

PUBLICACIONES
CIENTIFICAS DEL

INSTITUTO DE NUTRICION DE
CENTRO AMERICA Y PANAMA

MONOGRAFIA N° 3

DESNUTRICION SEVERA EN LA INFANCIA

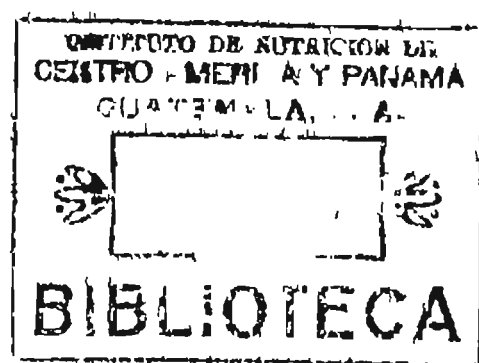
MOISES BEHAR

GUILLERMO ARROYAVE

CARLOS TEJADA

FERNANDO VITERI

NEVIN S. SCRIMSHAW



GUATEMALA, ENERO DE 1957.

REIMPRESO DE LA
REVISTA DEL COLEGIO MEDICO DE GUATEMALA

Vol. VII

DICIEMBRE, 1956

Num. 4

PROLOGO

El trabajo de los Doctores J. F. Brock y M. Autret titulado «El Kwashiorkor en Africa», y que fuera dado a publicidad en el año de 1952, llamó dramáticamente la atención del mundo hacia la importancia de esta forma severa de malnutrición proteica observada por ellos en el Continente Africano. De inmediato se hizo aparente que este síndrome era similar al descrito previamente por varios autores latinoamericanos bajo nombres tales como «culebrilla», «síndrome pelagroide beribérico», «caquexia hídrica infantil», «edema avitaminósico de la infancia», «desnutrición grado III», «síndrome policarencial de la infancia» o «síndrome policarencial infantil». Sin embargo, no fué sino hasta que se hizo pública la monografía de M. Autret y M. Béhar titulada «Síndrome Policarencial Infantil (Kwashiorkor) y su Prevención en la América Central», que fué generalmente reconocido que los síndromes observados en el Africa, en la América Latina y en algunas otras partes del mundo, constituían esencialmente la misma entidad nosológica.

Como consecuencia de esta investigación en la que participara el Doctor Béhar, entonces investigador asociado del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, esta Institución inició estudios intensos de las características, el tratamiento y la prevención del síndrome, para el cual se adoptó en forma oficial, en la Tercera Conferencia sobre los Problemas de Nutrición en la América Latina, celebrada en Caracas, Venezuela, en 1953, el nombre de Síndrome Pluricarencial de la Infancia.

Con motivo del III Congreso Centroamericano de Pediatría y VII Congreso Nacional de Medicina llevados a cabo en la ciudad de Guatemala del 28 de noviembre al 3 de diciembre de 1956, se estimó conveniente reunir en un solo Symposium, todos los datos y resultados disponibles a la fecha acerca de este problema, obtenidos como consecuencia de los trabajos realizados por el INCAP y por otros centros de investigación y estudio. Cabe mencionarse que, en su preparación, se trató de hacer referencia al mayor número posible de tales estudios. Sin embargo, se desea dejar constancia y se lamenta la posibilidad de inevitables omisiones.

Es con sumo placer que los autores presentan este Symposium en forma de monografía, en la esperanza que habrá de llenar el propósito para el cual fuera elaborado, es decir, diseminar aún más ampliamente los conceptos de la naturaleza de este síndrome, de su tratamiento y de su prevención.

DESNUTRICION SEVERA EN LA INFANCIA

CONTENIDO

	Pág.
I. Aspectos Clínicos	221
II. Aspectos Bioquímicos	228
III. Aspectos Patológicos	235
IV. Tratamiento	258
V. Epidemiología y Prevención	267

por

los siguientes miembros del

Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá

Doctor Moisés Béhar, Subdirector, Doctor Guillermo Arroyave, Jefe de la División de Bioquímica Clínica, Doctor Carlos Tejada Valenzuela, Jefe de la División de Patología Clínica y Anatomía Patológica, Doctor Fernando Viteri, Médico Asistente y Doctor Nevin S. Scrimshaw, Director.

Publicaciones Científicas del INCAP

Monografía N° 3

Guatemala, C. A.

Enero de 1957

Desnutrición Severa en la Infancia *

DOCTORES MOISES BEHAR, GUILLERMO ARROYAVE, CARLOS TEJADA, FERNANDO VITERI Y.
NEVIN S. SCRIMSHAW

INSTITUTO DE NUTRICION DE CENTRO AMERICA Y PANAMA (INCAP)
GUATEMALA, C. A.

I. Aspectos Clínicos **

Gracias a los estudios clásicos de Marfán (1), Czerny y Keller (2) y Filkestein (3), entre otros, desde hace varias décadas son bien conocidas las formas de malnutrición del lactante. Sin embargo, la malnutrición severa del niño después de este período de vida no llamó especialmente la atención de dichos investigadores, posiblemente porque ello no constituía un problema que se observara con frecuencia en los países europeos, campo de sus investigaciones. No obstante, recientemente ha podido comprobarse que en las regiones poco desarrolladas del mundo los mayores problemas nutricionales se presentan precisamente en el lactante mayor o en el niño de edad pre-escolar, entre el primero y quinto año de vida (4-8), edades en que los efectos de la mala nutrición difieren en algunos aspectos de las descripciones clásicas de malnutrición del lactante.

Posteriormente a la descripción del síndrome conocido en Africa como Kwashiorkor (9), numerosas publicaciones se han referido a síndromes similares, algunos de los cuales habían sido ya previamente descritos con otros nombres o cuya naturaleza no

había sido reconocida. Sin embargo, las descripciones no siempre concuerdan en las características clínicas y todavía parece existir cierta confusión en lo que respecta a la delimitación de tales síndromes y en general a la diferenciación de las distintas formas de malnutrición severa, sobre todo porque, en muchas regiones, lo habitual es que existan combinadas en grado variable (10-11).

En la América Central, el Síndrome de Pluricarenia Infantil o S. P. I. es conocido desde hace algún tiempo (12-16), habiéndose también reconocido su naturaleza carencial y la importancia de la deficiencia de proteínas, pero no ha sido sino hasta recientemente que se ha aceptado que esta deficiencia es el factor etiopatogénico fundamental (5, 17, 18). Sin embargo, debido a que la deficiencia proteica no es la única que habitualmente se encuentra en el síndrome, se conserva el nombre de «pluricarenial» aun cuando se reconoce que este término tal vez sea demasiado amplio e inespecífico. Otra deficiencia importante en la gran mayoría de los casos observados por nosotros es la de calorías, y es en esto en lo que el síndrome difiere de algunas formas más puras de malnutrición proteica descritas en algunas regiones de Africa (7) y en Jamaica (11) y que podríamos denominar el «Kwashiorkor clásico».

El mayor o menor grado de deficiencia calórica existente determina la variabilidad en las manifestaciones clínicas, existiendo, en realidad, toda una gama de imperceptible transición desde la severa deficiencia calórica sin marcado desequilibrio de la relación calorías/proteínas y que produce una forma

* Symposium presentado como parte del programa desarrollado durante el III Congreso Centroamericano de Pediatría y VII Congreso Nacional de Medicina, celebrado en la Ciudad de Guatemala, del 24 de noviembre al 2 de diciembre de 1956.

** Sección dictada por el Dr. Moisés Béhar, Subdirector del INCAP y encargado de los estudios de investigación que dicha Institución lleva a cabo sobre la desnutrición infantil. Publicación Científica INCAP E-136.

de desnutrición de tipo marásmico, hasta la deficiencia de proteínas con adecuada y algunas veces hasta excesiva ingesta de calorías que es responsable de las formas descritas como Kwashiorkor clásico o «sugar baby» (11).

Algunos autores no consideran importante la diferenciación de estos dos extremos o de sus formas intermedias (19) y la mayoría no están de acuerdo en su delimitación (10, 20). Por esta razón, los cuadros de malnutrición severa de la infancia, descritos en diferentes países con nombres diversos o similares no siempre coinciden en todas las características clínicas. Además, contribuye a crear esta confusión la variabilidad en las distintas regiones de algunas deficiencias vitamínicas o minerales asociadas a los factores etiológicos fundamentales. Es por esto que muchos autores, siguiendo recomendaciones en tal sentido, cuando se refieren a un grupo de niños con malnutrición severa, publican la frecuencia de síntomas y signos que estos niños presentaban para permitir a los lectores interesados la mejor comprensión de las formas de malnutrición a que se refieren.

Los conceptos que a continuación presentamos y que son los que prevalecen en la mayoría de los investigadores que actualmente se dedican al estudio de estos problemas, tratan de aclarar esta situación indicando las bases que, en el estado actual de nuestros conocimientos, nos pueden permitir una clasificación racional de las diversas formas o estados evolutivos de malnutrición infantil.

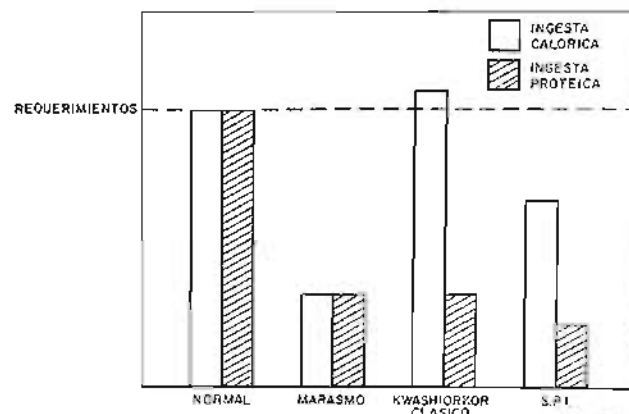
Como ya dijéramos, consideramos que una severa deficiencia calórica, tal como ocurre en niños que reciben una alimentación equilibrada, cualitativamente adecuada, pero muy insuficiente en cantidad, produce el marasmo, cuyas características clínicas fundamentales son las siguientes: retardo o detención del crecimiento estatural, marcada deficiencia ponderal debida a pérdida primero de las reservas de grasa, luego a la hipotrofia muscular y finalmente a la hipotrofia general; la piel es seca y arrugada. Generalmente existe deshidratación y pueden existir asociados signos de otras deficiencias específicas. La recuperación de estos niños es lenta aun cuando se les instituya un tratamiento adecuado.

La severa deficiencia de proteínas, tal como se observa en los niños que después del destete reciben una alimentación abundante pero casi exclusivamente compuesta de almidones, produce el cuadro del Kwashiorkor clásico ya mencionado, el que desde el punto de vista clínico se caracteriza princi-

palmente por edema, cambios tróficos de la piel y del cabello, alteraciones del psiquismo y hepatomegalia. También pueden manifestarse otras deficiencias asociadas por medio de signos agregados. Estos niños conservan abundante grasa subcutánea, responden rápidamente al tratamiento dietético y al fundirse el edema no aparecen emaciados, sino que con frecuencia son más bien obesos.

Entre estas dos formas puede observarse grados variables de combinación que presentan características de ambas con una mayor o menor intensidad y esto es lo que habitualmente sucede en la América Central (18), en África del Sur (21), en el Congo Belga (22), en la India (23), en Curaçao (24), en Indonesia (25) y en muchas otras regiones del mundo. Es decir que el cuadro clínico conocido entre nosotros como S.P.I. es producido por una marcada deficiencia proteica en la dieta, la cual también es insuficiente desde el punto de vista calórico. Estos conceptos se encuentran representados en forma esquemática en la Figura 1.

FIGURA 1



Representación esquemática de las dietas que causan los distintos tipos de malnutrición infantil.

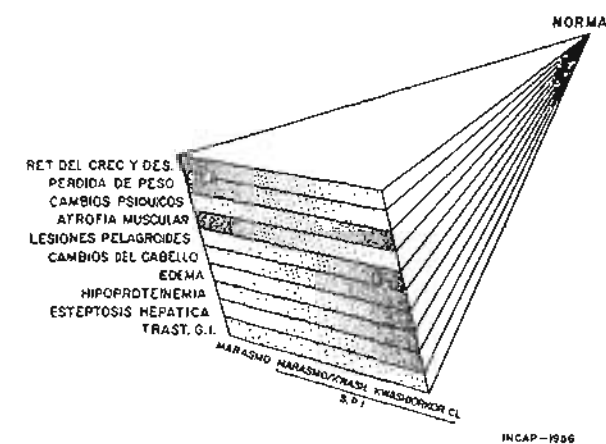
Aun cuando hasta ahora no nos hemos referido sino al estado avanzado o final de estas formas de malnutrición, el niño llega a él atravesando por etapas intermedias en las cuales los signos y síntomas aún no completamente desarrollados son menos aparentes y, por lo tanto, más difícil la diferenciación de las distintas formas y sobre todo la delimitación de distintos grados de combinación. Por consiguiente, algunos autores han considerado que sin tomar en cuenta la naturaleza de la o las deficiencias responsables, un niño desnutrido podría ser clasificado simplemente por el grado de severidad de uno o varios signos clínicos, tomán-

dose el déficit ponderal por ejemplo, como base para tal clasificación ya que el peso corporal es uno de los índices más fieles del estado nutricional de organismos en pleno crecimiento. Sin embargo, el peso corporal se ve afectado por varias deficiencias en forma inespecífica y si bien es cierto que el retardo ponderal es principalmente una manifestación de deficiencia calórica, también se ha probado ampliamente por medio de experimentación en animales y por observaciones clínicas, que muchas otras deficiencias de factores vitamínicos, minerales u otros pueden manifestarse principalmente por una detención de la curva ponderal (26, 27). Por otra parte, en niños severamente deficientes en proteínas pero con abundante ingesta calórica, el cuadro clínico se desarrolla en forma rápida y el peso corporal no es afectado en grado paralelo a la deficiencia puesto que estos niños pueden presentar, como ya dijimos, un abundante pániculo adiposo. Por lo tanto, creemos importante tratar de establecer en las diversas formas de malnutrición infantil, no sólo el grado o severidad, sino aún más su etiopatogenia, es decir, hacer un intento por determinar cuáles son los factores primarios responsables de esa malnutrición.

El esquema de la Figura 2 trata de explicar gráficamente estos conceptos. Esta pirámide * muestra en primer lugar, en su base, la etapa final de las

FIGURA 2

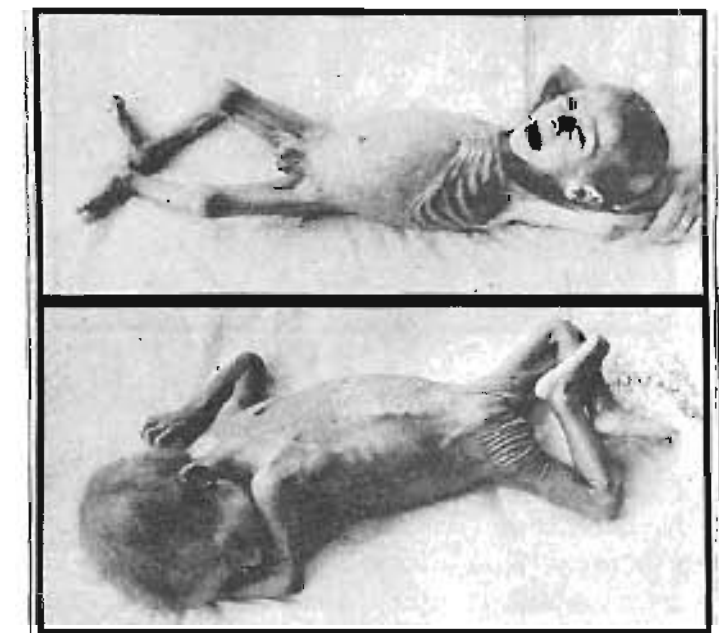
PIRAMIDE DE LA DESNUTRICION INFANTIL



Esquema que muestra la combinación, en grados variables, entre el marasmo y el «Kwashiorkor clásico».

* Se expresa reconocimiento por la valiosa contribución que el Dr. José María Bengoa, Asesor Inter-Regional en Nutrición de la Organización Mundial de la Salud, tuviera a bien prestar en la elaboración de este esquema gráfico.

FIGURA 3



Aspecto de un caso típico de marasmo. Nótese la ausencia de tejido celular subcutáneo, la fusión de las masas musculares y la ausencia de edemas y de lesiones cutáneas.

abundancia de pániculo adiposo y que el peso de este niño no está considerablemente reducido para su edad. El resto de los niños por nosotros estudiados se encontraban en la situación intermedia en la que como podrá apreciarse en la Figura 6, el grado de marasmo presente se reconoce con más facilidad cuando el niño ya ha perdido los edemas como consecuencia del tratamiento dietético.

FIGURA 4

PC 55

11 meses



6/VII/56

8.1 Kg.

(Sin edemas 13/VII/56 = 7.3 Kg.)

Caso de S. P. I. cercano al «Kwashiorkor clásico». Nótese la conservación del tejido celular subcutáneo y la presencia de edemas y de lesiones de la piel.

Volviendo a nuestro esquema de la pirámide (Figura 2), en él hemos tratado de representar además, la evolución de las distintas formas de malnutrición, desde el niño bien nutrido, que se situaría en el vértice, es decir sin ningún signo o

FIGURA 5

«KWASHIORKOR» en JAMAICA



Ingreso: 13 meses 6 semanas después

(D. B. JELLIFFE, et. al. West Ind. Med. J.,
Marzo 54)

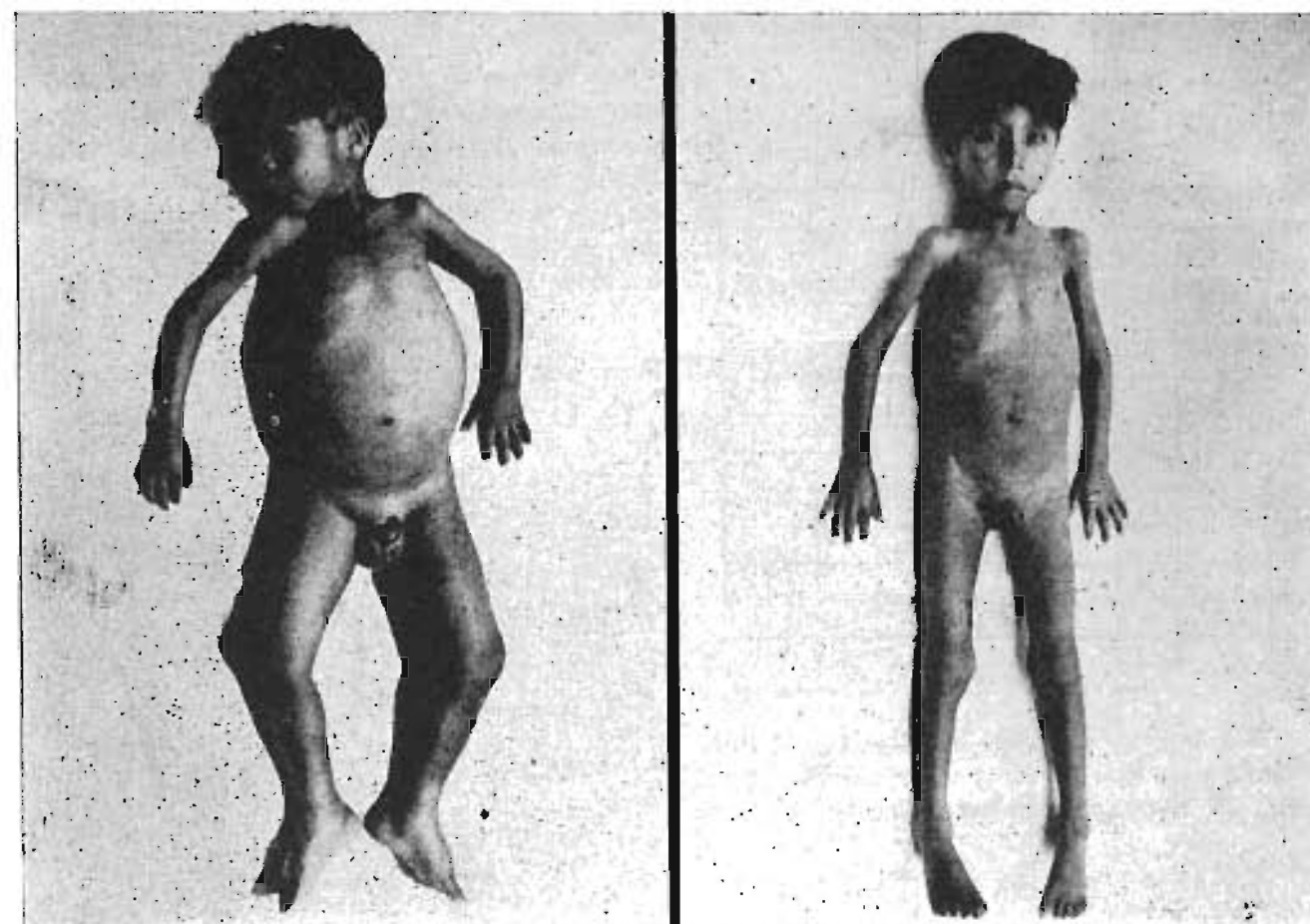
Caso de «Kwashiorkor clásico» o «sugar baby». Las fotografías ilustran la abundancia de pániculo adiposo y la rápida recuperación.

síntoma, atravesando las diversas etapas hasta llegar a la base que vendría a representar el grado final. Estudiando el esquema es posible apreciar, por el ancho de las franjas en la cara lateral, que los síntomas o signos van siendo cada vez más claros a medida que nos alejamos de la normalidad. La clasificación del grado de desnutrición, tomando en cuenta sólo el peso, sería justa únicamente en el lado de la pirámide que representa el marasmo. En el otro lado y ya cerca de la base se encontrarían los estados llamados de pre-kwashiorkor y en toda la región intermedia se colocarían esos casos tan difíciles de clasificar que constituyen la gran mayoría de nuestros niños con grados moderados y variables de malnutrición proteica y calórica y que presentan lo que podríamos llamar «síndrome de plurica-rencia incipiente». Sin embargo, así como es de difícil establecer límites precisos entre las combinaciones de la base, también lo es hacerlo entre las diferentes fases evolutivas representadas por los lados de la pirámide, ya que se trata de un proceso de evolución ininterrumpida.

Obviamente en este esquema no hemos considerado las deficiencias específicas vitamínicas o de minerales que puede encontrarse superimpuestas a cualquier forma clínica o estado evolutivo.

FIGURA 6

PC 51 8 años 11 meses



7/V/56

18.3 kg.

17/V/56

12.1 kg.

Caso de S. P. I. que ilustra el aspecto marasmático del niño al perder los edemas.

Los trabajos a que se refiere esta publicación fueron realizados en niños con S.P.I. cuya naturaleza hemos tratado de definir y cuyas características clínicas, fisiológicas y hematológicas más importantes que han sido presentadas con mayor detalle en publicaciones anteriores (5, 18), mencionamos a continuación en forma resumida.

El retardo en el crecimiento y desarrollo, es de constante observación en nuestros casos y tanto más acentuado cuanto mayor sea el grado de marasmo, es decir, conforme aumenta la severidad de la deficiencia calórica asociada a la deficiencia proteica o, sobre todo, cuanto más largo haya sido el período de mala nutrición previo al desarrollo de los síntomas más llamativos que obligaron a los padres a buscar la asistencia hospitalaria.

La gráfica de la Figura 7 ilustra el retardo ponderal observado en un grupo de niños que nosotros estudiáramos comparando los pesos con la

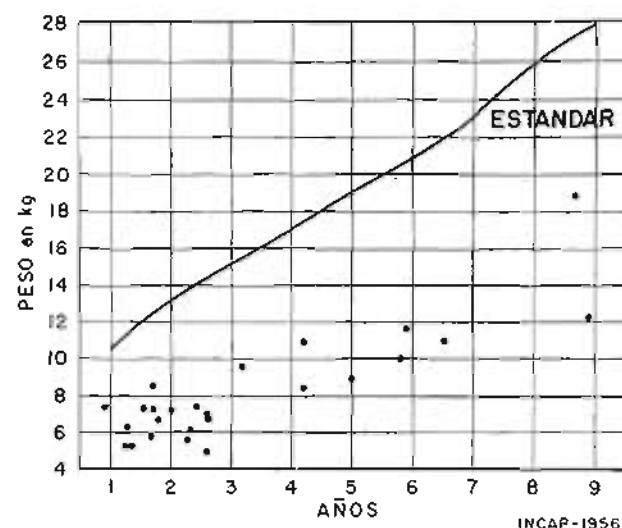
curva normal. A fin de mostrar más claramente la severidad de este signo, el peso de los niños fué considerado cuando ya habían perdido el edema con que ingresaron al hospital. El retardo del desarrollo puede apreciarse fácilmente al estudiar la maduración ósea de estos niños, la cual se encuentra siempre considerablemente atrasada. La Figura 8 muestra un caso extremo de retardo del esqueleto de uno de estos casos en comparación con el de un niño normal de la misma edad. La edad ósea de este niño está entre año y medio y dos años, mientras que su edad cronológica era de 8 años y 11 meses.

Otra característica de importancia la constituyen los cambios psíquicos consistentes principalmente en la apatía, por lo general severa y con frecuencia asociada a cierto grado de irritabilidad.

La anorexia también se observa con mucha frecuencia constituyendo un obstáculo al tratamiento dietético durante los primeros días. Además, es

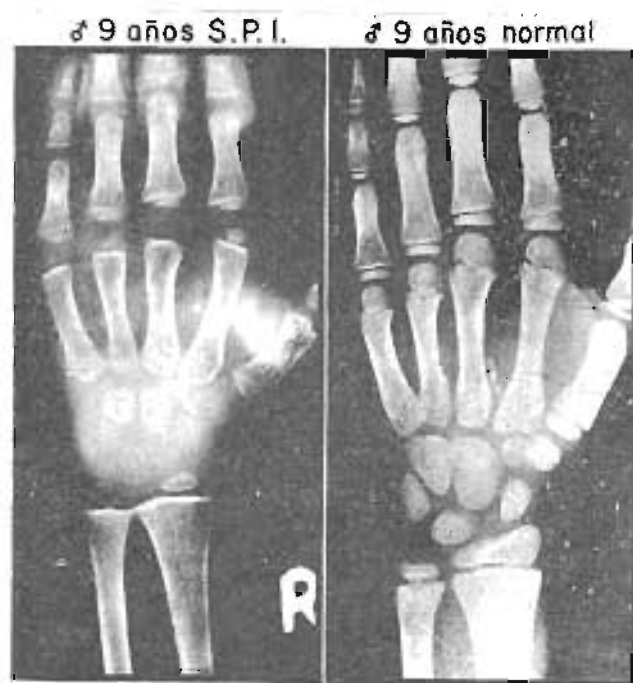
muy frecuente la hipotonía muscular, que no es sólo un reflejo de la hipotrofia de este sistema, sino que también parece ser un defecto funcional, posiblemente relacionado con la deficiencia de potasio.

FIGURA 7



Peso sin edemas de un grupo de niños con S. P. I. en comparación con la curva de crecimiento ponderal de niños guatemaltecos bien nutridos.

FIGURA 8



Radiografías de la muñeca de un niño con S. P. I. y de un niño bien nutrido de la misma edad, en las que puede apreciarse el grado de retraso en la maduración ósea.

El edema lo consideramos como una característica fundamental del síndrome y, por lo tanto, lo encontramos en todos los casos catalogados por nosotros como S.P.I.

Las lesiones de la piel son también constantes y muy características y consisten en zonas de hiperpigmentación e hiperqueratinización que luego descaman; puede también observarse lesiones hemorrágicas de tipo petequiral o equimótico. La fotografía de la Figura 9 ilustra el aspecto habitual de estas lesiones.

Las alteraciones del cabello consisten en mala implantación, cambios en la textura y despigmentación



FIGURA 9

Caso típico de S. P. I. que muestra lesiones características de la piel.

ción que puede ser difusa o bien presentarse en bandas cuando alternan períodos de diferente estado nutricional, produciéndose así el signo de la bandera que se ilustra en la Figura 10.

FIGURA 10



«Signo de bandera». La franja de cabello decolorado corresponde al período de malnutrición severa.

En las uñas puede observarse cambios semejantes al signo de bandera, tal como se puede apreciar en la Figura 11.

La diarrea, constante en todos nuestros casos en algún período de la enfermedad, parece ser un

síntoma que traduce la insuficiencia digestiva de que sufren estos niños.

Citaremos entre los cambios fisiológicos más importantes, las alteraciones del páncreas que han sido confirmadas por estudios patológicos y bioquímicos que serán presentados más adelante y los trastornos gastro-intestinales que ya han sido comentados. Relativamente, el hígado presenta poca alteración funcional y sólo se han reportado alteradas las pruebas de bromosulfaleína y algunas de floculación.

Aun cuando la función renal no parece estar muy alterada, la oliguria es un síntoma frecuente en la historia inmediata del niño o bien durante los primeros días de su hospitalización.

En el corazón también hemos encontrado cambios importantes en su volumen y además se han reportado ciertos cambios electrocardiográficos (10). La hipotonía muscular también ya ha sido comentada.

En lo que respecta a las principales características hematológicas éstas son las siguientes:

Anemia, habitualmente moderada y de tipo variable pero con mayor frecuencia normocítica o ligeramente macrocítica, no saturada. Cuando la anemia es severa generalmente ello se debe a la coexistencia de otros factores tales como uncinariasis o paludismo crónico y en este caso, es de tipo microcítico hipocrómico.

Inicialmente, la médula ósea muestra marcada hipotrofia, en particular de la serie roja. Los eritroblastos son de tipo normoblástico, a veces macro-normoblastos, pero en ningún caso hemos observado transformación megaloblástica.

No se observan cambios de importancia en la serie blanca. Hemos encontrado cifras de leucocitos en la sangre periférica que varían de 3,000 a 20,000. Cuando existe leucocitosis ésta se acompaña habitualmente de neutrofilia y es un reflejo de los procesos infecciosos tan frecuentemente agregados. Además, en algunos casos graves hemos podido observar falta de reacción leucocitaria, aún con severos procesos infecciosos (23). No hemos efectuado recuentos de plaquetas ni medido los tiempos de coagulación y sangría; otros autores han reportado éstos como normales (7). El tiempo de protrombina lo encontramos generalmente normal y sólo en algunos casos severos estaba prolongado.

