
Aspectos inmunológicos del desnutrido. I. El desnutrido en recuperación nutricional.

Alis Amesty-Valbuena¹, María Díez-Ewald², Monserrat de Villarreal³, Nola Montiel⁴, Adalberto Granados³, Sebastián Díaz⁵, Dálida Salas⁶ y Marilis Rivero⁵.

¹Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina, ²Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, ³Hospital Chiquinquirá, ⁴Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia, ⁵Hospital Universitario, ⁶Banco de Sangre. Maracaibo, Venezuela

Palabras claves: malnutrición, inmunocompetencia.

Resumen. La desnutrición es un determinante crítico de la inmunocompetencia con alteraciones de la respuesta inmunitaria y de riesgo de enfermedad durante la edad pediátrica especialmente en los países en desarrollo. Los niños con malnutrición o desnutrición proteico-calórica muestran un aumento de su mortalidad y morbilidad debido principalmente a enfermedades infecciosas. Con la finalidad de investigar el comportamiento inmunológico en el desnutrido, se estudiaron en un lapso de año y medio, 12 desnutridos (5 kwashiorkor, 5 marasmáticos, 1 marasmo/kawshiorkor y 1 desnutrido moderado) de edades comprendidas entre 5 y 24 meses, sometidos a terapia nutricional en el servicio de recuperación nutricional (SERN) del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo, Venezuela. Para ello se realizaron diferentes pruebas de laboratorio al momento del ingreso y a las 4 y 8 semanas de estar bajo terapia nutricional, se cuantificaron las inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM), la IgA secretora, los componentes C3 y C4 del complemento, las subpoblaciones linfocitarias CD3, CD4 y CD8, se realizaron pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía y se determinaron anticuerpos (antinucleares, antitiroideos y factor reumatoide). Como grupo control se incluyeron 10 niños de igual edad y sexo. Se encontró que los valores de inmunoglobulinas séricas al ingreso, no difirieron significativamente del grupo control y que igualmente no mostraron variación a lo largo del estudio. Hubo valores muy bajos para la IgA secretora en la primera determinación, los cuales permanecieron por debajo del grupo control hasta el final del estudio. Se encontraron valores inferiores estadísticamente significativos para el complemento C3 pero no para el C4 y estos valores se

normalizaron al final del estudio. Se encontró una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de las poblaciones linfocitarias CD4 y CD3 las cuales alcanzaron el valor normal antes de finalizar el estudio. Las pruebas cutáneas fueron positivas solo en dos pacientes. La investigación de anticuerpos fue negativa. Se concluye en este estudio que la competencia inmunitaria en el desnutrido se encuentra alterada especialmente para el C3, la IgA secretora y las poblaciones linfocitarias CD3 y CD4 y que estas alteraciones son reversibles en un tiempo variable para cada una de ellas.

Immunological aspects of malnutrition. I. The undernourished after nutritional recovery.

Invest Clin 37(2): 95- 111, 1996.

Key words: malnutrition, immunocompetence.

Abstract. Malnutrition in children is a well known critical factor that determines immunocompetence changes with altered immune response and higher risk to many diseases, especially in developing countries. Moreover, it is related to increased morbi-mortality rates mainly due to infections. For those reasons, 12 undernourished children, age 5 to 24 months were studied along 8 weeks at the Nutritional Recovery Center of Chiquinquirá Hospital in Maracaibo, Venezuela. There were 5 cases of kwashiorkor, 5 marasmatics, 1 mixed marasmus/kwashiorkor and 1 case with moderate malnutrition. After a control blood sample was taken and cutaneous tests were done, a nutritional recovery program was began. At regular time intervals and at the end of the study, tests were done again by measuring seric immunoglobulins (IgG, IgA, IgM), secretory IgA (IgAs), C3 and C4 complement, lymphocytic sub-populations, and auto antibodies; cutaneous hipersensitivity tests were also done. As a control group, 10 apparently healthy children of matching age and sex were also studied with the same parameters. Results show that basal seric Igs did not differ significantly from the control group and did not change along the recovery program period, but there was a significant decrease in IgAs at all times of the study. C4 did not change and C3 was lower than control ($p < 0.05$) but returned to normal value at the end of the recovery period. CD3 and CD4 lymphocytes showed the same pattern. Only two patients showed positive skin tests and auto antibodies were not detected. It is concluded that there is indeed an altered immune competence with low levels of C3, IgAs, and CD3-CD4 lymphocytes that is reversible after nutritional recovery.

Recibido: 31-7-95. Aceptado: 15-1-96.

INTRODUCCION

Ha sido ampliamente aceptado que la desnutrición proteico-calórica (DPC) contribuye en gran medida a la alta morbilidad y mortalidad infantil en los países en desarrollo y en las comunidades más pobres del mundo desarrollado (21, 40, 43).

Los estudios epidemiológicos han establecido también la íntima relación existente entre deficiencia nutricional e infección, encontrándose que ambos factores interactúan sinérgicamente. La infección influye adversamente en el estado nutricional y la desnutrición disminuye la capacidad del huésped para enfrentar la infección (9, 11, 16).

Es bien sabido además el impacto que la desnutrición tiene sobre el sistema inmunitario; en este sentido ha habido durante los últimos 20 años un crecimiento exponencial en el conocimiento relacionado al efecto que ejerce el estado nutricional sobre la función inmunitaria y hoy se sabe que muchos aspectos de la inmunocompetencia se ven severamente comprometidos (1, 6, 11, 13, 20).

