

Nutrición e infección¹

PATRICIA E. TAYLOR² Y CARLOS TEJADA³

Instituto Nacional de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)
Guatemala, C. A.

La asociación histórica entre el hambre y la pestilencia se remonta hasta los tiempos bíblicos. Ciertas enfermedades como la escarlatina, la difteria, la disentería, la fiebre tifoidea, el tifus, el cólera y la tuberculosis, no sólo cobran caracteres epidémicos durante épocas de hambruna sino, además, existe un sinnúmero de pruebas que confirman que el curso de tales dolencias, bajo estas condiciones, es aún más severo. Sin embargo, si bien es cierto que a menudo es difícil deslindar la nutrición de los muchos otros componentes que intervienen en el *modus operandi* de la relación entre huésped y parásito en épocas semejantes, numerosas observaciones clínicas y en el terreno, así como los resultados de diversos estudios experimentales (1-5) tienden a sustentar el punto de vista de que existe interrelación entre las deficiencias nutricionales y las infecciones, tanto en seres humanos como en animales de experimentación.

1. Esta investigación se llevó a cabo con asistencia financiera de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América (NIH), con sede en Bethesda, Maryland (Subvención No. AM-2353), organismo éste que tuvo a bien adjudicar dichos fondos para propósitos específicos de adiestramiento de graduados universitarios.
2. Los datos que aquí se presentan constituyen parte del trabajo de tesis elaborado por la Dra. Patricia E. Taylor, previo a obtener el título de Ph.D. en Bacteriología de la Escuela de Graduados de la Universidad de California, Estados Unidos. La Dra. Taylor trabajó en los Laboratorios de la División de Patología Clínica del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, como becaria de dicha Institución. La revisión de la literatura comprende hasta el año 1961.
3. En la época en que se efectuó este trabajo el Dr. Carlos Tejada desempeñaba el cargo de Jefe de la División de Patología Clínica del INCAP. En la actualidad es Jefe de la División de Enseñanza del Instituto. Publicación INCAP E-351.

I. PATRONES DE INTERACCION OBSERVADOS

El tipo específico de la interacción resultante entre la nutrición y las infecciones depende de muchas variables, y cambia de acuerdo con las circunstancias. Por ejemplo, el microorganismo o el estado de deficiencia involucrados bien pueden ser los factores determinantes. La extrema deficiencia de proteína dietética que se suscitó en las regiones central y occidental de Europa durante la Segunda Guerra Mundial se asoció a una incidencia cada vez mayor de tuberculosis. Por otro lado, las cifras en cuanto a incidencia y mortalidad por tifus, fiebre tifoidea, difteria, escarlatina, fiebre reumática y disentería bacilar, aparentemente descendieron (6).

A. Infecciones por Helmintos.

En la generalidad de los casos las infecciones por helmintos se agravan con las deficiencias nutricionales (7-9). Según parece, en el caso de casi todos los nutrientes investigados hasta la fecha, salvo unos cuantos, el estado carencial del organismo huésped favorece el desarrollo de los helmintos. La posible importancia de estas observaciones en la economía agrícola ha despertado creciente interés en lo referente a los efectos de la desnutrición sobre las infecciones ocasionadas por estos parásitos en los animales domésticos. De acuerdo con observaciones al respecto, el *Hemonchus contortus* (10) y el *Bunostomum trigonocephalum* (11) encuentran un ambiente muy propicio en las ovejas cuyas dietas son inadecuadas. La carencia de vitamina A en pollos infectados con *Ascaridia galli* (12) y las deficiencias múltiples (de vitaminas, proteína de origen animal y minerales) en perros infectados con *Ancylostoma caninum* (13, 14) se traducen en un pronunciado aumento, tanto en cuanto al desarrollo como al número de parásitos. Se ha podido constatar que las dietas deficientes incrementan la susceptibilidad de perros a tal grado que es factible infectarlos con *A. caninum* de la cepa felina que normalmente es específica a esta última especie. En ratas alimentadas con dietas deficientes en tiamina o riboflavina, Watt, en 1944, comprobó también una menor resistencia a las infecciones primarias y a las reinfecciones por *Nipponstrongylus muris*, en contraste con la que presentaron animales testigo alimentados normalmente (15). Por otra parte,

la disminución de los carbohidratos de la dieta, tanto en cantidad como en calidad, produjo efectos adversos en el establecimiento y desarrollo de *Hymenolepis diminuta* en ratas (16, 17); y la administración de dietas de bajo contenido de calcio y fósforo detuvo el desarrollo de *A. galli* en pollos (18).