FIGURA 11



En las uñas también puede observarse lesiones semejantes al «signo de bandera».

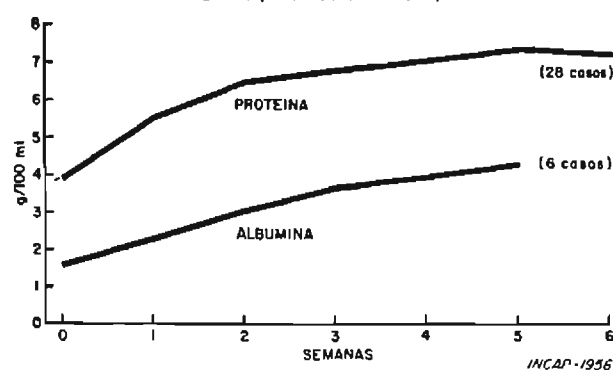
II. Aspectos Bioquímicos *

PROTEINAS EN LA SANGRE

Existe acuerdo general entre todos los investigadores en el hecho que, en los casos de S. P. I. las proteínas séricas totales son bajas y que, si el paciente ha de recuperarse, los niveles recobran su normalidad en el término de 2 a 3 semanas después de haberse iniciado un buen tratamiento dietético. La disminución de las proteínas se debe principalmente a un descenso de la albúmina sérica y por consiguiente, la dosificación de la albúmina constituye una medida ligeramente más sensitiva de respuesta a la terapia. En la Figura 12 se ilustra dicha respuesta. Puesto que también se ha observado que el porcentaje de globulinas totales se presenta aumentado, la relación albúmina-globulina se encuentra invertida antes de iniciar el tratamiento, restaurándose con éste su normalidad.

FIGURA 12

RESPUESTA DE LA PROTEINA SERICA TOTAL Y DE LA ALBUMINA A LA TERAPIA DIETETICA EN S.P.I. (KWASHIORKOR)



Los resultados de nuestros estudios electroforéticos se presentan en la Tabla I y concuerdan con los hallazgos de otros investigadores (29-32). Estos han demostrado que el aumento de globulinas ocurre en

la fracción alfa, particularmente en la α_1 , así como en la gamma globulina. El componente beta globulina se presenta poco afectado. Dean y Schwartz (29) han reportado en varios casos un componente desconocido que migra entre las fracciones de globulina α_1 y beta. En estudios electroforéticos más detallados, Close (30) reporta que las curvas sugieren varias fracciones proteicas adicionales, las que pueden representar ya sea componentes normales que se hacen visibles debido a los bajos valores de la albúmina, o bien fracciones anormales desconocidas.

TABLA I

HALLAZGOS ELECTROFORÉTICOS DE PROTEINAS SERICAS EN S. P. I. (KWASHIORKOR)

Constituyente	12 S. P. I. g./100 ml.	%	25 Control g./100 ml.	%
Proteína total	4.87	-	7.31	-
Albumina	2.09 (43.0)		4.11 (56.0)	
Globulina α_1	0.28 (5.8)		1.08 (14.3)	
Globulina α_2	0.83 (17.1)			
Globulina beta	0.57 (11.6)		0.87 (11.8)	
Globulina gamma	1.18 (22.5)		1.25 (17.2)	

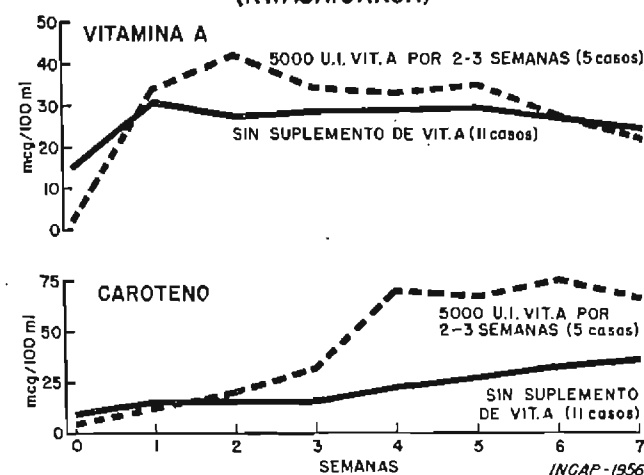
VITAMINAS EN LA SANGRE

Vitamina A y caroteno: En la América Central, consistentemente hemos encontrado niveles séricos excesivamente bajos de caroteno y vitamina A (17, 31). En la Tabla II se presentan los valores obtenidos, usando el método de Bessey y colaboradores (33), en nueve casos recientemente hospitalizados. Como también puede verse en la Figura 13, con la implantación de una terapia dietética adecuada, los valores recobran límites esencialmente normales en el curso de dos a tres semanas. Ya que la deficiencia de vitamina A es común en la América Central, pero no en todas las zonas del mundo en donde este síndrome ocurre, no puede asegurarse

que los bajos niveles séricos de vitamina A y caroteno han de ser un hallazgo constante. Sin embargo, también Moore y Sharman (34) y Trowell, Moore y Sharman (35) en Uganda, han reportado valores muy bajos de caroteno en el S. P. I.

FIGURA 13

RESPUESTA DE LOS NIVELES SERICOS DE VIT. A Y CAROTENO A LA TERAPIA DIETETICA EN S.P.I. (KWASHIORKOR)



En vista del descenso en la actividad enzimática duodenal, así como de otros trastornos en las funciones gastro-intestinales, no es sorprendente encontrar que la absorción de vitaminas liposolubles se encuentre marcadamente anormal. En nuestros estudios, 75,000 microgramos de palmitato de vitamina A en aceite, administrados por medio de sonda gástrica a niños con S. P. I., no produjeron efec-

TABLA II

NIVELES DE VITAMINAS EN LA SANGRE EN S. P. I. (KWASHIORKOR)

Constituyente	Material analizado	No. Casos	Día de admisión	En Casos Recuperados **
Caroteno	Suero	9	5 (2)	139 (70)
Vitamina A	Suero	9	12.8 (9.3)	34.1 (8.0)
Vitamina E *	Suero	7	0.39 (0.14)	0.64 (0.10)
Tiamina	Sangre total	11	4.33 (1.84)	8.88 (1.03)
Riboflavina libre	Suero	9	0.59 (0.88)	1.80 (1.04)
Riboflavina total	Suero	9	1.58 (1.31)	3.78 (1.53)
Riboflavina rojos	Globulinas	8	17.0 (5.3)	25.8 (8.4)
Vitamina C *	Suero	11	0.23 (0.12)	1.23 (0.18)

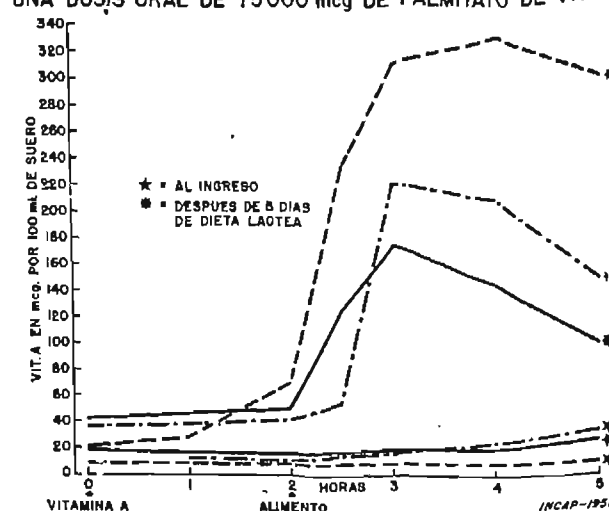
* mg./100 ml.

** Todos los cambios son altamente significativos ($P < 0.01$)

tos evidentes sobre los niveles séricos de esta vitamina en las 5 horas subsiguientes, aun cuando, como sugiere Mendeloff, se les proporciona una comida 2 horas después de haberseles suministrado la vitamina. Tal como se ilustra en los 3 casos incluidos en la Figura 14, se observó una respuesta marcada y pronta a esa misma prueba, repetida cinco días después de haberse iniciado el tratamiento.

FIGURA 14

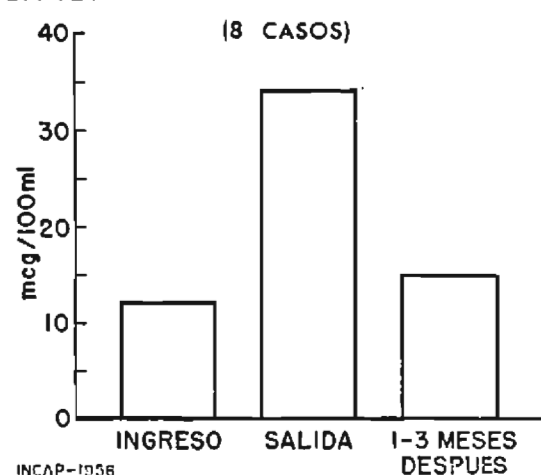
VITAMINA A SERICA EN S.P.I. (KWASHIORKOR) DESPUES DE UNA DOSIS ORAL DE 75'000 mcg DE PALMITATO DE VIT. A



La magnitud de la contribución de la deficiencia de vitamina A al desarrollo del síndrome ha sido poco investigada. Los estudios de absorción descritos sugieren que aun cuando la dieta del niño que desarrolla S. P. I. contuviera cantidades apreciables de vitamina A, ésta no se absorbería debido a un defecto probablemente enzimático al nivel intestinal. Sea cual fuere el caso, nuestros estudios arrojan evidencia de la tendencia de los valores de caroteno y vitamina A a alcanzar niveles muy reducidos que sugieren un estado de deficiencia, bajo las condiciones dietéticas de la población centroamericana poco acomodada. Esto se ilustra en las Figuras 15 y 16. En ellas puede observarse, cómo la concentración sérica de estos dos factores liposolubles vuelve a caer a cifras similares a las encontradas durante el período más agudo de la enfermedad, solamente 2 ó 3 meses después de haber salido el niño del hospital y regresado a la clínica para control periódico en aparente buen estado nutricional. La significación de este hecho desde el punto de vista de salud pública no debe pasar inadvertida.

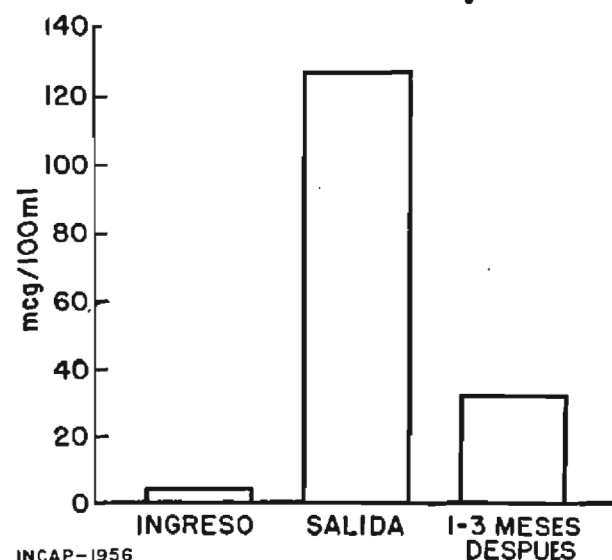
* Sección dictada por el Dr. Guillermo Arroyave, jefe de la División de Bioquímica Clínica del INCAP.

FIGURA 15

CAMBIOS EN LOS NIVELES SÉRICOS DE
VITAMINA A EN S.P.I. (KWASHIORKOR) DURANTE Y
DESPUES DEL TRATAMIENTO HOSPITALARIO

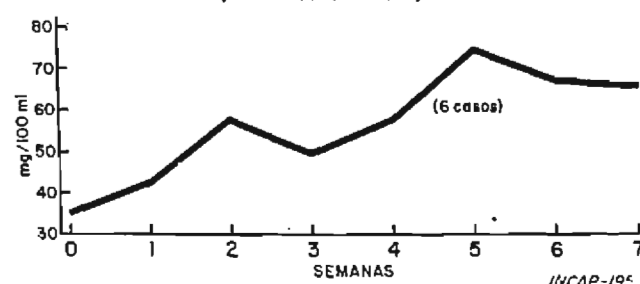
Vitamina E: Según puede apreciarse en la Tabla II, los niveles séricos de vitamina E determinados por el método de Quaife y colaboradores (36) se encuentran relativamente bajos al ingreso del niño al hospital, pero suben marcada y prontamente con el tratamiento, como también se ilustra en la Figura 17. Asimismo, Trowell en Uganda (35), ha reportado bajos valores de vitamina E en el suero y cree que ellos reflejan la insuficiencia generalizada en la absorción intestinal, indicada además por los hallazgos ya descritos en lo que respecta a vitamina A y caroteno.

FIGURA 16

CAMBIOS EN LOS NIVELES SÉRICOS DE CAROTENO
EN S. P. I. (KWASHIORKOR) DURANTE Y DESPUES
DEL TRATAMIENTO HOSPITALARIO. (8 CASOS)

Tiamina: Con anterioridad ya hemos reportado valores de tiamina en sangre total en 4 casos de S. P. I. antes y después de su recuperación (18). Al presente se cuenta con un total de 11 casos. En la Tabla II se proporciona el promedio de los valores encontrados usando el método de Burch y colaboradores (37). Aunque la cifra inicial promedio no podría considerarse baja, sí se observa un aumento muy significativo después de 3 a 6 semanas de tratamiento dietético. Es importante la observación de que 5 de los valores iniciales fueron menores de 3.9 mcg./100 cc., mientras que en los valores obtenidos después de su recuperación, el resultado más bajo fué de 5 mcg./100 cc. Hemos tomado la cifra de 3.9 como límite de comparación, basándonos en los hallazgos de Burch y colaboradores en las Filipinas (38), quienes reportan este valor promedio para un grupo de población sin signos aparentes de Beriberi, encontrando cifras significativamente menores en casos francos y sospechosos de deficiencia de vitamina B₁.

FIGURA 17

CAMBIOS EN LOS NIVELES SÉRICOS DE VIT. E
DURANTE EL TRATAMIENTO DIETETICO EN S.P.I.
(KWASHIORKOR)

Riboflavina: Al igual que en el caso del ácido ascórbico y de la tiamina, hasta la fecha no han sido reportados niveles séricos de riboflavina en el S. P. I. por otros investigadores. En la Tabla II se presentan los valores promedio de riboflavina total y «libre» recientemente obtenidos en nuestros laboratorios. Los niveles individuales varían grandemente desde valores bajos a otros tan altos o aún más altos que aquéllos encontrados en individuos normales. Esto se observa en ambas, es decir, en la fracción no hidrolizada que representa la riboflavina libre más flavina mononucleótido y en la riboflavina total, o sea la fracción no hidrolizada más flavina adenina dinucleótido, dosificadas según Burch y colaboradores (39). El aumento con el tratamiento es muy significativo, probablemente de-

bido al alto contenido de riboflavina en la leche que fuera administrada en grandes cantidades como medida terapéutica.

Recientes informes demuestran que la determinación de riboflavina total en glóbulos rojos refleja más fielmente la magnitud de la ingesta (41). Nos parece también lógico que la riboflavina de los eritrocitos sea un índice más fiel de la concentración de riboflavina en las células de los otros tejidos. En vista de esas consideraciones, hemos hecho determinaciones de este factor en glóbulos rojos en pacientes con S. P. I. agudo y después de su recuperación, como se ilustra en la Tabla II. Los resultados confirman plenamente los hallazgos para riboflavina sérica, mostrando también un aumento muy significativo debido al tratamiento dietético.

Acido ascórbico: En una presentación anterior ante la Federación de Sociedades Americanas de Biología Experimental (18), informamos que se habían obtenido valores iniciales de ácido ascórbico muy elevados usando el método de Lowry y sus asociados (41) con la modificación de Goodland y colaboradores (42). Al presente podemos decir con bastante certeza que estos valores no representaban ácido ascórbico verdadero sino eran debidos a alguna sustancia interferente presente solamente en los sueros de casos de S. P. I., y aún no identificada. Sea cual fuere la causa, estos valores aparentes de ácido ascórbico en aquellos casos en que éstos se presentaban inicialmente altos, bajan marcadamente en los primeros días de tratamiento antes de ascender a los valores esencialmente normales encontrados al dar de alta al niño. Sin embargo, empleando una técnica de laboratorio ligeramente distinta de la anterior hemos obtenido los valores séricos iniciales y después de la recuperación, ilustrados en la Tabla II. Aun cuando el valor promedio inicial de 0.23 mg./100 cc. no implica necesariamente que deban haber signos de escorbuto franco, sí sugiere una ingesta relativamente inadecuada.

VITAMINAS EN LOS TEJIDOS

En nuestros laboratorios hemos llevado a cabo determinaciones de vitamina A en el hígado, obtenido por autopsia, en 9 casos de S. P. I., usando una adaptación de los métodos de Sobel y Werbin (43) y Ames y colaboradores (44). Los resultados obtenidos dan un promedio de 3.5 mg./100 g. el cual es excesivamente bajo, en comparación con el caso de un niño bien nutrido y otro en estado nu-

tricional relativamente bueno que hasta ahora nos ha sido posible estudiar, y cuyos valores son 95.6 mg. y 13.2 mg./100 g., respectivamente.

Los valores de niacina obtenidos por el método microbiológico de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América (45), los de tiamina por el método de Hennessey y Cerecedo (46) y los de riboflavina por el método de Hodson y Norris (47), todos fueron muy semejantes a los valores observados en el niño que se consideró se encontraba en un estado nutricional bastante bueno. Dichos niveles difirieron significativamente de los hallados en el niño en excelente estado nutricional únicamente en los valores más bajos de niacina. Se considera que debe guardarse cautela en la interpretación de estos datos, hasta que se obtenga mayor información acerca de la variación de tales valores en niños normales. Resultados más recientes de determinaciones de riboflavina en muestras de hígado, obtenidos por biopsia en casos de S. P. I., antes y después de la recuperación, mostraron valores significativamente más altos en los pacientes ya recuperados.

MINERALES EN LA SANGRE

Los valores promedio del calcio sérico en 13 casos agudos de S. P. I. recientemente estudiados por nosotros fueron de 10.1 mg./100 ml. (s 2.0)* (Tabla III). En 11 de estos casos, los valores de fósforo sérico fueron de 3.74 mg./100 ml. (s 0.7)*. Ambos promedios son similares a los encontrados en el Congo Belga (48). Aun cuando se considera que estos valores caen dentro de los límites normales, en el Brasil (49) y Egipto (50) se han encontrado valores ligeramente más bajos de calcio.

ENZIMAS EN LA SANGRE

Fosfatasa alcalina: A su ingreso al hospital, los niños con S. P. I. presentan bajos valores promedios para fosfatasa alcalina, los que suben rápidamente con el tratamiento (17, 29, 31). Esto se ilustra en la Figura 18. Las determinaciones fueron hechas por el método de Bessey y colaboradores (51). Dean (10, p.51) ha demostrado que en algunos casos realmente existe un ligero descenso en la fosfatasa al-

* Estos análisis se llevaron a cabo en el Instituto Agropecuario Nacional de Guatemala, con la colaboración del Dr. Robert L. Squibb, Jefe del Departamento de Zootecnia y Nutrición Animal de dicha Institución.

TABLA III

NIVELES SERICOS DE CALCIO Y FOSFORO
EN S. P. I. (KWASHIORKOR)

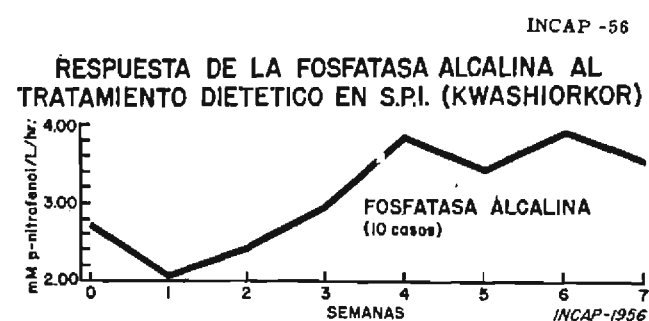
(mg./100 ml.)

	Calcio	Fósforo
No.	13	11
$\bar{x}$	10.1	3.7
s	2.0	0.7

IAN-INCAP - 56

calina al principio del tratamiento, disminución que también se observa en la mayoría de los casos centroamericanos. El atribuye este fenómeno a la existencia de dos fracciones, una activada por magnesio y la otra inhibida por cianuro, las que se presentan inicialmente en niveles relativamente altos, mientras que la fosfatasa alcalina primordial del suero sanguíneo está baja. Con el tratamiento las dos primeras descienden rápidamente, mientras que la última se eleva.

FIGURA 18



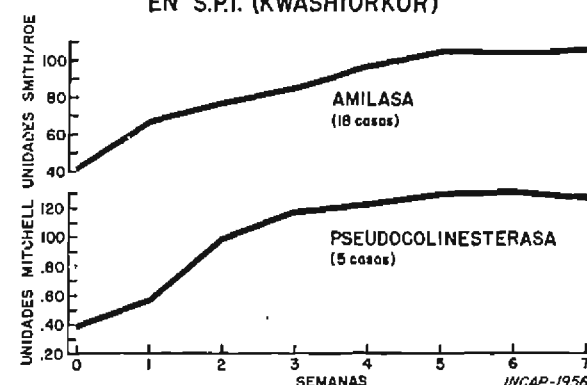
Amilasa, lipasa y esterasa: La dosificación en el suero sanguíneo de estas enzimas que son principalmente de origen pancreático, constituye un índice útil de la alteración funcional del páncreas en el síndrome.

Investigadores en Uganda (29), en el Congo Belga (22) y nuestro grupo en la América Central (31) han encontrado bajos valores de *amilasa* sérica en el S. P. I. y están de acuerdo en que su rápido ascenso es uno de los mejores indicadores de la recuperación inicial. En la Figura 19 se presentan gráficamente los valores representativos en determi-

naciones periódicas practicadas durante el tiempo de tratamiento según el método de Smith y Roe (52). En la mayor parte de los casos fatales por nosotros investigados, hemos observado que la *amilasa* es muy baja y que no se eleva con el tratamiento.

FIGURA 19

RESPUESTA DE LA AMILASA SERICA Y DE LA PSEUDOCOLINESTERASA AL TRATAMIENTO DIETETICO EN S.P.I. (KWASHIORKOR)



En la India, Srinivasan y Patwardhan (53) han estudiado la lipasa y la esterasa del suero, encontrando que sus valores son bajos en los casos de S. P. I. agudo, pero que éstos se elevan con el tratamiento. La esterasa sérica también ha sido determinada por Dean en Uganda (29), quien ha obtenido los mismos resultados.

Pseudocolinesterasa: En la misma Figura 19 también se muestra la respuesta de los valores iniciales de pseudocolinesterasa durante el tratamiento dietético. Los resultados se obtuvieron usando una microadaptación del método de Reingold y colaboradores (54). Estos hallazgos son los mismos que los obtenidos en Gambia (55), Jamaica (11, 56) y Uganda (29).

ENZIMAS DUODENALES

Autores en el Brasil (57), Hungría (58), Africa (59), India (60) y México (61) han descrito el drástico descenso en la actividad de las enzimas duodenales en el S. P. I. agudo. La *amilasa*, la *lipasa* y la *tripsina* se ven afectadas en sus valores, los que bajan casi hasta cero, regresando rápidamente a lo normal en los primeros 10 días de tratamiento.

OTROS HALLAZGOS BIOQUIMICOS
EN LA SANGRE

Colesterol: Tanto en Uganda (29) como en el Congo Belga (22) el nivel de colesterol sérico en el S. P. I. es muy bajo, promediando aproximadamente 88 mg./100 ml. y aumentando marcadamente con el tratamiento. La relación del colesterol libre al total descendió rápidamente en las primeras dos semanas manteniéndose después más o menos constante. Estudios realizados en el Brasil (49) y Marruecos (62) también han reportado bajos niveles de colesterol en los casos de S. P. I.

Lípidos: Van der Sar, en Curaçao (24), reportó valores elevados de los lípidos séricos «totales» en niños con S. P. I. Por otra parte, los niveles de fosfolípidos obtenidos por Magalhães Carvalho en el Brasil (57) se encontraron bajos.

Urea: Dean y Schwartz en Uganda (29) reportaron un promedio bajo de urea sérica de 16.2 mg./100 ml. al principio del tratamiento, seguido de un aumento a valores que excedían el nivel normal de 20 a 25 mg./100 ml.

OTROS HALLAZGOS BIOQUIMICOS
EN LOS TEJIDOS

Los resultados preliminares para proteína y grasa en el hígado de niños con S. P. I. también se muestran en la Tabla IV. Los altos contenidos de grasas concuerdan con los encontrados en Gambia (63), Uganda (7), Africa Occidental Francesa (64) e India (65). En este último país también se han observado cantidades elevadas de colesterol en el hígado (65, 66).

TABLA IV

CONTENIDO DE PROTEINA Y GRASA EN EL HIGADO
S. P. I. (KWASHIORKOR)

(g./100 g. de tejido fresco)

	S. P. I.	Modér. bien nutrido	Muy bien nutrido
No. Casos	9	1	1
Proteína	10.9	15.2	18.7
Grasa	24.7	2.6	4.4

INCAP-56

Los investigadores del Africa Occidental Francesa (67) han encontrado que el contenido de metionina es normal, tanto en el hígado como en el músculo. Los valores proteicos bajos citados en la Tabla II están de acuerdo con los reportados en Jamaica (56) y en el Africa Occidental Francesa (64). En la evaluación de la actividad enzimática, Waterlow también ha determinado que el ácido ribonucleico en el hígado es bajo, en relación al ácido desoxirribonucleico y que aumenta con el tratamiento (10, p. 31), lo que constituye evidencia del aumento que debido a la terapia ocurre en la proteína citoplásmica.

ENZIMAS EN LOS TEJIDOS

Waterlow ha estudiado la actividad de la pseudocolinesterasa en tejidos obtenidos por biopsias hepáticas practicadas en niños malnutridos en Gambia (55). Encontró que ésta era baja inicialmente, pero al mismo tiempo notó un aumento de más del 100% cuando al niño se le administraba una dieta de leche. En un trabajo posterior, él informó que la citocromo-oxidasa y la dehidrogenasa láctica no eran afectadas, pero que sí es posible que se eleve la transaminasa en el hígado (56). Sriramachari y Ramalingaswami (66) en la India, determinaron histoquímicamente la actividad de la fosfatasa alcalina del tejido hepático obtenido por biopsia, encontrando que en los casos de S. P. I. ésta se presentaba aumentada, pero que disminuía al instituirse el tratamiento.

Indudablemente reviste gran interés un mejor conocimiento de la magnitud del daño bioquímico causado por las deficiencias agudas características del síndrome, en un órgano tan vital como el hígado. La integridad de las enzimas, compuestos en sí de naturaleza proteica, depende primordialmente de la disponibilidad de proteínas para su síntesis. En ausencia o escasez de estas últimas, el estudio de las alteraciones de los niveles enzimáticos de los tejidos es de fundamental importancia, como también es de mucho interés el conocimiento de la contribución de estos cambios enzimáticos a las alteraciones funcionales en el síndrome.

Con esa finalidad, en nuestros laboratorios hemos llevado a cabo estudios muy recientes, con la colaboración de la Doctora Helen Burch, de la Universidad de Washington en Saint Louis, Missouri, y Ruth Schwartz, del Laboratorio del Dr. Dean, en Kampala, Uganda. Para el caso se obtuvieron, por biopsia, muestras de hígado en un total de 9

pacientes el día de su admisión al hospital y en otros 10, sujetos a tratamiento, que habían logrado una franca recuperación clínica. Se determinó el contenido de *difosfopiridina nucleótido* y *trifosfopiridina nucleótido*, riboflavina total, la cual consiste principalmente en *flavina adenina dinucleótido*, proteínas y 6 enzimas consideradas por nosotros como representativas de ciertos sistemas metabólicos.

La *transaminasa*, la cual requiere como coenzima al fosfato de piridoxal, derivado de la vitamina B₆, es fundamental en el metabolismo proteico para los procesos de transferencia de grupos amino de un aminoácido a otro. Otras dos enzimas, la *dehidrogenasa málica* y la *citocromo C reductasa*, fueron seleccionadas como representativas de sistemas básicos de oxidación celular. La primera, que actúa con el D. P. N. como coenzima en la oxidación del ácido málico a ácido oxaloacético, forma parte del ciclo de Krebs. La segunda es una flavo-proteína que transporta electrones del D. P. N.-reducido al *citocromo C* en el proceso fundamental de oxidación que termina con la formación del agua de combustión metabólica.

La *oxidasa* de la xantina ha sido probablemente la enzima hepática mejor estudiada con relación a la desnutrición. Esto se debe no solamente a su importancia en el metabolismo oxidativo de las bases púricas y por ende su conexión con el metabolismo de los ácidos nucleicos, sino también al hecho de ser una de las más sensibles a cambios proteicos de la dieta. Recientemente se ha presentado evidencia en la literatura de que la deficiencia proteica produce la pérdida del molibdeno del hígado. Siendo este mineral un cofactor esencial para el funcionamiento de la *oxidasa de la xantina*, este hecho ayudaría a explicar los cambios tan marcados en la actividad enzimática de la misma observados por varios investigadores.

Por último se seleccionaron dos enzimas reconocidas como flavoproteínas típicas o sea que son dependientes de la riboflavina para su funcionamiento. El papel específico de la *oxidasa del ácido glicólico* no es aún bien entendido, pero puede desempeñar una función importante en un sistema alternativo de la oxidación del acetato y en la formación del ácido cítrico, este último en sí mismo un miembro del ciclo de Krebs. La otra enzima es la *oxidasa de los D-aminoácidos*. La presencia de esta enzima en los tejidos ha dado lugar a abundante especulación filosófica entre los biólogos, ya que es absolutamente específica para las formas D- de los aminoácidos las cuales existen en la naturaleza y en los alimentos solamente en trazas. Sin embargo, la situación artificial creada por el empleo de aminoácidos sintéticos entre los cuales hay muchos de forma D-L-, para la suplementación de dietas, inclusive en casos de S. P. I., hace que el estudio de esa enzima en el hígado revista especial interés, ya que niveles reducidos de la misma podrían ser incompatibles con una capacidad suficiente de desintoxicación del organismo contra los aminoácidos no naturales de forma D-.

