

Utilidad del Índice de Pronóstico Inflamatorio y Nutricional (PINI) en el diagnóstico de niños con desnutrición grave

Usefulness of Inflammatory Prognostic Index and Nutrition (PINI) in the diagnosis of children with severe malnutrition

Lourdes Zalles Cueto^{1,a}, Ricardo Sevilla Paz Soldan^{2,3,b}, Gamarra Salas María Luisa^{1,a}

Resumen

Objetivos: evaluar el Índice de Pronóstico Inflamatorio Nutricional (PINI) mediante la determinación de Albúmina, Prealbúmina, Alfa-1-Glicoproteína y Proteína C Reactiva como pronóstico de riesgo durante la rehabilitación nutricional de niños desnutridos graves. **Métodos:** se estudiaron 36 niños(as) desnutridos infectados hospitalizados en el CRIN y 30 niños(as) controles entre 6 meses y 5 años con valoración antropométrica y nutricional. Se determinaron parámetros hematológicos y proteínas nutricionales e inflamatorias por turbidimetría. Los resultados se expresaron en términos de media \pm desviación estándar con análisis de varianza en una sola dirección (ANOVA) y la t de Student. Con 95% de confiabilidad estadística ($p < 0,05$) con el paquete estadístico STATA v. 10. **Resultados:** la antropometría mostró diferencia significativa en todos los parámetros comparados con el grupo control y umbral de referencia del *National Center for Health Statistics*. Parámetros hematológicos por debajo del límite inferior de la normalidad. Sesenta y nueve por ciento con anemia, 19 niños presentaron déficit de transferrina, 25% leucocitosis, 8% eosinofilia, 14% neutrofilia y 14% parasitosis. Las concentraciones de albúmina y prealbúmina significativamente disminuidas, la Alfa-1-Glicoproteína Ácida y Proteína C Reactiva, significativamente superiores a los niños control ($p < 0,001$). Veinticinco por ciento presentaron un PINI de riesgo débil, 42% riesgo moderado, 22% riesgo alto y 11% riesgo vital correlacionado con patologías asociadas. Los niños sanos, un PINI menor a 1. **Conclusiones:** el PINI como complemento de la clínica ayuda a valorar la gravedad inicial de la infección, a preverla y a seguir su evolución en la desnutrición infantil. Es un micrométodo simple, rápido que puede ser repetido regularmente.

Palabras claves: pronóstico de riesgo; desnutrición; inflamación.

Abstract

Objectives: To evaluate the prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) by determining Albumin, Prealbumin, Alpha-1-glycoprotein and C-reactive protein as a predictor of risk for nutritional rehabilitation of severely malnourished children. **Methods:** We studied 36 children (as) in hospitalized malnourished CRIN infected and 30 children (as) controls between 6 months and 5 years with anthropometric and nutritional assessment. Hematological parameters were determined, and nutritional and inflammatory proteins by turbidimetry. The results were expressed as mean \pm standard deviation with ANOVA one-way and Student's t test. 95% statistical confidence ($P < 0.05$) with the statistical package STATA. 10. **Results:** Anthropometry showed a significant difference in all parameters compared with the control group and reference threshold of the National Center for Health Statistics. Hematologic parameters below the lower limit of normality. 69% with anemia, 19 were deficient transferrin, leukocytosis 25%, 8% eosinophilia, 14% neutrophils and 14% parasitized. The albumin and prealbumin concentrations significantly decreased, the Alpha-1-acid glycoprotein and C-reactive protein significantly higher than control children ($p < 0.001$). 25% showed a weak risk PINI, 42% moderate risk, high risk 22% and 11% correlated with life-threatening comorbidities. Healthy children, a PINI less than 1. **Conclusions:** The PINI as a complement to the clinic helps to assess the initial severity of the infection, to foresee and monitor trends in child malnutrition. A micromethod is simple, fast as it can be repeated regularly.

Keywords: predict of risk; malnutrition; inflammation.

La prevalencia de desnutrición, en nuestro medio, no se ha reducido significativamente en los últimos años, sino que muestra tendencia a permanecer sin cambio situándose en porcentajes variables que difieren de unos estudios a otros. La información de la ENDSA 2003¹, con los nuevos estándares de la OMS, muestra una prevalencia de desnutrición crónica en niños y niñas menores de cinco años del 32,2% (22% en el año 2008)².

