedan ser atribuidas a la anemia. (Dallman, P.R., 1982).

La deficiencia de hierro es considerada como la más común y universal de las deficiencias nutricionales. Probablemente esto ha contribuido al desarrollo de una gran cantidad de investigaciones en este campo, y como resultado de ello, actualmente es aceptada la deficiencia de hierro, como un "desorden sistémico", pues se sabe que sus efectos no están limitados a la producción de anemia reversible sino que comprometen en general, todos los tejidos y muchas funciones bioquímicas (Oskie, F. 1980; Huebers, H. 1977).

Canale, V. and P. Lanzkowsky en 1970, demostraron en ratas que la anemia por deficiencia de hierro tiene efecto en el crecimiento celular y en la síntesis de proteínas. Cabe mencionar la importancia que se le ha dado al hierro en la síntesis normal de ADN, relacionada probablemente con la actividad de la enzima ribonucleótido reductasa, que es dependiente de hierro (Jaffe, A. 1977).

En 1980, Robbins E. and T. Petersen, en cultivos de células de HeLa, encontraron que la adición de agentes quelantes de hierro a las células, causaba una inhibición de la síntesis de ADN.

La prevalencia de anemia en Centro América es muy alta, siendo particularmente vulnerables los grupos de edad de niños de 1 a 4 años y mujeres de 13 a 16 años en altitudes entre 0 y 750 metros y los varones y mujeres de 17 años y más (Viteri, F.E. y M.A. Guzmán, 1972).

De acuerdo a Cook, J.D. (1982) la deficiencia de hierro usualmente involucra el paso a través de varios estados fisiológicos hasta desembocar en anemia. El estado más temprano de la deficiencia de hierro es: el agotamiento del hierro almacenado, en el cual no hay reservas, pero todavía hay una disminución en la suplementación de hierro a la célula roja en circulación.

El segundo estado es la eritropoyesis deficiente en hierro, en el cual el transporte de hierro eritrocítico está disminuido, pero la hemoglobina circulante no está disminuida significativamente. El estado final o tercero es anemia por deficiencia de hierro. Baker S.J., et al (1979), define estos estados como:

Estado 1: cuando no hay evidencia clínica de deficiencia, sin alteraciones detectables en la función bioquímica, pero el individuo es menos capaz de suplir cualquier aumento en la demanda de nutrientes o soportar estados de privación de nutrientes.

Estado 2: cuando hay alteraciones clínicas o bioquímicas, pero no anemia.

Estado 3: cuando la deficiencia es suficientemente severa para producir anemia.

En el estado 2 de deficiencia, las concentraciones de hierro y vitamina en suero y de folatos en eritrocitos, falla posteriormente y el grado de disminución es probablemente un indicador del grado de agotamiento de la reserva del cuerpo. También se produce una disminución en el porcentaje de saturación de la transferrina y un aumento en la protoporfirina de células rojas, en el caso de deficiencia de hierro. Un cese en el suministro de hierro a el proceso de síntesis del grupo heme resulta en una acumulación de protoporfirina III (IX) en las células rojas.

El estado 1, agotamiento del hierro almacenado, se identifica en el laboratorio por exámenes de médula o de ferritina sérica. El estado 2 o eritrocitosis deficiente en hierro, se determina por el grado de saturación de transferrina, determinaciones de protoporfirina eritrocitaria, o el volumen corpuscular medio. El último estado, anemia por deficiencia de hierro, se determina por la concentración de hemoglobina o por respuesta a tratamiento con hierro (Cook, J.D. 1982).

## MATERIALES Y METODOS

### Grupo de estudio.

Se seleccionaron niños con edades comprendidas entre 4 meses y 3 años, adecuados en peso para talla, y talla para edad, con anemia por deficiencia de hierro, que no hubieran sido expuestos a rayos X durante los 6 meses anteriores a la toma de la muestra, debido a que los rayos X producen fracturas cromosómicas las cuales persisten meses después de la irradiación (Mackton, K.E., et al, 1962; Nordenson I, et al, 1980), ni hubieran sufrido infecciones virales o tratamientos con antibióticos en el último mes. Las infecciones virales también producen fracturas (Bartsch, H.D., 1970). Todos los niños fueron evaluados clínicamente por un pediatra. La información referente a cada niño fue recopilada en una hoja diseñada para tal efecto (Anexo 1). Todos los niños tenían peso para talla y talla para edad adecuada, de acuerdo a las tablas del N.C.H.S. (National Center for Health Standards).

De la muestra inicial de 12 niños, 5 fueron eliminados del estudio por las siguientes razones: Uno de esos niños no volvió a la evaluación posterior al tratamiento. El cultivo de linfocitos de otro de los niños no creció y los otros no presentaron respuesta al tratamiento con hierro, quedando el grupo de estudio constituido por 6 varones y una mujer con edades comprendidas entre los 4 y 24 meses de edad, siendo la edad promedio de 14,3 meses.

Los datos antropométricos y hematológicos del grupo de estudio, se resumen en las tablas 1 y 3.

grupos control.

Se escogió un grupo de 12 niños con características semejantes a las del grupo en estudio, pero sin deficiencia de hierro, según criterios de selección de este proyecto, los cuales se detallan a continuación, tres de los niños se eliminaron del estudio por no cumplir con estos criterios, quedando el grupo control formado por 6 varones y 3 mujeres. Las características hematológicas y antropométricas de estos niños, se resumen en las tablas 2 y 4.

riterios de selección.

Se consideran como indicadores de deficiencia de hierro los siguientes parámetros:

- i. Valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dl de sangre.
- i. Valores de protoporfirina eritrocitaria unida a zinc (PE-Zn) mayores de 3,5 ug/gHb.
- i. Respuesta positiva a tratamiento con sulfato ferroso: aumento de significativo a hemoglobina.

cedimiento.