Los resultados de laboratorio todavía están siendo estudiados estadísticamente y serán publicados en detalle separadamente. Sin embargo, tenemos la impresión general de que la actividad enzimática por unidad de peso de hígado fresco está marcadamente reducida en el caso de la *oxidasa de la xantina*, la *oxidasa de los D-aminoácidos* y la *oxidasa del ácido glicólico* y menos notoriamente en la *dehidrogenasa málica*, la *transaminasa* y la *citocromo C reductasa*. También parecen encontrarse valores reducidos de los nucleótidos de piridina, D. P. N. y T. P. N., así como de riboflavina. Aún tenemos bajo estudio la relación de estas alteraciones con los cambios en el contenido de las proteínas totales del hígado.

III. Aspectos Patológicos *

En una publicación anterior (68) se presentaron en forma preliminar los hallazgos anatómo-patológicos observados en una pequeña serie de niños que habían muerto de S. P. I. En el presente estudio se revisa un material más extenso, recolectado en el transcurso de 2 años y que consiste en 50 autopsias practicadas en los Hospitales General de Guatemala e Infantil de la Sociedad Protectora del Niño.

Aun cuando varios investigadores han estudiado con bastante detalle el S. P. I. desde el punto de vista patológico en diferentes regiones (7, 11, 63, 66, 69, 70), la patología de los casos observados en Centro América era aún poco conocida, existiendo hasta la fecha, solamente los trabajos de Fallas Díaz y Nettleship en Costa Rica (71) y el informe preliminar de Tejada ya mencionado (68). Sin embargo, es interesante hacer notar que la mayoría de los trabajos hasta la fecha publicados, revisan muy someramente la patología de ciertos órganos habiéndose concretado en especial al estudio de los macroscópicamente más afectados, tales como el hígado y el páncreas y, en menor escala, de otras glándulas de secreción externa.

Las 50 autopsias estudiadas en el presente trabajo fueron realizadas dentro de las primeras 12 horas después de haber muerto el niño y en 6 de estos casos, antes de que transcurriera una hora. Sólo se incluyeron aquellos niños desnutridos que presentaban las características clínicas y bioquímicas básicas, previamente descritas.

EXAMEN GENERAL

Al examen externo las lesiones encontradas fueron las ya descritas como características clínicas. En los casos en que el niño muere cuando aún no ha desaparecido el edema, la grasa subcutánea to-

davía presente, se encuentra sumamente edematosa, de tal modo que al practicar secciones y comprimirlas sale abundante líquido seroso. La presencia de este edema confiere a la grasa un aspecto pálido y gelatinoso. Los músculos esqueléticos, sumamente atroficos, se encuentran en casos severos reducidos a pequeños fascículos difíciles de disecar.

En general, las cavidades serosas están secas, sin líquido, aunque en algunos niños se encuentran cantidades moderadas de líquido ascítico, las que, en la serie por nosotros estudiada, no han sido mayores de 200 cc.

En autopsias de niños que ya han sido tratados por algún tiempo y que han perdido los edemas, se observa un niño sumamente adelgazado de tipo marásmico, que es difícil o mejor dicho imposible de diferenciar del marásmico puro, si no se conocen los antecedentes clínicos del caso. Esto comprueba que la forma más frecuente de malnutrición observada en nuestro medio es la llamada Kwashiorkor-Marasmo, por autores ingleses (11).

Todos los órganos en general muestran marcada disminución de peso en relación con el de niños normales empleados como controles, de acuerdo con las tablas de Wolbach y Copoletta (72). Se considera que la disminución del peso observado en estos niños se debe tanto a una hipotrofia mesenquimatosa como visceral.

Para facilidad de nuestra presentación, se discutirán los órganos que presentan mayores cambios patológicos y al mismo tiempo, cuando ello sea posible, las variaciones observadas en la recuperación obtenida con el tratamiento. Hay que tener en cuenta que muchos de estos niños mueren a consecuencia de infecciones bronco-pulmonares intercurrentes (28), cuando su estado nutricional ya ha mejorado, o bien por otra causa. Son estos casos los que nos han permitido estudiar los cambios histológicos que se presentan en la fase de recuperación.

* Sección dictada por el Dr. Carlos Tejada Valenzuela, Jefe de la División de Patología Clínica y Anatomía Patológica del INCAP.

Páncreas: Este órgano se encuentra generalmente pequeño, pálido, de color blanco grisiento y firme, conservando su forma al ser disecado. Al corte la lobulación es poco manifiesta y no se observa tejido grasiento intersticial. Por el contrario, en los niños ya tratados y en fase de recuperación nutricional, el páncreas se encuentra de mayor tamaño que en la fase inicial y en algunos casos, hasta ligeramente hipertrofiado, presentándose, sin embargo, todavía firme y pálido. Llama la atención, la falta de autólisis post-mortem, que frecuentemente se observa en el páncreas como resultado de la actividad enzimática. Como lo ha notado Davies (69), la falta de ésta explica la conservación del páncreas, sin autólisis hasta más de 24 horas post-mortem, aun cuando el cadáver no haya sido refrigerado. El examen histológico de los casos no tratados revela una marcada atrofia del páncreas exócrino, caracterizada primariamente por una disminución del tamaño de los acinis pancreáticos, los cuales se encuentran formados por pequeños conglomerados celulares compactos y sin evidencia de lumen central (Figuras 20 y 21). Las células secretoras se presentan reducidas prácticamente a núcleos y su citoplasma es escaso y agranular, sin poderse identificar gránulos de zimógeno. Debido a esta atrofia acinar, los lobulillos pancreáticos están pequeños, aislados y separados por un estroma extenso bastante acelular y edematoso. En coloraciones para retículo, la atrofia acinar se pone fácilmente de manifiesto por la compactación del esqueleto reticular del órgano (Figura 22). En algunos páncreas, la minoría sin embargo, existe asociada con el colapso del retículo una proliferación de fibras reticulares (Figura 23) que en los casos más severos puede traducirse en una franca fibrosis intersticial difusa, la que aparentemente comienza entre los acinis pancreáticos y lentamente progresa hacia los espacios interlobulillares, para invadir finalmente todo el páncreas (Figura 24).

Los conductos pancreáticos y los islotes de Langerhans no se alteran en ningún caso, aun cuando exista fibrosis. Por medio de la coloración de Schiff al ácido peryódico (73) puede observarse secreción mucosa producida por las células epiteliales de revestimiento de los conductos pancreáticos y algunos de éstos muestran en su luz tapones mucosos (Figura 25). No hemos podido observar dilatación quística ni cambios metaplásticos del epitelio ductal. Resumiendo, los cambios pancreáticos observados en casos no tratados consisten en atrofia acinar con colapso del retículo, disminución o ausencia de actividad secretora y en una minoría, proliferación reticular con fibrosis intersticial.

Con el tratamiento puede apreciarse cambios evidentes, consistentes en una regeneración de los acinis con aumento en el tamaño y en el número de los mismos y disminución del espacio intersticial, siendo tan marcada en algunos casos, que existe una verdadera hiperplasia que macroscópicamente se traduce por un aumento en el tamaño del órgano (Figura 26). Al lado de esta regeneración puede observarse cambios celulares caracterizados por un aumento del citoplasma y la presencia de actividad secretora, encontrándose la placa basal pro-enzimática bien manifiesta y abundantes gránulos de zimógeno (Figura 27).

Por lo tanto, puede considerarse que la atrofia acinar y la hipoactividad secretora son reversibles y que la recuperación anatómica se traduce por el aumento de las enzimas pancreáticas con el tratamiento (57-59).

La fibrosis intersticial, por el contrario, debe ser considerada como irreversible, siendo una secuela que la malnutrición infantil deja en el páncreas.

Glándulas salivares: En las glándulas salivares existen cambios semejantes a los observados en el páncreas, sobre todo en la parótida y en menor grado en la submaxilar. Los acinis atroficos en su mayor parte serosos, se encuentran incluidos en un espacio intersticial extenso y edematoso (Figuras 28 y 29). Las glándulas mucosas aparentemente se alteran poco. No hemos podido observar fibrosis intersticial, como ocurre en el páncreas.

Con el tratamiento se obtiene una marcada regeneración acinar con aumento del citoplasma y la presencia de gránulos secretorios a nivel de las glándulas serosas (Figura 30). El aumento en el tamaño de la glándula parótida observado algunas veces en la fase de recuperación (7, 63, 69, 70) debe considerarse como una hiperplasia del órgano, semejante a la que ocurre en el páncreas y que probablemente indica una mayor actividad de esta glándula, como mecanismo compensador a la deficiencia previa.

Hígado: Las lesiones hepáticas son constantes y consisten básicamente en un cambio grasiento severo, difuso, de todo el órgano. El que este cambio grasiento sea un hallazgo primordial, ha hecho que algunos autores (63) llamen al S. P. I. con el nombre de «Fatty Liver Disease». En los casos no tratados, el hígado se encuentra aumentado de volumen y al examen *in situ* de los órganos abdominales, éste se encuentra siempre por debajo del reborde costal, algunas veces hasta 6 a 8 cm.

por debajo de éste. La superficie externa del órgano es lisa, la cápsula tensa y reluciente y el parénquima de color amarillo ocre o aún hasta amarillo canario. Al corte, se encuentra la consistencia ligeramente disminuida, algo pastosa, y la lobulación poco manifiesta.

Al examen histológico se observa un cambio grasiento de todas las células hepáticas. Este cambio es de gota gruesa y da al hígado un aspecto de «panal de abeja» (Figura 31). Cada célula presenta el espacio citoplásmico totalmente lleno de grasa, de tal modo que el núcleo es empujado hacia la periferia (Figura 32). El citoplasma está prácticamente ausente, condensado en la periferia de la célula entre la gota de grasa y la membrana celular. Debido a este cambio grasiento severo los sinusoides hepáticos se encuentran totalmente obliterados.

Asociado con el cambio grasiento es frecuente ver la formación de pequeños quistes grasos los cuales probablemente se deban a la coalescencia de varias células hepáticas grasosas. Dichos quistes han sido previamente descritos por otros autores (11, 70, 74). Un hallazgo frecuente es la presencia de pequeños focos inflamatorios agudos formados por conglomerados de polimorfonucleares y que se observan en áreas en que existe necrobiosis de algunas o aún hasta de una sola célula hepática (Figura 33).

En coloraciones para glicógeno, hemos observado que la cantidad de esta sustancia presente en cada célula está en relación inversa con la de la grasa, estando, en los casos severos, reducida a un pequeño ribete condensado en la periferia de la célula (Figura 34).

Por medio de biopsias, hemos podido estudiar la evolución de los cambios hepáticos observados con el tratamiento. La grasa desaparece progresivamente y en un período de 15 a 30 días, primero de las células que se encuentran en la porción central del lobulillo y finalmente de las áreas periportales. Al mismo tiempo que ocurre la desaparición de ésta, se ve un aumento en los depósitos de glicógeno y una mayor capacidad regenerativa del hígado que se pone de manifiesto por un mayor número de mitosis y de núcleos grandes y vesiculosos o de células diploides y aún poliploides (Figura 35).

Varios autores han reportado, en personas malnutridas, depósitos de hierro histológicamente visibles, relativamente aumentados (63, 75, 76), y de

acuerdo con Lubarsch (76) este hallazgo se encuentra asociado con la malnutrición crónica. En un 35% de nuestros casos estudiados por biopsia hepática, hemos podido observar depósitos de hierro en forma de hemosiderina, localizados en las células de Kupffer, en las células hepáticas o en macrófagos de los espacios porta (Figura 36). Dichos depósitos son relativamente ligeros y en ningún caso lo suficientemente severos como para poder justificar el uso de los términos siderosis (77) o hemocromatosis. Es interesante hacer notar que de los hígados que contenían grasa, 64% tenían depósitos de hierro en contraste a sólo un 32% en aquéllos en los que la grasa había desaparecido. Ello nos hace suponer que con el tratamiento dicho hierro fijado se moviliza probablemente para la síntesis de la hemoglobina que hasta ese momento había sido imposible por la falta de proteínas necesarias para su formación. Esto explicaría también, el frecuente cambio del tipo de anemia que se observa con la evolución de los casos que han sido sujetos a tratamiento (18). En la fase inicial, la anemia generalmente es normocítica o ligeramente macrocítica y con el tratamiento se transforma en microcítica. Desafortunadamente no tenemos aún suficientes pruebas para confirmar esta hipótesis, por lo que es recomendable la realización de estudios más específicos al respecto.

Algunos autores (69, 78-80) han considerado que las lesiones hepáticas observadas en el S. P. I. puedan evolucionar progresivamente hacia una cirrosis hepática. Tanto en las autopsias por nosotros estudiadas así como en más de 100 biopsias examinadas, no hemos tenido ocasión de observar una franca cirrosis hepática. En la mayoría de los casos, sin embargo, existe cierto grado de proliferación de fibras reticulares que se originan a partir de los espacios porta (81), e invaden el parénquima hepático adyacente (Figuras 37 y 38). Asociado con esta proliferación de fibras reticulares existe también un aumento en la celularidad de los mismos espacios (Figura 39), encontrándose células con caracteres morfológicos de tipo histiocitario. Dicha proliferación de fibras reticulares puede hacerse lo suficientemente intensa como para poder llegar a delimitar cada lobulillo hepático, dando un cuadro histológico llamado por Davies «fibrosis estelar» (66). No pudimos encontrar ninguna correlación entre la severidad de esta proliferación y el grado de malnutrición, el tiempo de evolución y la edad del niño, de tal modo que de nuestros estudios podemos concluir, casi con absoluta seguridad, que en la América Central aparentemente no existe ninguna relación de causa a efecto entre la desnu-

trición *per se* y la cirrosis hepática. Conclusiones semejantes han sido reportadas por Van der Sar en Curaçao (24). Por otra parte, Brock (82) sugiere la posibilidad de que existan otros factores que junto con la malnutrición sean los responsables de la alta incidencia de cirrosis infantil observada en otros países.

Con el tratamiento no pudimos observar cambios regresivos en la intensidad de la proliferación de las fibras reticulares, habiéndola observado todavía en pacientes que habían sido tratados por más de 3 meses. Es interesante señalar el hecho de que no encontramos mayor proliferación de estas fibras en 2 niños que habían sido readmitidos al hospital con S. P. I., siendo ésta igual a la observada en otros niños que padecían de S. P. I. por vez primera.

Tracto digestivo: Las lesiones en el tracto digestivo son constantes y evidentes.

La lengua en todos los casos presenta su mucosa lisa, pálida y con marcada atrofia de las papilas filiformes; las fungiformes y las caliciformes, por el contrario, siempre se encuentran presentes. Al examen histológico se observa una atrofia de la mucosa, con disminución en el número y en el tamaño de las papilas filiformes, las cuales están reducidas a pequeñas proyecciones papilares recubiertas de escaso material córneo (Figura 40). La submucosa está normal y la muscular presenta los cambios observados en el músculo estriado, los cuales discutiremos en una sección posterior, aunque aparentemente en menor grado.

La faringe y el esófago muestran pocos cambios patológicos, encontrándose al examen histológico, la mucosa ligeramente adelgazada, pero por lo demás normal.

El estómago e intestinos han sido poco estudiados debido a la facilidad con que se alteran post-mortem. Sin embargo, hemos tenido ocasión de practicar la autopsia de 6 niños antes de una hora de haber muerto y esto nos ha permitido conocer mejor los cambios histopatológicos de estos órganos en el S. P. I.

En general, el estómago se presenta macroscópicamente en 2 formas: en un 75% aproximado de los casos, se encuentra distendido, su pared adelgazada y la mucosa atrófica, lisa y sin pliegues; en algunos casos severos la distensión es tremenda, llegando la curvatura mayor hasta un nivel por

debajo del ombligo y en un caso hasta un centímetro solamente por encima del pubis. El contenido gástrico está formado por gases y alimentos sin digerir. En los casos restantes, el estómago no se encuentra distendido y, por el contrario, la pared está ligeramente engrosada, debido a la presencia de edema de la submucosa, el que se aprecia claramente por el engrosamiento de los pliegues, los cuales están bien manifiestos. Las formas más severas de dilatación gástrica aparentemente son más frecuentes en niños a quienes se les administró grandes cantidades de alimentos por vía oral en los periodos iniciales.

En una pequeña proporción de casos, tuvimos ocasión de observar, a nivel de la mucosa gástrica, pequeñas erosiones o hemorragias petequiales pero nunca lo suficientemente extensas o severas como para poder ser causa de hematemesis o melenas.

Al examen histológico la mucosa fúndica del estómago presenta una atrofia de la glándulas, con disminución en el número y en el tamaño de las células tanto parietales como zimogénicas (Figura 41). Por el contrario, en la porción pilórica las glándulas se encuentran normales y las células mucosas de las glándulas pilóricas parecen estar aún ligeramente hipertrofiadas y con marcada actividad secretoria (Figura 42).

El resto de la pared gástrica se encuentra muy adelgazada. En los casos en que existe edema, éste puede observarse al examen histológico diseccionando la submucosa. Las fibras musculares se encuentran atróficas y los plexos nerviosos aparentemente muestran un aumento en el número de las células intersticiales vacuolares (Figura 43).

En el duodeno, las glándulas de Brunner, al igual que las glándulas pilóricas del estómago, están poco alteradas y parece, por lo tanto, que estas glándulas mucosas lo mismo que las del intestino grueso no se alteran con la desnutrición. En el resto del intestino delgado, por el contrario, se observa una atrofia extensa de la pared con disminución en el número y en el tamaño de los pliegues circulares o válvulas de Kerkring, en forma tal que macroscópicamente la mucosa intestinal se encuentra lisa y con los pliegues borrados aún en la porción proximal del intestino. La atrofia de la mucosa asociada con la del resto de la pared y la dilatación concomitante, siempre observada, hace que en los casos más severos pueda verse a través de la pared del intestino, la cual se presenta transparente y reducida a una delgada tela que tiene

toda la apariencia del «papel de china». En algunos casos, al igual que en el estómago, puede observarse edema de la submucosa. Al examen histológico, se observa una atrofia de las vellosidades intestinales, lo mismo que de las criptas de Lieberkühn con disminución del número y tamaño de las células epiteliales de revestimiento y de las de Paneth; las células mucosas, por el contrario, y al igual que en el resto del tracto digestivo, no están alteradas. (Figuras 44 y 45.)

Existe también una hipotrofia del tejido linfóide del intestino delgado que se caracteriza por una disminución en el número y tamaño de los folículos solitarios o placas de Peyer, las cuales presentan sus centros germinales pequeños y poco activos. La musculatura intestinal al igual que en el estómago y colon se encuentra atrófica y adelgazada.

En el colon, las lesiones son menos severas probablemente debido a la mayor cantidad de células mucosas observadas en esta porción, no encontrándose más que una ligera atrofia de la mucosa. Debido a la frecuencia de Salmonellosis y Shigellosis observada concomitantemente con el S. P. I., en numerosas autopsias puede verse grados variables de colitis o enterocolitis que, desde el punto de vista patológico, pueden ser desde una simple forma catarral hasta una más severa de tipo necrótico membranoso (Figura 46).

Sistema hematopoyético: El examen histológico de fragmentos de médula ósea obtenidos por punción esternal, ha demostrado en la fase inicial, previa al comienzo del tratamiento, una marcada hipoplasia tanto de las células hematopoyéticas de la serie blanca como de la roja, encontrándose un aumento en el número de células grasientas y una relación grasa-células hematopoyéticas invertida (Figura 47). Con el tratamiento existe un aumento de la celularidad con disminución en la cantidad de células de grasa, que en algunos casos hace pensar en una verdadera hiperactividad (Figura 48). En ninguna de las autopsias hemos podido observar detención de la maduración o células de la serie megaloblástica.

El bazo por lo general es pequeño y con escasa pulpa, excepto cuando existen antecedentes de paludismo crónico. Los folículos de Malpighio se encuentran sumamente pequeños, bastante hipocelulares y con centros germinales atróficos o prácticamente ausentes (Figura 49). Con el tratamiento, los folículos aumentan de tamaño y los centros germinales se hacen evidentes.

Los ganglios linfáticos presentan también grados variables de hipotrofia con edema intersticial y centros germinales atróficos o ausentes que dan al ganglio el aspecto de la condición que inadecuadamente ha sido denominada linfadenitis catarral.

El timo, considerado como tejido linfóide, está sumamente atrófico y en la mayoría de los niños es prácticamente imposible poder localizarlo en el mediastino. Al examen histológico, se presenta reducido a unos cuantos conglomerados linfocitarios en que se ve algunos cuerpos de Hazal. El estroma aparece edematoso, infiltrado con grasa y aún fibrótico (Figura 50).

Sistema endocrino: Es muy limitado el conocimiento que se tiene acerca de la patología de los órganos endocrinos en el S. P. I., a pesar de existir trabajos relacionados con las modificaciones clínicas y patológicas de la desnutrición en el adulto (83, 84).

Russfield y Tejada (85) han hecho recuentos diferenciales de las células del lóbulo anterior de la hipófisis en secciones coloreadas con PAS-Orange G. (86), de acuerdo con el método de Rasmussen (87) modificado, habiéndose clasificado los siguientes tipos celulares: basófilas normales, anfófilas, anfófilas hipertróficas, acidófilas y cromóforas. Estudios previos (88, 89) han demostrado que las anfófilas son las células funcionalmente activas en la hipófisis.

TABLA V

HIPOFISIS EN NIÑOS CON S. P. I.

Células contadas	Células %				
	Acidófilas	Cromóforas	Basófilas	Anfófilas	Anfófilas hipertróf.
5676	10.6	68.3	9.3	10.3	1.5
8484	3.0	72.5	11.8	10.8	1.9
7644	1.7	68.6	11.1	15.6	3.0
7327	15.9	63.9	9.1	9.9	1.2
5951	18.8	64.5	9.5	4.4	2.8

A. Russfield y C. Tejada

INCAP-56

En la Tabla V se presentan los recuentos obtenidos de algunas de estas hipófisis y puede observarse los diferentes porcentajes así como el número de

células contadas. No se encontró ninguna evidencia de panhipopituitarismo anatómico, ya que el número de células basófilas y acidófilas está entre los límites normales dados por Rasmussen (90), y según el criterio de Mellgren (91), las anfófilas e hipertróficas anfófilas aún puede considerarse aumentadas en algunos casos.

El tiroides en la mayoría de los niños se encuentra atrófico, estando la cantidad de coloide muy disminuida o ausente y los acinis tiroideos de diferente tamaño y en general, mucho más pequeños que los normales (Figura 51). En un buen número de casos, se observa además, marcada fibrosis intersticial (Figura 52).

Las paratiroides estudiadas en cuatro niños, no mostraron ningún cambio patológico, estando formadas en su mayor parte por células principales (Figura 53).

Como ya se mencionó, el páncreas endocrino no muestra ninguna patología especial y, los islotes de Langerhans se encuentran de tamaño normal y abundantes, aun cuando existe marcada atrofia de los acinis pancreáticos y fibrosis intersticial. En ningún caso hemos encontrado atrofia de dichos islotes, como Normet lo ha reportado (92).

Los testículos, aunque pequeños, no parecen atróficos al examen histológico, no mostrando signos de maduración al igual que niños normales bien nutridos. Los ovarios tampoco muestran signos de maduración no obstante que, en algunos casos, hemos observado folículos de Graaf en desarrollo.

Las suprarrenales han sido estudiadas por varios investigadores (7, 93, 94) con resultados contradictorios, observando algunos, atrofia cortical, mientras que otros han descrito cambios que podrían interpretarse como evidencia de hiperactividad.

En general, las suprarrenales por nosotros examinadas, tienden a ser pequeñas y al examen histológico se observan 2 tipos distintos. Aproximadamente en un 40% de los casos, la corteza suprarrenal tiene un aspecto lineal bien manifiesto, los cordones celulares y los sinusoides de la zona fasciculata se encuentran bien delimitados y lineares, los núcleos picnóticos y el citoplasma con material lipóide (Figuras 54 y 55). Por el contrario, en el 60% existe una pérdida de la linealidad, los núcleos de las células corticales se ven grandes, vesiculosos y con la cromatina dispuesta en pequeños grumos; el citoplasma es eosinófilo y con

escaso o ningún material lipóide (Figuras 56 y 57). Sin embargo, no se ha observado hiperplasia pseudonodular de la corteza. El primer cuadro puede ser compatible con hipoactividad y el segundo con hiperactividad adrenocortical.

No podemos explicar en forma definitiva este hallazgo dual contradictorio, pero es probable que en la evolución endocrina del S. P. I. existan etapas de hiperactividad funcional adrenocortical, seguidas por hipoactividad, hasta llegar finalmente a obtenerse un cuadro de agotamiento adrenal.

Piel y anexos: La piel ha sido bien estudiada por Gillman y Gillman (95). Desde un punto de vista clínico-patológico puede observarse tres tipos de lesiones.

a) Descamación furfurácea, caracterizada por sequedad de la piel, con hiperqueratosis, ligera queratosis folicular y descamación fina.

b) Descamación a gran colgajo, encontrándose hiperpigmentación bronceada de la piel, hiperqueratosis y descamación de grandes superficies.

c) Vesiculación intraepidérmica, la cual al romperse deja una exulceración que puede ser muy extensa y semejar una quemadura de segundo grado.

Cada uno de estos tres tipos clínico-patológicos presenta al examen histológico, caracteres bastante precisos aunque no patognomónicos. En la descamación furfurácea existe marcada atrofia de la epidermis con hiperqueratosis y ligera paraqueratosis (Figura 58). Los folículos pilosos atróficos presentan en su centro tapones queratósicos que hacen saliente en la superficie cutánea (queratosis folicular) (Figura 59).

En el segundo cuadro se observa los mismos hallazgos. Sin embargo, la hiperqueratosis es más severa y la paraqueratosis total y muy extensa. La descamación a gran colgajo observada, se debe a estos cambios (Figura 60).

Cuando se observa vesiculación, el niño por lo general presenta edemas manifiestos y muy severos. A nivel de la epidermis, las células presentan degeneración hídrica y el espacio intercelular marcada espongirosis (Figura 61). Al aumentar tanto el edema intra como intercelular se forman las vesículas serosas, cuya localización es siempre intraepidérmica y en general en la parte más externa del estratum spinosum de Malpighio (Figura

62), por lo que las vesículas fácilmente se rompen y dejan exulceraciones que semejan quemaduras de segundo grado, las que se infectan fácilmente.

Asociado con cualquiera de estos tres tipos de lesiones cutáneas existe siempre una atrofia de los apéndices cutáneos, en especial de los folículos pilosos y glándulas sebáceas. Los primeros son bastante escasos y cuando existen están reducidos a pequeños conglomerados epiteliales no bien diferenciados, por lo que no pueden delimitarse las diferentes zonas constituyentes del folículo piloso. El pelo propiamente dicho está muy adelgazado y despigmentado (Figura 63).

En algunos casos se puede observar en la piel áreas equimóticas o petequias, encontrándose al examen histológico hemorragias del corium de mayor o menor severidad (Figura 64). Sin embargo, no se ha visto lesiones en las paredes de las arteriolas.

En el cuero cabelludo se observa los mismos cambios que en la piel, siendo muy manifiesta la disminución del número y del tamaño de los folículos pilosos y la desaparición de las glándulas sebáceas (Figura 65).

Músculo esquelético: El músculo estriado muestra al examen histológico marcada atrofia; las fibras musculares se encuentran adelgazadas, con pérdida notoria de la estriación y de aspecto hialinizado, semejando en algunos casos, la degeneración cética de Zenker. Existe un aumento en el número de núcleos del sarcolema, probablemente debido a la atrofia de las fibras y en algunas formas severas puede observarse además, una verdadera necrobiosis de las fibras musculares con desa-

parición posterior de las mismas, quedando en su lugar pequeños conglomerados formados por fibroblastos y restos de células del sarcolema. Existe edema intersticial y disminución o ausencia del tejido adiposo intersticial (Figuras 66 y 67).

Riñón: En el curso de nuestros estudios también encontramos la degeneración turbia y grasienta (Figura 68) de los tubulillos proximales observada por varios otros autores (63). La degeneración grasienta es más frecuente en las formas severas y en los casos en los cuales el hígado presenta un cambio grasiento marcado. No hemos podido observar cambios en los glomerulos como reportara Davies (69).

Pulmones: Las lesiones pulmonares observadas en la desnutrición han sido estudiadas por Tejada, Béhar y Cofiño (28), quienes encontraron en un 67% de los casos fatales investigados, una bronconeumonía que variaba en intensidad desde formas ligeras peribronquiales hasta bronconeumonías hemorrágicas confluentes y aún con formación de abscesos.

Independientemente o asociada con las bronconeumonías se observó además la presencia de hemorragias intraalveolares en un 40% y atelectasia focal o difusa en un 85% de los casos.

Es probable que la frecuencia tan alta de bronconeumonías observada en estos niños se deba a varios factores, entre los cuales la hipoventilación pulmonar, las hemorragias intraalveolares y la baja resistencia a las infecciones son los más importantes (96-98).

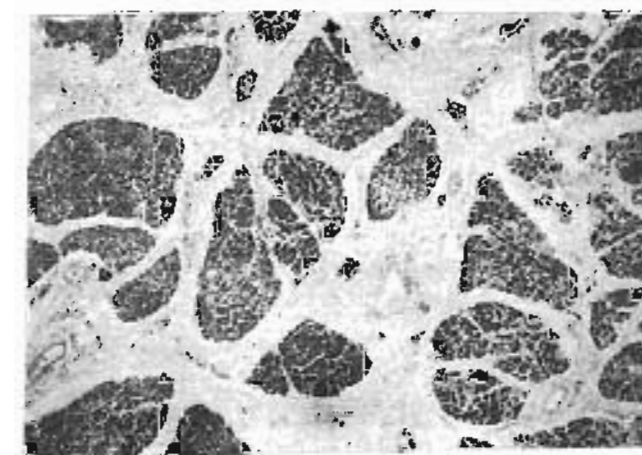


FIGURA 20

Páncreas: Marcada atrofia del páncreas exocrino. Tejido intersticial edematoso. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 30$.)