La DPC tanto en el hombre como en los animales de laboratorio muestra como característica predominante una atrofia de los órganos linfoides especialmente del timo, órgano éste que ha sido considerado como el barómetro más sensible de la desnutrición. El término Timectomía Nutricional ilustra los cambios profundos que ocurren en el timo del niño mal nutrido, su tamaño y peso se encuentran muy reducidos

e histológicamente existen pocas células linfoides, los Corpúsculos de Hassal están alargados, degenerados y calcificados, los ganglios linfáticos igualmente están atrofiados con depleción de linfocitos en las áreas timo-dependientes, e igual fenómeno se observa en las amígdalas (14, 30, 51).

En base a estos hallazgos los primeros estudios conducentes a demostrar la relación entre desnutrición y función inmunitaria se realizaron en niños desnutridos vacunados con BCG y en quienes se encontró un alto porcentaje con ausencia de respuesta a la prueba Tuberculínica, en comparación con los controles normales (1, 23). Más tarde se demostró que la respuesta de hipersensibilidad tardía se encuentra alterada no sólo para los antígenos de exposición previa sino también frente a la sensibilización con 2-4 dinitroclorobenceno (23).

Estudios más recientes han comprobado los primeros resultados no sólo para la prueba Tuberculínica sino también para otros antígenos, como *Candida*, *Trichophyton*, toxina tetánica y diftérica (14, 32).

Actualmente se conoce que la razón de esta pobre o falta de respuesta frente a antígenos previamente expuestos se debe a una disminución de los linfocitos T maduros reconocidos por técnicas de inmunofluorescencia mediante el empleo de anticuerpos monoclonales; esta técnica permite identificar las poblaciones y sub-poblaciones linfocitarias: CD3 (linfocitos T totales)

las CD4 ayudadoras/inductoras y las CD8 supresoras/citotóxicas; tales poblaciones se han encontrado alteradas en el niño desnutrido (15). Se ha reportado igualmente que existe en ellos un mayor número de linfocitos T inmaduros los cuales pueden ser identificados por un aumento de la actividad de la transferasa terminal de deoxinucleótidos (12).

Estudios más completos señalan que tanto la respuesta inmunitaria celular como la humoral y los componentes de la respuesta inmunitaria inespecífica, especialmente las proteínas del sistema del complemento están alterados; pero sin duda alguna, en el desnutrido la respuesta mediada por los linfocitos T es la que se encuentra más consistente y profundamente afectada. Los niveles del complemento total (CH50) generalmente están bajos y de sus nueve componentes el que sufre mayor alteración es el C3 (18, 46).

Los trabajos en relación con la respuesta de anticuerpos no son coincidentes ya que algunos investigadores reportan valores muy elevados para las tres principales inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) e inclusive para la IgE, mientras que otros investigadores reportan valores normales o aún valores bajos (2, 22, 31, 33, 36, 37); sin embargo, es casi la regla que las principales inmunoglobulinas séricas se encuentren elevadas, no así la IgA de secreciones o IgA secretora la cual muestra en todos los reportes valores por debajo de lo normal,

ésto debido al escaso número de células plasmáticas que existen en la submucosa del tracto respiratorio y digestivo del niño desnutrido o bien a una disminución de la síntesis del componente secretor por las células epiteliales de esa mucosa, o a ambos mecanismos (47, 48).

Las alteraciones de la inmunocompetencia en el desnutrido pueden permanecer por mucho tiempo si el estado nutricional no se corrige, sin embargo cuando el paciente es sometido a recuperación nutricional el aporte de calorías y proteínas conduce a una restauración de la síntesis protéica disminuida y de la proliferación celular, la cual se encuentra restringida (6, 33).

Siendo el desnutrido un inmunodeficiente secundario, existe en él una aparente paradoja inmunológica en el sentido de que la respuesta celular está deprimida mientras que la respuesta humoral está exagerada, esto pudiera llevar a pensar que existe una estimulación policlonal de anticuerpos por autoinmunidad. Ha sido demostrado y ha quedado claro que la autoinmunidad ocurre más frecuentemente en pacientes con inmunodeficiencia primaria que en la población en general (52) y ha sido demostrado también que la genética o las manipulaciones dietéticas pueden influir en el desarrollo de enfermedades autoinmunes (52).

En base a estas consideraciones surgen las siguientes interrogantes: 1) ¿En cuánto tiempo se restaura la función inmunitaria en el desnutrido, sometido a una recuperación nutricional?. 2) ¿Se recuperan todas

las funciones al mismo tiempo después que se comienza la terapia nutricional? 3) ¿Es capaz el desnutrido como inmunodeficiente secundario de desarrollar anticuerpos?.

Tales interrogantes se plantearon como objetivos en este estudio longitudinal realizado en niños desnutridos sometidos a terapia de recuperación nutricional convencional y en quienes se investigaron: 1) Poblaciones linfocitarias (CD3, CD4 y CD8). 2) Niveles de inmunoglobulinas séricas e IgA secretora. 3) Valores de complemento sérico C3 y C4. 4) Pruebas cutáneas para hipersensibilidad tardía. 5) Investigación de auto-anticuerpos contra antígenos nucleares, tiroideos y factor reumatoide.

MATERIAL Y METODOS

Población

Previa autorización del Jefe del Departamento Pediátrico y del Director del Hospital Chiquinquirá fueron estudiados desde diciembre 1993 a junio 1995 doce (12) niños desnutridos sin infección clínica aparente, en edades comprendidas entre 5 y 14 meses y hospitalizados para terapia nutricional convencional en el servicio de recuperación nutricional (SERN) del referido hospital (Grupo A).