Es necesario subrayar que en los promedios nacionales no se reflejan las grandes disparidades existentes, por ejemplo, la probabilidad de que un niño que vive en una zona rural sufra de desnutrición global es entre 1,5 y 3,7 veces más alta que en

un niño que vive en zona urbana, y al menos 4 veces mayor entre niños indígenas³.

Uno de los aspectos que ha sido motivo de numerosos trabajos relacionados con carencias nutricionales fue encontrar una manera precisa para obtener el diagnóstico, la cuantificación de sus efectos y realizar un mejor seguimiento de las formas agudas y crónicas de la desnutrición proteico-energética, utilizando indicadores laboratoriales de seguimiento rápido, fácil y de bajo costo. No existe un sólo parámetro que defina la desnutrición individualmente, por lo que se hace obligatorio valorar una serie de ellos simultáneamente, entre estos destacan aquellos que tienen relación con la masa muscular, las proteínas séricas y el estado inmunitario⁴⁻⁶.

En la desnutrición proteico-energética grave, la pérdida de masa magra y la anorexia, provocan el incremento de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral y otras citocinas como la IL-1 e IL-6⁷⁻¹⁰. Lo cual a su vez induce una disminución de la albúmina, la prealbúmina, la proteína ligadora de retinol (RBP) y, en menor grado, la transferrina mientras que las proteínas de la inflamación se encuentran

¹Laboratorio de Investigación Médica (LABIMED), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

²Centro de Rehabilitación Integral Nutricional (CRIN), Hospital del Niño@ Manuel Ascencio Villarreal, Cochabamba, Bolivia.

³Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBISMED), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

⁴Bioquímica-farmacéutica; ⁵Médico pediatra-nutriólogo.

*Correspondencia a: Zalles Cueto Lourdes.

Correo electrónico: lourdeszalles@yahoo.es

Recibido el 19 de abril de 2012. Aceptado el 23 de mayo de 2012.

aumentadas.

Es también evidente, que el hemograma habitual ofrece información sobre el estado nutricional en lo relativo a la presencia o no de anemia, estado de hidratación, etc. Que se acompaña frecuentemente de reducción del número de linfocitos, con deterioro de la función inmuno-celular¹¹.

Hasta ahora, en nuestro medio, solamente se dispone de la determinación de proteínas totales séricas como indicadores del status proteico, y en casos de reducción importante de las proteínas totales, con valores inferiores a 5 g/dL, se puede inferir que estarán reducidas tanto la albúmina como las globulinas séricas.

Aunque la albuminemia está sometida a los cambios metabólicos de los reactantes de fase aguda y a las variaciones bruscas del volumen vascular e intersticial, su reducción por debajo de 3,5 g/dL indica un déficit proteico, pero al poseer una vida media larga, entre 18 y 21 días, no puede ser considerada como un indicador de rehabilitación nutricional. En este sentido, durante muchos años, se usó a la transferrina como indicador para este propósito ya que su vida biológica media está comprendida entre 7 a 10 días, pero sus importantes variaciones paralelas a los cambios metabólicos del hierro descartaron su uso²³. Y se recurrió a otras proteínas como la prealbúmina-transferrina que demostró su condición de mejor marcador de desnutrición proteica, que la albúmina otorgándole valor como indicador tanto de desnutrición, como de restitución nutricional, durante el proceso de rehabilitación nutricional.

Con el fin de obtener valores pronóstico fiables de las variaciones de las proteínas nutricionales, se crearon índices que tienen en cuenta varias proteínas. Que al relacionarse entre sí conforman el Índice de Pronóstico Inflamatorio Nutricional (PINI) propuesto por Ingenbleek y Carpentier ya en el año 1985¹², que incluye, a proteínas inflamatorias de fase aguda como la Alfa-1-Glicoproteína Ácida u orosomucoide y la Proteína C Reactiva y a las proteínas nutricionales albúmina y prealbúmina. Dicho índice permite el diagnóstico de pacientes en estado de agresión ya sea por sepsis, traumas, estrés, etc., bajo la influencia de diferentes factores sean hormonales, citocinas o neuronales comprometiendo a todas las vías metabólicas (lípidos, carbohidratos y proteínas). Alterándose en particular, el metabolismo proteico que de acuerdo a la gravedad de la agresión disminuye su síntesis, aumentando el catabolismo muscular o ambos y relacionando a la vez el proceso patológico con la función inmunológica del desnutrido¹³.