FIGURA 20

FIGURA 21

Páncreas: (Mismo caso Figura 20). Disminución del tamaño de los acinis, formando conglomerados celulares en los que no puede identificarse la luz del acini. Las células reducidas prácticamente a núcleos, el citoplasma muy escaso o ausente. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 400$.)

FIGURA 24

Páncreas: Fibrosis intersticial extensa y severa. Los islotes de Langerhans están intactos. (Coloración Van Giesson $\times 30$.)

FIGURA 22

Páncreas: Colapso del retículo secundario a la atrofia acinar. (Coloración Laidlaw $\times 100$.)

FIGURA 25

Páncreas: Conducto pancreático presentando un tapón mucoso que obstruye parcialmente la luz del mismo. (Coloración PAS $\times 100$.)

FIGURA 23

Páncreas: Asociado con el colapso del retículo puede observarse en ciertos casos una franca proliferación de fibras reticulares y fibrosis intersticial. (Coloración Laidlaw $\times 100$.)

FIGURA 26

Páncreas: (S. P. I. tratado). Regeneración de los acinis con aumento en el tamaño y número de los mismos y disminución del espacio intersticial. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 30$.)

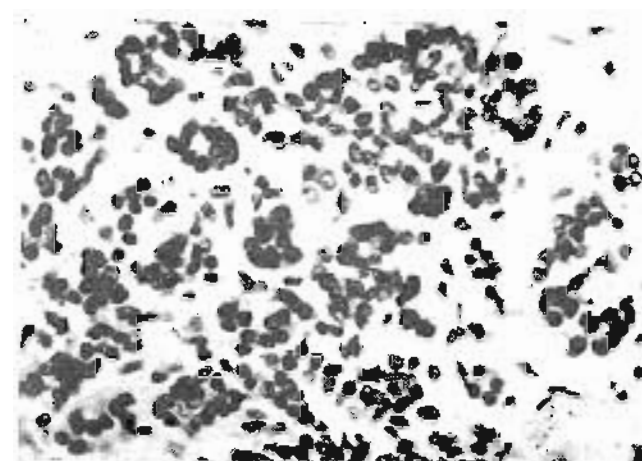


FIGURA 21

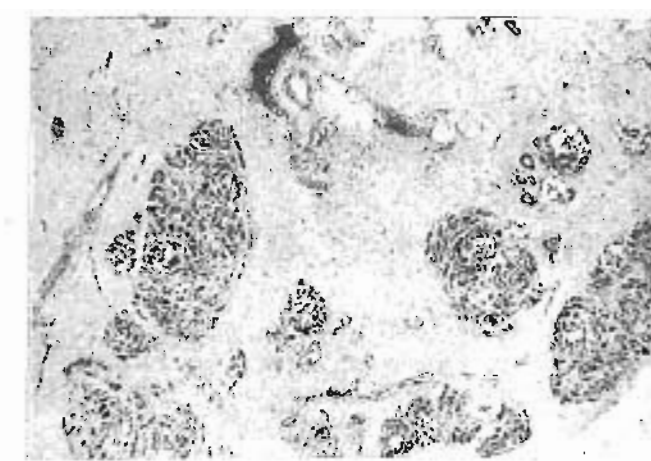


FIGURA 24

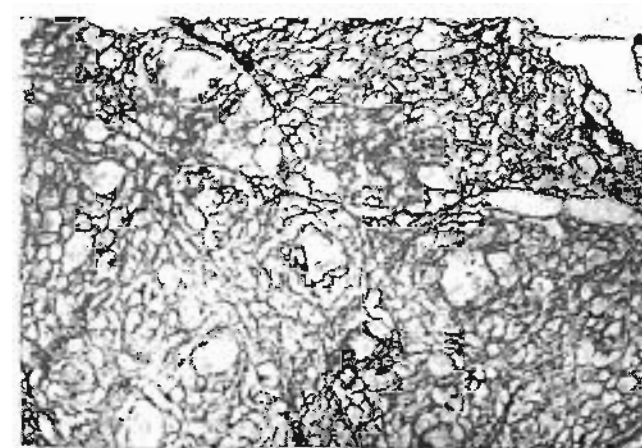


FIGURA 22

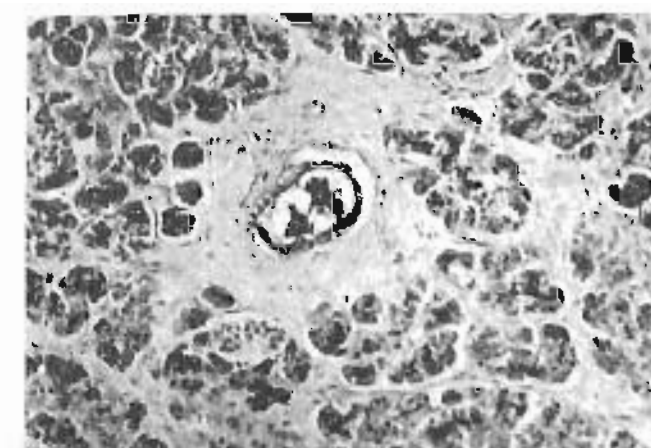


FIGURA 25

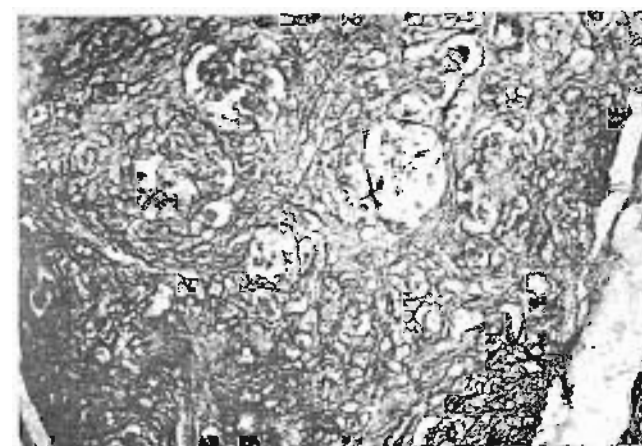


FIGURA 23

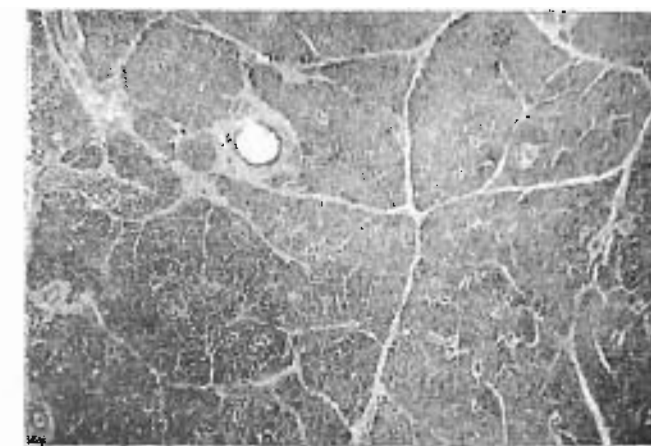


FIGURA 26

FIGURA 27

Páncreas: (S. P. I. tratado, mismo caso Figura 26). Los acinis más regulares están tapizados por células con núcleo más grande y vesicular; el citoplasma presente con granos de zimógeno. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 400$.)

FIGURA 30

Parótida: (S. P. I. tratado). El citoplasma de las células presenta mayor actividad secretoria, los núcleos más grandes y algunos con la cromatina diluida. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 400$.)

FIGURA 28

Parótida: Atrofia acinar con marcado edema intersticial. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 30$.)

FIGURA 31

Higado: Cambio grasiento difuso de gota gruesa. Todas las células hepáticas presentan dicho cambio. Existe un bloqueo de los sinusoides por compresión extrínseca. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 29

Parótida: (Mismo caso Figura 28). Atrofia acinar, los núcleos picnóticos y el citoplasma escaso con poca evidencia secretoria. Moderado edema interacinar. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 400$.)

FIGURA 32

Higado: (Mismo caso Figura 31). Cada célula presenta el citoplasma ocupado por una gota de grasa; el núcleo es empujado hacia la periferia. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 400$.)

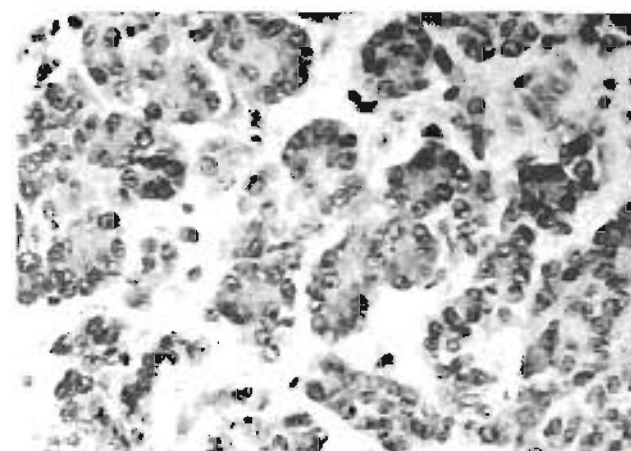


FIGURA 27

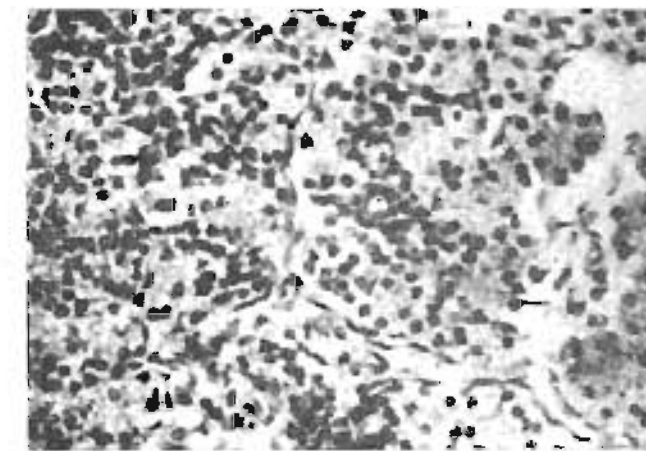


FIGURA 30

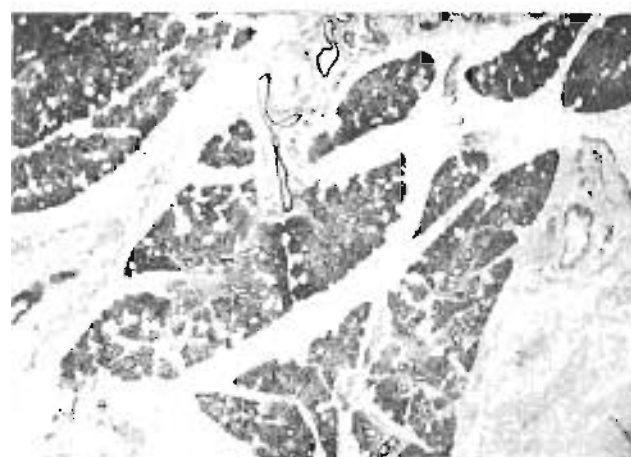


FIGURA 28

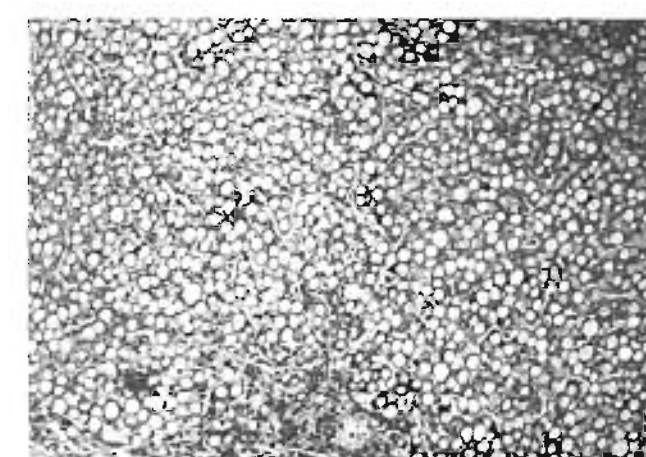


FIGURA 31

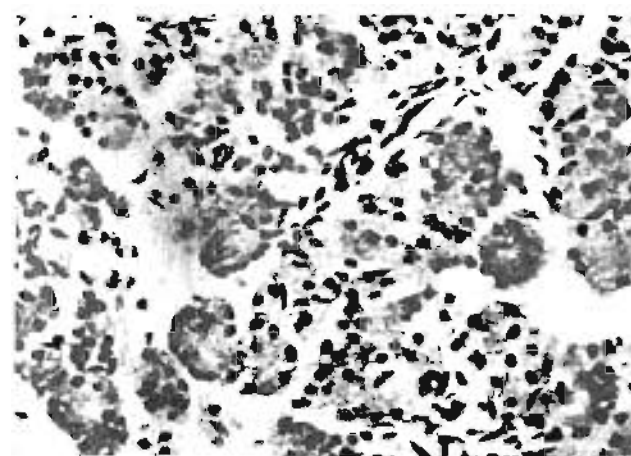


FIGURA 29

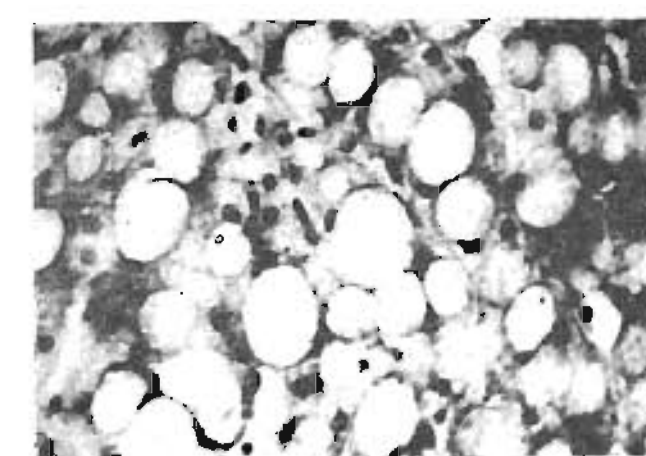


FIGURA 32

FIGURA 33

Hígado: La grasa ha desaparecido; en el centro se observa una pequeña área de necrobiosis con presencia de algunas células inflamatorias, en su mayor parte polimorfonucleares. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 36

Hígado: Las células hepáticas, de Kupffer y macrófagos de los espacios porta presentan gránulos intracitoplásmicos de hemosiderina. (Coloración de Perl's $\times 240$.)

FIGURA 34

Hígado: Cambio grasiento severo. El glicógeno reducido a un pequeño ribete condensado en la periferia de la célula. (Coloración de Schiff ácido periyódico $\times 240$.)

FIGURA 37

Hígado: Proliferación de fibras reticulares a partir de los espacios porta. Pérdida de la regularidad de la «placa periportal limitante» encontrándose perforada por fibras reticulares. (Coloración de Gomori $\times 100$.)

FIGURA 35

Hígado: (S. P. I. en tratamiento). La grasa ha desaparecido, existe marcada actividad regenerativa, observándose núcleos grandes, células diploides y en el centro dos mitosis. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 240$.)

FIGURA 38

Hígado: Un caso de reticulosis portal más severa. Dos espacios porta están casi unidos, limitando un lobulillo. (Fibrosis estelar). (Coloración de Gomori $\times 30$.)

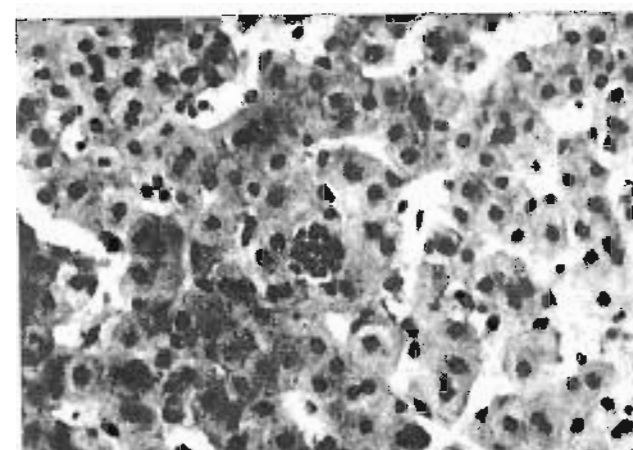


FIGURA 33

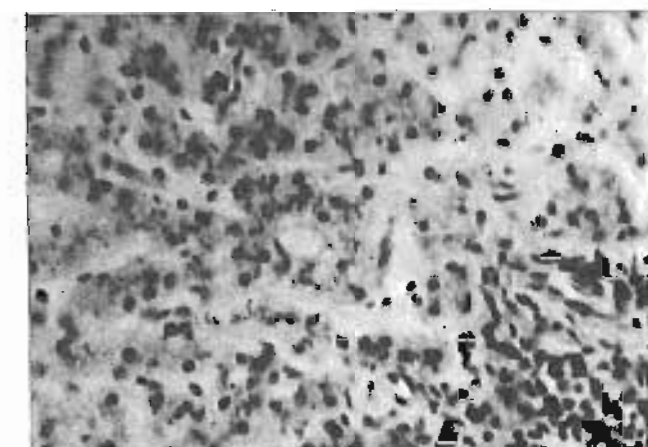


FIGURA 36

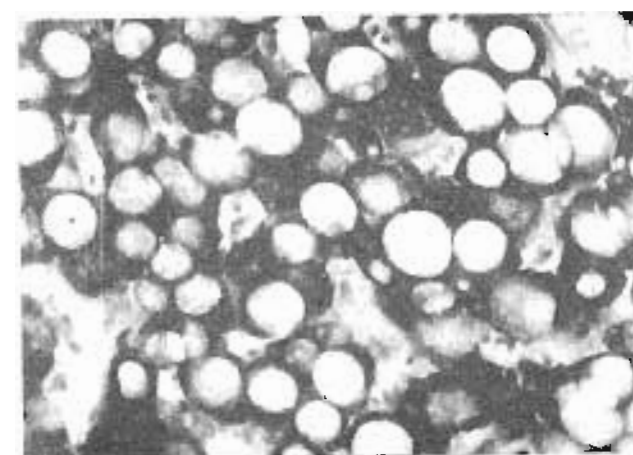


FIGURA 34

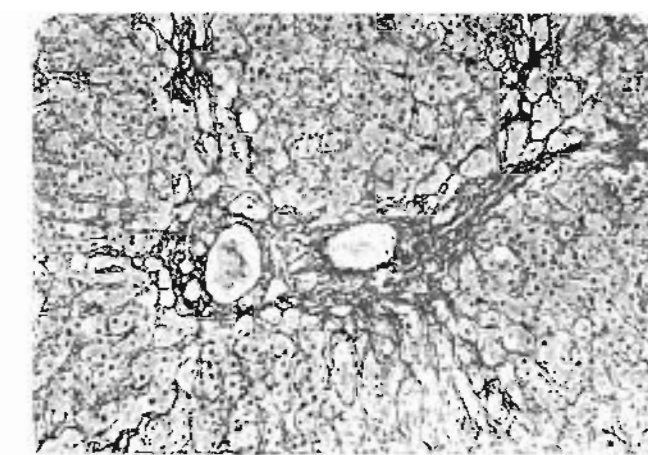


FIGURA 37

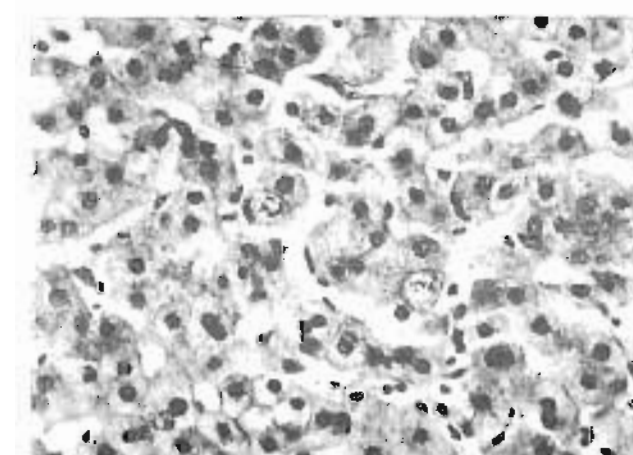


FIGURA 35

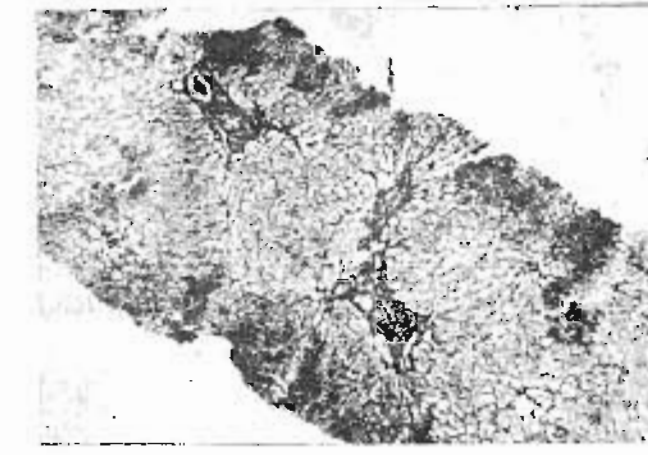


FIGURA 38

FIGURA 39

Hígado: Aumento de la celularidad en los espacios porta, la mayor parte de las células siendo histiocitos. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 42

Estómago: Mucosa pilórica; las glándulas normales y las células mucosas aparentemente con marcada actividad secretoria. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 40

Lengua: Se observan 2 papilas filiformes atróficas y una fungiforme (centro, normal). (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 43

Estómago: Plexo nervioso; se observa un aumento en el número de las células intersticiales vacuolares, las células ganglionares escasas. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 41

Estómago: Mucosa fúndica; existe marcada atrofia de las glándulas con disminución en el número y en el tamaño de las células parietales y zimogénicas. Las células mucosas, por el contrario, están normales. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 44

Intestino Delgado: Atrofia y adelgazamiento de la pared. Mucosa atrófica con las vellosidades escasas y pequeñas. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 30$.)

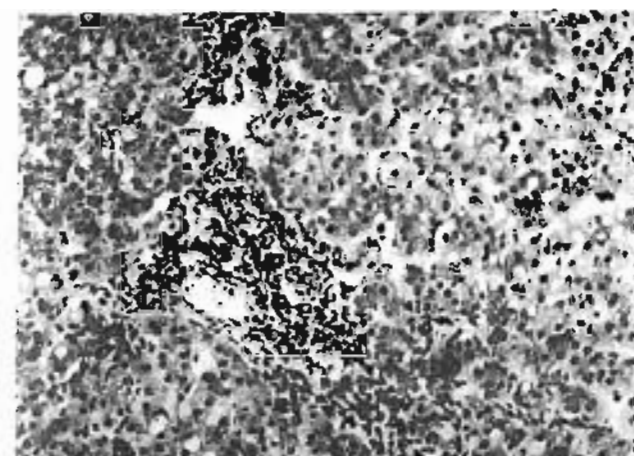


FIGURA 39

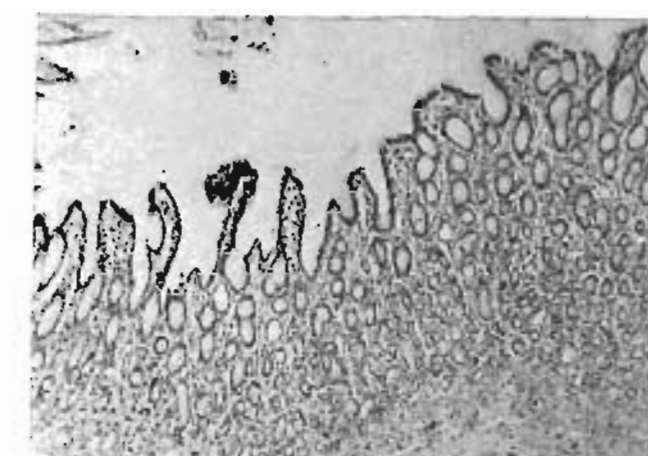


FIGURA 42



FIGURA 40

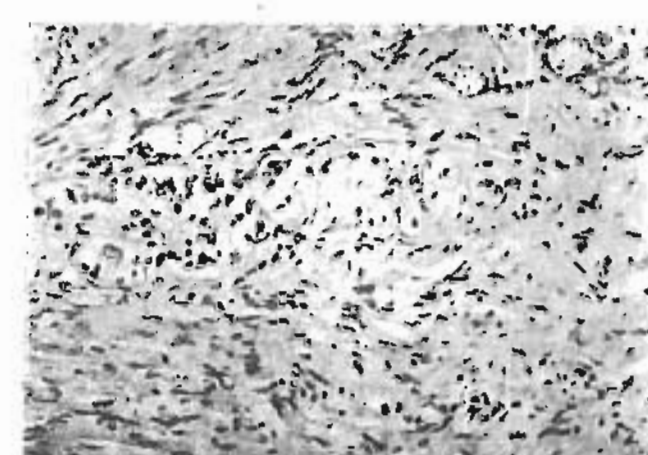


FIGURA 43

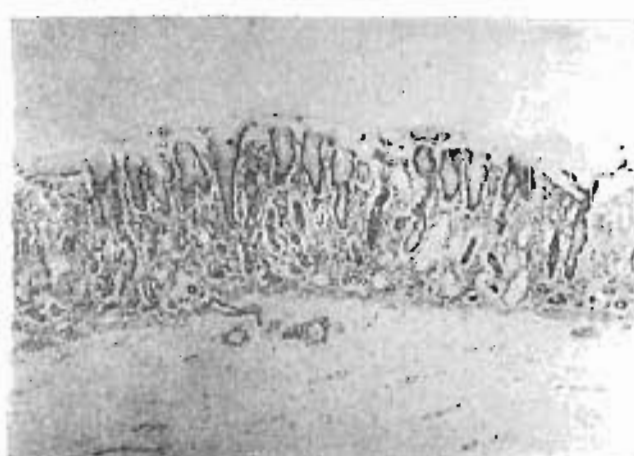


FIGURA 44



FIGURA 41

FIGURA 45

Intestino Delgado: (Mismo caso Figura 44).
Cripta de Lieberkühn, mostrando atrofia de las
glándulas. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times$
100.)

FIGURA 46

Intestino Grueso: Colitis necrótico-membranosa,
de origen bacteriano, observada en algunos casos
concomitantemente con el S. P. I. Necrosis total
de la mucosa con formación de una pseudo-mem-
brana, escasa reacción inflamatoria en la submu-
cosa. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times$ 100.)

FIGURA 47

Médula Osea: (Material obtenido por punción).
Caso de S. P. I. no tratado. Se observa una hipo-
plasia de las células hematopoyéticas con aumento
en el número de células de grasa. (Coloración He-
matoxilina-Eosina $\times$ 100.)

FIGURA 48

Médula Osea: (Material obtenido por punción).
El mismo caso de la Figura 47, después de tratado.
Existe un aumento del número de células hemato-
poyéticas con disminución de las células de grasa.
(Coloración Hematoxilina-Eosina $\times$ 100.)

FIGURA 49

Bazo: Un folículo de Malpigio, sumamente pe-
queño, difícil de identificar, excepto por la arteria
penicilada; el centro germinal ausente. (Colora-
ción Hematoxilina-Eosina $\times$ 100.)

FIGURA 50

Tímpano: Atrofia marcada, reducido a unos cuan-
tos conglomerados linfocitarios, el estroma edema-
toso y fibrosado. (Coloración Hematoxilina-Eosina
 $\times$ 30.)

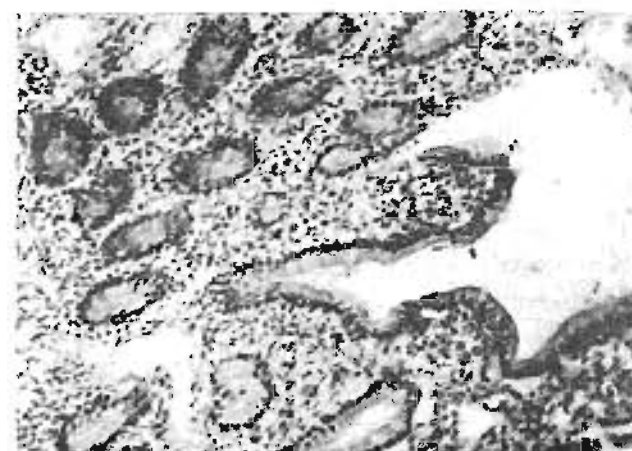


FIGURA 45

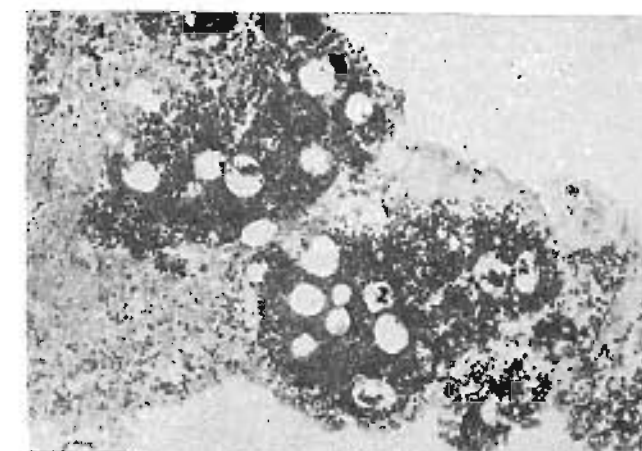


FIGURA 48



FIGURA 46

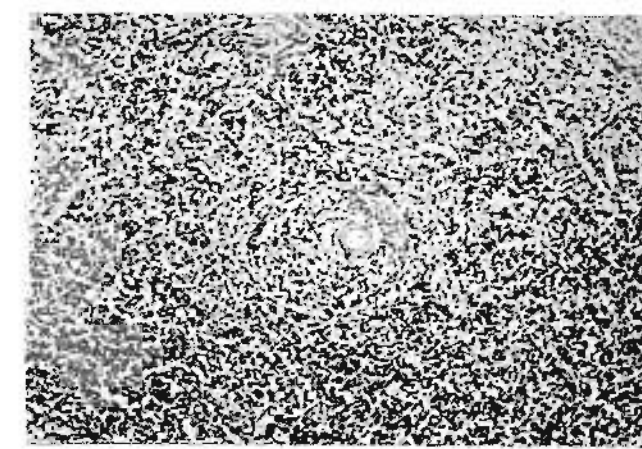


FIGURA 49

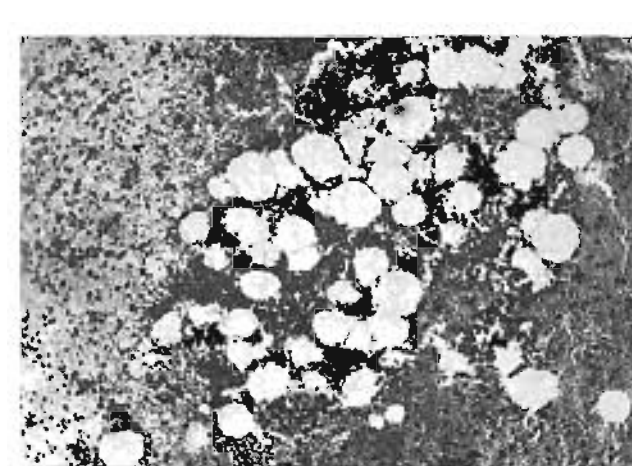


FIGURA 47

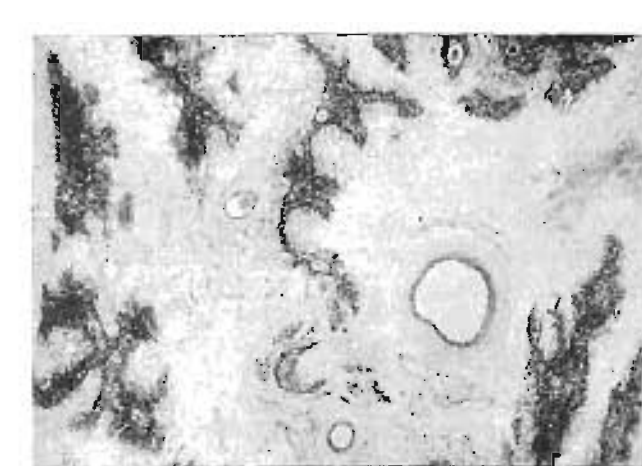


FIGURA 50

FIGURA 51

Tiroides: Los folículos tiroideos de diferente tamaño, en general más pequeños que lo normal. El estroma ligeramente fibrosado. No hay coloide. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 54

Suprarrenal: «Linearidad» de la cortical, las células presentan un citoplasma cargado de lipoides; los núcleos pequeños picnóticos (Hipoactividad). (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 52

Tiroides: Fibrosis intersticial. (Coloración Laidlaw $\times 100$.)