El diagnóstico del estado nutricional fue basado en la relación peso/talla y talla/edad tomando como referencia los datos de Fundacredesa (26). Tales pacientes fueron estudiados al momento del ingreso (1a. determinación) y a las 4 y 8

semanas (2a. y 3a. determinación) después de haber sido sometidos a terapia nutricional. A cada uno de ellos se les llenó una ficha para tomar los datos de edad, sexo, peso, talla y resultados de laboratorio. Como grupo control se tomaron 10 niños aparentemente sanos de igual edad y sexo (Grupo B).

Muestras

Tanto a los niños desnutridos como a los controles se les tomó una muestra de sangre al momento del ingreso y al grupo A se les tomó a las 4 y 8 semanas después de haber estado bajo terapia nutricional. Una vez obtenida la muestra, el suero fue congelado a - 20°C hasta el momento de ser procesado. Las pruebas de laboratorio realizadas fueron las siguientes: cuantificación de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM), determinación de complemento C3 y C4, investigación de auto-anticuerpos (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antitiroideos).

Otra muestra de sangre tomada con anticoagulante EDTA fue enviada inmediatamente después de ser obtenida, al laboratorio del Banco de Sangre de Maracaibo para la determinación de poblaciones linfocitarias CD3, CD4 y CD8. Se obtuvo igualmente una muestra de saliva para cuantificación de IgA secretora. Se aplicaron pruebas cutáneas por multipuntura (Multitest) para medir hipersensibilidad tardía.

Métodos

La cuantificación de las inmunoglobulinas, el complemento C3 y

C4 y la IgA secretora se hizo por el método de inmunodifusión radial según Mancini y Carbonara (34), empleando placas comerciales de los Laboratorios Kallestad.

Los anticuerpos antinucleares se determinaron mediante pruebas de inmunofluorescencia indirecta (7), (Laboratorios Kallestad); los anticuerpos antitiroideos mediante pruebas de hemaglutinación (4) (Laboratorios Wellcome) y el factor reumatoide por pruebas de aglutinación con partículas de latex (3) (Laboratorio Ortho Diagnostic).

La determinación de las poblaciones linfocitarias se realizó empleando anticuerpos monoclonales comerciales OKT3, OKT4, OKT8 (Laboratorios Ortho Diagnostic) para la determinación de linfocitos CD3, CD4 y CD8 respectivamente y el método empleado fue el de inmunofluorescencia indirecta (27) usando un microscopio de luz incidente. La prueba para hipersensibilidad tardía cutánea se realizó con equipos comerciales (Multitest) los cuales contienen siete antígenos (difteria, estreptococo, tuberculina, cándida, trichophyton y proteus) aplicados en el antebrazo, y haciendo las lecturas 48 horas después y reportando la positividad en mm (32).

Los resultados fueron agrupados y estadísticamente evaluados para determinar promedios, desviación estandar y la prueba de t de Student para buscar significancia y cuyo valor se consideró $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características de la población estudiada (edad, sexo, peso, grado de desnutrición) así como los valores de las inmunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM aparecen en la Tabla I. Todos los desnutridos fueron menores de 2 años (rango de 5 a 24 meses y edad promedio 12 meses). Hubo desnutrición grave en 11 casos (5 kwashiorkor, 5 marasmos, 1 marasmo/kwashiorkor), y un caso presentó desnutrición moderada.

Puede observarse que los casos No. 1 y 9 mostraron para el momento del ingreso valores muy bajos de las tres inmunoglobulinas, especialmente de la IgG, y que estos valores no se modificaron después de la terapia nutricional.

Los valores promedio de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM del grupo de desnutridos (grupo A) comparados con los del grupo control (grupo B) aparecen en la Fig. 1. A pesar de que los valores promedio del grupo A fueron superiores a los del grupo control, esto no fue estadísticamente significativo. La evolución de estas inmunoglobulinas durante la recuperación nutricional aparece en la Fig. 2 y puede observarse que no se encontraron variaciones a lo largo de la misma. En contraposición a estos resultados, la IgA secretora mostró una disminución estadísticamente significativa en relación con el grupo de eutrófi-

TABLA I**CARACTERISTICAS CLINICAS Y VALORES DE INMUNOGLOBULINAS SERICAS EN DESNUTRIDOS ANTES DE RECUPERACIÓN NUTRICIONAL**

Caso N°	Edad	Grado de desnutrición	(mg %)		
			IgG	IgA	IgM
1	24 M	M (3.840)	360	60	27
2	7 M	K (5.600)	1085	147	120
3	6 M	M (3.900)	884	107	218
4	14 M	M (6.420)	1710	90	130
5	18 M	K (6.400)	1545	135	255
6	19 M	M (7.300)	1305	80	120
7	8 M	M/K (5.600)	1065	150	370
8	11 M	DM (6.100)	1320	75	420
9	5 M	K (5.100)	296	25	100
10	8 M	K (5.200)	705	65	110
11	17 M	M (5.300)	1410	135	280
12	7 M	K (5.000)	1410	190	200

M= Marasmo K= Kwashiorkor DM= Desnutrición moderada

cos ($p < 0,02$) y esta disminución se mantuvo a pesar de la terapia nutricional.

Los resultados de la determinación del complemento C3 y C4 así como los de las poblaciones linfocitarias CD3, CD4 y CD8 tanto para el grupo de desnutridos como para el grupo control aparecen en la Fig.3. Puede observarse que para el grupo de desnutridos (grupo A) los valores para C3 fueron significativamente menores ($p < 0,005$) que para el grupo control, no así para el C4 cuyos valores fueron similares en ambos grupos.