Considerando que en los niños desnutridos existe una alta prevalencia de infecciones y de procesos inflamatorios asociados, el objetivo de la presente investigación es evaluar la utilidad el Índice de Pronóstico Inflamatorio Nutricional (PINI) mediante la determinación de Albúmina, Prealbúmina, Alfa-1-Glicoproteína y Proteína C Reactiva séricas como pronóstico de riesgo durante la rehabilitación nutricional de niños desnutridos graves internados en el Centro de Rehabilitación Inmuno Nutricional (CRIN) de Cochabamba.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio en el cual se seleccionaron de acuerdo

a criterios de inclusión clínicos, antropométricos y laboratoriales a 36 niñas y niños desnutridos en edades comprendidas entre 6 meses y 5 años, (23 niños del sexo masculino y 13 del sexo femenino). Del cual 39% fueron diagnosticados con Kwashiorkor, 33% marasmáticos y 28% con Marasmo-Kwashiorkor, y fueron internados en el Centro de Rehabilitación Inmuno Nutricional del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villaruel de la ciudad de Cochabamba durante los meses de mayo y septiembre del año 2010. El grupo control fue constituido por 30 niños eutróficos sin ninguna patología.

Los criterios de inclusión fueron: niños de ambos sexos, comprendidos entre 6 meses y cinco años de edad, con indicadores de P/T <2 DE y/o edemas, con umbral de hemoglobina de 8 g/dL, con cuadro infeccioso asociado y con previo consentimiento escrito firmado por los padres y examen clínico detallado. Fueron excluidos los niños menores de 6 meses y mayores de 5 años, y/o por rechazo de ingreso al estudio por parte de los padres.

La evaluación antropométrica se llevó a cabo utilizando las variables edad, sexo, peso y talla, las cuales al ser relacionadas entre sí permitieron obtener los indicadores corporales tradicionales: peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E) y peso para la talla (P/T). El estado nutricional se determinó utilizando los indicadores P/E y P/T.

Previo consentimiento de los padres, se procedió a la obtención de 1 mililitro de sangre por punción venosa para realizar hemograma en un analizador de hematología MS4S Coulter® y determinación de la Albúmina, Prealbúmina, Transferrina, Alfa-1-Glicoproteína Ácida y la proteína C Reactiva por el método de turbidimetría (Linear Chemicals. S.L). Analizándose cada muestra por duplicado y cuya concentración era el promedio de las mismas. Los valores de referencia fueron determinados en muestras sanguíneas de niños eutróficos sin patología.

Para el cálculo del PINI se utilizó la relación:

$$\text{PINI} = \frac{\text{Alfa-1-Gli Ac. (mg/dL)} \times \text{CRP (mg/dL)}}{\text{Albúmina (mg/dL)} \times \text{Prealbúmina (mg/dL)}}$$

Con la clasificación de Ingenbleek y Carpentier¹²:

| | |
|----------|----------------------------|
| PINI < 1 | ausencia de complicaciones |
| 1 – 10 | riesgo débil |
| 11 – 20 | riesgo moderado |
| 21 – 30 | riesgo alto |
| > 30 | riesgo vital |

Los resultados obtenidos se expresaron en términos de media ± desviación estándar (X±DE), estudiados mediante el análisis de la varianza en una sola dirección (ANOVA) con la t de Student. Se tomó el 95% como índice de confiabilidad estadística (p<0,05). Los datos se analizaron con el paquete estadístico STATA v. 10.

Resultados

Las características clínico-nutricionales se detallan en la

Tabla 1. Características clínico-nutricionales de la población estudiada.

| Parámetro* | Niños desnutridos (M=23; F=13) | Niños control (M=17; F=13) |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Marasmo | 12 | - |
| Kwashiorkor | 14 | - |
| Marasmo-Kwashiorkor | 10 | - |
| Edad (meses) | 18,2 ±8,9 | 25,2±15 |
| Peso (Kg) | 7,2±2,2 | 11,8±3,1 |
| Talla (cm) | 72,5±8,6 | 83,9±11,9 |
| P/T | 79±10,4 | 100,9±8,3 |
| P/E | 65,6±16,8 | 96,5±15,2 |
| T/E | 89,3±8,6 | 97,7±6,2 |
| Perímetro Cefálico (cm) | 43,8±2,5 | 47,1±2,4 |
| Perímetro Braquial (cm) | 11,4±1,6 | 15,5±1,9 |
| Pliegue Cutáneo Tricipital (mm) | 5,8±2,2 | 10,1±2,9 |