FIGURA 55

Suprarrenal: (Mismo caso Figura 54). Se observa mejor el citoplasma espumoso y los núcleos picnóticos de las células corticales. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 400$.)

FIGURA 53

Paratiroides: Sin cambio histopatológico evidente y formado sólo por células principales. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 56

Suprarrenal: Pérdida de la linearidad, ausencia de lipoides y eosinofilia del citoplasma. Núcleos grandes y vesiculosos (Hiperactividad). (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

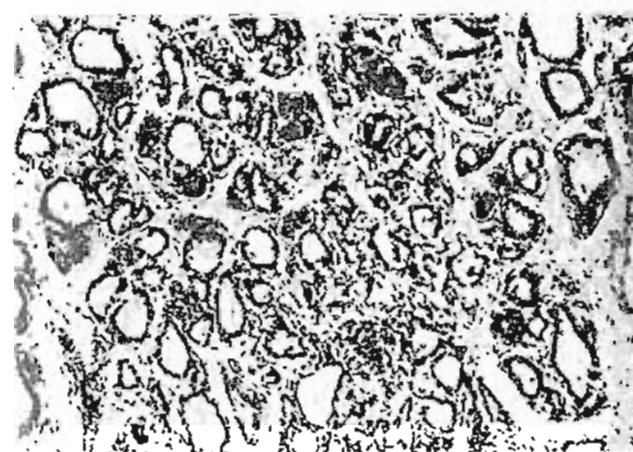


FIGURA 51

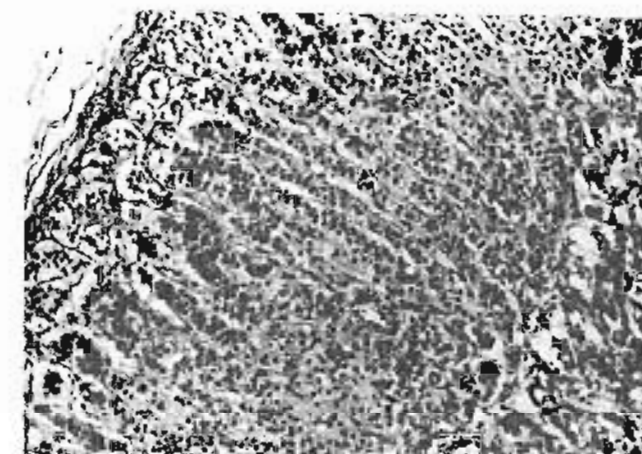


FIGURA 54

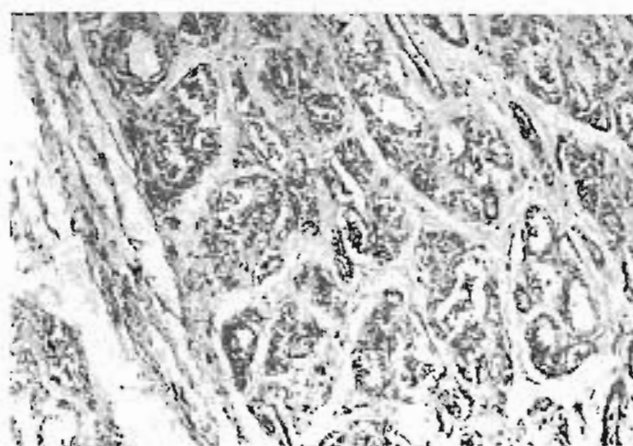


FIGURA 52

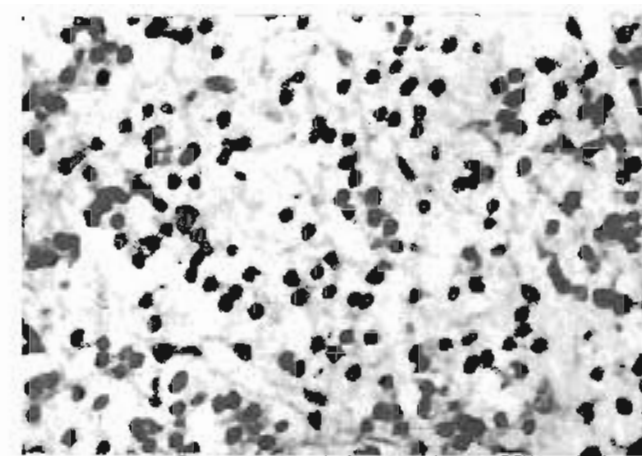


FIGURA 55



FIGURA 53



FIGURA 56

FIGURA 57

Suprarrenal: (Mismo caso de la Figura 56). Se observa mejor el citoplasma eosinófilo y sin lipoides, los núcleos más grandes y vesiculosos. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 400$.)

FIGURA 60

Piel: Marcada hiperqueratosis y paraqueratosis con principio de descamación en «gran colgajo». Liger a reacción inflamatoria crónica del corium. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 58

Piel: Marcada atrofia de la epidermis con ligera hiperqueratosis. Edema moderado del corium. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 61

Piel: Edema intercelular de la epidermis (espongiosis), con degeneración hidrópica de las células más externas del estrato de Malpigio. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 240$.)

FIGURA 59

Piel: Tres folículos pilosos atróficos con tapones queratósicos en su centro. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 62

Piel: Espongiosis y degeneración hidrópica de la epidermis, con formación de una vesícula de localización intra-epidérmica. (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

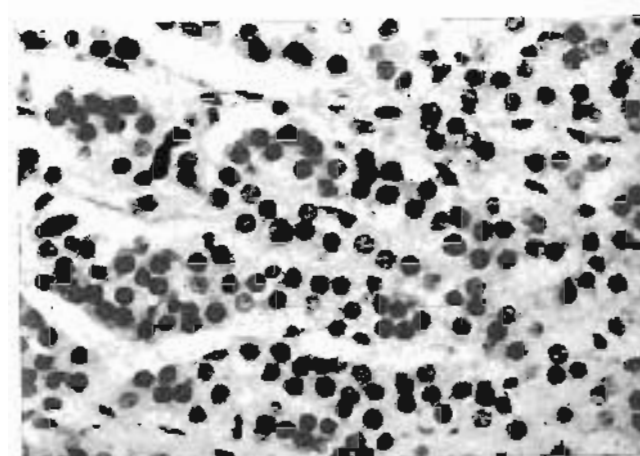


FIGURA 57

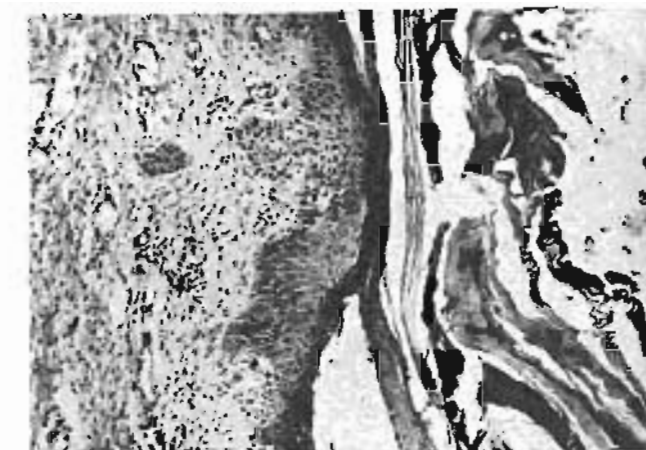


FIGURA 60

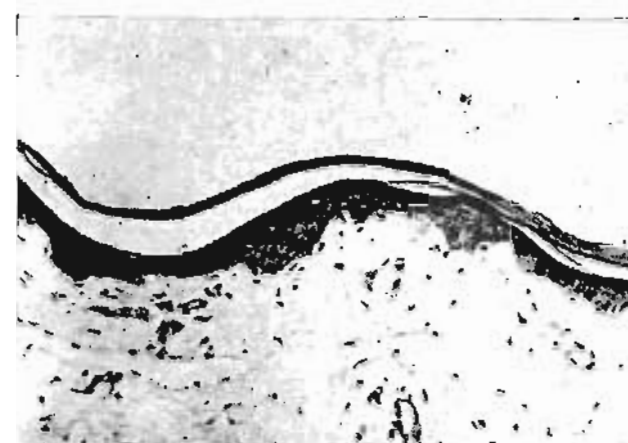


FIGURA 58

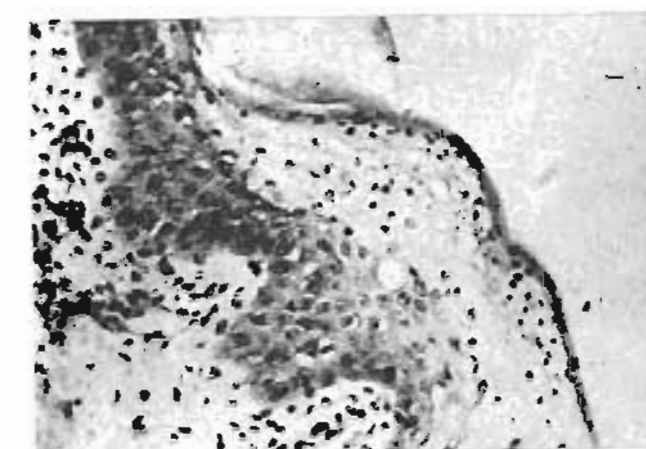


FIGURA 61



FIGURA 59

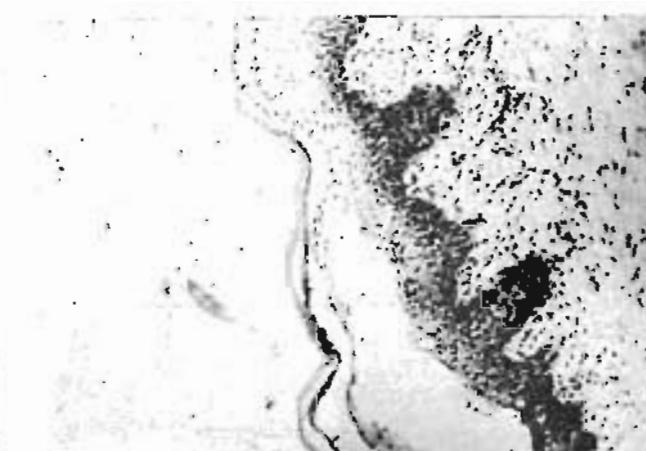


FIGURA 62

FIGURA 63

Piel: *Atrofia e hiperqueratosis de la epidermis; en el corium dos folículos pilosos atróficos, seccionados transversalmente.* (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 66

Músculo Estriado: *Aumento del número de núcleos del Sarcolema debido a atrofia y a focos de necrobiosis de las fibras musculares.* (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 64

Piel: *Hemorragia reciente localizada en la dermis. Ligera reacción inflamatoria crónica focal.* (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 100$.)

FIGURA 67

Músculo Estriado: *Irregularidad en el tamaño de las fibras, con pérdida de la estriación y en algunas, degeneración hialina o cética de Zenker.* (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 240$.)

FIGURA 65

Cuero Cabelludo: *Atrofia de la epidermis con hiperqueratosis. Disminución en el número y atrofia de los folículos pilosos. Tapones córneos en algunos de éstos.* (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 30$.)

FIGURA 68

Riñón: *Degeneración grasienta de los túbulis contorneados. Esta no es constante y aparece más frecuentemente en los casos en que se observa cambio grasiento severo del hígado.* (Coloración Hematoxilina-Eosina $\times 240$.)

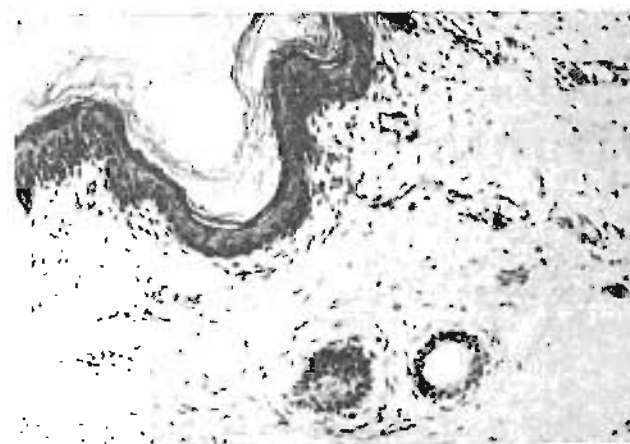


FIGURA 63

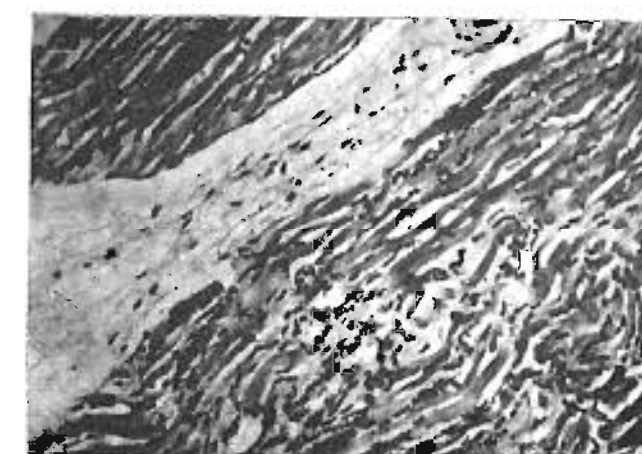


FIGURA 66

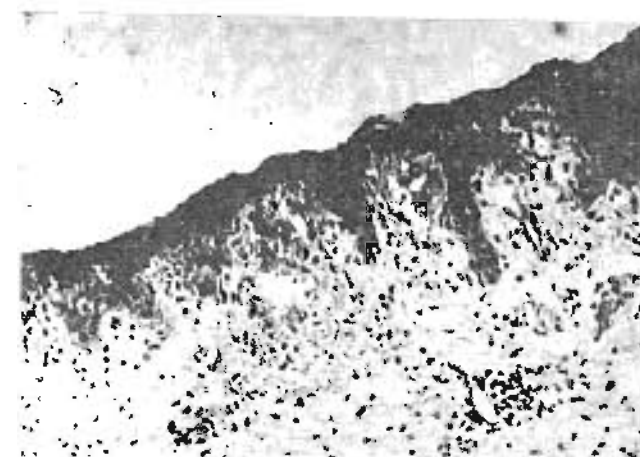


FIGURA 64

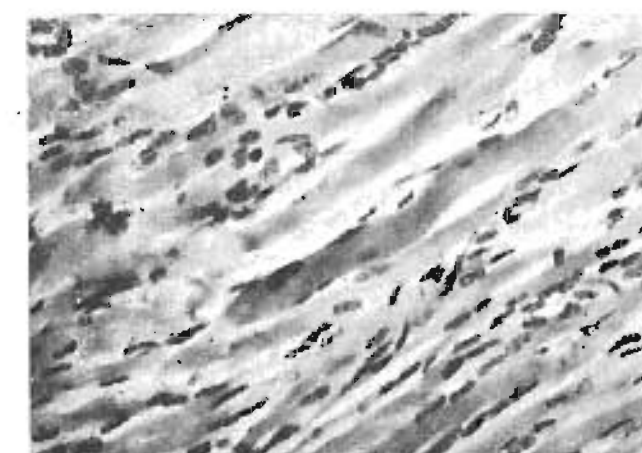


FIGURA 67



FIGURA 65

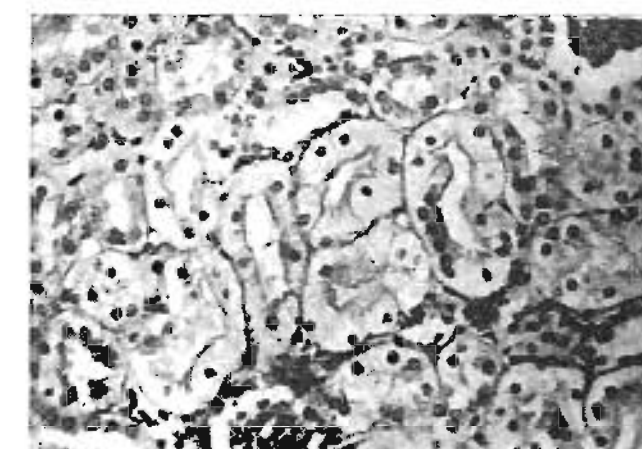


FIGURA 68

IV. Tratamiento*

La finalidad de esta presentación es únicamente la de acentuar los puntos básicos y las ventajas que ofrece el tratamiento por nosotros empleado y el cual ha dado resultados bastante satisfactorios, siendo a la vez de fácil manejo y, encontrándose al alcance del médico general, cualesquiera que sean sus condiciones de trabajo.

Iniciamos el tratamiento de los niños con S. P. I. con leche semidescremada, acidificada, de tipo Babeurre **, preparada a la mitad de la concentración normal, administrando cantidades pequeñas y repetidas los primeros días y recurriendo a la intubación gástrica si la anorexia es muy intensa. Conforme la tolerancia del niño lo permite, aumentamos la concentración de la leche hasta alcanzar la dilución normal a la vez que se aumenta la cantidad administrada por toma, alargando el intervalo entre éstas. De esta manera, nuestros niños principian tomando 4 onzas de leche diluida cada 2 horas o bien 2 onzas cada hora, y al cabo de 5 días de tratamiento, como promedio, toman ya 8 onzas de leche a la concentración normal, cada tres horas, haciendo un total de 40 onzas diarias y evitando así el peligro de provocar vómitos y dilatación aguda del estómago seguida de colapso y muerte (10). En el 60% de nuestros pacientes hemos enriquecido esta leche con caseinato de calcio («Casec», Mead Johnson), alrededor del cuarto o quinto día de tratamiento, agregando 5 g. por biberón de 8 onzas.

El empleo de leche acidificada nos parece indicado, ya que su digestión es más fácil que la leche de vaca no acidificada (99) y sobre todo si recordamos las deficiencias de los fermentos intestinales y de la hipoacididad gástrica reportada por otros investigadores (58-61). Esta ejerce una acción benéfica sobre la flora intestinal y su contenido de

lactosa es menor (7.3%) que el de la leche descremada, la que ha sido inculpada por Dean (100) de producir diarrea por su alto contenido de lactosa. A la vez, el uso de leche semidescremada que contiene únicamente 2.4% de grasa nos parece adecuado para iniciar el tratamiento en estos niños en los cuales la digestión de los lípidos es defectuosa (18, 57).

La ingesta promedio de nuestros niños durante las diversas fases del tratamiento se muestra en la Figura 69 y en la Tabla VI. Hemos colocado hasta la derecha de la gráfica la ingesta máxima alcanzada antes de administrarse la dieta de salida del hospital y los valores que esta última aportó.

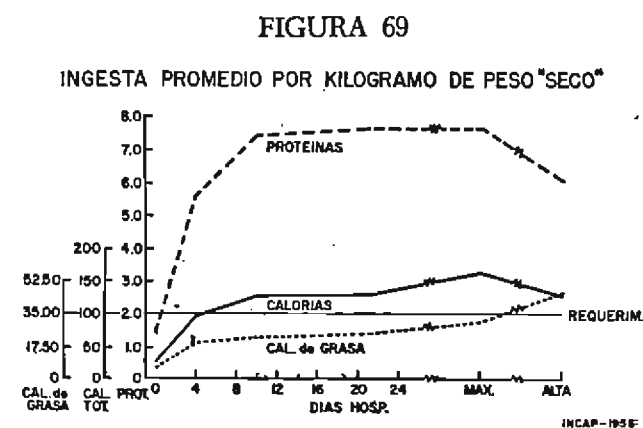


TABLA VI

DIETA TERAPEUTICA EN NIÑOS CON S. P. I.

(Basada en peso "seco")

	Días de Tratamiento					
	1°	4°	10°	21°	Máxima	Alta
Calorías/kg.	25.4	99.2	127.0	127.5	161.0	128.7
Proteínas/kg.	1.4	5.6	5.6	7.6	7.6	6.0
Grasa/kg.	0.58	2.1	2.6	2.8	3.5	5.0

INCAP-56

* Sección dictada por el Dr. Fernando Viteri, Médico Asistente del Proyecto de S. P. I. del INCAP.

** Leche producida por la Casa Nestlé bajo el nombre comercial «Eledón» y que fuera gentilmente donada para estos estudios.

La línea trazada a nivel de 2 gramos de proteína por kilogramo, 35 calorías de grasa por kilogramo y 100 calorías por kilogramo, indica las cifras que hemos tomado como recomendaciones, con un amplio margen de seguridad, para el grupo de niños comprendido entre las edades de 1 a 7 años que tuviéramos bajo estudio.

El promedio de ingesta proteica en el cuarto día de tratamiento ha sido de 5.6 g., estando el aporte calórico ligeramente por debajo de las 100 calorías por kilogramo de peso corporal. Este lo aumentamos por medio del agregado de azúcar común a la fórmula láctea, en proporción no mayor del 5%, y agregando banano alrededor del cuarto día de tratamiento, de acuerdo con las recomendaciones de Dean (100).

La cantidad de calorías proporcionadas por la grasa en esta etapa del tratamiento, se encuentra por debajo de lo considerado como ideal. Esta característica del tratamiento la hemos basado en los hechos conocidos de que en la fase aguda del S. P. I. es frecuente la esteatorrea (24), siendo la grasa de la leche mal tolerada al principio del tratamiento (7), y en que los estudios de absorción de palmitato de vitamina A llevados a cabo en el INCAP (18) demuestran una falla en la absorción de las grasas durante los primeros 3 a 5 días de tratamiento dietético.

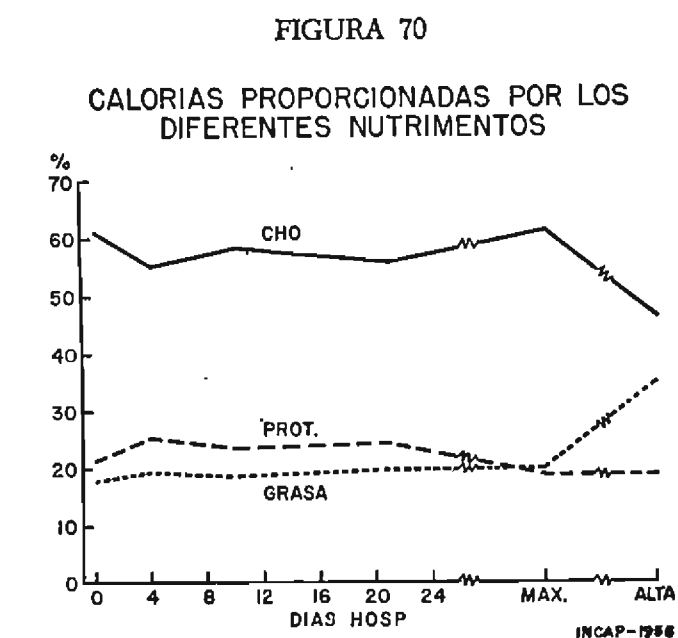
Durante los siguientes 10 a 15 días de tratamiento y ya cuando el niño está en vías de recuperación, agregamos paulatinamente vegetales amarillos tales como güicoy y zanahoria (*Cucurbita pepo* L. y *Daucus carota* L., respectivamente) y jugo de naranja para obtener una ingesta de caroteno y de vitamina C de fuentes naturales, las que han sido administradas desde el principio del tratamiento en forma cristalina y a dosis de 5,000 U. I. de vitamina A y 50 mg. de vitamina C, basados en hechos ya reportados por nosotros (101). Estas cantidades las duplicamos o triplicamos si el niño presenta signos clásicos de avitaminosis A o C.

La introducción de otros alimentos ricos en proteína de buena calidad, además de la leche, la principiamos alrededor de los veinte días de tratamiento, administrando huevo y carne de res en forma progresiva. Más o menos por este mismo tiempo iniciamos el cambio de la leche semidescremada acidificada, a leche entera acidificada o a leche semidescremada, para luego dar comienzo a la administración de leche entera, la que consumirá el niño durante un período prudencial antes de enviarlo a su hogar.

Es nuestra opinión que el niño debe salir del hospital consumiendo una dieta mixta que se asemeje a la que va a recibir en su casa, suplementada con los alimentos ricos en proteína que ha recibido durante el tratamiento. Es por esta razón que, ya cuando el niño está francamente en progreso de curación (promedio de 32 días de tratamiento), agregamos además pan, frijol, tortilla y vegetales verdes. Con esta dieta mixta completa hemos alcanzado valores promedio, por kilogramo de peso corporal, de 6 g. de proteína y 128 calorías totales, de las cuales 45 son provistas por la grasa.

En el curso del tratamiento, hemos llegado a administrar como promedio por kilogramo de peso, un máximo de 161 calorías, 7.6 g. de proteína y 3.5 g. de grasa, antes de poner al niño en la dieta de alta. Estas cifras coinciden con las recomendadas por otros investigadores para el tratamiento del S. P. I. (102).

Con este régimen dietético hemos mantenido una proporción promedio de 5.5 g. de proteínas por 100 calorías con variaciones desde 4.6 a 5.9. El porcentaje de calorías aportado por cada grupo de nutrientes se esquematiza en la Figura 70. Puede observarse que la proporción de calorías de distintas fuentes se mantiene bastante estable durante el curso del tratamiento inicial, hasta que principian a introducirse los diversos alimentos constituyentes de una dieta variada y balanceada, cuando la cantidad aportada por las proteínas disminuye de un nivel alto, al normal, y la proporcionada por las grasas aumenta hasta constituir el 35% de las calorías, lo que se considera óptimo (103).



Las vitaminas del complejo B no las agregamos a la dieta ni las administramos por vía parenteral, ya que la leche las contiene en cantidades suficientes y estudios de otros autores (95) han demostrado que existe el riesgo de agravar el daño hepático que presentan estos niños al administrar grandes cantidades de estas vitaminas, haciendo más difícil su recuperación.

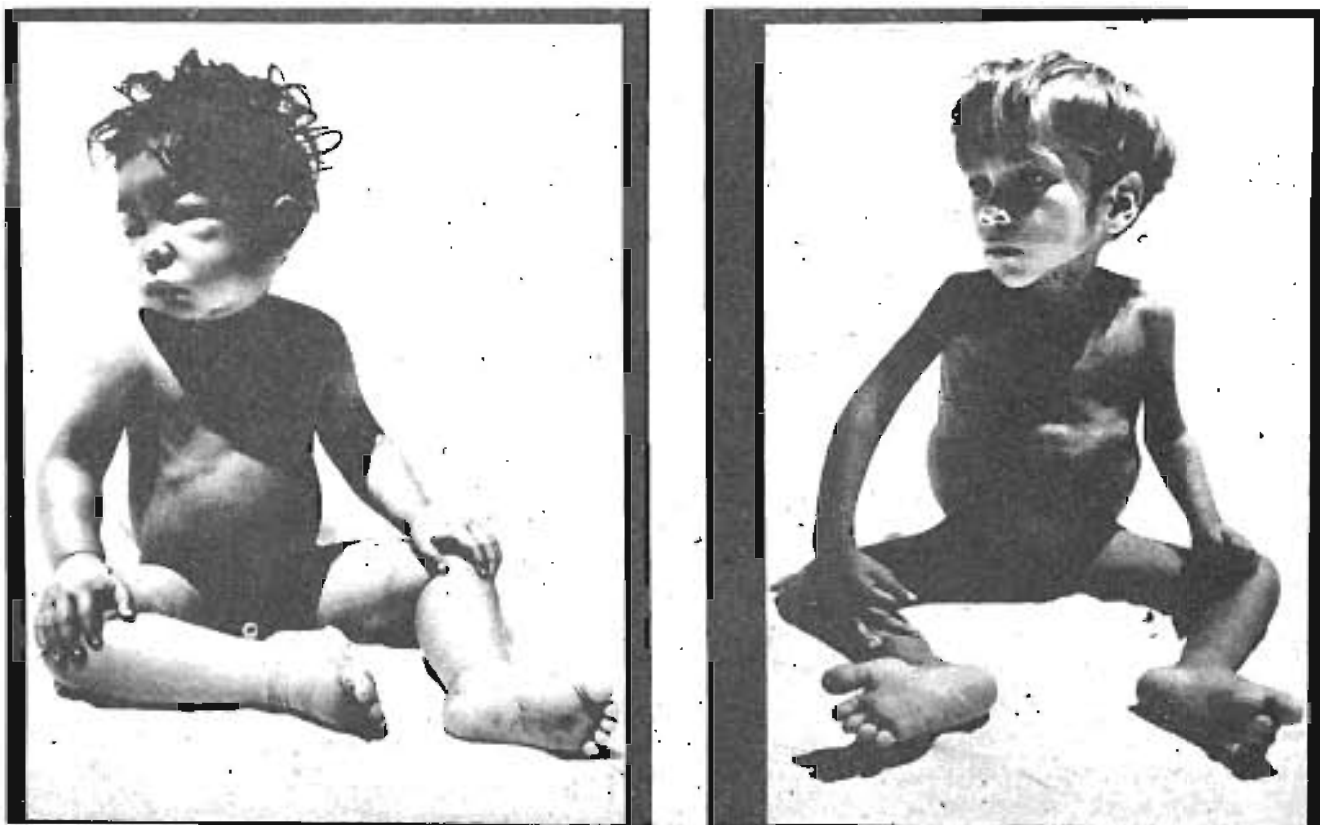
La dieta básica empleada aporta cantidades insuficientes de hierro, el que es menos utilizado en presencia de grandes cantidades de leche (104), como sucede en el caso de nuestros pacientes durante el tratamiento dietético. A este hecho se asocia la regeneración del tejido hematopoyético, como consecuencia del tratamiento general, lo que aumenta las demandas de hierro. Por esta causa, rutinariamente administramos por la vía oral y tempranamente en el curso del tratamiento, sulfato ferroso en dosis de 300 mg.