Cada uno de los niños, tanto del grupo experimental como control, se les tomó una muestra de sangre periférica por punción del dedo, al inicio del estudio y al final, luego de un período de 3 meses de administración de 6 mg/kg peso/día de FeSO<sub>4</sub>, para realizar los siguientes análisis:

Cultivo de linfocitos para cariotipo, de acuerdo a las técnicas usuales (Moorhead, P.S. et al, 1960) con el objeto de cuantificar el porcentaje de fracturas cromosómicas.

Se hicieron cultivos por duplicado en 5 ml de medio McCoy's 5A (Gibco) complementado al 15% con suero fetal bovino, adicionado de glutamina (0,3 mg/ml conc. final) y fitohemaglutinina M (Difco) (50 ul por cultivo de 5 ml de medio). El período de incubación fue de 72 horas, al cabo del cual se agregó 35 ul de colchicina (Sigma) (1,4 ug/ml concentración final); 40 minutos después, se cosechó de acuerdo a las técnicas usuales (Moorhead, P.S. et al, 1960). El número total de fracturas presentes se determinó en 79 mitosis como promedio, tanto en los niños del grupo de estudio, como en los controles. Se compararon los resultados entre ambos grupos entre los anémicos al inicio y final del tratamiento y entre los niños anémicos "recuperados" y los controles tomando en cuenta número de fracturas, valores de hemoglobina, hematocrito y protoporfirina eritrocitaria. Las alteraciones cromosómicas fueron clasificadas de acuerdo a E. Gebhart, 1970 y contabilizadas en una hoja especialmente diseñada (Anexo II), y para efectos del estudio, cuando no era posible diferenciar entre "gaps" y fractura, se contabilizó como fractura.

Las siguientes fotografías muestran tres mitosis de niños del estudio, donde se ilustran algunos de los tipos de fracturas cromosómicas estudiadas. (Figuras 2, 3 y 4).

Análisis hematológico (por duplicado).

Concentración de hemoglobina por el método rutinario de la cianometahemoglobina (E. Valenciano et al, 1979).

Hematocrito (volumen de células empacadas) por el método del microhematocrito (Sáenz, G.F., 1977).



FIGURA 2: Mitosis de uno de los niños del grupo anémico (A-6) mostrando una fractura en un cromosoma 3.



FIGURA 3: Fractura en un cromosoma del grup B, en un niño del grupo en estudio (A-5).

FIGURA 4: Fractura tipo cromosómico en un cromosoma del grupo C (Paciente A-5).

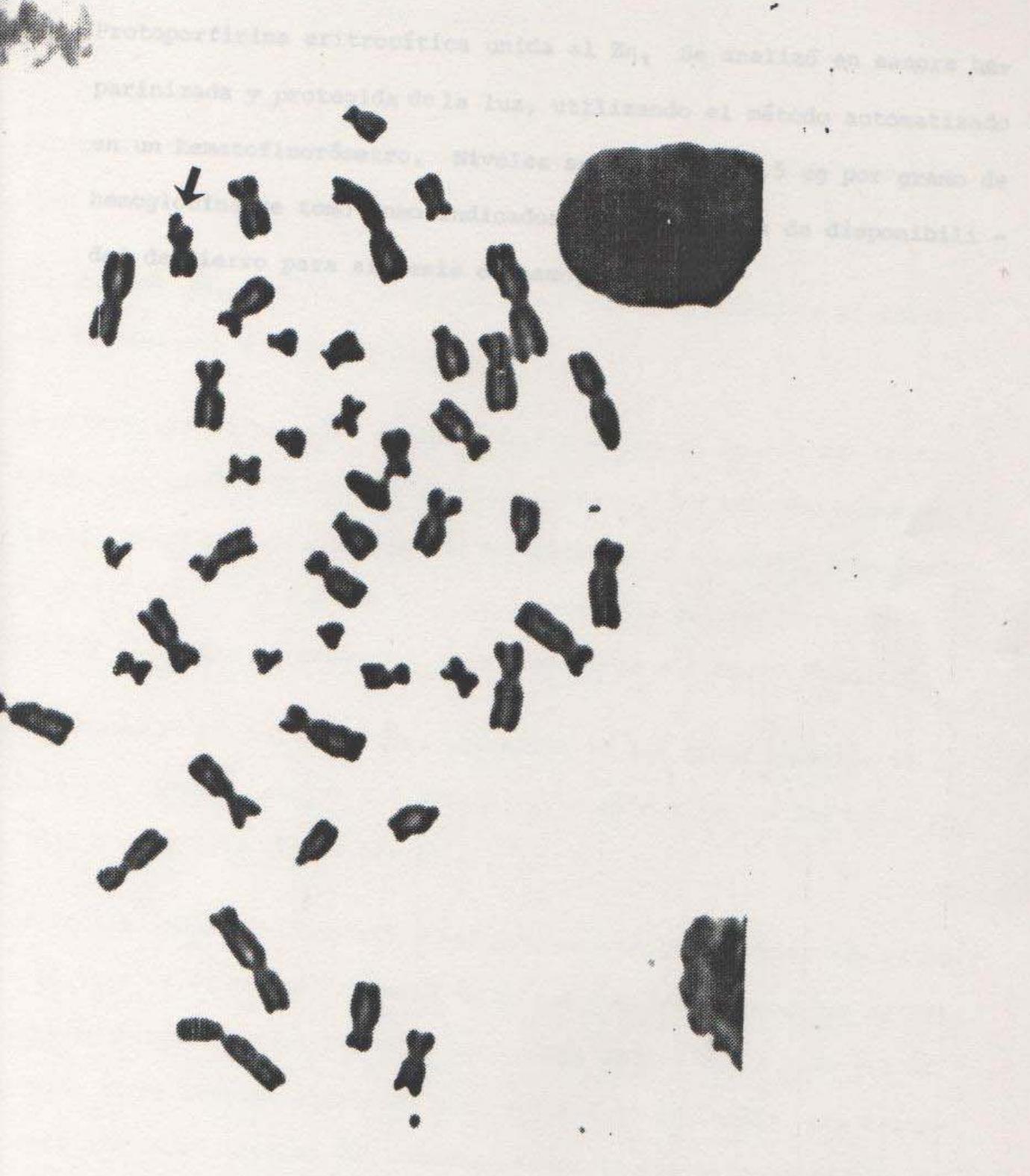


FIGURA 4: Fractura tipo cromatídico en un cromosoma del grupo C (Paciente A-5).