* Promedio±DS

tabla 1. De 36 niñas (n=13) y niños (n=23) que ingresaron en el estudio el 33% fueron diagnosticados con marasmo, 39% con Kwashiorkor, y 28% con Marasmo-Kwashiorkor. El grupo control fue constituido por 30 niñas (n=13) y niños (n=17) eutróficos. La edad promedio fue de 18,2±8,9 meses vs. 25,2±15 meses del grupo control. Los indicadores antropométricos mostraron diferencia significativa en todos los parámetros comparados con el grupo control y umbral de referencia del *National Center of Health Statistics* (NCHS).

Los síntomas y signos clínicos de cada patología así como los exámenes de laboratorio habituales permitieron hacer el diagnóstico de la presencia de procesos infecciosos agudos. En la tabla 2, puede apreciarse las patologías asociadas en orden de frecuencia; se observaron los clásicos cuadros de: anemia, diarreas, infecciones respiratorias, dermatosis, micosis que fueron demostradas paralelamente por cultivo bacteriológico.

En la tabla 3 se presentan los valores promedio de los parámetros del hemograma de los niños(as) del grupo estudio, por debajo del límite inferior de la normalidad y de los valores del grupo control.

Del total de pacientes anémicos (69%), 19 de los niños(as) presentaron también déficit de transferrina. Ninguno de los niños presentó linfopenia; 25% presentaron leucocitosis. La proporción de niños(as) con eosinofilia (>4% para la edad)

Tabla 3. Parámetros bioquímicos de la población estudiada.

| Parámetro* | Niños desnutridos | Niños control | Significancia (t de Student) |
|------------------------------------|-------------------|---------------|------------------------------|
| Eritrocitos (mm ³) | 3,43 ±0,47 | 3,92±0,43 | 1,960 |
| Leucocitos(mm ³) | 11,2±0,47 | 7,8±2,5 | 1,945 |
| Hemoglobina (g/L) | 10,1±1,3 | 11,9±1,2 | 1,909 |
| Hematocrito (%) | 30,3±3,9 | 35,7±3,5 | 3,305 |
| Linfocitos (%) | 45,3±16 | 57,2±14,9 | 1,971 |
| Neutrófilos (%) | 47,7±17,2 | 36,6±14,4 | 0,673 |
| Transferrina (mg/dL) | 290±10 | 440±7 | 3,280 |
| Albumina (mg/L) | 2,60±0,77 | 3,9±1,80 | 3,296 |
| Prealbumina (mg/dL) | 3,34±1,55 | 20,2±5,82 | 3,290 |
| Alfa-1- Glicoproteína Ácida (mg/L) | 86,19±36,90 | 42,5±2,64 | 3,301 |
| Proteína C Reactiva (mg/dL) | 5,1±6,8 | 0,9±0,5 | 3,286 |

* Promedio±DS

Tabla 2. Patología de la población estudiada.

| Parámetro* | Niños desnutridos n=36 (%) |
|---------------------|----------------------------|
| IRA con Neumonía | 4 (11) |
| IRA sin Neumonía | 21 (58) |
| Diarrea persistente | 4 (11) |
| Diarrea aguda | 2 (6) |
| Dermatosis | 9 (25) |
| Anemia | 25 (69) |
| Micosis | 4 (11) |
| Parasitosis | 5 (14) |

fue de 8%. Cinco niños(as) mostraron porcentaje de neutrófilos superior al valor normal para la edad.

En cuanto a la presencia de parásitos en las heces, de los 36 niños(as) del grupo estudio, 5 (14%) estaban parasitados. Los parásitos encontrados fueron *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*.

Las tres formas de malnutrición proteico-energética grave, fueron caracterizadas por una disminución de los comparativos proteicos viscerales, encontrándose valores de las proteínas nutricionales por debajo de lo normal y significativamente disminuidos respecto al grupo control ($p<0,001$). Mientras que las proteínas inflamatorias Alfa-1-Glicoproteína Ácida y Proteína C Reactiva se encontraron por encima del límite superior de los valores normales para la edad (tabla 3), los valores promedio fueron significativamente superiores a los niños del grupo control ($p<0,001$).