En cuanto a las poblaciones linfocitarias hubo una disminución es-

tadísticamente significativa ($p < 0,005$) para las poblaciones CD3 y CD4 del grupo de desnutridos en comparación con el grupo control, con una relación CD4/CD8 de 1.1 para el grupo A y de 1.6 para el grupo B; estos valores aumentaron significativamente durante la recuperación nutricional a partir de la cuarta semana del estudio tanto para CD3 como para CD4, con una variación estadística importante especialmente para CD4 y con un aumento de la relación CD4/CD8 de 1.4 (Fig. 4).

Los resultados de las pruebas cutáneas tardías empleando Multitest mostraron positividad en un

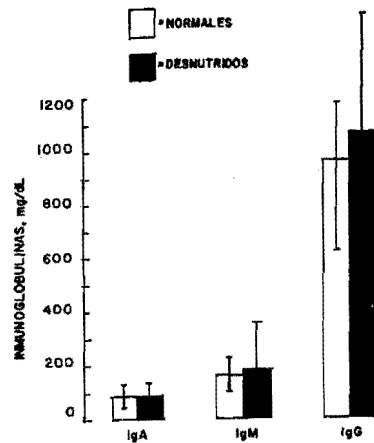


Fig. 1. Comparación entre los valores de inmunoglobulinas de los niños desnutridos y los normales eutróficos. Los valores de los desnutridos (n = 12) fueron tomados antes de empezar el proceso de recuperación nutricional. Controles n= 10. Los valores están expresados como Promedio \pm Desviación Estandar.

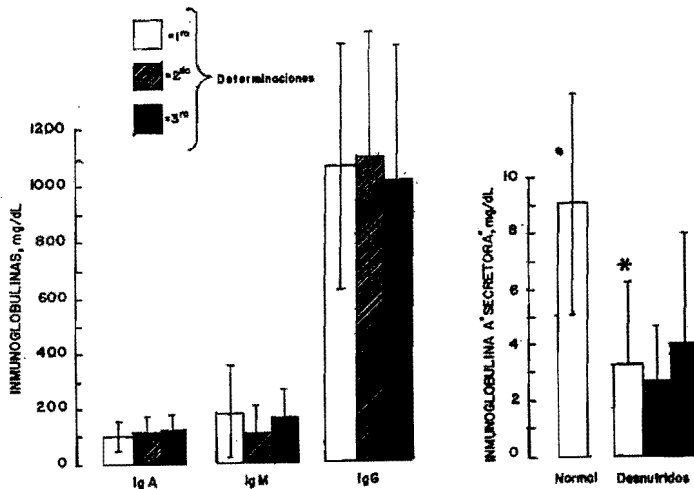


Fig. 2. Evolución de las inmunoglobulinas séricas durante las fases de recuperación nutricional.

La 1a., 2a. y 3a. determinaciones se realizaron en los diferentes momentos de la recuperación nutricional (véase Material y Método). Los valores de la IgA "secretora" se compararon con los normales eutróficos que sirvieron de control. Cada barra expresó el valor promedio, y la línea vertical es la desviación estándar. * $p < 0.02$ entre los pacientes (n=12) en relación a los controles (n=10)

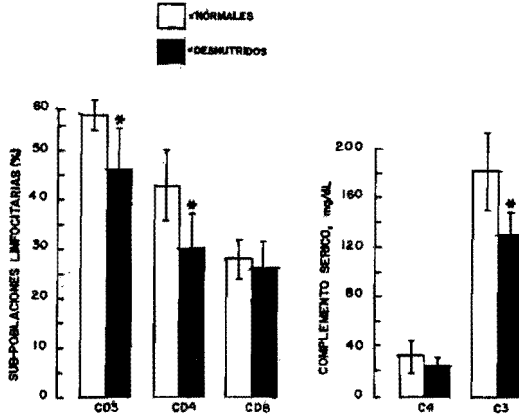


Fig. 3.: Comparación entre los valores de sub-poblaciones linfocitarias y complemento sérico de los niños desnutridos con los eutróficos.

Los valores de los desnutridos fueron tomados antes de empezar el proceso de recuperación nutricional. (n = 12 pacientes). Los valores están representados como Promedio y las líneas verticales son la desviación estándar. * p < 0,005 en relación a los controles (n=10). La relación CD4/CD8 fué de 1,1 para el grupo A y de 1,6 para el grupo B.

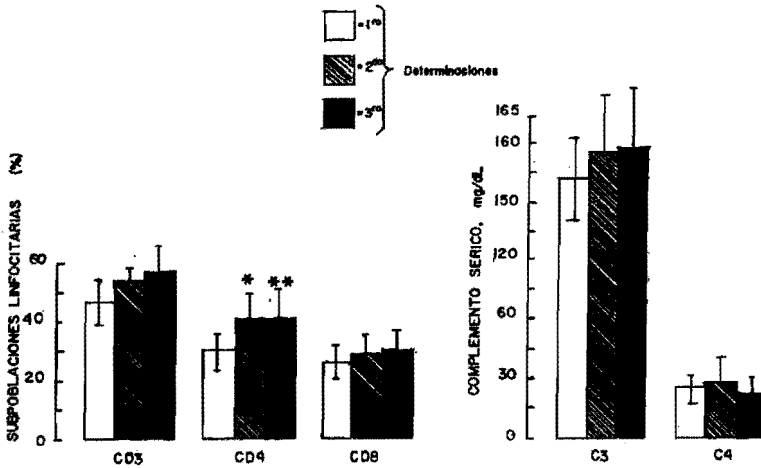


Fig. 4. Evolución de las subpoblaciones linfocitarias y complemento sérico durante las fases de recuperación nutricional.