c. Protoporfirina eritrocítica unida al Zn, Se analizó en sangre herparinizada y protegida de la luz, utilizando el método automatizado en un hematofluorómetro. Niveles superiores a 3,5 ug por gramo de hemoglobina se tomó como indicador de disminución de disponibilidad de hierro para síntesis de hemoglobina.

Comparación estadística entre el grupo de niños anémicos al inicio del tratamiento y el grupo control.

La diferencia de promedio de los niños anémicos al inicio del tratamiento con sulfato ferroso y el grupo control, fue estadísticamente significativa para los valores de hemoglobina ( $P = 0,000$ ), hematocrito ( $P = 0,000$ ), C.E.C.M. ( $P = 0,003$ ) protoporfirina eritrocitaria ( $P = 0,0079$ ) y el número de fracturas óseas ( $P = 0,0037$ ) (Tabla 4).

El porcentaje de fracturas óseas promedio en los niños anémicos al inicio del estudio, fue de 6,7 (Tabla 5), mientras que en los niños control fue de 1,17 (Tabla 5).

De los niños anémicos (A3 y A5) presentaron porcentajes muy altos de 18,7% y 15,6% respectivamente, mientras que los porcentajes de fracturas encontradas en el resto de los niños, osciló entre 3,2% y 7,5%. El niño A5 presentaba anemia de varias veces de evolución, sin tratamiento previo al inicio del estudio, mientras que el segundo niño de los niños anémicos, el niño A3, también se curó de anemia, a la edad de 18 meses de edad, al momento del análisis, era hijo de madre anémica, lo cual refiere haber tenido anemia durante casi todo el embarazo, con lo cual que permanecía al momento de la toma de la muestra. El niño A3 presentaba anemia de evolución crónica, el resto de los niños anémicos...

RESULTADOS

De los 7 niños anémicos y 9 controles estudiados, se obtuvo los siguientes resultados:

Comparación estadística entre el grupo de niños anémicos al inicio del tratamiento y el grupo control,

La diferencia de promedio de los niños anémicos al inicio del tratamiento con sulfato ferroso y el grupo control, fue estadísticamente significativa para los valores de hemoglobina ( $P = 0.000$ ), hematocrito ( $P = 0.000$ ), C.G.C.M. ( $0.003$ ) Protoporfirina eritrocitaria ( $P = 0.0079$ ) y el número de fracturas cromosómicas ( $P = 0.0037$ ) (Tabla 8).

El porcentaje de fracturas como promedios en los niños anémicos al inicio del estudio, fue de 6,7 (Tabla 5), mientras que en los niños control fue de 1.13 (Tabla 6).

De los niños anémicos (A5 y A6) presentaron porcentajes muy altos 18,7% y 15,6% respectivamente, mientras que los porcentajes de fracturas encontrados en el resto de los niños, osciló entre 3,2% y 7,5%.

El niño A5 presentaba anemia de varios meses de evolución, sin tratamiento previo al ingreso del estudio, mientras que el segundo niño de la misma edad, al momento del análisis, era hijo de madre anémica, la cual refiere haber tenido anemia durante casi todo el embarazo, condición que permanecía al momento de la toma de la muestra, (El niño alimentado con leche materna). El resto...

Aunque no fue posible saber desde cuánto antes, se había hecho manifiesta la deficiencia de hierro.

Comparación estadística entre el grupo de niños con anemia al inicio y final del tratamiento.

Comparación de promedios del grupo: En el grupo de niños anémicos, el promedio de hemoglobina al inicio del tratamiento con sulfato ferroso fue de 9 gramos de hemoglobina por decilitro de sangre y de 11,2 g/dl al final del tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, con una  $P = 0.0012$ ; la diferencia promedio del hematocrito (Hto inicial = 30,1 y Hto. final = 34,9) fue también significativa  $P = 0,0018$ , mientras que la diferencia entre los promedios de protoporfirina al inicio (6,2 ug/g Hb) y al final 4,0 ug/g Hb, no fue estadísticamente significativa  $P = 0,0912$  ver Tablas 3 y 7.

La diferencia encontrada en el % de fracturas cromosómicas en el grupo de niños con anemia, al inicio y final de tratamiento con sulfato ferroso no fue estadísticamente significativa ( $P = 0,0335$ ) (Tabla 5).

Para 5 de los niños anémicos, los niveles de protoporfirina continuaron siendo altos, aun cuando sí respondieron al tratamiento con sulfato ferroso oral, lo que parece indicar que el período de suplementación con sulfato ferroso, no fue suficiente para llenar sus reservas.

Comparación entre el grupo de niños anémicos al final del tratamiento y los control;

El grupo anémico, al final del tratamiento, debería ser comparable al grupo control, si asumimos que el tratamiento fue suficiente para recuperarlos de su deficiencia de hierro, por tanto se esperaría que no hu

biera diferencias estadísticamente significativas, lo cual fue cierto, en el presente trabajo, para los valores de hemoglobina, hematocrito y C.H.C.M., (P = 0,1621, 0.4899, 0.1020 respectivamente), pero no así para protoporfirina y porcentaje de fractura (P = 0.0079 y 0.014 respectivamente (Tabla 9).