La tabla 4 muestra que 9 niños(as) (25%) presentaron un PINI que señalaba riesgo débil, 15 niños(as) (42%) riesgo moderado, 8 niños(as) (22%) riesgo alto y 4 niños(as) (11%) valores superiores a 30 con riesgo vital, los mismos que cursaban infecciones respiratorias agudas con neumonía. Los niños eutróficos alcanzaron valores menores a 1.

Nueve casos (25%) de los niños desnutridos presentaron concentraciones de Proteína C Reactiva superiores a 5,1±6,8 mg/dL, mientras que 53% de los niños presentaron valores promedio de Alfa-1-glicoproteína ácida de 86,19±36,90 mg/dL con concentraciones superiores al valor normal (42,5±2,64 mg/dL) y en 6 niños, concentraciones superiores a 110 mg/dL.

En lo referente al tipo de complicaciones del grupo de niños desnutridos, las patologías se clasificaron de acuerdo a la gravedad de las mismas y se relacionaron con los valores de la escala del PINI en 4 categorías (fig. 1). El grupo de niños control no presentó patología alguna con valores de PINI menores a 1, en el 100% de casos.

Tabla 4. Valores del PINI en los niños estudiados.

| Parámetro* | PINI | Niños desnutridos | Niños eutróficos |
|----------------------------|---------|-------------------|------------------|
| Ausencia de complicaciones | 1 | - | 30 |
| Riesgo débil | 1 – 10 | 9 | - |
| Riesgo moderado | 11 – 20 | 15 | - |
| Riesgo alto | 21 – 30 | 8 | - |
| Riesgo vital | > 30 | 4 | - |

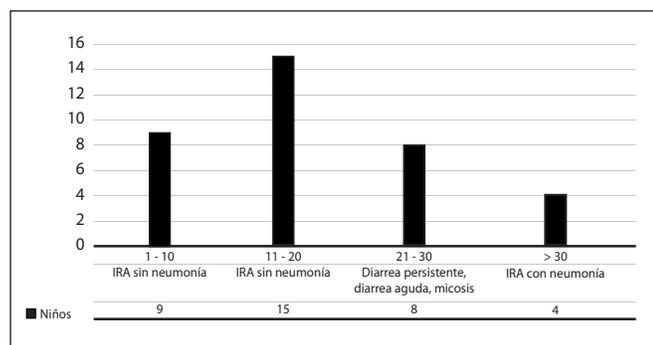


Figura 1. Relación PINI/patologías.

Discusión

La malnutrición proteico-energética continúa siendo un factor determinante en las estadísticas de mortalidad infantil en nuestro país^{2,14,15}. Numerosos estudios¹⁶⁻¹⁹, han demostrado que un buen porcentaje de los niños que se hospitalizan con desnutrición moderada o grave, presentan paralelamente un proceso infeccioso activo, es decir, que el estado nutricional perturba la función inmunitaria y ésta condiciona la respuesta del niño desnutrido frente a la infección. Durante un proceso infeccioso no sólo son necesarios los mecanismos de respuesta adaptativa, sino que también son importantes los mecanismos de defensa inespecífica ya que estos actúan en la fase temprana o inmediata de una infección para inducir la síntesis de proteínas de fase aguda "positivas", como son la proteína C Reactiva y la alfa-1-glicoproteína ácida²⁰⁻²². Simultáneamente acontecen cambios metabólicos, fisiológicos y nutricionales que se presentan luego del estímulo inflamatorio provocando la disminución de las proteínas negativas albúmina, prealbúmina y transferrina al menos en un 25%^{23,24}; como verificamos en nuestro estudio.

Como consecuencia de estas alteraciones metabólicas, se han desarrollado índices alternativos con el propósito de mejorar la sensibilidad y especificidad para detectar riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a la malnutrición que permiten distinguir entre privación nutricional y el estrés metabólico^{9,25}. También observamos alteración en la actividad hematopoyética con presencia de leucocitosis en los cuadros más graves, a expensas de la disminución del número absoluto de linfocitos y la presencia de neutrofilia (14% de niños desnutridos) por la ocurrencia de infecciones bacterianas agudas. Y en forma pasajera, al comienzo de las infecciones virales que favorece a su vez, la disminución de las defensas inmunológicas a nivel de las mucosas lo que mantiene elevada la incidencia de diarreas y bronconeumonías en la población desnutrida. De acuerdo a los datos existentes, confirmados en nuestro estudio, puede afirmarse que las infecciones respiratorias agudas, conjuntamente con diarreas agudas y la desnutrición, son tres de las primeras causas de morbi-mortalidad en nuestra región.