Las 1a, 2a y 3a determinaciones siguieron el mismo patrón de la Fig. 2 (n= 12 pacientes). Los valores están expresados como Promedio ± Desviación Estándar * p < 0,005; ** p < 0,01 en relación a los controles (n=10).

solo caso al inicio del estudio y otro caso más para un total de 2 casos al final del estudio, con un 16,6% de positividad a diferencia del 83,3% (10/12) del grupo control.

La determinación de anticuerpos (antinucleares, antitiroideos, y factor reumatoide) fue negativa en todos los pacientes estudiados.

DISCUSION

La importancia crítica de la dieta en el mantenimiento de una salud óptima ha sido reconocida desde más de 50 años (50). Vista desde un contexto amplio, la relación entre alimentación y salud va unida a una serie de factores ambientales, ecológicos, políticos, y socio culturales los cuales deben permanecer en un perfecto equilibrio ya que su ruptura va asociada a un estado de desnutrición.

La desnutrición proteico-calórica o malnutrición es el denominador común de un gran número de muertes que ocurren en niños por debajo de los cinco años en diversos países del mundo en desarrollo y entre ellos Venezuela (21, 43). El diagnóstico del estado nutricional en nuestro país para el período 1988-1992 en niños menores de 15 años mostró un porcentaje global de desnutrición del 12,8% al 17,1%, correspondiendo los mayores porcentajes para los estados Barinas (24,2%), Zulia (22%), Apure (21,4%) y Portuguesa (19,4%). En este mismo período la tendencia de la situación nutricional (desnutrición) en niños por debajo de los 2 años osciló desde el

6,9% en Nueva Esparta hasta 35,7% en Delta Amacuro, con un promedio nacional del 13,5%, correspondiendo al Zulia un 27,8% (5). Esta incidencia elevada de desnutrición en niños por debajo de los 2 años también fue observada en el presente trabajo.

Los estudios epidemiológicos han establecido que la desnutrición se encuentra como causa asociada, en el 60,9% de los niños, con una enfermedad infecciosa, en comparación con el 32% de los niños con otra enfermedad (39,40); esta observación se mantiene vigente de acuerdo a estudios recientemente reportados (39, 49).

Uno de los efectos adversos más importantes de la desnutrición es sobre la inmunocompetencia o la función inmunitaria. Aunque no existe un acuerdo unánime sobre los valores de las tres principales inmunoglobulinas del suero (IgG, IgA, IgM), sin embargo, en el desnutrido la mayoría de los investigadores ha reportado valores elevados para las mismas (9, 30, 33, 37). En los niños con Kwashiorkor (2, 22, 31) no se reportan variaciones en las cifras de inmunoglobulinas en contraste con los estudios hechos en niños marasmáticos donde estas se encuentran elevadas (36); estas variaciones en los dos grupos de desnutridos graves, pudieran relacionarse con el hecho de que los valores más elevados se han reportado en los desnutridos infectados (9, 30), hallazgo éste que no se menciona en ninguno de los dos trabajos anteriormente comentados.

En el presente trabajo los valores de inmunoglobulinas en niños sometidos a terapia nutricional, se encontraron moderadamente elevados, pero sin significación estadística en relación con el grupo control (Fig. 1). Estos hallazgos pudieran explicarse debido a que en nuestro estudio no hubo población uniforme de desnutridos (marasmáticos o con Kwashiorkor) sino una mezcla de ellos y debido también a que dos de los pacientes estudiados (Tabla I) mostraron valores muy bajos de estas inmunoglobulinas.

La evolución de las inmunoglobulinas a lo largo del estudio mostró que las mismas permanecieron sin cambios considerables o significativos, y esto fue especialmente importante en los dos pacientes que mostraron los valores más bajos, ya que a las 8 semanas del estudio permanecieron con valores similares. Este hecho coincide con los estudios de Aref y col (2) quienes encontraron que los valores de inmunoglobulinas en sus pacientes regresaron a lo normal solo después de seis a doce meses de tratamiento nutricional. El mantenimiento de una hipogammaglobulinemia en los dos casos del presente trabajo, podría también tener como explicación plausible, que se trate de niños que hayan nacido con retardo del crecimiento intrauterino, ya que se ha demostrado que en estos pacientes los valores de IgG al momento del nacimiento son muy bajos y que el déficit de Inmunoglobulinas se mantiene durante varios meses (10).

Con respecto a la IgA secretora, se encontró en este estudio que el promedio de la misma fue significativamente inferior en relación con el grupo control y que estos valores permanecieron bajos hasta la octava semana del estudio, tales resultados están de acuerdo a los reportados por Sirisinha y col (47), quienes encontraron que la síntesis de IgA secretora tarda en recuperarse por lo menos diez semanas. Este hecho es de interés fundamental ya que debido a ello, cuando en el desnutrido se quiere administrar una vacuna, se obtiene en estos pacientes una pobre respuesta de la IgA secretora después de la administración de la misma (48).