Código	Paciente	Sexo	Edad meses	Peso Kilog.	Talla cm	% Adiposidad S/T*	% Adiposidad T/X*
A1	G.S.	M	24	11,6	69,0	94,0	130,5
A2	H.G.	M	14	9,6	76,0	85,6	87,0
A3	M.C.	M	14	9,8	75,0	91,6	100,5
A4	S.V.	M	15	10,4	76,0	103,3	95,7
A5	S.V.	M	16	10,8	82,0	92,2	103,2
A6	R.H.	M	26	7,4	64,3	105,3	101,3
A7	R.H.	F	13	10,5	75,4	108,5	99,0
A8			14,3	10,0	77,1	99,0	99,8

\*De acuerdo a las tablas del N.C.H.S.

CUADRO 1; Características antropométricas de los niños con anemia por deficiencia de hierro al inicio del estudio.

Índice	Paciente	Sexo	Edad meses	Peso Kilog.	Talla cm	% Adecuación P/T*	% Adecuación T/E*
1	C.S.	M	24	11,6	86,0	94,0	100,5
2	M.G.	M	14	9,6	76,0	95,6	97,0
3	M.C.	M	14	9,8	79,0	91,6	100,8
4	R.V.	M	15	10,4	76,0	103,5	95,7
5	R.V.	M	16	10,8	83,0	93,2	103,2
6	R.M.	M	04	7,4	64,5	106,3	101,3
7	A.M.	F	13	10,5	75,4	108,5	99,9
			14,3	10,0	77,1	99,0	99,8

\* De acuerdo a las tablas del N.C.H.S.

\* De acuerdo con las Tablas del N.C.H.S.

CUADRO 2: Características antropométricas de los controles

Código	Paciente	Sexo	Edad meses	Peso Kil.	Talla cm	% Adecua- ción P/T. *	% Adecua- ción P/T. *
C-1	M.M.	F	24	9,8	76,0	90,0	98,4
C-2	J.S.	M	19	11,6	84,0	100,8	98,9
C-3	M.P.	M	17	11,2	82,0	100,7	98,9
C-4	E.R.	M	06	7,4	69,5	102,5	88,0
C-5	J.S.	M	17	13,6	81,0	99,5	122,3
C-6	G.V.	M	09	8,7	77,0	106,5	84,7
C-7	T.M.	M	15	10,0	69,0	86,9	121,0
C-8	C.R.	F	31	11,8	88,5	98,1	93,7
C-9	L.S.	F	9	9,2	71,5	101,5	104,9
$\bar{X}$			16,3	10,4	77,6	98,5	101,2

De acuerdo con las Tablas del N.C.H.S.

CUADRO 3: Características hematológicas de los niños anémicos  
al inicio y final del tratamiento.

Niño	Hb g/dl		Hematocrito %		C.H.C.M.		PE-Zn ug/d Hb	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
1	7,2	10,6	30	33	24,0	32,2	5,3	5,3
2	8,8	10,3	30	39	29,4	26,5	12,1	3,2
3	9,4	11,5	30	34	31,2	33,8	6,5	4,1
4	8,3	10,7	27	33	30,8	32,4	7,4	3,8
5	9,8	13,7	32	39	30,6	35,0	5,8	2,6
6	9,5	10,7	32	34	29,7	31,5	-	2,7
7	9,9	10,7	30	32	33,0	33,4	6,2	6,6
	9,0	11,2	30,1	34,9	29,8	32,1	6,2	4,0
	0,0012		0,0018		0,0633		0,0912	

CUADRO 4: Características hematológicas de los niños control

Código	Hb g/dl	Hto %	C.H.C.M.	PF-Zn
C-1	11,8	33	35,8	2,1
C-2	12,4	36	34,4	3,3
C-3	12,3	36	33,9	2,6
C-4	10,8	33	32,7	2,4
C-5	12,2	37	33,0	3,7
C-6	10,9	33	33,0	3,0
C-7	10,7	35	30,6	1,6
C-8	12,5	37	35,8	1,5
C-9	11,5	34	33,8	1,7
$\bar{X}$	11,7	34,9	33,7	2,4

P = 0,035

CUADRO 5: Fracturas cromosómicas en niños anémicos al inicio y final del tratamiento.

Código	N° Mitosis		Fracturas			
	Inicio	Final	Inicio		Final	
			N°	%	N°	%
A-1	95	80	3	(3,2)	4	(5,0)
A-2	50	85	2	(4,0)	4	(4,7)
A-3	80	85	6	(7,5)	9	(10,0)
A-4	75	80	5	(6,7)	1	(1,3)
A-5	75	85	14	(18,7)	4	(4,7)
A-6	90	80	14	(15,6)	2	(2,5)
A-7	80	62	3	(3,8)	2	(3,2)
$\bar{X}$	78,8	81,4	6,7	(8,5)	2,4	(3,1)

$$P = 0,0335$$

CUADRO 6: Fracturas cromosómicas en los niños control

con el inicio y final del tratamiento.

Código	Nº Mitosis (observadas)	Nº Fracturas (por niño)	% Fracturas
C-1	70	1	1,43
C-2	85	0	0
C-3	85	1	1,18
C-4	85	0	0
C-5	85	2	2,35
C-6	70	1	1,43
C-7	70	1	1,43
C-8	80	0	0
C-9	85	2	2,35
$\bar{x}$	79,4	0,89	1,13

CUADRO 5: Fracturas cromosómicas en niños anémicos al inicio y final del tratamiento.