Por otra parte confirmamos que los niños desnutridos presentaron procesos infecciosos de diversa etiología, los resultados de la leucocitosis y el porcentaje de niños con Alfa-1-Glicoproteína ácida y Proteína C Reactiva elevados, señalan

que, alrededor del 58% de los niños tenían algún proceso agudo infeccioso o inflamatorio, que se debe tomar en cuenta en el momento de la evaluación de otras pruebas de laboratorio como por ejemplo las proteínas.

Asimismo, una reducción significativa de los valores de albúmina y prealbúmina, se asocia con un incremento en la aparición de complicaciones, conjuntamente con los niveles disminuidos de transferrina. Característica de procesos inflamatorios severos y alteraciones inespecíficas inflamatorias como se observa en nuestro estudio y que fue anteriormente observado por Ingenbleek y col¹², en un estudio llevado a cabo en Senegal en el que concluyeron que la prealbúmina fue la primera proteína en sangre en estar significativamente disminuida, comparada con la transferrina y la albúmina como resultado de la baja ingesta proteica en niños desnutridos. La prealbúmina en ciertos aspectos puede ser mejor indicador de ingesta dietética reciente, que un indicador preciso que estima el estado nutricional porque el aumento energético produce rápida normalización de esta proteína.

Paralelamente, teniendo en cuenta la vida media plasmática de las diferentes proteínas de fase aguda, la determinación conjunta de la Proteína C Reactiva y la alfa-1-glicoproteína ácida ha sido utilizada en numerosos trabajos, para explorar precozmente la aparición de un síndrome inflamatorio, seguir su evolución bajo terapia y eventualmente poner en evidencia otros fenómenos patológicos adjuntos^{26,27}. En este sentido, la búsqueda de un estado inflamatorio agudo en el niño desnutrido a menudo se sitúa en el marco del diagnóstico de una infección, siendo la reacción inflamatoria aguda una respuesta inespecífica del organismo a las agresiones infecciosas.

En nuestro trabajo utilizamos el PINI como un indicador de riesgo de morbi-mortalidad, que clasificó a los desnutridos con riesgo crítico, con valores alrededor de 30 sobrevalorando los aspectos inflamatorios asociados al cuadro clínico-antropométrico de desnutrición severa y correlacionado a los 4 casos de niños con infección respiratoria aguda con neumonía. Los valores de PINI entre 21 y 30, correspondieron a los niños que presentaron diarreas persistente y aguda.

El sistema de puntuación PINI tanto en estudios de niños con sepsis, trauma cirugía^{28,29}, etc.,^{28,29} como en nuestro trabajo, permitió el correcto seguimiento de los dos polos asociados a la enfermedad: el inflamatorio y el nutricional. La fórmula puede ser de gran ayuda en el reconocimiento de complicaciones subclínicas y en la medición de la eficiencia de estrategias de tratamiento específicas, durante la recuperación nutricional de niños con desnutrición grave que en nuestro estudio fue correlacionada a los 4 casos de niños con infecciones respiratorias agudas con neumonía, y los niños que presentaron diarreas persistente y aguda.

Estos resultados nos permiten concluir que, el PINI como complemento de la clínica, ayuda a valorar la gravedad inicial de la infección, a prever su aparición y a seguir su evolución⁹. Es un índice que toma su verdadero valor y utilidad en etapas iniciales de la desnutrición infantil, en su monitorización, y asegura el bienestar y una completa repleción de nutrientes del paciente que haya sufrido desnutrición³⁰. Por las ventajas

mencionadas puede constituir una estrategia para el seguimiento de la recuperación nutricional en área rural de Bolivia, para que en asociación con la antropometría, avale la recuperación nutricional y contribuya a una valoración exacta de lo