Es frecuente la asociación del cuadro clínico de deshidratación y desequilibrio electrolítico al cuadro de carencia nutritiva que presentan los enfermos. Estudios efectuados por Hansen y Brock

(105) y por el grupo de investigadores en México (106), han demostrado la existencia de una deficiencia de potasio más o menos severa según la intensidad de la deficiencia proteica y la severidad de la diarrea de que hayan padecido los niños a su ingreso al hospital. La corrección de estos disturbios del agua y electrolitos es de suma importancia al principiar el tratamiento de los niños con S. P. I. Con este fin hemos optado, durante los primeros días de tratamiento dietético, por la administración oral de una preparación de electrolitos, * diluida en agua o bien incorporada a la leche. La vía parenteral la usamos únicamente en niños con signos francos de desequilibrio fluido y electrolítico, administrando las soluciones que el caso amerite, con las precauciones debidas. Nuestro tratamiento es, pues, esencialmente dietético. Sin embargo, de acuerdo con Waterlow, Stuart y otros (10) consideramos que la sangre y el plasma están indicados en condiciones de colapso y de anemia severa.

Basados en la alta incidencia de infecciones respiratorias mortales (28, 107) observadas en niños severamente desnutridos, hemos incluido en nuestro

FIGURA 71



Niño de 3 años 10 meses de edad, antes de iniciarse el tratamiento y ya finalizado el periodo de «iniciación de la curación».

* Lytren-Mead Johnson.

tratamiento el uso profiláctico de penicilina cristalina I. M. en dosis diarias de aproximadamente 1.000.000 de unidades durante los primeros días, cambiando luego a penicilina procaína y reduciendo la dosis a 400.000 unidades diarias, durante la fase inicial del tratamiento.

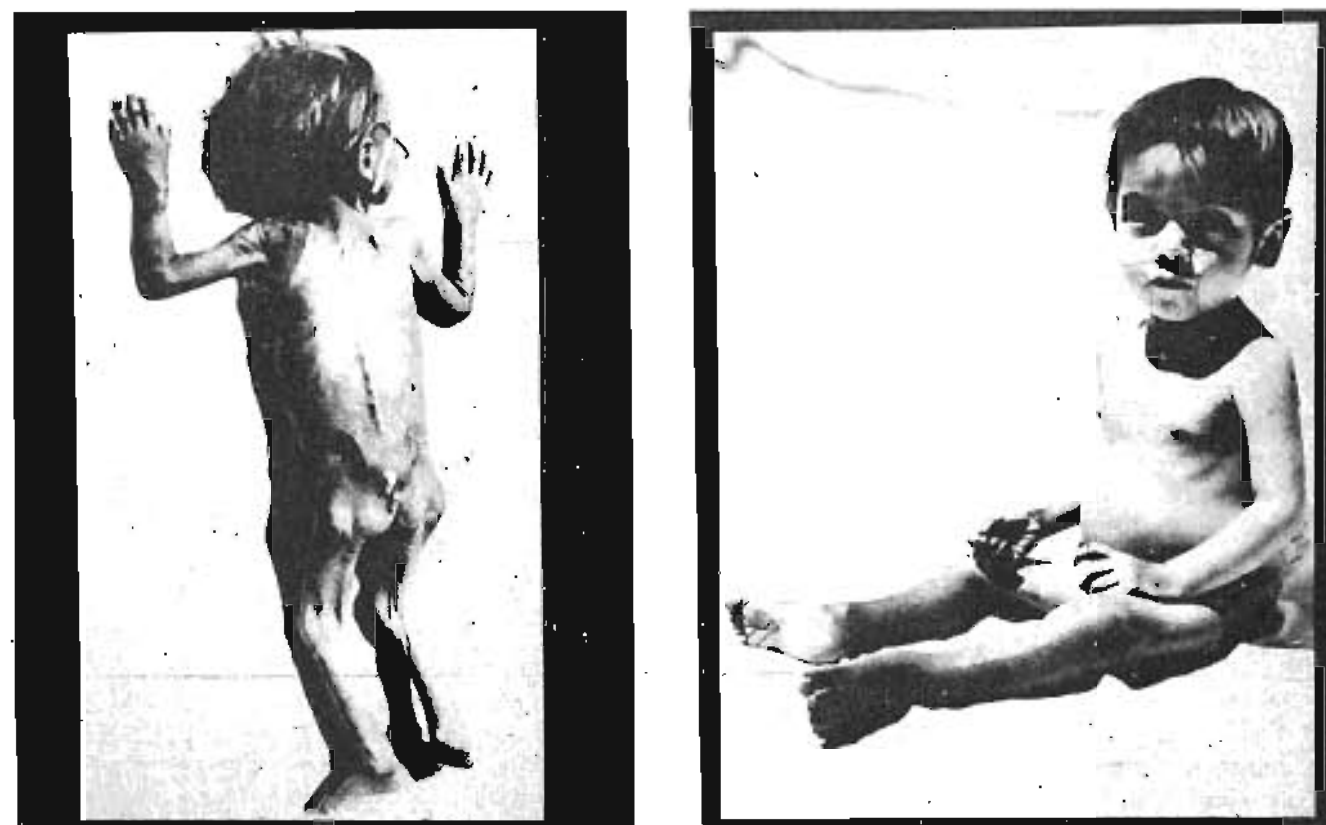
Aun cuando la frecuencia de parásitos intestinales es muy alta en nuestros enfermos, no hemos observado ningún efecto contraproducente al no sujetarlos a un temprano tratamiento, siendo nuestra costumbre tratar la parasitosis intestinal antes de dar de alta a los niños. El paludismo y la disentería producida por la *E. histolytica*, deben sin embargo, ser tratados oportunamente.

Siguiendo el criterio clínico establecido por Brock y colaboradores (21), hemos dividido la recuperación de nuestros casos en dos etapas. La primera, o sea la «iniciación de la curación», caracterizada por una mejoría franca en el estado general, el aspecto psíquico del niño, la anorexia, el tono muscular y las lesiones cutáneas, con ausencia clínica total de edemas y deshidratación, la cual alcanzamos antes del vigésimo primer día de tratamiento, con

un promedio que oscila alrededor de los 14 días de su iniciación. En este momento de la curación la mayoría de nuestros niños parecen marásmicos (Fig. 71). La segunda fase del tratamiento consiste en la «consolidación de la curación», en la que el paciente va tomando todo el aspecto del niño sano de su edad y alcanza un peso adecuado para su talla, la que persiste disminuida. En el curso de este segundo periodo, desaparecen totalmente las lesiones de la piel, de las laneras, de las mucosas y de la lengua, así como los trastornos digestivos, si no han desaparecido en el curso de la etapa anterior. Se alcanza la «recuperación completa» en un tiempo promedio de 68 días, con fluctuaciones entre 38 y 163 días, siendo entonces dado de alta el niño (Figuras 72 y 73).

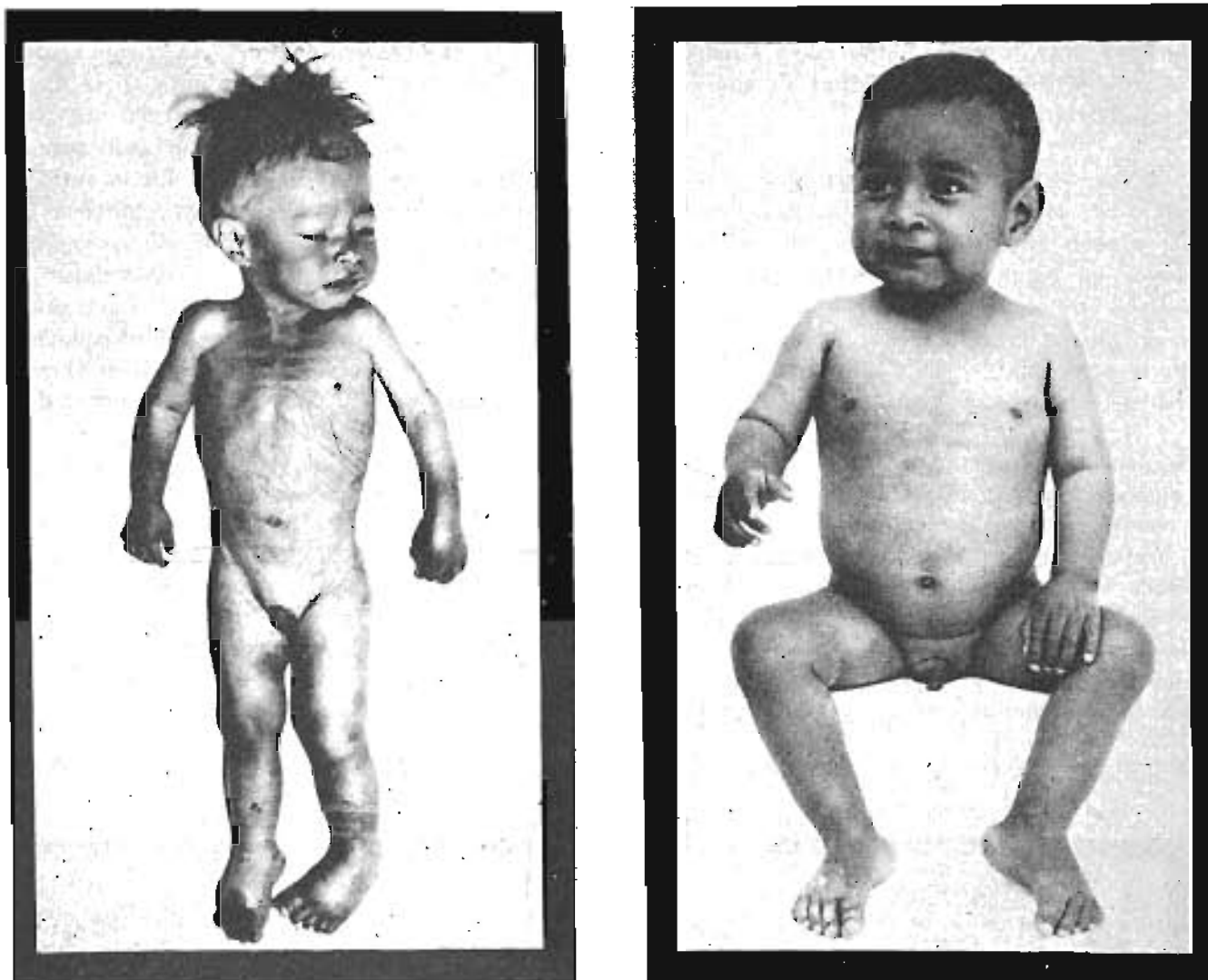
La diarrea, que se encontraba presente en el 61.5% de los niños por nosotros investigados a su ingreso al hospital, curó por lo general antes del octavo día, siendo las variaciones extremas del 4º al 17º día. Hubo recurrencias moderadas en el 38% de nuestros casos y tuvimos a nuestro cuidado un niño que persistió con deposiciones, en escaso número pero de gran volumen y de aspecto anormal,

FIGURA 72



Cambio observado en un niño de 2 años 7 meses de edad durante la «consolidación de la curación».

FIGURA 73



Niño de 2 años 3 meses de edad, al ingresar al hospital y 10 semanas después, al final de la «consolidación de la curación».

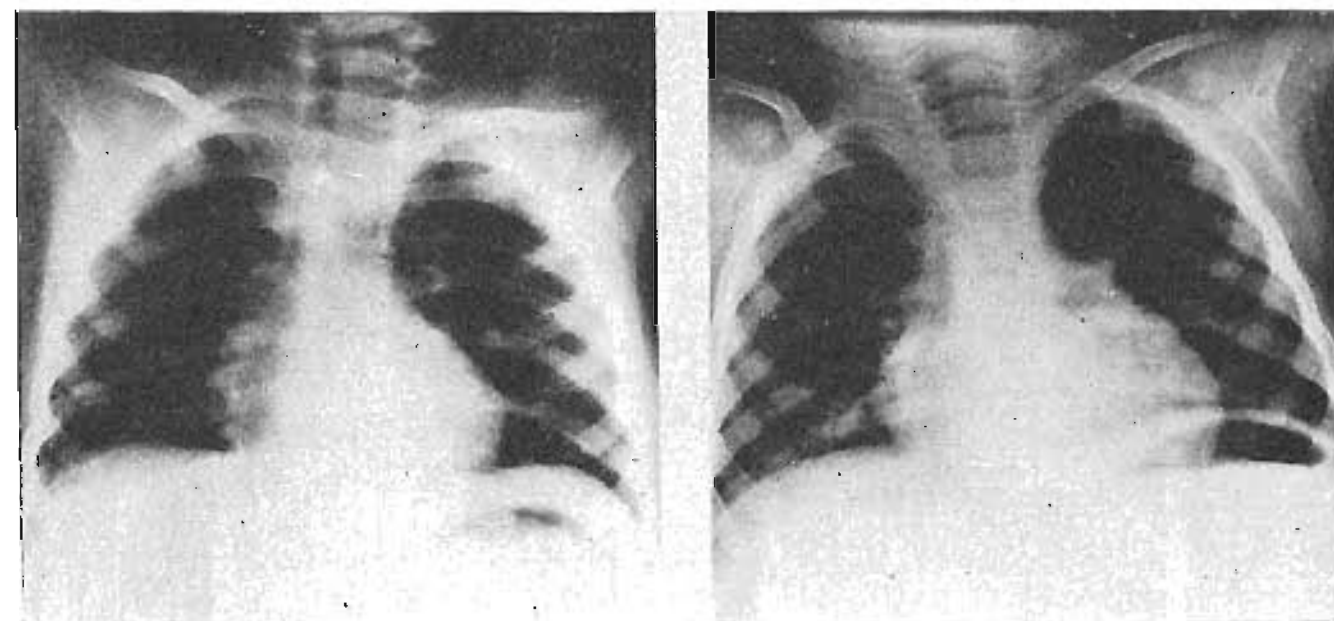
hasta los 90 días de tratamiento. Cabe mencionar que la incidencia de diarrea en el curso del tratamiento ha disminuido notablemente desde que tenemos a nuestros niños en un aislamiento parcial y no en una sala abierta, en donde las infecciones cruzadas son frecuentes.

La hepatomegalia descrita por Gómez y colaboradores (108) se hizo manifiesta en un 95% de los casos. La hipertrofia máxima se hizo evidente en un promedio de 37 días con variaciones entre 5 y 100 días, alcanzando un tamaño máximo de 8 cm. por debajo del reborde costal, sobre la línea mamilar derecha. Un 50% de nuestros niños salieron del hospital todavía con el hígado palpable. La hepatomegalia se acompañó siempre de un aumento de la circulación superficial abdomino-torácica.

El 62% de nuestros enfermos presentó moderada hipertrofia de las glándulas salivares, siendo las submaxilares las afectadas con mayor frecuencia. Esta hipertrofia apareció en un promedio de 28 días con variaciones entre 5 y 70 días. Casi en la totalidad de los niños por nosotros estudiados ésta desapareció antes de su salida del hospital.

Estudios radiológicos practicados en nuestros enfermos, han demostrado un franco aumento en el área cardíaca al poco tiempo de iniciado el tratamiento. En la Figura 74 puede apreciarse este cambio. Las radiografías son de un niño de 2 años 7 meses a su ingreso al hospital y 14 días después. Empleando la técnica descrita por Sante (109), el cálculo del diámetro transversal normal para la talla del niño y para el peso ideal corres-

FIGURA 74



Radiografía postero-anterior del tórax de un niño de 2 años 7 meses de edad, al ingresar al hospital y 14 días después.

pondiente a esa talla, dió 7.28 cm. El diámetro real del corazón de este niño fué de 6.3 y 7.4 cm. al principio y a los 14 días de iniciado el tratamiento, respectivamente. Los cambios óseos observados con el tratamiento son similares a los descritos por Jones y Dean (110). Inicialmente encontramos decalcificación, retardo franco del desarrollo y una o varias líneas transversales de mayor densidad atribuidas a detención del crecimiento. Con el tratamiento, encontramos recalcificación y crecimiento con la formación de una gruesa área diáfiso-epifisaria de calcificación, a veces con formación de una línea transversal, la que puede desaparecer posteriormente (Figura 75).

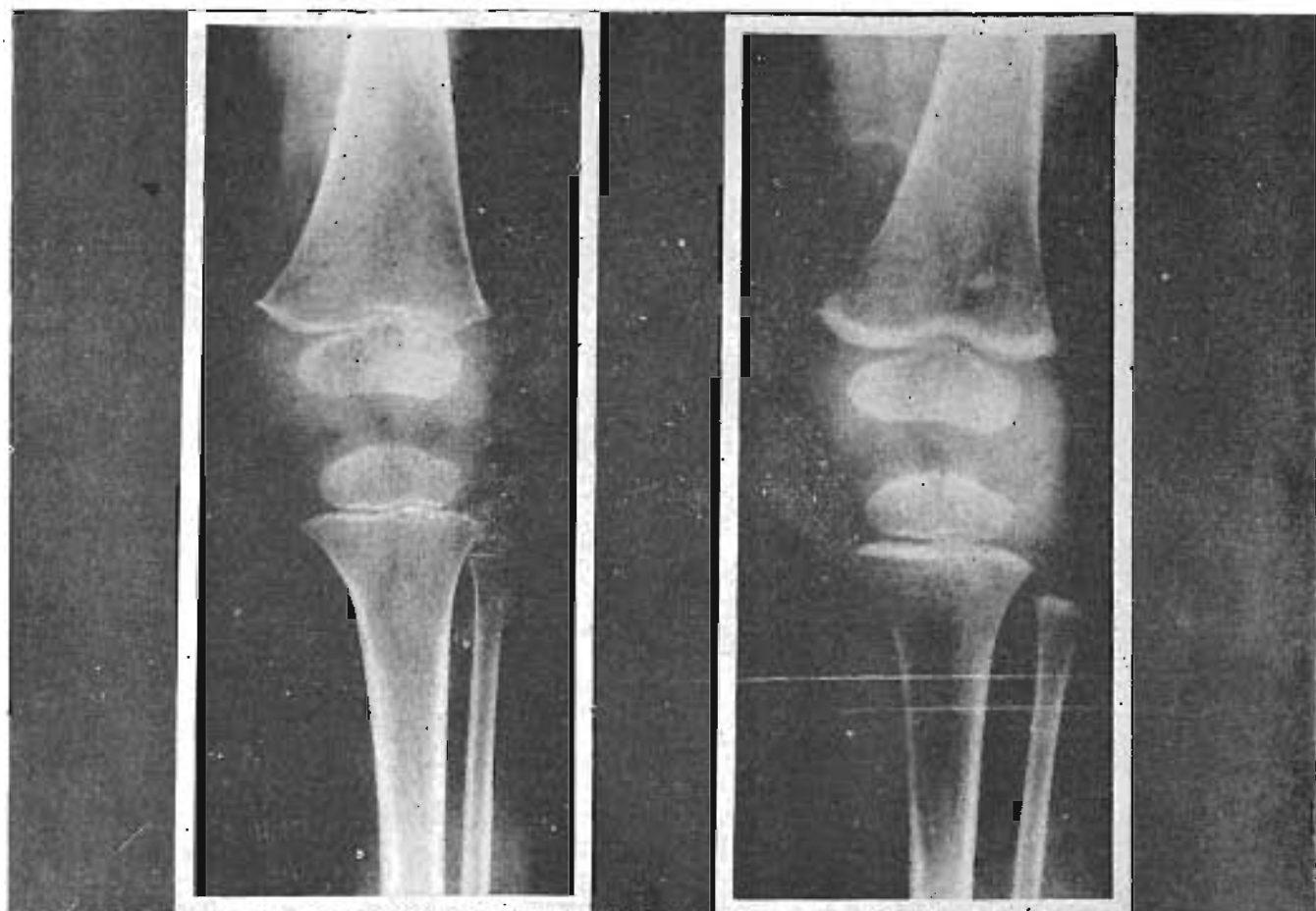
La anemia inicial del S. P. I., macro o normocítica, responde favorablemente al tratamiento con leche en la ausencia de uncinariasis severa o paludismo. La médula ósea, de hipoplástica se transforma en hiperplástica, hecho que se manifiesta con una respuesta reticulocitaria en la sangre periférica (Figura 76). El número de glóbulos rojos aumenta constantemente después de sufrir un descenso inicial en los primeros 3 a 4 días de tratamiento, descenso que es paralelo al de las proteínas séricas, por lo que lo hemos atribuido a un aumento del espacio intravascular. Con el curso del tratamiento y si no se administra hierro oportunamente, la hemoglobina corpuscular media y el volumen corpuscular medio descienden hasta que el cuadro

hematológico se transforma en uno de anemia ferropriva, con microcitosis y en algunos casos, insaturación de los glóbulos rojos. Si administramos hierro en esta etapa hematológica, obtenemos una segunda respuesta reticulocitaria. Es lógico el hecho de que para observar este mismo tipo de respuesta hematológica en los niños que ingresan con anemia de tipo ferroprivo, sea necesario administrar hierro desde el principio del tratamiento.

De 60 niños que hemos tratado, hemos observado recaídas únicamente en dos de ellos, siempre después de un año de haber salido del hospital. Debemos mencionar que a las madres de los niños se les ha dado minuciosas instrucciones de la alimentación y cuidados que debe recibir el niño. Su control periódico después de habérseles dado de alta ha sido, sin embargo, muy defectuoso, ya que un gran número de ellos viven en áreas rurales muy apartadas y no regresan al hospital periódicamente como se les indica. Hemos logrado controlar a un buen número de niños de la capital y a algunos de regiones rurales a los que en diversas oportunidades hemos visto en sus aldeas y, para satisfacción nuestra, la mayoría de ellos se encuentra libre de malnutrición severa y algunos han alcanzado ya su talla y peso normal.

En el grupo de niños con S. P. I. tratados en la forma ya indicada, grupo que incluye casos de muy

FIGURA 75

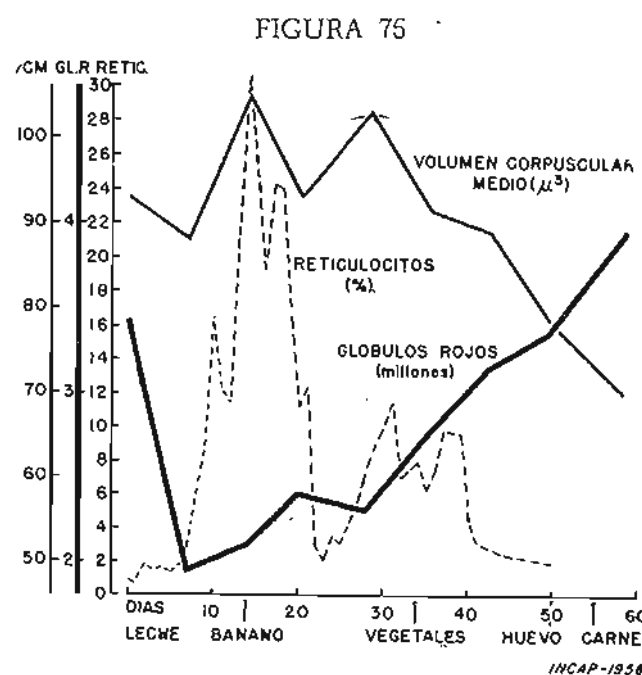


Cambios óseos en los huesos de la articulación de la rodilla de un niño de 1 año 3 meses de edad, antes de iniciarse el tratamiento y 10 semanas después.

variada severidad, hemos tenido un 20% de fallecimientos, de los cuales el 40% ocurrió en el curso de las primeras 48 horas después de su ingreso al hospital y el 60% restante antes de una semana de tratamiento. De acuerdo con los trabajos de Gómez y colaboradores (107) el desequilibrio hídrico-electrolítico y la bronconeumonía, muchas veces asintomática (28), son los factores más responsables de la muerte durante los primeros días de tratamiento. Cabe mencionar también que ocurren muertes por lo avanzado de la deficiencia proteica en sí, que ocasiona lesiones orgánicas irreversibles.

ESTUDIOS DE BALANCE

Con el objeto de evaluar la capacidad que los niños con S. P. I. tienen de absorber y utilizar proteínas y grasa en el curso del tratamiento y así guiar nuestra conducta terapéutica, hemos estudiado el balance de nitrógeno y de grasa en pacientes al iniciar el tratamiento y en las etapas finales de éste.



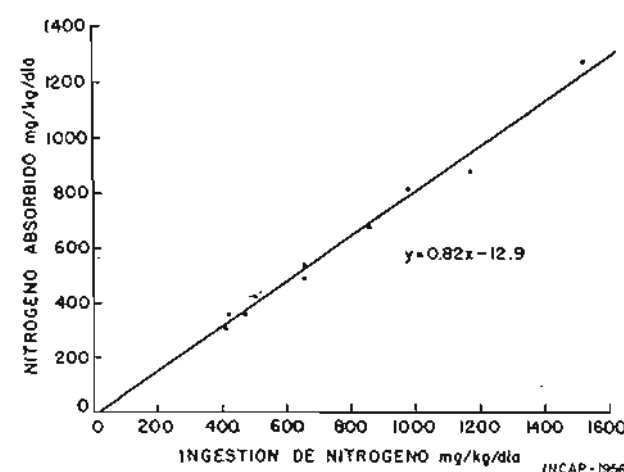
Cambios hematológicos observados en el curso del tratamiento del S. P. I. (Dieta sin suplemento de hierro).

Nos parece prudente aclarar los términos que a continuación usaremos, y que son: absorción de nitrógeno y de grasa, o sea la cantidad ingerida de estos nutrimentos menos la cantidad excretada por las heces. Llamamos retención de nitrógeno a la cantidad absorbida menos la cantidad de nitrógeno eliminado por la orina. Hemos estudiado períodos de balance de 5 días, marcando las heces con carmin al principio y al final de la prueba, y en los cálculos hemos tomado en consideración el nitrógeno fecal de origen endógeno.

Presentamos a continuación nuestros resultados obtenidos en 12 períodos de balance efectuados en niños casi totalmente recuperados y sujetos a una dieta láctea (leche descremada en 10 y leche entera acidificada en 2 casos). En cada período se administró una cantidad adecuada y constante de calorías la que variaba entre 99 y 144 calorías diarias por kilogramo en los diversos balances.

La Figura 77 muestra que, con ingestas que variaron desde 2.6 hasta 9.4 g. diarios de proteína por kilogramo, la absorción de nitrógeno, sin tomar en cuenta el grado de recuperación más o menos completo, guardaba una proporción directa con la ingestión, como lo demuestra la línea de regresión lineal. Sin embargo, nuestros valores de absorción oscilaron alrededor del 80% en comparación con los observados por Macy en niños normales, y los cuales eran de 90% (111). Holeman y Lambrechts (67) y Gómez y colaboradores (112) han obtenido valores similares a los nuestros pareciendo que aún en períodos avanzados de recuperación hubiera cierta dificultad en la absorción proteica.

FIGURA 77

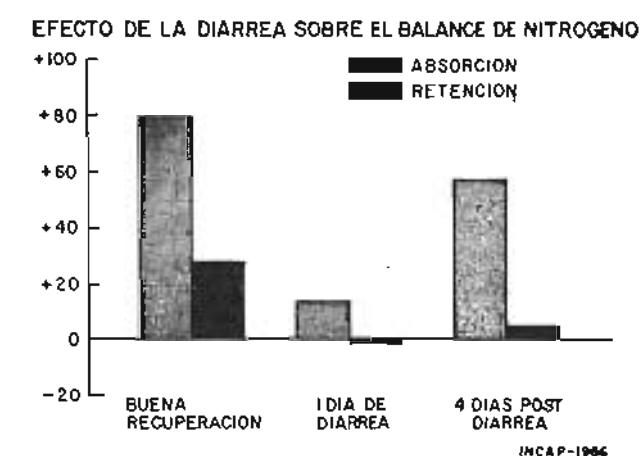


Relación entre la ingestión y la absorción de Nitrógeno.

La retención guardaba esta misma correlación con la ingesta mientras el niño se encontraba todavía en carencia de proteínas. Sin embargo, esta correlación no existía en niños ya recuperados, lo que está en perfecto acuerdo con el concepto de que, ya alcanzada la restitución tisular, el niño retiene únicamente las proteínas necesarias para su crecimiento.