En relación con el comportamiento sérico, como alguno de sus componentes y especialmente el C3 se producen en el hígado y este órgano se encuentra afectado en el desnutrido, la síntesis de este componente está disminuida lo cual ha sido demostrado por varios investigadores (14, 18, 41, 42, 46) y lo que coincide también con los resultados de este trabajo, donde los valores de C3 estuvieron por debajo del grupo control, con significancia estadística, alcanzando valores similares al grupo control al mes de tratamiento con terapia nutricional, resultados estos similares a los reportados por Sirisinha, Edelman y Suskind (46) al demostrar que el aporte adecuado de calorías y proteínas en el desnutrido lleva a la normalización del C3 al día 29 de la terapia nutricional. No se encontraron en nuestro estudio, variaciones del C4 con respecto

al grupo control, lo cual coincide también con los hallazgos de Sirisinha y col (46).

La reacción a la tuberculina es el prototipo de la reacción de hipersensibilidad tardía en el humano, el antígeno involucrado es el bacilo tuberculoso en el caso de una infección primaria o el bacilo atenuado en el caso de la vacuna BCG; aparte de la tuberculina otros antígenos como *Cándida*, *Proteus*, *Trichophyton*, toxina diftérica y tetánica pueden ser usados para investigar sensibilización. Empleando una prueba comercial que contiene estos antígenos (Multitest CMI), se pudo demostrar la ausencia de respuesta para los mismos en 11 de los 12 desnutridos evaluados; solo otro paciente más, a lo largo del estudio, mostró positividad en las pruebas (16,6%), el resto permaneció sin cambios. Estos resultados están de acuerdo con el estudio realizado por Chandra (16), quien observó que la prueba tuberculínica se hizo positiva después de 12 semanas de inoculación con BCG; debe mencionarse sin embargo, que en nuestro estudio seis de nuestros pacientes no habían recibido BCG o vacuna triple por lo que consideramos que en este sentido nuestros resultados solo son parcialmente concluyentes. Muchos factores pueden contribuir a esta anergia o disminución de la hipersensibilidad tardía y tal vez los linfocitos T jueguen el papel más importante.

Como se ha comentado, los diferentes reportes indican que en la desnutrición proteico-calórica hay

una disminución de los linfocitos T periféricos (CD3), con una reducción predominante de los linfocitos ayudadores/inductores (CD4) y con poca alteración de los linfocitos supresores citotóxicos (CD8) (23, 24). En nuestra población de desnutridos encontramos para CD3 y especialmente para CD4 valores por debajo del grupo control con diferencia estadísticamente significativa; hubo poca variación para CD8 y una relación CD4/CD8 por debajo del valor normal (1.1) (24). Estos parámetros se modificaron significativamente al mes de la terapia nutricional, hallazgos estos que concuerdan con los reportados por Chandra en su población de niños desnutridos (16).

La investigación de autoanticuerpos demostró que el desnutrido a pesar de que es capaz de producir anticuerpos en forma policlonal, no llega a desarrollar anticuerpos contra sus propios constituyentes. Esta afirmación se hizo debido a que los anticuerpos antinucleares, antitiroideos y factor reumatoide fueron negativos en todos los pacientes. No pudimos comparar estos resultados al no encontrar en la literatura revisada ningún trabajo al respecto.

Los hallazgos de este trabajo muestran un aumento relativo de los valores de inmunoglobulinas con una disminución de la respuesta mediada por células y una disminución de los linfocitos CD3 y CD4, hallazgos estos que concuerdan con los de otros investigadores (8, 13, 19, 20, 44, 47) y que pudieran ser el resultado de una disfunción de las subpoblaciones de linfocitos T ya

que recientemente se ha reportado en los niños mal nutridos un incremento de los linfocitos T gamma, tanto en el número como en porcentaje, los cuales funcionan deficientemente al dar una pobre respuesta a la fitohemaglutinina (35). Aparte de este aspecto debe considerarse también que los micronutrientes, especialmente el zinc el cual se encuentra deficiente en el desnutrido, son factores esenciales para el desarrollo de la función de los linfocitos T (17, 28, 53) y su déficit pueda contribuir igualmente en la disfunción linfocitaria.

Un efecto adicional en la depresión de la inmunidad celular está dado por la alteración tímica, con disminución de las hormonas tímicas, lo cual se ha demostrado al encontrar el efecto positivo de la hormona timulina sobre la función linfocitaria (38).

A pesar de que los resultados individuales de la función inmunitaria en un desnutrido son difíciles de interpretar debido a que usualmente están envueltos múltiples factores dietéticos y de otra naturaleza, sin embargo el conocimiento global que han aportado los numerosos estudios realizados en relación a sus mecanismos de defensa puede llevar aparte de la terapia nutricional convencional a la búsqueda de otras formas de terapia que permitan aumentar en el desnutrido de manera rápida sus mecanismos de defensa; tal vez de estos, el complemento sea el más fácil de recuperar. Experimentalmente se ha demostrado que ratas desnutridas pueden aumentar

la síntesis de complemento y especialmente del C3 mediante la administración de Lentinan o Zn clorofilin, los cuales se sabe que activan el C3 *in vitro* (42).

De acuerdo a los resultados de este trabajo se concluye que no hay duda de que la competencia inmune en el desnutrido se encuentra alterada, la cual se ve especialmente reflejada por la disminución significativa de los valores de IgA secretora, del complemento C3, y de las poblaciones linfocitarias CD3 y CD4, tales alteraciones son reversibles ya que después de la terapia nutricional los valores regresaron a lo normal en un tiempo de variación para cada uno de ellos.