Código	N° Mitosis		Fracturas	
	Inicio	Final	Inicio N° %	Final N° %
A-1	95	80	3 ( 3,2)	4 (5,0)
A-2	50	85	2 ( 4,0)	4 (4,7)
A-3	80	85	6 ( 7,5)	9 (0,0)
A-4	75	80	5 ( 6,7)	1 (1,3)
A-5	75	85	14 (18,7)	4 (4,7)
A-6	90	80	14 (15,6)	2 (2,5)
A-7	80	62	3 ( 3,8)	2 (3,2)
$\bar{X}$	78,8	81,4	6,7 ( 8,5)	2,4 (3,1)

$$P = 0,0335$$

CUADRO 4: Características hematológicas de los niños control

Código	Hb g/dl	Hto %	C.H.C.M.	PF-Zn
C-1	11,8	33	35,8	2,1
C-2	12,4	36	34,4	3,3
C-3	12,3	36	33,9	2,6
C-4	10,8	33	32,7	2,4
C-5	12,2	37	33,0	3,7
C-6	10,9	33	33,0	3,0
C-7	10,7	35	30,6	1,6
C-8	12,5	37	35,8	1,5
C-9	11,5	34	33,8	1,7
$\bar{X}$	11,7	34,9	33,7	2,4

CUADRO 5: Fracturas cromosómicas en niños anémicos al inicio y final del tratamiento.

Código	N° Mitosis		Fracturas	
	Inicio	Final	Inicio N° %	Final N° %
A-1	95	80	3 ( 3,2)	4 (5,0)
A-2	50	85	2 ( 4,0)	4 (4,7)
A-3	80	85	6 ( 7,5)	9 (0,0)
A-4	75	80	5 ( 6,7)	1 (1,3)
A-5	75	85	14 (18,7)	4 (4,7)
A-6	90	80	14 (15,6)	2 (2,5)
A-7	80	62	3 ( 3,8)	2 (3,2)
$\bar{X}$	78,8	81,4	6,7 ( 8,5)	2,4 (3,1)

$$P = 0,0335$$

CUADRO 6: Fracturas cromosómicas en los niños control  
 con el inicio y final del tratamiento.

Código	N° Mitosis (observadas)	N° Fracturas (por niño)	% Fracturas
C-1	70	1	1,43
C-2	85	0	0
C-3	85	1	1,18
C-4	85	0	0
C-5	85	2	2,35
C-6	70	1	1,43
C-7	70	1	1,43
C-8	80	0	0
C-9	85	2	2,35
$\bar{X}$	79,4	0,89	1,13

CUADRO 7: Diferencia de promedios de los niños anémicos al inicio y final del tratamiento.

	Diferenc. Promedios		Probabilidades
Hemoglobina	-2,17	( <u>+</u> 1,15)	0,0012
Hematocrito	-4,17	( <u>+</u> 2,69)	0,0018
C.H.C.M,	-2,3	( <u>+</u> 3,43)	0,0633*
Protoporfirina	2,15	( <u>+</u> 3,79)	0,0912*
Fracturas cromosómicas	5,44	( <u>+</u> 6,45)	0,0335

\*Diferencia estadísticamente no significativa.

CUADRO 8: Diferencia de promedios de los niños anémicos al inicio del tratamiento y los controles,

	Dif. Promedios anémicos	Dif. Promedios controles	Probabilidades,
Hemoglobina	8,99 (+0,97)	11,68 (+0,73)	0,000
Hematocrito	30,14 (+1,68)	34,89 (+1,69)	0,000
C.H.C.M.	29,81 (+2,82)	33,67 (+1,62)	0,003
Protoporfirina	6,18 (+3,55)	3,55 (+2,43)	0,0079
Fracturas cromosómicas	8,50 (+6,18)	6,18 (+1,13)	0,0037

\*Probabilidades estadísticamente no significativas.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

CUADRO 9; Diferencia de promedios entre los niños anémicos al final del tratamiento y los controles.

	Dif. Prom Anémicos final del tratam.	Dif. Prom, Niños control	Probabilidades.
Hemoglobina	11,15 (+1,19)	11,68 (+0,63)	0,1621*
Hematocrito	34,86 (+2,91)	34,89 (+1,69)	0,4899*
C.H.C.M.	32,11 (+2,73)	33,67 (+1,62)	0,1020*
Protoporfirina	6,18 (+3,55)	2,43 (+0,38)	0,0079
Fracturas cromosómicas	3,05 (+1,91)	1,13 (+0,95)	0,014

\*Probabilidades estadísticamente no significativas.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

El presente estudio es muy sugestivo de que los problemas nutricionales tienen repercusión a nivel genético. Las diferencias estadísticas muestran una relación directa, entre deficiencia severa de hierro (anemia ferropriva) y aumento de fracturas de los cromosomas.

No conocemos las consecuencias clínicas de estas fracturas, pero sí se sabe que para que ocurran rearrreglos cromosómicos, se requiere que previamente el cromosoma sufra una fractura y esta va a tener consecuencias de u gravedad que dependerá del tipo de célula afectada y del estado del desarrollo en que ocurra.