En el caso de un niño en el cual hicimos un estudio de balance, y el que desarrollara diarrea de un día de duración, observamos que la absorción descendió notablemente, pero hubo una disminución sobre todo en la retención de nitrógeno por aumento del nitrógeno urinario. Este efecto persistió en el período post-diarreico aunque en menor grado, mostrándonos el efecto indeseable de la diarrea en niños que están recuperándose del S. P. I. (Figura 78).

FIGURA 78

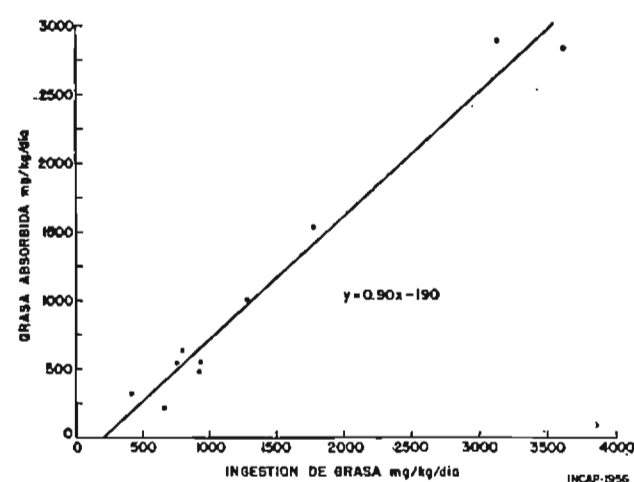


Asimismo, es importante observar que en varios períodos de balance efectuados en un mismo niño durante su recuperación, la retención de nitrógeno aumentó de 137 a 247 mg. diarios por kilogramo, al aumentar su ingesta proteica de 7 a 9 gramos por Kg. por día. Este hecho nos demuestra que en el período de recuperación, el niño se beneficiará más mientras mayor sea su ingesta proteica, cuidando siempre de mantener una ingesta calórica amplia para aumentar la retención nitrogenada por medio del efecto de ahorro proteico que poseen las calorías provenientes de carbohidratos y grasa.

Los balances de grasa en estos mismos casos demostraron que su absorción era también proporcional a la ingesta (Figura 79). Al igual que en el caso del nitrógeno, las cifras de absorción no

alcanzan los niveles normales de 90 a 95% publicados por Macy (11), siendo todas inferiores a 88%. Sin embargo, la ingesta de grasa siempre fue menor de la ideal.

FIGURA 79

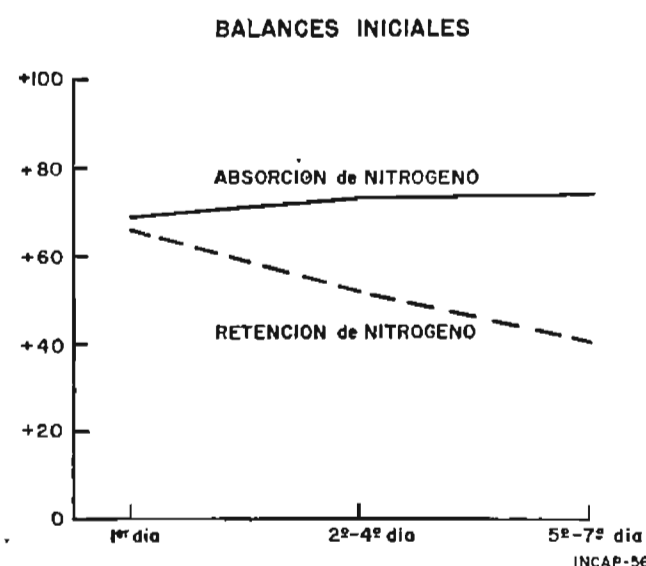


Relación entre la ingestión y la absorción de grasa.

En un niño en el que se hicieron 3 balances de nitrógeno al iniciarse el tratamiento, en este caso con leche semidescremada, encontramos los siguientes resultados (Figura 80): El primer día, con un consumo de dos gramos de proteína y de 55 calorías por kilogramo, la absorción de nitrógeno fue de 69% y la retención de 66%. En los tres días siguientes, con una ingesta diaria de tres gramos de proteína y 87 calorías por kilo, la absorción fue de 73% con una retención de 52% y finalmente en los siguientes tres días, con igual ingesta proteica y calórica, la absorción fue de 74% y la reten-

ción de 41%. Estos resultados parecen indicar que la habilidad de absorber proteína se recupera rápidamente y que la retención va disminuyendo conforme se van restituyendo sus pérdidas proteicas.

FIGURA 80



Estudio comparativo en el mismo niño de tres balances iniciales consecutivos de nitrógeno.

Si bien la solución del problema del S. P. I. no radica en el tratamiento de los casos extremos que llegan al cuidado del médico en los hospitales, consideramos que un tratamiento simple, barato y lógico basado en hechos experimentales, es de capital importancia para lograr la supervivencia y el bienestar subsiguiente de niños que de no ser tratados así, sucumbirían por el efecto del hambre que prevalece en nuestras poblaciones.

V. Epidemiología y Prevención *

FACTORES EPIDEMIOLOGICOS

En la América Central, al igual que en muchas otras partes del mundo, la dieta consumida por las madres antes y durante el embarazo, así como en el período de la lactancia es deficiente. Sin embargo, con mucha frecuencia la alimentación al seno se prolonga hasta el próximo embarazo o bien hasta que la lactancia se agota. En el curso de los primeros 8 a 10 meses de vida, sólo los pocos niños que no son debidamente alimentados al seno padecen de trastornos nutricionales. Las deficiencias observadas antes del final del primer año de edad son más frecuentemente debidas a insuficiente secreción láctea y el niño en este caso padece más bien de marasmo que de S. P. I.

Para la gran mayoría de niños, el período crítico principia hacia el final de su primer año después del nacimiento, cuando la cantidad de leche materna secretada es insuficiente para satisfacer sus necesidades proteicas. En esa época, es posible que aún no se proporcione al niño alimentación suplementaria o, más comúnmente, que ésta consista principalmente de carbohidratos y como consecuencia, se inicie el retardo en el crecimiento y maduración.

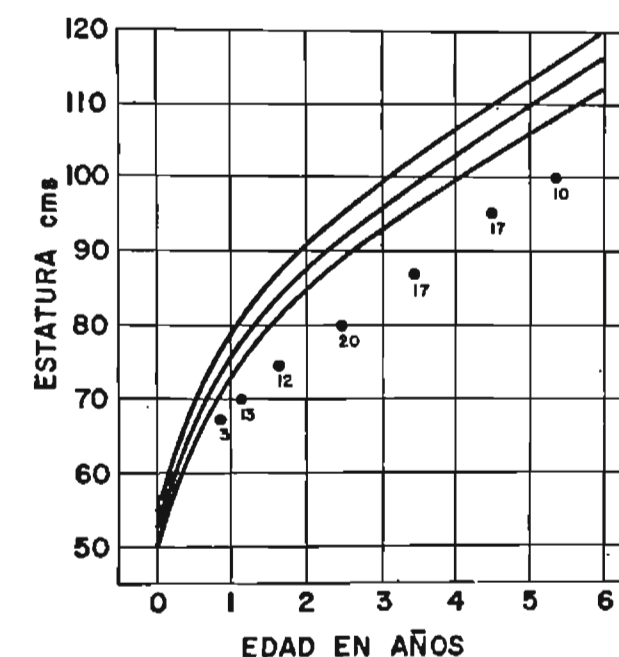
Después del destete, por lo general no se presta ninguna atención especial a las necesidades proteicas del niño y no es raro que se le prive aún hasta de las pequeñas cantidades de carne o huevos que ocasionalmente consumen los otros miembros de la familia. La dieta del niño queda así reducida a tortillas, atoles de almidones, algunas verduras y

café, generalmente en la creencia errónea de que estos son los alimentos adecuados para niños de esta edad. Un niño así alimentado presenta un crecimiento muy pobre hasta que su posición de competencia en la familia mejora, generalmente no antes de que alcance la edad escolar, si acaso sobrevive hasta entonces.

En comparación con niños bien nutridos de la misma edad, en la América Central la gran mayoría de niños de las regiones rurales, así como urbanas de escasos recursos económicos, se encuentran considerablemente retardados en estatura y peso. Datos obtenidos por el INCAP indican que los niños centroamericanos tienden a seguir las curvas de crecimiento de personas bien nutridas hasta cerca del primer año de vida. La Figura 81 constituye un ejemplo de los datos de crecimiento obtenidos en niños de un barrio pobre de la ciudad de Gua-

FIGURA 81

ESTATURA PROMEDIO DE PRE-ESCOLARES
(BARRIO POBRE DE LA CIUDAD DE GUATEMALA)

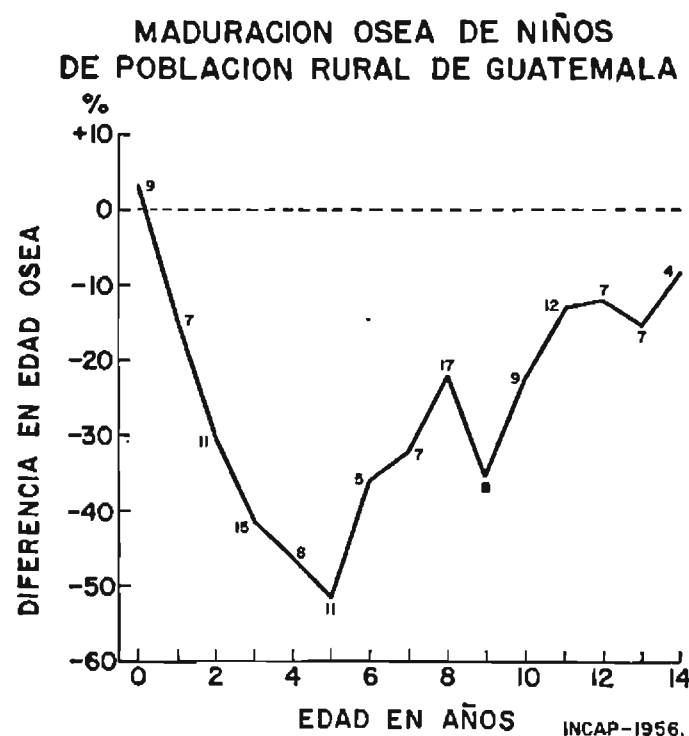


* Sección dictada por el Dr. Nevin S. Scrimshaw, Asesor Regional en Nutrición de la Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud de las Naciones Unidas y Director del INCAP.

Adaptación del artículo «Epidemiology and Prevention of Severe Protein Malnutrition (Kwashiorkor) in Central America» publicado en inglés en *The American Journal of Public Health*, 47: 53-62, enero de 1957.

temala. Como podrá observarse, en este grupo de niños, el retardo es muy evidente aún hasta en las cifras promedio correspondientes al primer año. La maduración ósea se ve afectada en forma similar, y la gráfica que ilustra la Figura 82, tomada de una encuesta llevada a cabo en La Fragua, población rural del Departamento de Zacapa, República de Guatemala, proporciona un ejemplo de dicho retardo. Un estudio que incluyó 1,000 niños de edad escolar asistentes a las clínicas materno-infantiles que operan en El Salvador demostró esta misma tendencia (113).

FIGURA 82



Entre el gran número de niños que sufren de malnutrición proteica, hay algunos que ya están al borde de desarrollar el S. P. I. y los cuales presentan uno a más signos de este síndrome. Una reciente encuesta clínica efectuada en un barrio pobre de la ciudad de Guatemala reveló que de un grupo de aproximadamente 100 niños, 6 de ellos se encontraban en ese estado. En la Tabla VII se hace una comparación entre ciertas determinaciones bioquímicas practicadas en estos niños y las efectuadas en 53 del mismo grupo pero que no presentaban tales signos. Cada uno de estos 6 niños presentó valores bajos en uno o más de los constituyentes séricos que se encuentran considerablemente reducidos en el S. P. I. Estos representan casos de síndrome de pluricarencia incipiente o muy

TABLA VII
HALLAZGOS BIOQUÍMICOS EN NIÑOS CON SIGNOS CLÍNICOS SUGESTIVOS
DE SÍNDROME DE PLURICARENCIA INCIPIENTE EN UN GRUPO DE
NIÑOS PRE-ESCOLARES DE LA CIUDAD DE GUATEMALA

Niño	Edad en meses	Sexo	Contenido por 100 ml. de suero			
			Proteína total g.	Pseudo-colesterasa pH/hr.	Vitamina A mcg.	Caroteno mcg.
1	18	M	4.50	0.61	15.8	19
2	23	M	5.98	0.52	14.0	9
3	29	M	5.48	0.22	1.3	6
4	32	F	6.24	0.71	27.4	21
5	19	M	5.74	0.59	----	7
6	18	M	5.67	0.69	7.0	5
Otros 53 niños del mismo grupo			6.73 ± 0.34	1.03 ± 0.22	18.8 ± 8.8	47 ± 25

INCAP - 56

leve y se encuentran con mayor o menor frecuencia en cualquiera de las encuestas realizadas en la América Central en niños comprendidos dentro de este grupo de edad procedentes de familias de bajo nivel económico.

El grado de atrofia que presentan los órganos principales de casos de S. P. I. al practicar su autopsia, es una prueba más de la prevalencia de la malnutrición crónica, ya que ésta no podría producirse en el tiempo relativamente corto transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas clínicos. Además, se observa el mismo grado de atrofia en muchos niños pertenecientes a grupos de bajo nivel económico que mueren por otras causas. En Centro América la gran mayoría de los niños con S. P. I., al igual que en muchas otras regiones, tienen, además de la malnutrición proteica, un grado considerable de desnutrición que se hace aparente cuando el edema desaparece, tal como se indicara en una sección previa de este trabajo.

Aun cuando no existan otros signos francos de malnutrición, ajenos al retardo de crecimiento, debe recordarse que los niños básicamente desnutridos son fácil presa de numerosas infecciones, pudiendo morir como consecuencia directa de neumonía, sarampión, tos ferina, diarrea infecciosa, tuberculosis u otras enfermedades semejantes. Además, es fácil que un «stress» de cualquier naturaleza sea seguido por el desarrollo de edema, lesiones cutáneas, reducción de las proteínas séricas, disminución de la actividad enzimática, y las otras características del S. P. I. Este «stress» bien puede ser el resultado de una enfermedad o de un drástico cambio económico o social ocurrido en la familia. Ejemplos de la primera de las causas son las diarreas infecciosas, el sarampión, la tos ferina, la malaria y las infecciones respiratorias agudas,

mientras que el desempleo, la muerte de uno de los padres o la desintegración de la familia son ejemplos de la última.

La infestación parasitaria, casi constante entre los grupos de bajo nivel económico en la América Central, especialmente en las áreas rurales, no parece constituir una causa inmediata o un factor etiológico de importancia en este síndrome. Sin embargo, la existencia de un parasitismo masivo debe sin duda alguna contribuir a debilitar al niño. Un factor precipitante muy común en la América Central es un episodio de diarrea infecciosa a la que bien pueden seguir, en el término de sólo 2 a 4 semanas, signos agudos del S. P. I.

Recientemente se practicaron copro-cultivos, tomando las muestras con isopo rectal, al mayor número posible de niños habitantes de 8 poblaciones rurales representativas en Guatemala, y se encontró que, del 5 al 20% de estos niños se encontraban infectados con *Shigella* (114). Estudios de morbilidad practicados por el INCAP en dos de estas poblaciones han demostrado que del 1.3 al 18% de los niños padecen de diarrea en el curso de cualquier semana de observación. Los resultados de estudios de balance metabólico, a los que se hace referencia en una sección previa, y que demuestran una franca reducción en la absorción y retención de proteínas como consecuencia de la diarrea (115), sugieren un mecanismo por el cual un episodio diarreico obra como factor precipitante del S. P. I. Además, la situación se agrava por otro factor muy importante. Tan pronto como el niño desarrolla diarrea, las madres en Centro América acostumbran suprimir de su alimentación hasta aquellos alimentos que había estado recibiendo y que contenían una mínima cantidad de proteína, suministrándole, en cambio, una dieta de atoles que esencialmente le proporciona casi sólo carbohidratos. Más aún, los efectos de la diarrea a menudo se empeoran por la administración de purgantes.

El registro de estadísticas vitales exactas se complica grandemente debido a que los niños que sufren de severa deficiencia proteica pero que tienen una adecuación relativa de calorías, pueden desarrollar diarrea como uno de los signos de la malnutrición. Como resultado de ello, cuando un niño muere con diarrea y los otros signos de S. P. I., es muy difícil establecer si se trataba o no de una diarrea infecciosa. Cualquiera que sea el caso, debería registrarse como causa de muerte la malnutrición y no la infección. Sin embargo,

en nuestro ambiente, como ocurre en casi todos los países Latino Americanos, los certificados de defunción en su gran mayoría no son extendidos por médicos y en tales casos con frecuencia se anota como causa de muerte «gastro-enteritis», «disentería», «diarrea» o «parasitismo». Los datos así anotados constituyen la base para establecer la frecuencia de causas de mortalidad en cada país. Por lo tanto, no es extraño que la «diarrea y la gastro-enteritis» aparezcan en las estadísticas vitales de los países de Centro América como la causa primordial de muerte en la infancia y que a menudo ni siquiera se mencione a la malnutrición como causa importante de mortalidad. Como consecuencia de ello, los programas de nutrición por lo general no reciben el apoyo financiero y de personal que su importancia amerita.

En un esfuerzo por obtener datos de mayor valor para interpretar el significado de la «gastro-enteritis y enfermedades diarreicas» identificadas como causa primordial de mortalidad entre la niñez guatemalteca, el INCAP, en cooperación con la Unidad de Campo, Sección de Nutrición de Sanidad Pública, ha venido investigando cada caso de mortalidad infantil en un total de casi 7,000 personas habitantes de cuatro poblaciones rurales. Estas incluyen una pequeña aldea de población mixta indígena y ladina, un pueblo predominantemente ladino y otros dos netamente indígenas, uno de ellos relativamente pobre y otro bastante próspero.

Durante los primeros 9 meses del estudio se registraron 279 nacidos vivos, 17 nacidos muertos y 3 defunciones por anomalías congénitas. Murieron, asimismo, 90 niños menores de 5 años de edad. Sin embargo, esta última cifra no representa la cifra total de la mortalidad infantil en dichas

TABLA VIII

ANÁLISIS DE LAS DEFUNCIONES DURANTE 9 MESES EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE 4 POBLACIONES REPRESENTATIVAS DE LA REGION MONTAÑOSA DE GUATEMALA

Causa de muerte	Total		1-4 años solamente	
	Investig. del INCAP	Registro Civil	Investig. del INCAP	Registro Civil
Anomalías congénitas	3	1	-	-
Enfermedades respiratorias	31	32	9	8
Enfermedades infecciosas	18	12	5	8
Casos con diarrea:				
Enfermedades diarreicas	9	9	7	9
Parasitismo	0	21	0	19
S. P. I.	14	0	14	0
Otras formas de malnutrición severa	8	0	7	0
Otras	3	9	1	2
Total	84	84	44	44

INCAP-56

poblaciones, puesto que algunos niños murieron en hospitales departamentales cercanos o bien en fincas de la costa adonde las familias emigran para llevar a cabo labores temporales en la época de las cosechas. No obstante, sí pudo obtenerse información detallada referente a 84 defunciones ocurridas en niños menores de 5 años. En la Tabla VIII se presenta un detalle de las causas de estas muertes según lo determináramos nosotros y tal como se anotaran en el registro civil. De las 31 muertes en las que el niño sufriera de diarrea, sólo 9 se juzgaron debidas a diarrea infecciosa aguda, mientras que 14 se consideraron debidas a S. P. I. franco y 8 a malnutrición severa que no presentara el cuadro completo de este síndrome. En contraposición a lo expuesto, en los libros del registro civil aparecieron 30 clasificadas como debidas ya fuese a enfermedades diarreicas o bien a parasitismo intestinal, no atribuyéndose *ninguna* a malnutrición.

El problema se hace aún más evidente al examinar, en la misma Tabla, las muertes ocurridas entre la población infantil de 1 a 4 años de edad, ya que éste es el período de vida en que la malnutrición proteica tiene mayor prevalencia. De acuerdo con los estudios realizados por el INCAP, 21 de 44 defunciones ocurrieron en niños que al morir presentaban todos los síntomas del S. P. I. o bien uno o más signos de malnutrición severa; sólo 7 defunciones fueron atribuibles principalmente a diarrea que se presumía era de origen infeccioso. Varios de los niños que fallecieron a causa de enfermedades respiratorias o infecciosas se encontraban, además, severamente desnutridos, pero en estos casos la malnutrición se consideró como una causa contribuyente más bien que como causa primaria. Por el contrario, en el registro civil, 28 de estas defunciones fueron clasificadas como debidas a enfermedades diarreicas o a parasitismo, y *ni una sola* fué atribuida a malnutrición.

Estos datos parecen representar en forma más exacta que cualquier registro estadístico oficial, la importancia de la malnutrición como causa de mortalidad en los niños pre-escolares de la América Central. De acuerdo con el número de nacimientos y distribución de muertes por años, puede apreciarse que al menos 30% de los niños de estas poblaciones mueren antes de llegar a los 5 años de edad. Si se consideran los nacimientos y defunciones que ocurren fuera de las poblaciones, es muy probable que la cifra final sea aún mayor. Además, parece ser que del total de muertes ocurridas en los niños menores de 5 años, al menos una cuarta parte es debida al S. P. I. o a otras formas

severas de malnutrición. En el grupo de niños comprendido entre las edades de 1 a 4 años, por lo menos la mitad de las defunciones parecen ser consecuencia directa de la malnutrición, y existe poca duda de que ésta es una causa contribuyente primordial a la mortalidad observada en el resto de esos niños.

PREVENCIÓN

Ya que la causa primaria del S. P. I. es una deficiencia de proteínas capaces de proveer las cantidades y proporciones necesarias de aminoácidos esenciales, parecería claro que la única solución completa y permanente consiste en el mejoramiento de la alimentación de los niños pequeños en los grupos de bajo nivel económico. Sin embargo, es casi seguro que la prevalencia y severidad de la malnutrición proteica pueda reducirse a través de aquellas medidas de saneamiento ambiental que realmente disminuyan la prevalencia de diarreas infecciosas en la infancia. No obstante, aunque tales medidas podrían reducir el número de muertes, no corregirían la malnutrición proteica generalizada, la cual es responsable del retardo de desarrollo físico y baja resistencia a situaciones de «stress» que caracterizan a la mayoría de esos niños en la América Central y en muchas otras regiones del mundo en las que prevalecen condiciones similares.

Con frecuencia y erróneamente se ha asegurado que el S. P. I. es un problema fundamentalmente económico y que es muy poco el progreso que puede hacerse para lograr su erradicación sin mejorar el nivel de vida. Las encuestas dietéticas practicadas en áreas rurales de Centro América han demostrado en múltiples ocasiones que en las comunidades rurales pobres, un aumento en los ingresos de la familia no se traduce necesariamente en una mejoría de la dieta a que se encuentran sujetos los niños pequeños y, en verdad, puede hasta no llegar a reflejarse en la calidad de la dieta consumida por los adultos (116-118). Mas aún, tales encuestas revelan muchos casos en los que la cantidad del presupuesto familiar gastado en alcohol, el cual es consumido sobre todo por el padre, sería suficiente para proporcionar a los niños una cantidad considerable de proteínas de origen animal.

Datos del INCAP aún no publicados, los cuales han sido obtenidos en el curso de encuestas dietéticas individuales llevadas a cabo en niños pre-escolares pertenecientes a familias de bajo nivel económico, muestran que, debido a prejuicios e

ignorancia, la carne y los huevos no se incluyen en la dieta del niño pequeño, aun cuando el resto de la familia sí disponga de tales alimentos. Algunas observaciones antropológicas también confirman estos hechos. Dado el caso que el niño estuviera recibiendo estos alimentos de origen animal, es casi seguro que al padecer de diarrea de cualquier naturaleza, se le supriman de inmediato. Además, debe recordarse que no es raro que las diarreas sean atribuidas a lombrices, ya que es frecuente que las evacuaciones diarreicas contengan algunos *Ascaris*. En estas circunstancias, la simple supresión de los purgantes administrados a estos niños salvaría muchas vidas.

Aún hasta la leche constituye un problema, ya que éste no es un alimento del que disponen muchas familias, y cuando éstas la consumen en forma esporádica, es posible que se suprima de la dieta porque causa diarrea. La razón de este hecho no siempre es clara, pero es probable que ello se deba, ya sea a que se utilicen leches contaminadas o bien a la intolerancia inicial de un nuevo alimento. La introducción de leches secas en polvo ha sido una importante contribución en la alimentación infantil, y en especial, los esfuerzos de UNICEF para estimular la producción de leche en polvo para consumo de los países poco desarrollados, están haciéndose cada vez más efectivos. También ha sido de valor la distribución en gran escala de leche en polvo que UNICEF ha venido realizando, aun cuando las dificultades que su administración a niños pre-escolares implica, ha hecho que sólo una pequeña proporción de los niños necesitados de este grupo de edad haya sido beneficiada por tales programas de alimentación suplementaria. Simultáneamente con la ejecución de cualquier programa de distribución de leche debe hacerse una campaña educativa tendiente a lograr que la leche sea protegida adecuadamente, después de la ebullición en el caso de la leche fresca, o después de su reconstrucción con agua pura, en el caso de la leche en polvo.

En muchas familias puede hacer una enorme diferencia el instruir a la madre para que administre a los niños la misma proporción de proteínas animales que reciben los adultos. La educación para mejoras en los hábitos alimenticios, aún con las limitaciones económicas existentes, sin duda alguna constituye una medida de primordial importancia en el éxito de la prevención. Esto ha sido demostrado repetidamente por los numerosos casos de S. P. I. que han ocurrido en familias que habrían podido suministrar al niño una dieta mejor, de haberse dado cuenta de su importancia y del papel

tan primordial que la alimentación desempeñaba en la enfermedad del niño. Un porcentaje sorpresivamente alto de los niños dados de alta después de haber estado sujetos a tratamiento por síndrome de pluricarencia en un servicio hospitalario a cargo del INCAP, han sido traídos posteriormente a visitas periódicas en excelente estado nutricional, únicamente como resultado de las cuidadosas instrucciones dadas a los padres en lo que respecta a la alimentación que el niño debía recibir.

Otra medida de importancia en la solución del problema del S. P. I. estriba, por supuesto, en aumentar el uso, no sólo de la leche, sino también de otros alimentos de origen animal que son ricos en proteínas. Ello requiere tanto la educación acerca del valor de tales alimentos para los niños de menor edad, como un esfuerzo directo de parte de las autoridades agrícolas para aumentar la disponibilidad de tales productos. Los conocimientos técnicos referentes al cuidado y a la alimentación del ganado y de las aves de corral en los países tropicales y subtropicales han aumentado en años recientes. Los conocimientos técnicos modernos, que son capaces de incrementar en grado significativo la producción de alimentos animales y a la vez rebajar su costo, han sido hasta ahora aplicados sólo en forma muy limitada.

Medidas tales como el control de los ecto y endoparásitos, el mejor cuidado de las tierras de pastoreo, la introducción de nuevos pastos y forrajes, el uso de silos y de otros métodos adecuados para la conservación de alimentos para animales, con el objeto de mantener la producción durante la estación seca, y el uso de mezclas minerales que contengan todos los elementos trazas esenciales, pueden revolucionar las perspectivas de producción de proteína animal en muchas áreas poco desarrolladas. Sin embargo, existen numerosos países en los cuales prevalece la malnutrición proteica y en donde no puede esperarse la posibilidad de poder disponerse de suficiente proteína animal a bajo costo para solucionar el problema de la deficiencia proteica en humanos, al menos en un futuro cercano.

Bajo estas circunstancias, una medida preventiva que podría tener amplia aplicación sería el desarrollo de una mezcla efectiva de proteínas vegetales, fácilmente asequible y a un costo mucho menor que el de la leche, la que podría ser a su vez, almacenada y transportada sin ninguna dificultad. Sin embargo, el desarrollo de mezclas de proteínas vegetales que sean semejantes a las proteínas animales en lo que respecta a su valor biológico requiere gran cuidado en la selección

y en el proceso de preparación de sus ingredientes. La calidad de la mezcla dependerá no sólo del contenido de aminoácidos de sus componentes, sino también de la temperatura y otras condiciones relacionadas con su preparación. La posible toxicidad de los productos vegetales o de las sustancias químicas a emplearse en el proceso de preparación es otro peligro que debe tomarse en cuenta. La elaboración de mezclas de proteína vegetal para alimentación humana, requiere, por lo tanto, un conocimiento exacto y detallado del origen y naturaleza de los ingredientes propuestos, de la técnica del proceso a emplearse, y del efecto del almacenamiento bajo diversas condiciones. Antes de que se justifiquen las pruebas en gran escala, deberán llevarse a cabo ensayos biológicos en dos o más especies de animales así como cuidadosas pruebas en humanos bajo estrecha vigilancia médica.

Durante los últimos dos años, hemos venido trabajando en la elaboración de una mezcla alimenticia de alto valor nutritivo y bajo costo, basada en productos vegetales asequibles localmente. No obstante que la fórmula se encuentra aún en la etapa experimental, la siguiente combinación denominada simplemente «Mezcla 8», ha rendido resultados muy satisfactorios en pruebas experimentales realizadas en el Instituto Agropecuario Nacional de Guatemala: *

Por ciento	
Harina de masa de maíz	50
Harina de torta de ajonjolí	35
Harina de torta de semilla de algodón ...	9
Polvo de levadura	3
Harina de kikuyu deshidratado	3
100	

Las harinas fueron preparadas especialmente para alimento humano y la composición de la mez-

* En la serie de experimentos en ratas llevada a cabo por el Dr. Robert L. Squibb, Jefe del Departamento de Zootecnia y Nutrición Animal, en la que dicha mezcla les fué administrada como la única fuente de proteína, éstas presentaron crecimiento satisfactorio. Bajo las condiciones experimentales usadas, el valor nutritivo de la mezcla no mejoró al substituir la harina de torta de semilla de algodón por leche descremada o bien al agregársele el aminoácido lisina. La mezcla de proteínas vegetales también produjo crecimiento satisfactorio en polluelos al satisfacer sus mayores requerimientos de lisina.

cla, calculada según los datos disponibles acerca del contenido de aminoácidos de sus componentes, sugiere que su calidad proteica es buena. Aun cuando se tiene la intención de usar esta mezcla como un suplemento alimenticio, al administrarse como único alimento, ésta proporciona en cantidades adecuadas los nutrimentos esenciales para la dieta humana, exceptuando ácido ascórbico y suficiente cantidad de calorías.