Sin embargo este tiempo "crítico" de normalización puede ser crucial para un desnutrido aún en recuperación nutricional, quien puede llegar a desarrollar un proceso infeccioso durante la recuperación, proceso que puede llegar a ser tan grave que termine con la vida del paciente. De allí que surge la posibilidad de sumar a la terapia nutricional convencional, otras alternativas terapéuticas dentro de las cuales tal vez el empleo de hormonas tímicas como la timosina I y la timoestimulina, sean los inmunomoduladores más adecuados ya que ellas permiten restaurar rápidamente las funciones inmunitarias mediadas por linfocitos T aumentando el número de células CD4. Igualmente en aquellos pacientes con hipogammaglobulinemia el empleo de gammaglobulina intravenosa o de plasma

podieran ser medidas terapéuticas adicionales.

Por otra parte se concluye también que el comportamiento de las inmunoglobulinas séricas tiene un carácter individual en el desnutrido, ya que algunos de ellos contrariamente a lo esperado, llegan a mostrar valores muy bajos de inmunoglobulinas especialmente la IgG, lo cual sugiere la posibilidad en estos pacientes de un retardo del crecimiento intrauterino por, lo cual se recomienda que frente a esta situación se investigue tal antecedente, o que esto se haga de manera rutinaria en todo lactante desnutrido.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fué financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de La Universidad del Zulia.

Nuestro agradecimiento al Dr. José Colina-Chourio por su valiosa ayuda estadística y a la Sra. Diana Diaz por la transcripción del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ABASSY M., BARD EL-DINK H., HASSAN G., AREF S., HAMMAD F., EL ARABY., BADR EL-DIN A.: Studies of cell mediated immunity and allergy in protein energetic malnutrition. I-Cell Mediated delayed Hypersensitivity. *J Trop Med Hyg* 77:13-17, 1974.
- 2- AREF G., BADR EL DUN M., HASSAN A., ARABY I.: Immunoglobulins in kwashiorkor. *J Trop Med Hyg* 73(8):186-191, 1970.
- 3- BENETT C.: Test for detecting the Rheumatoid factor. In *Clinical Serology*. Charles. C Thomas E. pp 155-170, 1975.
- 4- BIGAZZI P., BUREX C., ROSE N.: Antibodies to tissue specific Endocrine, Gastrointestinal and Neurological Agents. In *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. American Society for Microbiology E. Washington. DC p.p 762-770. 1986.
- 5- Boletín Informativo. Sistema de vigilancia Alimentaria y Nutricional de Venezuela (SIUAN) año 1992.
- 6- Cedrato Inmunidad. Desnutrición Infantil, López Libreros E. BA pp. 129-133, 1978.
- 7- CLEYMAET J.E., NAKAMURAR.: Indirect Immunofluorescent Antinuclear Antibody Test. Comparison of Sensitivity and Specificity of different Substrates. *Am J Clin Pathol* 58:388-392, 1972.
- 8- COWARD W., LUNN P.: The biochemistry and physiology of Kwashiorkor and marasmus *Br. Med Bull* 37(1):19-24, 1981.
- 9- CHANDRA R.: Immunocompetence in Undernutrition. *J Ped* 81(6):1194-1200, 1972.
- 10- CHANDRA R.K.: Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. *Am J Dis Child* 129:450-453, 1975.
- 11- CHANDRA R.K.: Interactions of Nutrition, Infection and Immune Response. Immunocompetence In Nutritional Deficiency. Methodological consideration and Intervention

- Strategies. *Act Paed Scand* 179(68):137-144, 1979.
- 12- CHANDRA R.K.: T and B Lymphocyte Subpopulations and Leucocyte Terminal Deoxy Nucleotidil Transferase in energy protein undernutrition. *Act Paed Scand* 68:841, 1979.
 - 13- CHANDRA R.: Immunodeficiency in undernutrition and overnutrition. *Nutr Rev* 39:225-228, 1981.
 - 14- CHANDRA R.: Immunocompetence and functional index of nutritional status. *Brit Med Bull* 37(1):89-94, 1981.
 - 15- CHANDRA R., GUPTA S., SINGH H.: Inducer and Supressor T cell Subsets in protein energy malnutrition. Analysis by monoclonal antibodies. *Nutr Rev* 2:21-26, 1982.
 - 16- CHANDRA R.K.: Nutrition, and host defense. In *Nutrition in Pediatrics*, Little Brown and Company E. pp 309-319, 1985.
 - 17- CHANDRA R.: Micronutrients and immune function, an overview. *Ann. N.Y. Acad Sci* 587:9-16, 1990.
 - 18- CHANDRA R.J.: Mac Collum Awar Lecture, Nutrition and Immunity: Lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 53:1087-1101, 1991.
 - 19- CHANDRA R.K.: Immunocompetence is a sensitive and functional barometer of nutritional Status. *Act Paed Scand Suppl* 374:129-132, 1991.
 - 20- CHANDRA R.: Nutrition and Immunoregulation. Significance for Host Resistance to Tumors and infectious disease in humans and rodents. *J Nutr* 422:754-757, 1992.
 - 21- DONNELL A., BRITOS S.: Latin America actions for the prevention and treatment of malnutrition. *Act Paed Scand (Suppl)* 347:168-174, 1991.
 - 22- EL-GHOLMY A., HELMY O., HASHISH S., ALY R., EL GAMAL Y.: A Study of Immunoglobulins in Khashiorkor. *J Trop Med Hyg* 73(8):192-195, 1970.
 - 23- FAKHIR S., AHMAD P., FARIDI M.A., RATTAN A.: Cell mediated immune response in malnourished host. *J Trop Pediatr* 35(4):175-178, 1989.
 - 24- FLEISHER T., LUCKASEN J., SABAD A., GEHRTZ R., KERSEY J.: T and B lymphocyte subpopulations in children. *Pediatrics* 55(2):162-165, 1975.
 - 25- Fundación Cavendes. *Nutrición Basal del Desarrollo*. Fasciculo No. 7, 1994.
 - 26- Fundacredesa. *Manual de CreCIMIENTO y Desarrollo*. 1991.
 - 27- GIORGI J.: Lymphocyte subset measurements significance in clinical medicine. In *Manual of Clinical Laboratory Immunology* American Society for Microbiology. E. Washington DC. pp. 236-246, 1986.
 - 28- GOLDEN M., GOLDEN B.: Trace elements: potential importance in human nutrition with particular reference to zinc and vanadium. *Brit Med Bull* 37(1):31-36, 1981.
 - 29- JACOBS L., LUNDY M.: A Haemagglutination test for Toxoplasmosis. *J Parasitol* 43:308-314, 1975.
 - 30- KATZ M., STIEHM R.: Host Defense In Malnutrition. *Pediatrics* 59(4):490-495, 1977.