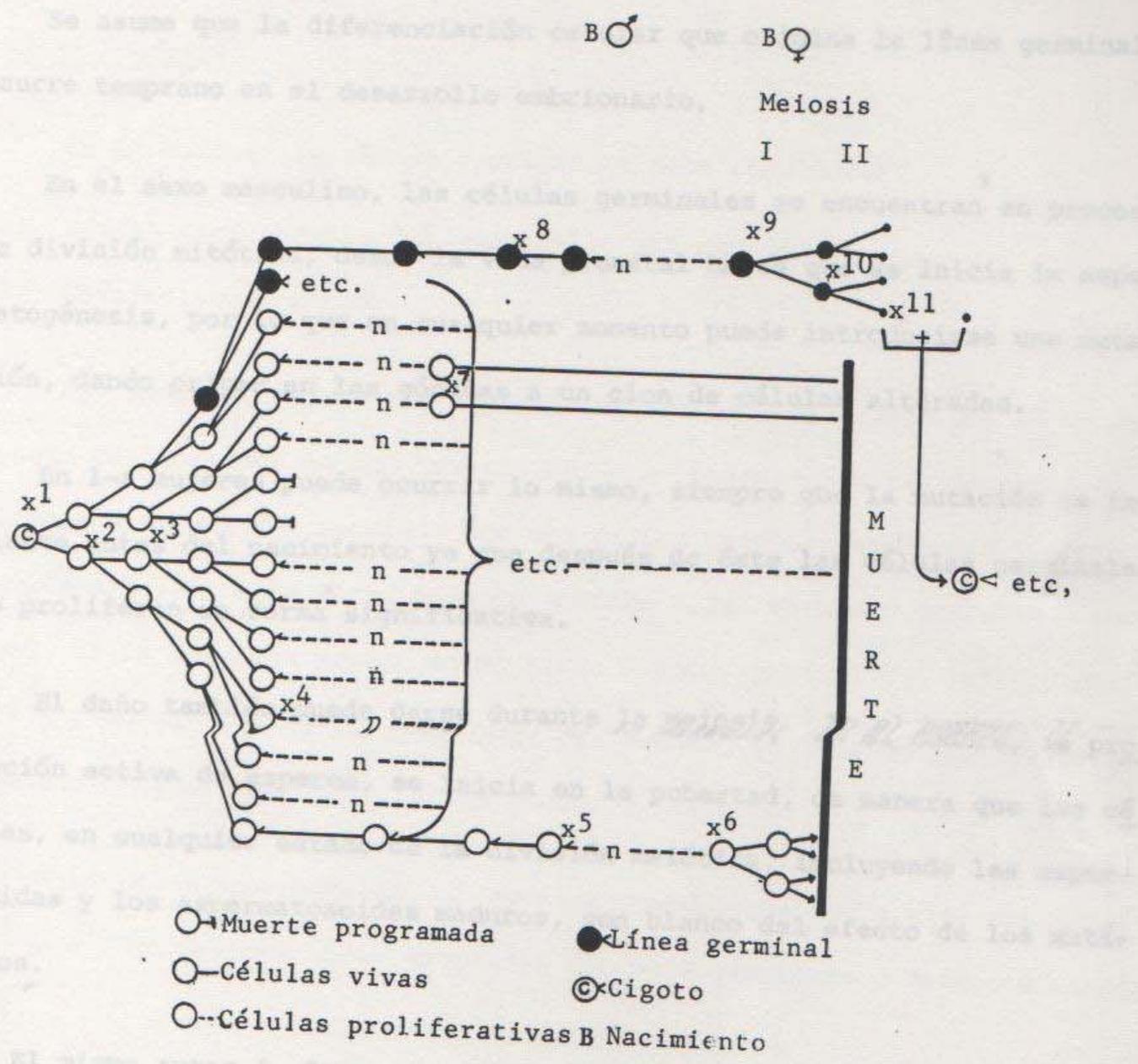
J. German (1979), señala que las rupturas cromosómicas pueden tener multiplas consecuencias incluyendo la muerte de la célula, que puede tener importancia como causa de un desarrollo embrionario anormal. Se sabe que uno de los posibles mecanismos en la génesis de los defectos congénitos es la muerte celular en un órgano en desarrollo.

La muerte de la célula en sí no tiene importancia genética, pero los cambios que ocurren en la célula, sin llegar a producir la muerte de la misma, sí los tienen. Estos cambios pueden dar origen a translocaciones invertesas, deleciones o duplicaciones de segmentos de cromatina transmisibles de célula a célula.

En el esquema que aparece a continuación, el autor representa los momentos del ciclo de vida del hombre, en los cuales el daño a la línea germinal cromosómica, tiene significado clínico. Esos momentos del ciclo están representados con X. (Figura 5).

Descripción del organismo: ... 5

Línea germinal:



Tomado: J. German, 1979

FIGURA 5:

Descripción del esquema,

Línea germinal;

Se asume que la diferenciación celular que origina la línea germinal ocurre temprano en el desarrollo embrionario,

En el sexo masculino, las células germinales se encuentran en proceso de división mitótica, desde la vida prenatal hasta que se inicia la espermatogénesis, por lo que en cualquier momento puede introducirse una mutación, dando origen en las gónadas a un clon de células alteradas.

En l-s mujeres puede ocurrir lo mismo, siempre que la mutación se im- plante antes del nacimiento ya que después de éste las células germinales o proliferan en forma significativa.

El daño también puede darse durante la meiosis. En el hombre, la pro- ducción activa de esperma, se inicia en la pubertad, de manera que las cé- lulas, en cualquier estado de la división meiótica, incluyendo las esper- máticas y los espermatozoides maduros, son blanco del efecto de los mutá- nos.

El mismo autor J. German se cuestiona la hipótesis generalizada que señala a la mujer como un blanco perfecto para la acción mutagénica debi- da que posee una población de células en profase meiótica, desde antes del nacimiento hasta los respectivos períodos de ovulación. Parece más probable, que existe una correlación más fuerte entre la edad del hombre y la presencia de rearrreglos cromosómicos, que entre éstos y la edad de la mu- jer. El autor no discute los problemas de no disyunción,

Tanto para hombres como para mujeres, la mutación puede afectar al gametocito 1º ( $X^9$ ), al gametocito 2º ( $X^{10}$ ) o al gameto durante el período inmediatamente anterior a la fecundación.

Línea somática:

En el daño a las líneas somática se debe considerar:

- a) Efecto desfavorable del desarrollo del embrión.
- b) Desarrollo de cáncer.

En cuanto al desarrollo anormal del embrión, el cigoto por sí mismo puede ser portador de una translocación no balanceada, debido a que el cromosoma alterado fue aportado por uno de los gametos involucrados en la fertilización; en este caso, todo el embrión posee el mismo desbalance genético. Si la mutación ocurre en el mismo cigoto, posterior a la fecundación ( $X^1$ ) y dependiendo de la naturaleza del evento, el embrión podría ser un mosaico o tener una constitución genética uniforme.