Basándose en los resultados altamente satisfactorios obtenidos en las pruebas con animales, esta mezcla ha sido administrada a cinco niños que se encontraban en distintas fases de recuperación del S. P. I. como la única fuente de proteína. En estos casos, la terapia dietética inicial consistió en 3 a 5 gramos diarios de proteína por kilogramo de peso provista por la leche, a la cual fué agregándose gradualmente cereales, vegetales, frutas, huevos y carne hasta lograr una dieta bien balanceada.

Ya que desde un principio nuestro principal interés ha sido lograr la adecuación de la proteína, a todos los niños que recibían la mezcla vegetal sola se les ha administrado suplementos de hierro, calcio y vitaminas múltiples, no obstante que los valores analíticos indican que ello no es necesario, excepto en el caso de la vitamina C y posiblemente del calcio. La experiencia obtenida en el curso de nuestros estudios con estos niños puede resumirse en la forma siguiente:

- R. E. L., una niña de 6 años de edad, ingresó al hospital con S. P. I. moderado, habiendo pesado 11.6 kg. al perder los edemas. Después de 6 semanas de la dieta terapéutica habitual se le administró la mezcla vegetal durante 5 días como parte de una dieta mixta. Como ésta fuera bien tolerada, se aumentó la mezcla a la cantidad necesaria para suplir todas las proteínas de su dieta por un período de 7 días más. En esos días, mientras jugaba, sufrió una fractura accidental por lo que se le volvió a someter a la dieta inicial preparada a base de leche, pero que incluía, sin embargo, la administración de la mezcla una vez al día. Después de 103 días de hospitalización se le dió de alta en buenas condiciones.
- F. A. S., un niño de 3 años de edad ingresó al Servicio con S. P. I. severo, y pesó 7.1 kg. al perder sus edemas. Después de 12 semanas de dieta terapéutica habitual, se le sometió a una dieta de mezcla vegetal como única fuente proteica. Esta dieta, administrada durante 10 días, contenía 3.6 gramos de proteína y 125 calorías por kilogramo de peso corporal. Después de practicar estudios de balance de nitrógeno em-

pleando diferentes niveles de ingesta de leche, de nuevo se le administró la mezcla vegetal por 23 días más. Su aceptación y respuesta de crecimiento durante los dos períodos de proteína vegetal fueron muy similares a los obtenidos al administrársele leche. Se le dió de alta en buenas condiciones de salud después de 190 días de hospitalización.

T. A., un niño de dos años de edad fué admitido al hospital con S. P. I. severo de tipo marásmico y pesó 5.8 kg. después de haber perdido sus edemas. Después de 16 semanas de dieta terapéutica habitual, se sometió a la dieta de mezcla vegetal como única fuente de proteínas. Durante los primeros 22 días en que la dieta le proporcionaba 2.5 gramos diarios de proteína y 105 calorías por kilogramo de peso corporal, el niño estaba en buenas condiciones, pero no acusaba progreso en su peso. Al aumentarse la cantidad de mezcla hasta proporcionar 3.4 gramos de proteína por kilogramo de peso y la ingesta calórica ajustada a 112 calorías diarias por kilogramo, el niño ganó 570 gramos en 19 días. Esta se aumentó después a 5.4 gramos y 150 calorías por kilogramo de peso, y entonces el niño ganó 1,360 gramos más en 43 días. Siempre aceptó la mezcla bien y creció con la apariencia de un niño saludable y contento.

I. T., un niño de 3½ años de edad que ingresara con S. P. I. severo, pesó 7.8 kg. al perder sus edemas. Después de 6 semanas del tratamiento dietético habitual se le administró la mezcla vegetal como única fuente de proteínas. A un nivel de 5.1 gramos de proteína y 150 calorías diarias por kilogramo de peso corporal, el niño aceptó bien la mezcla durante 30 días aumentando 1,020 gramos de peso durante este período. Se mantuvo contento y activo y su aspecto se hizo más robusto.

M. T. A., un niño de 4 años de edad fué admitido con S. P. I. moderado, y pesó 8.5 kg. al perder los edemas. Después de 6 semanas de hospitalización se le administró la mezcla vegetal como única fuente de proteínas. A un nivel de 4.6 gramos de proteína y 140 calorías diarias por kilogramo de peso corporal, el niño aceptó la mezcla muy bien durante 26 días y aumentó 1,060 gramos de peso durante este período. Al finalizar su tratamiento, el niño lucía bien y muy activo.

Los pacientes F. A. S. y T. A. también fueron sometidos a períodos de balance de nitrógeno de 5 días cada uno, empleando primero leche y, después de un período de ajuste conveniente, la mezcla vegetal al mismo nivel proteico. Ambos niños mostraron igual o ligeramente mejor absorción y retención de nitrógeno con la mezcla vegetal que con la leche.

Cabe mencionarse que los hábitos alimenticios y actitudes de los habitantes de poblaciones rura-

les también han sido objeto de estudio por varios antropólogos, quienes llegaron a la conclusión de que tal mezcla sería aceptable para la alimentación mixta y suplementaria de niños de menor edad.

Hasta el momento, es favorable toda la información obtenida en lo que respecta al valor nutritivo, aceptabilidad y practicabilidad de la mezcla. Si esto se confirma definitivamente con los estudios actualmente en marcha y la mezcla en cuestión puede hacerse disponible en amplia escala a través de la vía comercial y de otros medios, se considera que una mezcla de esta naturaleza podría constituir una contribución de importancia hacia la eliminación del S. P. I. en la América Central.

Sin embargo, también debemos señalar que no importa cuán efectivas sean las medidas que se tomen para aumentar la asequibilidad de proteínas de buena calidad, será necesario que a la vez se lleven a la práctica programas efectivos de educación nutricional a fin de que las madres proporcionen a sus niños pequeños tales alimentos. Al igual que en muchos otros aspectos de salud pública, la educación también desempeña un papel primordial.

Los esfuerzos educativos dirigidos a la prevención del S. P. I. deberán seguir las siguientes líneas de acción: Primero, tratar de mejorar la alimentación comúnmente administrada por la madre a sus niños pequeños. Segundo, combatir los erróneos procedimientos de tratamiento de la diarrea que sirven únicamente para debilitar al niño y empeorar su situación; y tercero, enseñar a las madres que la leche y otras proteínas de origen animal, así como las mezclas recomendadas de proteínas vegetales, pueden y deben darse a los niños enfermos si es que quiere salvárseles de caer presa de este síndrome. A esto debe agregarse una cuarta recomendación, y ello es la promoción de las medidas necesarias para disminuir la prevalencia de enfermedades diarreicas en niños de menor edad.

Si estas recomendaciones se llevan a cabo y si se aumenta la producción, a un costo suficientemente bajo, de proteínas de origen animal o se hacen disponibles mezclas de proteína vegetal de alto valor biológico, podrá llegarse a la eliminación del S. P. I., y, en general, de la malnutrición proteica en todas sus manifestaciones.

RESUMEN

Las cinco secciones integrantes de este Symposium proporcionan una amplia revisión del conocimien-

to que en la actualidad se tiene acerca de las características clínicas, bioquímicas y patológicas del Síndrome Pluricarenal de la Infancia, a la vez que se incluye información relacionada con su tratamiento, epidemiología y prevención.

Se hace referencia a una apreciable cantidad de nuevos datos que han surgido como consecuencia de los estudios recientemente efectuados por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), mencionando, asimismo, aquellos conocimientos de que se dispone hoy día como resultado de investigaciones relativas al problema llevadas a cabo en otras regiones del mundo.

RECONOCIMIENTO

La realización de los estudios aquí descritos ha sido posible gracias a la generosa asistencia financiera provista por la Organización Mundial de la Salud de las Naciones Unidas y los Institutos Nacionales de Salud Pública de los Estados Unidos de América. En forma igualmente efectiva han contribuido al desarrollo de estas investigaciones, el Williams-Waterman Fund para el Combate de las Enfermedades Nutricionales de la Research Corporation de Nueva York y la Nutrition Foundation, Inc., respectivamente.

Los autores también expresan su agradecimiento al personal de la Unidad de Campo, Sección de Nutrición, Dirección General de Sanidad Pública de Guatemala, por la colaboración prestada en la realización de los trabajos de campo. Desean, asimismo, dejar constancia de la valiosa ayuda que la Sociedad Protectora del Niño de Guatemala ha tenido a bien proporcionar al buen éxito de estos estudios, facilitando el Servicio Hospitalario de la «Casa del Niño N° 1» que bajo su dirección opera en esta ciudad.

REFERENCIAS

1. Marfan, A. B.: *Traité de l'allaitement*. Paris, Ed. G. Steinheil, 1899.
2. Czerny, A. y Keller, A.: *Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie*. Leipzig y Viena, 1925.
3. Filkestein, H.: *Tratado de las Enfermedades del Lactante*. Tercera edición española. (Versión de la cuarta ed. alemana). Barcelona, Ed. Labor, S. A., 1950.

4. Brock, J. F. y Autret, M.: *El Kwashiorkor en Africa*. FAO. Estudios de Nutrición N° 8, Roma, Italia, 1951. WHO Monograph Series N° 8, Geneva, 1952.
5. Autret, M. y Béhar, M.: *Síndrome Policarenal Infantil (Kwashiorkor) y su Prevención en la América Central*. FAO. Estudios de Nutrición N° 13 — Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma, Italia, Marzo, 1955.
6. Meneghello, J.: *Desnutrición en el lactante mayor. (Distrofia policarenal)*. Central de Publicaciones, Santiago, Chile, 1949.
7. Trowell, H. C., Davies, J. N. P. y Dean, R. F. A.: *Kwashiorkor* (1ª ed.) Londres, Edward Arnold Ltd., 1954.
8. Gómez, F., Ramos Galván, R., Cravioto, J. y Frenk, S.: *Malnutrition and Kwashiorkor*. Acta Pediátrica, 43:336, 1954.
9. Williams, C. D.: *A Nutritional Disease of Childhood Associated with a Maize Diet*. Arch. Dis. Child., 8:423, 1933.
10. «Protein Malnutrition». Informe de la Conferencia celebrada en Jamaica, 1953, patrocinada conjuntamente por la Organización para la Alimentación y la Agricultura, la Organización Mundial de la Salud y la Fundación Josiah Macy Jr., Nueva York. University Press, Cambridge, 1955.
11. Jelliffe, D. B., Bras, G. y Stuart, K. L.: *Kwashiorkor and Marasmus in Jamaican infants*. The West Indian Med. J., 3:43, 1954.
12. Cofiño, E. y Arguedas Klée, G.: *Contribución al estudio de ciertos edemas de la infancia. (Síndrome debido a carencia alimenticia múltiple)*. Informe presentado al V Congreso Médico Centroamericano y de Panamá. San Salvador, 1938.
13. Peña Chavarría, A. y Rotter, W.: *Edema avitaminósico de la infancia*. Revista Médica Latinoamericana. Buenos Aires, Año 23, Junio 1938, N° 273.
14. Peña Chavarría, A., Sáenz-Herrera, C., y Casseres, C.: *Síndromes policarenciales en Costa Rica*. Revista Médica de Costa Rica, San José, Año 11, N° 117, p. 49.
15. Peña Chavarría, A., Sáenz-Herrera, C., y Cordero-Carvajal, E.: *Síndrome policarenal de la infancia*. Revista Médica de Costa Rica. San José, Junio 1948, N° 170.
16. Flores, R. N.: *Carencias nutritivas (Síndrome de policarencia en la infancia)*. Tesis de graduación. Facultad de Medicina de Guatemala, 1944.
17. Scrimshaw, N. S., Béhar, M., Pérez, C. y Viteri, F.: *Nutritional problems of children in Central America and Panama*. J. Pediatrics, 16:378, 1955.

18. Scrimshaw, N. S., Béhar, M., Arroyave, G., Viteri, F. y Tejada, C.: *Características del Síndrome Pluricarenal de la Infancia (Kwashiorkor)*. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, 41:274, 1956.
19. Gómez, F., Ramos-Galván, R., Cravioto, J. y Frenk, S.: *Desnutrición de tercer grado en México. (Kwashiorkor en Africa)*. Comunicaciones originales. Información enviada a la OMS y a la FAO.
20. Waterlow, J. C. y Scrimshaw, N. S.: *The concept of Kwashiorkor from a public health point of view*. Bull. Wld. Hlth. Org. En prensa.
21. Brock, J. F., Hansen, J. D. L., Howe, E. E., Pretorius, P. J., Davel, J. G. A. y Hendrickse, R. G.: *Kwashiorkor and protein malnutrition. A dietary therapeutic trial*. Lancet, 269:355, 1955.
22. Demaeayer, E. M. y Vanderborght, H.: *Evolution de la courbe pondérale et de certains constituants biochimiques et hématologiques du sang dans le Kwashiorkor*. Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 34:417, 1954.
23. Gopalan, C.: *Kwashiorkor in Uganda and Coonor. (A comparison of some salient aspects)*. J. Trop. Pediatrics, 1:206, 1956.
24. Van der Sar, A.: *Incidence and treatment of Kwashiorkor in Curaçao*. Documenta Neerlandica et Indonésica de Morbis Trópicis, 3:25, 1951.
25. Oomen, H. A. P. C.: *Malignant malnutrition in Indonesian children*. Documenta Neerlandica et Indonésica de Morbis Trópicis, 3:49, 1951.
26. Jolliffe, N., Tisdall, F. F. y Cannon, P. R.: *Clinical Nutrition*. New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1950.
27. Watson, E. H. y Lowrey, G. H.: *Growth and Development*. Chicago, The Year Book Publishers, Inc., 1952.
28. Tejada, C., Béhar, M. y Cofiño, E.: *Estudio clínico patológico de las bronconeumonías en el niño desnutrido*. Revista del Colegio Médico de Guatemala, 7:134, 1956.
29. Dean, R. F. A. y Schwartz, R.: *The serum chemistry in uncomplicated Kwashiorkor*. Brit. J. Nutrition, 7:131, 1953.
30. Close, J.: *Étude électrophorétique des protéines sériques de cas de Kwashiorkor*. Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 33:185, 1953.
31. Scrimshaw, N. S., Béhar, M., Guzmán, M., Viteri, F. y Arroyave, G.: *Hallazgos bioquímicos y hematológicos en el Síndrome Pluricarenal de la Infancia (Kwashiorkor)*. Suplemento N° 2 del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, «Publicaciones Científicas del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá», p. 21, 1955.
32. Anderson, C. G. y Altmann, A.: *The electrophoretic serum-protein pattern in malignant malnutrition*. Lancet, 1:203, 1951.
33. Bessey, O. A., Lowry, O. H., Brock, M. J. y López, J. A.: *The determination of vitamin A and carotene in small quantities of blood serum*. J. Biol. Chem., 166:177, 1946.
34. Moore, T. y Sharman, I. M.: *Vitamin A levels in health and disease*. Brit. J. Nutrition, 5:119, 1951.
35. Trowell, H. C., Moore, T. y Sharman, I. M.: *Vitamin E and carotenoids in the blood plasma in Kwashiorkor*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 57:734, 1954.
36. Quaife, M. L., Scrimshaw, N. S. y Lowry, O. H.: *A Micromethod for assay of total tocopherols in blood serum*. J. Biol. Chem., 180:1229, 1949.
37. Burch, H. B., Bessey, O. A., Love, R. H. y Lowry, O. H.: *The determination of thiamine and thiamine phosphates in small quantities of blood and blood cells*. J. Biol. Chem., 198:477, 1952.
38. Burch, H. B., Salcedo, J., Carrasco, E. O., Intengan, C. de y Caldwell, A. B.: *Nutrition survey and tests in Bataan, Philippines*. J. Nutrition, 42:9, 1950.
39. Burch, H. B., Bessey, O. A. y Lowry, O. H.: *Fluorometric measurements of riboflavin and its natural derivatives in small quantities of blood serum and cells*. J. Biol. Chem., 175:457, 1948.
40. Bessey, O. A., Horwitt, M. K. y Love, R. H.: *Dietary deprivation of riboflavin and blood riboflavin levels in man*. J. Nutrition, 58:367, 1956.
41. Lowry, O. H., López, J. A. y Bessey, O. A.: *The determination of ascorbic acid in small amounts of blood serum*. J. Biol. Chem., 160:609, 1945.
42. Goodland, R. L., Sealock, R. R., Scrimshaw, N. S. y Clark, L. C.: *Interference with the ultramicro ascorbic acid method of Lowry, López and Bessey*. Science, 109:494, 1949.
43. Sobel, A. E. y Werbin, H.: *Activated glycerol dichlorhydrin. A new colorimetric reagent for vitamin A*. Indust. Eng. Chem. Anal. ed., 18:570, 1946.
44. Ames, S. R., Risley, H. A. y Harris, P. L.: *Simplified procedure for extraction and determination of vitamin A in liver*. Anal. Chem., 26:1378, 1954.
45. Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América, revisión N° 14, 1950.
46. Hennessey, D. J. y Cerecedo, L. R.: *The determination of free and phosphorylated thiamine by a modified thiochrome assay*. J. Am. Chem. Soc., 61:179, 1939.

47. Hodson, A. Z. y Norris, L. C.: A fluorometric method for determining the riboflavin content of foodstuffs. *J. Biol. Chem.*, 131: 621, 1939.
48. Dricot, C., Behey, P. y Charles, P.: Contribution à l'étude du Kwashiorkor (Mbuaki du Kwango). *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 31: 581, 1951. (Citado por Holemans, K. y Lambrechts, A., Ref. 67.)
49. Magalhaes Carvalho, J. de, Pinto, A. G., Schmidt, M. M., Potsch, N. y Costa, N.: Distrofia pluricarenal hidropigénica. *J. Pediat.*, Río de Janeiro, 11:395, 1945.
50. Hanafy, M.: J. Roy, Egypt. Med. Ass., 34:470, 1951. (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 7.)
51. Bessey, O. A., Lowry, O. H. y Brock, M. J.: A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. *J. Biol. Chem.*, 164:321, 1946.
52. Smith, B. W. y Roe, J. H.: A photometric method for the determination of amylase in blood and urine, with use of the starch-iodine color. *J. Biol. Chem.*, 179:53, 1949.
53. Srinivasan, P. R. y Patwardhan, V. N.: Plasma-enterase and plasma-lipase levels in nutritional oedema syndrome (Kwashiorkor). *Lancet*, 2:864, 1952.
54. Reingold, J. G., Tourigny, L. G. y Yonan, V. L.: Measurement of serum cholinesterase activity by a photometric indicator method. Together with a study of the influence of sex and race. *Am. J. Clin. Pathology*, 23:645, 1953.
55. Waterlow, J.: Liver choline-esterase in malnourished infants. *Lancet*, 1:908, 1950.
56. Waterlow, J. C.: Enzyme activity in human liver. En «Liver Injury». Memoria de la XI Conferencia celebrada en la Ciudad de New York, abril 30 - mayo 1, 1952, p. 72, bajo los auspicios de la Fundación Josiah Macy Jr.
57. Magalhaes Carvalho, J. de: Contribuição ao tratamento da distrofia pluricarenal hidropigénica, Río de Janeiro, 32:307, 1947.
58. Véghelyi, P.: Activité pancréatique et carence des protides. *Acta Chir. Belg.*, Supp. 2, p. 374, 1948.
59. Thompson, M. D. y Trowell, H. C.: Pancreatic enzyme activity in duodenal contents of children with a type of Kwashiorkor. *Lancet*, 1:1031, 1952.
60. Achar, S. T. y Benjamin, V.: Studies on the effects of protein deficiency among children in Madrás. *The Antiseptic*, agosto, 1951.
61. Gómez, F., Ramos Galván, R., Cravioto M., J. y Frenk, S.: Estudios sobre el niño desnutrido. XI. Actividad enzimática del contenido duodenal en niños con desnutrición de tercer grado. *Pediatrics*, 13:544, 1954.
62. Delon, J.: *Maroc. Méd.*, 30:578, 1951. (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 7.)
63. Waterlow, J. C.: Fatty liver disease in infants in the British West Indies. London, His Majesty's Stationery Office, 1948. (Medical Research Council, Special Report Series N° 263.)
64. Auffret, C. y Tanguy, F.: *Bull. Méd. A. O. F.*, 7:43, 1950. (Citado por Trowell, Davies y Dean, Ref. 7.)
65. Ramalingaswami, V., Sriramachari, S., y Tulpule, P. G.: Hepatic cholesterol content in nutritional disorders. *Lancet*, 2:661, 1952.
66. Sriramachari, S. y Ramalingaswami, V.: Liver changes in Kwashiorkor. *Ind. J. Pediat.*, 20:1, 1953.
67. Holemans, K. y Lambrechts, A.: Nitrogen metabolism and fat absorption in malnutrition and in Kwashiorkor. *J. Nutrition*, 56:477, 1955.
68. Tejada V., C.: Informe preliminar sobre hallazgos patológicos en el Síndrome Pluricarenal de la Infancia en Guatemala. *Revista del Colegio Médico de Guatemala*, 6:1, 1955.
69. Davies, J. N. P.: The essential pathology of Kwashiorkor. *Lancet*, 1:317, 1948.
70. Davies, J. N. P.: Kwashiorkor. En «Liver Injury». Memoria de la IX Conferencia celebrada en la Ciudad de New York, abril 27-28, 1950, p. 151, bajo los auspicios de la Fundación Josiah Macy Jr.
71. Fallas Díaz, M. y Nettleship, A.: Changes in tissues of children deprived of dietary protein. *Am. J. Clin. Path.*, 15:353, 1945.
72. Saphir, O.: Autopsy, diagnosis and technic. New York, Paul B. Hoeber, 3ª ed., 1951.
73. Lillie, R. D.: Histopathologic technic. The Blakiston Company, Philadelphia, 1948.
74. Hartroft, W. S.: The sequence of pathologic events in the development of experimental fatty liver and cirrhosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 57:633, 1954.
75. Kalk, A.: Hungers als Ursache der Leberzirrhose Die zirrrose der Heimkehrer. *Deutsch. Med. Wochenschr.* 75:225, 1950.
76. Lubarsch, O.: *Beitr. path. Anat.*, 69:242, 1921. (Citado por Waterlow, Ref. 63.)
77. Gillman, J. y Gillman, T.: Liver disease in Johannesburg. Relation to pellagra. *Lancet*, 1:169, 1948.
78. Davies, J. N. P.: Nutrition and nutritional diseases. *Annu. Rev. Med.*, 3:99, 1952.

79. Himsworth, H. P.: Lectures on the liver and its diseases. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1948.
80. Spellberg, M. A.: Diseases of the liver. New York, Grune and Stratton, 1954.
81. Walters, J. H. y Waterlow, J. C.: Fibrosis of the liver in West African children. Medical Research Council Report N° 285. London, Her Majesty's Stationery Office, 1954.
82. Brock, J. F.: Survey of the world situation on Kwashiorkor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 57:696, 1954.
83. Zubirán, S. y Gómez-Mont, F.: Endocrine disturbances in chronic human malnutrition. Vitamins and Hormones. *Advances in Research and Applications*. Vol. 11, Editado por Harris, R. S., Marrian, G. F. y Thiman, K. V. New York: Academic Press Inc., 1953, p. 97.
84. González Valero, E., García Reyes, J. y Gómez-Mont, F.: Excreción de hormonas en la desnutrición. Comunicación preliminar. *Revista de Investig. Clínica*, 2:179, 1950.
85. Russfield, A. y Tejada, C.: A preliminary report on the pathology of the pituitary gland in children with malnutrition. En preparación.
86. Pearse, A. G. E.: The cytochemistry and cytology of the normal anterior hypophysis investigated by the trichrome-periodic Acid-Schiff method. *J. Path. and Bacteriol.*, 64: 811, 1952.
87. Rasmussen, A. T.: The percentage of the different types of cells in the anterior lobe of the hypophysis in the adult human female. *Am. J. Path.*, 9:459, 1933.
88. Russfield, A. B.: The endocrine glands after bilateral adrenalectomy compared with those in spontaneous adrenal insufficiency. *Cancer*, 8:523, 1955.
89. Burt, A. S. y Velardo, J. T.: Cytology of the human adenohypophysis as related to bioassays for tropic hormones. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 14:979, 1954.
90. Rasmussen, A. T.: Changes in the proportion of cell types in the anterior lobe of the human hypophysis during the first 19 years of life. *Am. J. Anat.*, 86:75, 1950.
91. Mellgren, J.: The anterior pituitary in hyperfunction of the adrenal cortex; an anatomical study with special reference to syndrome Morgagni and notes on prostatic hypertrophy. *Acta Path. et. Microbiol. Scand.* 22 (Suplemento 60) 1-177, 1945.
92. Normet, L.: La bouffissure d'Annam. Maladie de Carence. *Bull. Soc. Sci. Hyg. Aliment.*, 25:153, 1937.
93. Trowell, H. C.: Pellagra in African children. *Arch. Dis. Childhood*, 12:193, 1937.
94. Bablet, J. y Canet, J.: Étude histopathologique des troubles de la nutrition chez le nourrisson et l'enfant Vietnamien. *Ann. Inst. Pasteur*, 83:595, 1952.
95. Gillman, J. y Gillman, T.: Perspectives in Human Malnutrition. New York, Grune and Stratton, 1951.
96. Jackson, C. M.: The effects of inanition and malnutrition upon growth and structure. P. Blakiston's Son & Co., Philadelphia, Pa., 1925.
97. Cannon, P. R.: The relationship of protein metabolism to antibody production and resistance to infection. In «Advances in Protein Chemistry», 2:135, 1945.
98. Asirvatham, M.: The bone marrow and its leukocytic response in protein deficiency. *J. Infectious Diseases*, 83:87, 1948.
99. Nelson, W. E.: Textbook of Pediatrics. Sexta edición, Philadelphia and London. W. B. Saunders Co., 1954, p. 107.
100. Dean, R. F. A.: Treatment of Kwashiorkor at Mulago. Malnutrition in African mothers, infants and young children. Report of Second Inter-African (C. C. T. A.) Conference on Nutrition. Gambia, 1952. p. 308.
101. Béhar, M. y Viteri, F.: Análisis evolutivo de 22 casos de Síndrome de Pluricarenal Infantil, tratados a base de proteínas de leche. *Revista del Colegio Médico de Guatemala*, 6:48, 1955.
102. Dean, R. F. A.: Treatment and prevention of Kwashiorkor. *Bull. Wld. Health Org.*, 9:767, 1953.
103. Holt, L. E. y McIntosh, R.: Tratado de Pediatría. Tomo I. México, Unión Tipográfica Editorial Hispano-Americana, 1947. p. 167.
104. Salomonsen, L.: Tratado de Pediatría, Profesor Fanconi, Vol. I, p. 347, 1ª edición española, Madrid, 1953.
105. Hansen, J. D. L. y Brock, J. F.: Potassium deficiency in the pathogenesis of nutritional oedema in infants. *Lancet*, 2:477, 1954.
106. Gómez, F., Ramos Galván, R., Cravioto, J. y Frenk, S.: Simposio sobre desequilibrio hídrico-electrolítico. Presentado al Tercer Congreso Centroamericano de Pediatría celebrado en Guatemala en noviembre de 1956.
107. Gómez, F., Ramos Galván, R., Frenk, S., Cravioto M., J., Chávez, R. y Vázquez, J.: Mortality in second and third degree malnutrition. *J. Tropical Pediatrics*, 2:77, 1956.
108. Gómez, F., Ramos Galván, R. y Cravioto M., J.: Estudios sobre el niño desnutrido. VIII. El Síndrome de recuperación nutricional.

- Hospital Infantil de México, s. f. (Trabajo de investigación realizado en el Hospital Infantil de México.)
109. Sante, L. R.: Principles of roentgenological interpretation. 9ª edición. Ann Arbor, Michigan, Edwards Brothers, Inc. 1952.
 110. Jones, P. R. M. y Dean, R. F. A.: The effects of Kwashiorkor on the development of the bones of the hand. *J. Tropical Pediatrics*, 2:51, 1956.
 111. Mácy, I. G.: Nutrition and chemical growth in childhood. Vol. I. Evaluation. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1951.
 112. Gómez, F., Ramos Galván, R., Cravioto, J., Frenk, S., de la Peña, C., Moreno, M. E. y Villa, M. E.: Protein metabolism in chronic severe malnutrition (Kwashiorkor). I. Absorption and retention of nitrogen from a typical diet. 1956. En prensa.
 113. Wittenborg, M. H.: Factores nutritivos en el crecimiento y maduración del esqueleto de los niños. *Sanidad en El Salvador*, 5:25, 1954.
 114. Beck, M. D., Muñoz, J. A. y Scrimshaw, N. S.: Studies on diarrheal diseases in Central America. I. Preliminary findings on cultural surveys of normal population groups in Guatemala. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* En prensa.
 115. Robinson, U., Béhar, M., Viteri, F., Arroyave, G. y Scrimshaw, N. S.: Protein and fat balance studies in children recovering from Kwashiorkor. *J. Tropical Pediatrics*. En prensa.
 116. Moen, M. L. y estudiantes del INCAP: Estudios de hábitos dietéticos en poblaciones de Guatemala. V. Consumo de alimentos de 13 familias de los empleados de una fábrica de textiles en Quezaltenango, Guatemala, Centro América. Suplemento N° 1 del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, «Publicaciones Científicas del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá», p. 37, 1953.
 117. Flores, M., Meneses, B., Flores, Z. y de León, M.: Estudios de hábitos dietéticos en poblaciones de Guatemala. VII. Hacienda «Chocolá». *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 40:504, 1956.
 118. Scrimshaw, N. S., Morales, J. O., Salazar B., A. y Loomis, C. P.: Aspectos Sanitarios del programa de desarrollo comunal, zona rural, Turrialba, Costa Rica, 1948-1951. Suplemento N° 1 del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, «Publicaciones Científicas del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá», p. 1, 1953.