- 31- KEET M., THOM H.: Serum Immunoglobulins in Kwashiorkor. *Arch Dis Child* 44:600-605, 1969.
- 32- KNIFER W., LESOURD B., McBRYDE J., CORRIEL R.: Cell-Mediated Immunity assessed by multitest CMI Skin testing in infants and preschool children. *A J D C* 139:840-845, 1985.
- 33- LAW D., DUDRICK S., ABDON N.: Immunocompetence of patients with protein-calorie malnutrition. The effects of nutritional repletion. *Ann Inter Med* 79:545-550, 1973.
- 34- MANCINI G., CARBONARA A., HERECMANS J.: Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235-238, 1965.
- 35- MARTINEZ CAIRO-CUETO S., GOMEZ-CORVERA R., DAVILA-VELASQUEZ J.: Cuantificación del número y la función de las células mononucleares. RFC gamma de los niños con desnutrición proteico-calórica. *Alergia Mex* 39(5):101-105, 1992.
- 36- NAJJAR S., STEPHAN M., ASFOUR R.: Serum Levels of immunoglobulins in marasmic infants. *Arch Dis Child* 44:120-123, 1969.
- 37- NOHR C., TCHERVENKOV J., MEAKINS J., CHRISTOU N.: Malnutrition and humoral immunity long-term protein deprivation. *J Surg Res* 40:432-437, 1986.
- 38- PARENT G., CHEVALIER P., ZALLES L., SEVILLA R., BUSTN M., DHENIN J., JAMBON B.: *In vitro* Lymphocyte differentiating effects of Thymulin on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children. *Nutr Diet* 67:114-139, 1992.
- 39- PELLETIER D.: The Potentiating effects of malnutrition on child mortality. Epidemiologic evidence and policy implications. *Nut Rev* 52(12):409-415, 1994.
- 40- PUFFER R., SERRANO C.: Nutritional deficiency and mortality in childhood. *Bol Ofic Sanit Pan* 75:1-30, 1973.
- 41- PURI S., CHANDRA R.K.: Nutritional regulation of host resistance and predictive value of immunologic test in assessment of outcome. *Pediatr Clin North Am* 32:499-516, 1985.
- 42- SAKAMOTO M., NISHIOKA K.: Complement System in nutritional deficiency. *World Re Nutr Diet* 67:114-139, 1992.
- 43- SCRIMSHAW N.S., TAYLOR C.E., GORDON J.E.: Interactions of nutrition and infections. Geneva World Health Organization 1968.
- 44- SCHLESSINGER L., STEKELA.: Impaired cellular immunity. In marasmic infants. *Am J Clin Nutr* 27:615-620, 1974.
- 45- SCHLESSINGER I., AREVALO M., ARREDONDO S., DIAZ M., LONNERDAL B., STEKELA: Effect of zinc-fortified formula on Immunocompetence and growth of malnourished infants. *Am J Clin Nutr* 56:941-948, 1992.
- 46- SIRISINHA S., EDELMAN R., SUSKIND R., CHARUPATANA C., OLSON R.E.: Complement and C3-proactivator levels in children with protein calorie malnutrition and effect

- of dietary treatment. *Lancet* 1:1016-1020, 1973.
- 47- SIRISINHA S., SUSKIND R., EDELMAN R.: ASVAPAKA CH., OLSON R.: Secretory and serum IgA in children with protein calorie malnutrition. *Pediatrics* 55(2):165-170, 1975.
- 48- WATSON R., REYES M., McMURRAY D.: Influence of malnutrition on the concentration of IgA, lysozyme, amylase and aminopeptidase in children's tears. *Proc Soci Exp Biol and Med* 157:215-219, 1978.
- 49- WHO The World Health Report. 6-15, 1995.
- 50- WILLIAMS C.: A Nutritional Disease of Childhood Associated with A Maize Diet. *Arch Dis Child*. VIII; 423-433, 1933.
- 51- WORK F.H., INFEKWUNGWC A., JELIFFE D.: Tropical problem In Nutrition. *Ann Inter Med* 79:701-711, 1973.
- 52- YUNIS E., STUTMAN O., GOOD R.: Thymus, immunity and autoimmunity. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 183:205-216, 1971.
- 53- ZENG B., CHIAN Y., HENG S., WU K., HOU M., GONG-G.: Change of T lymphocyte subset in peripheral blood of children with malnutrition and zinc deficiency. *Hva-Hsi I, Kota Hsuehpao*. 22(3):337-339, 1991.