Mutaciones cromosómicas, en estados posteriores de la vida embrionaria ( $X^4$  y  $X^5$ ) no parecen estar asociadas con malformaciones o defectos congénitos.

En cuanto al cáncer, aproximadamente la mitad de las leuquemias agudas, y la mayoría de los tumores malignos sólidos, muestran complementos cromosómicos mutantes, con rearrreglos estructurales, ganancia y/o pérdua de cromosomas. Teóricamente, la mutación puede ocurrir en cualquier momento, durante la vida pre o posnatal ( $X^6$ ).

INCIDENCIA

ANEXIA POR DEFICIENCIA DE TIEMPO Y SU RELACION CON FRATURAS  
CROMOSOMICAS

1. Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Sexo: Masc. \_\_\_\_\_ Fem. \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

2. Antecedentes del parto:  
 Peso \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Edad gestacional: \_\_\_\_\_

3. Antecedentes personales en los últimos 5 años:  
 Padecimientos: \_\_\_\_\_  
 Exposición a tóxicos o radiaciones: \_\_\_\_\_  
 Medicamentos: \_\_\_\_\_

ANEXO 1

Alimentación: \_\_\_\_\_  
 Antropometría:  
 Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

Exámenes de laboratorio:  
 Fecha: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 Hb: \_\_\_\_\_ Hb: \_\_\_\_\_  
 Hto: \_\_\_\_\_ Hto: \_\_\_\_\_  
 CHCN: \_\_\_\_\_ CHCN: \_\_\_\_\_

INCIENSA

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO Y SU RELACION CON FRACTURAS CROMOSOMICAS

1. Nombre; \_\_\_\_\_ Exp.; \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Sexo; Masc. \_\_\_\_\_ Fem. \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_

2. Antecedentes del parto;  
Peso \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Edad gestacional \_\_\_\_\_

3. Antecedentes personales en los últimos 6 meses,  
Padecimiento: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Exposición a tóxicos o radiaciones; \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Medicamentos: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Alimentación: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Antropometría:  
Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

Exámenes de laboratorio:  
Fecha: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
hb; \_\_\_\_\_ Hb; \_\_\_\_\_  
Hto; \_\_\_\_\_ hto; \_\_\_\_\_  
CHCM: \_\_\_\_\_ CHCM; \_\_\_\_\_  
PF-Zn: \_\_\_\_\_ PF-Zn; \_\_\_\_\_  
Cariotipo: \_\_\_\_\_ Cariotipo: \_\_\_\_\_

ANEXO 2



BIBLIOGRAFIA

- Anaemia in adolescence. *Nutr. Rev.* 39:96-98, 1981.
- Arlett, C.F. and A.R. Lehmann. Human disorders showing increased sensitivity to the induction of genetic damage. *Ann. Rev. Genet.* 12: 96-115. 1978.
- Armendares, S., F. Salamanca and S. Frenck. Chromosome abnormalities in severe protein calorie malnutrition. *Nature.* 232:271-273. 1971.
- Baker, S.J. and E.M. De Maeyer. Nutricional anemia: Its understanding and control with special reference to the work of the world health organization. *Am. J. Clin. Nutr.* 32:368-417. 1979.
- Bartsch, H.D. Virus induced chromosomal alterations in mammals and man. IN: *Chemical mutagenic in mammals and man.* Berlin: Springer Verlag, 1970. p. 420-432.
- Bender, M.A., H.G. Griggs and P.L. Walker. Mechanisms of chromosomal aberrations production I. Aberration induction by ultraviolet light. *Mutat. Res.* 20:387-402. 1973.
- Betancourt, M., J.M. De la Roca, M.E. Sáenz, R. Díaz and J. Cravioto. Chromosome aberrations in protein calorie malnutrition. *Lancet.* 1:168. 1974.
- Bothwell T.H. and R.W. Charlton. A general approach to the problems of iron deficiency and iron overload. *Sem. Hematol.* 19:54-67. 1982.
- Buckton, K.E., P.A. Jacobs, W.M. Court-Brown, R. Doll. A study of the chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis. *Lancet I:*676-682. 1962.
- Canale, V., P. Lanzkowsky. Cellular growth in specific nutritional deficiency states in rats. I. Iron deficiency anaemia in post-weanling period. *Br. J. Haematol.* 19:579-586. 1970.
- Cheek, D.B. Graystone and M.S. Read. Cellular growth, nutrition and development. *Pediatr.* 45:315-334. 1970.
- Cook, J.D. Clinical evaluation of iron deficiency. *Sem. Hematol.* 19:6-17. 1982.
- Dallman, P.R. Biochemical and hematologic indices of iron deficiency in: *Iron deficiency: Brain biochemistry.* New York: Raven Press, 1982. p. 63-77.
- Dallman, P.R. Manifestations of iron deficiency. *Sem. Hematol.* 19:19-30, 1982.