que acontece en el organismo de los niños desnutridos.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados a este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Encuesta Nacional de Demografía y Salud Bolivia. ENDSA 2003.
2. Encuesta Nacional de Demografía y Salud Bolivia. Informe Preliminar ENDSA 2008.
3. CEPAL/PMA, Hambre y desigualdad en los países andinos. La desnutrición y la vulnerabilidad alimentaria en Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú, 2004
4. Covet C. Exploration de l'état nutritionnel. En: *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Basdevant A, Laville M, Lerebours E, editores. Flammarion, París 2001: 323-226.
5. Alcock NW. Pruebas de laboratorio para valorar el estado nutricional. En: *Nutrición en Salud y Enfermedad*. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross CA, editores. McGraw-Hill Interamericana, México 2002: 1057-1071.
6. Heymsfield SB, Baumgartner RN, Pan S-F. Valoración nutricional de la desnutrición mediante métodos antropométricos. En: *Nutrición en Salud y Enfermedad*. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross CA, editores. McGraw-Hill Interamericana, México 2002: 1035-1056
7. Amesty De VA, Castillo JL, Villarroel M, Núñez JR, Marcano H, Colmenares Y, Atencio R, et al. Citocinas proinflamatorias y proteína C reactiva en niños desnutridos graves infectados y en un grupo control. *Arch Ven Puer Pediatr* 2002; 65(3): 91-99. .
8. Reio M, Badaloo A, Forrester T, Morlese J, Heird W, Jahoor F. The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1409-15.
9. Couderc R., Mary R., Veinberg F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004; 38 (4): 513-7
10. De la Fuente M. Funcionamiento del sistema inmunitario Cap.1 Inmunonutrición en la salud y la enfermedad. Editorial Médica Panamericana. Madrid, 2011.
11. Marcos A. Actualización en Nutrición, Inmunidad e Infección. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2003: 151.
12. Ingenbleck T, Carpentier YA. A pronostic Inflammatory and Nutritional index scoring critically ill patients. *Internat J Vit Nutr Res* 1985; 55:91-101.
13. José Felix Patiño Restrepo. *Metabolismo, Nutrición y Shock*, 4º Edición, Editorial Médica Internacional, Bogotá-Colombia, 2006
14. UDAPE-PNUD, Boletín sobre el estado del Desarrollo Humano en Bolivia, abril 2010.
15. OMS, estadísticas sanitarias mundiales 2010.
16. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66(2): 464S-77S.
17. CunninghamRundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1119-1128.
18. Pelletier DL, Frongillo EA. Changes in child survival are strongly associated with changes in malnutrition in developing countries. *J Nutr* 2003; 133: 107-119.
19. Solomons NW. Malnutrition and infection: an update. *Br J Nutr.* 2007; 98 Suppl 1: S5-10.
20. Jaye DI, Waites K. Clinical applications of C reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-744.
21. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389:406-418.3.
22. Gitlin JD, Colten HR. Molecular biology of the acute phase plasma proteins. In: Pick E, Landy M, eds. *Lymphokines*. Vol. 14. San Diego, Calif.: Academic Press, 1987:123-153.
23. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 512-520.
24. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, et al. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997; 13:52S-7S.
25. Visser J, Labadarios D. Metabolic and nutritional consequences of the acute phase response. *SAJCN*, November 2002, Vol. 15, No. 3
26. Johnson AM, Merlini G, Sheldon J, Ichihara K. Indicaciones clínicas para los ensayos de proteínas plasmáticas: transtiretina (prealbúmina) en inflamación y desnutrición. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2008; 42(2): 279-88.
27. Amesty-Valbuena A, Pereira N, Castillo JL. Mediadores de inflamación (proteína C reactiva) en el niño con desnutrición proteico-energética y en el niño eutrófico. *Invest clín* 2004; 45(1): 53-62.
28. Gunel E, Caglayan O, Caglayan F, Sahin TK. Acute-phase changes in children recovering from minor surgery. *Pediatr Surg Int* 1998; 14(3): 199-201.
29. Corrêa CR, Angeleli AYO, Camargo NR, Barbosa L, Burini RC. Comparison of PCR/albumin ratio with prognostic inflammatory nutritional index (PINI). *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38: 183-90
30. Sevilla Paz Soldán Ricardo, Zalles Cueto Lourdes, Manual: Desarrollo de un modelo de atención integral del niño en riesgo nutricional. Estrategia: Mochila Nutricional. Centro de Rehabilitación Inmuno nutricional CRIN-Facultad de Medicina-Universidad Mayor de San Simón. Primera edición Cochabamba – Bolivia 2012 pp. 80.