- Flores, M. y J. Aranda Pastor. *Evaluación dietética a nivel nacional en Costa Rica: Cambios en una década.* Arch. Latinoam. Nutr. 30:433. 1980.
- Flores, M. et. al. Un problema nutricional activo: La deficiencia de hierro y anemia en la mujer embarazada. Rev. Cost. Cien. Med. 5:52-60. 1984.
- Flores, M. y V. de Tuna. Prevalencia de anemia y estado nutricional de hierro, ácido fólico, vitamina B12 y zinc en mujeres embarazadas de Costa Rica y su relación con el peso al nacer y algunas malformaciones congénitas. Datos preliminares. INCIENSA. 1985.
- Gebhart, E., The treatment of human chromosomes in vitro: Results in: Chemical mutagens in mammals and man. Berling: Vogel. 1970. p. 367-382.
- German, J. Chromosomal breakage syndromes. Birth defects. 5:117-131, 1969.
- German, J. Clinical implication of chromosome breakage. In: Genetic damage in man caused by environmental agents. Edited by Kare Berg. New York: Academic Press, 1979. p. 65-86.
- Gupta, R., M. Gupta and I.N. Ramdeo. Chromosomal abnormalities in protein calorie malnutrition. Am. J. Clin. Nutr. 30:1974-1978. 1977.
- Huebers, H., C.A. Funch. Clinical aspects of iron deficiency. Sem. Hematol.
- Hsu, T.C. Mammalian chromosome newsletter. 20:59-69. 1979.
- Iron deficiency anaemia due to impaired iron transport. Nutr. Rev. 41: 311-312. 1983.
- Iron deficiency and mental development. Nutr. Rev. 41:235-237, 1983.
- Ivanov, B., et al, Spontaneous chromosomal aberration levels in human peripheral lymphocytes. Mutat. Res. 52:421-426, 1978.
- Jacobs, A. The non-hematological effects of iron deficiency. Clin. Sci. mol. med. 53:105-109. 1977.
- Khouri, F.P. and D.S. McLaren. Cytogenetic studies in protein-calorie malnutrition. Am. J. Hum. Genet. 25:465-470. 1973.
- Lechtig A. y G. Arroyave. El problema nutricional en América Latina: definición causas y líneas de acción para aliviarlo. Bol. Of. Sanit. Panam. 86:478-494, 1979.
- Leyland, M.J., H. Harris and P.S. Brown. Iron status in a general practice and its relationship to morbidity. Br. J. Nutr. 41:291-295, 1979.

- Moorhead, P.S. et al. Chromosome preparations of leukocyte cultural from the man peripheral blood. *Exp. Cell Res.* 20: 613, 1960.
- Mutchinick, O. et al. Frequency of sister chromatid exchanges in severe protein calorie malnutrition. *Annales génétique.* 22: 129-132, 1974.
- Murthy, P.B. Elevated fetal chromosomal damage in malnourished pregnant rats. *Metabolism.* 36: 489-490, 1984.
- Murthy, P.B., P. Bhaskaram and S.G. Srikantia. Sister chromatid Exchanges in protein-Energy malnutrition. *Hum. Genet.* 55:405-406, 1980.
- Murthy P.B. and S.G. Srikantia. Sister chromatid exchanges frequency in malnourished mice. *Metabolism.* 30:1-2, 1981.
- Nagao, M. and T. Sugimura. Environmental mutagens and carcinogens. *Ann. Rev. Genet.* 12:117-159, 1978.
- Nichols, W.W. The role of viruses in the etiology of chromosomal abnormalities. *Am. J. Hum. Gen.* 18:81-92, 1966.
- Nordenson, I., et al. Chromosomal aberrations in children exposed to diagnostic X-rays. *Hereditas* 93:177-179, 1980.
- Oski, F.A. Las manifestaciones no hematológicas de la deficiencia de hierro. s.l.: s.e., s.f.
- Oskim F.A. and H.A. Pearson. Introduction to: Iron nutrition revisited. Infancy, childhood, adolescence. Columbus, Ohio: Ross Laboratories, 1980. p.1-2.
- Paglia, D.E. and E.P. Cronkite. The erythrocyte. IN: Best and Taylors Physiological basis of medical practice. 10th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980. p.
- Robbins, E. and T. Pederson. Iron: its intracellular localization and possible role in cell division. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 66:1244-1251, 1970.
- Sadasivan, G. and T.C. Raghuram. Chromosomal aberrations in malnutrition. *Lancet.* 2:574, 1973.
- Sáenz, G.F., et al. Hematología Teórico-Práctica: Morfología hematológica. San Pedro de Montes de Oca: Editorial Universidad de Costa Rica, 1977, p. 81.
- Sorsa, M., Cytogenetic methods in the detection of chemical carcinogens. *J. Toxicol. environ. health.* 6:5-6, 1980.
- Strickberger, M.W. Genetics. 2nd. Ed. London: Collier MacMillan, 1976, p. 566.

Swanson, C.P., T. Merz, W.J. Young. Cytogenetics. The chromosome in division, inheritance and evolution. 2nd. New York: Prentice Hall, 1981. p. 334-335.

Symposium on Iron metabolism. 1976. Iron metabolism. Amsterdam: Elsevier, 1978. (Ciba foundation symposium, 51).

Thorburn, M., S. Hutchinson, G.A.O. Alleyne. Chromosome abnormalities in malnourished children. Lancet. 1:591, 1972.

Tuna, V. de . Anemia por deficiencia de hierro. Tres Ríos. INCIENSA, 1985. (Comunicación Personal).

Valenciano, E., K. Schosinsky y G.F. Sáenz. Estudio crítico y experimental de la hemoglobímetría. Sangre. 24:1133-1141, 1979.

Vijayalaxmi. Chromosomal aberrations in malnutrition. Metabolism. 24: 1415-1417, 1975.

Viteri, F.E. and M.A. Guzmán. Haematological status of the Central American Population: Prevalence of individuals with haemoglobin levels below "normal". Br. J. of Haematol. 23: 725-735, 1972.

Vogel-Motulsky. Human genetics: problems and approaches. Berlin: Springer, Verlag, 1979, p. 47, 283-370.

Winick, M. and A. Noble. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. J. Nutr. 89:300-306, 1966.

Winick, M. Malnutrition and Brain. Development. J. Pediatr. 74: 667-679, 1969.

Winick, M., P. Rosso. Head circumference and cellular growth of the brain in normal and marasmic children. J. Pediatr. 74:774-775, 1969.

Winick, M., P. Rosso and J.A. Brasel. Malnutrition and cellular growth in the brain: existence of critical periods. In: Lipids, malnutrition and the developing brain. Ciba Foundation symposium, 1972, p. 199-206.

Wolff, S. Radiation genetics. Ann. Rev. Gen. 1:221-244, 1967.