B. Infecciones por Protozoarios

En el caso de los protozoarios se observa, tanto sinergismo, en que la deficiencia actúa a favor del parásito, como antagonismo, en que la deficiencia actúa a favor del huésped. Estudios epidemiológicos llevados a cabo en los Estados Unidos de América por Alexander y Meleney (19) y en Sud Africa por Elsdon-Dew (20) han demostrado que los protozoarios intestinales, en particular la *Entamoeba histolytica*, son generalmente sinérgicos con la desnutrición. Se encontró, por ejemplo, que las dietas inadecuadas guardaban cierta asociación con algunas formas severas de amebiasis. Las deficiencias de vitaminas (B y C, respectivamente) pueden inducir, en monos portadores crónicos de *E. histolytica*, el desarrollo de amebiasis clínica (21), y en conejillos de Indias, infectados en el interior del ciego con trofozoitos de *E. histolytica*, un mayor grado de susceptibilidad y mortalidad que en animales alimentados con dietas completas (22).

En el caso de los protozoarios de la sangre, especialmente los parásitos del paludismo, éstos en la mayoría de los casos son afectados adversamente por el estado nutricional inadecuado del huésped, observación ésta que concuerda con los sucesos descritos por Ramakrishnan (23) durante la época de hambre que azotó a Bengala en 1943. Corrientemente las pautas observadas señalan dependencia específica del parásito a ciertos nutrientes. Las deficiencias de ácido pantoténico (24) y de riboflavina (25) en pollos, y las de piridoxina y ácido para-aminobenzoico, así como de biotina, en ratones (26, 27), guardan cierta relación con el descenso de parasitemia en los períodos posteriores a infecciones sanguíneas inducidas con varias especies de *Plasmodium*. La eliminación de *P. berghei*, *P. knowlesi* y *P. cynomolgi* en ratas y monos alimentados con dietas lácteas (28, 29) se atribuyó a la falta de ácido para-aminobenzoico en la dieta (28). La deficiencia de ácido ascórbico en monos, modificó y prolongó el curso de infeccio-

nes producidas por *P. knowlesi*, que en el caso de animales normales, produce una infección aguda que rápidamente se convierte en fatal (30).

Menos frecuentes son los informes de una acción sinérgica entre las infecciones palúdicas inducidas experimentalmente y las deficiencias nutricionales (31-33). Por ejemplo, Seeler y Ott, en pollos deficientes en riboflavina, constataron que a pesar de que la parasitemia disminuyó después de una infección por *Plasmodium lophurae*, la susceptibilidad aumentó, a juzgar por las tasas de mortalidad observadas (25). Dichos autores también encontraron que, ocasionalmente, un exceso de nutrientes, sobre todo cuando se administraban cantidades excesivas de éstos a animales de por sí ya deficientes, podía afectar su grado de resistencia o de susceptibilidad a las infecciones por parásitos del paludismo (32).

La interrelación entre las infecciones por *Trypanosoma* y la nutrición en animales de experimentación ha sido objeto de cierta controversia (34-36).

C. Infecciones Bacterianas

Las interacciones entre los trastornos nutricionales y las infecciones bacterianas son, por lo general, sinérgicas. En particular, el efecto de la desnutrición sobre la tuberculosis ha sido tema de muchas publicaciones. Los estudios llevados a cabo en Europa durante la Segunda Guerra Mundial por Faber (37), Kühnau (6) y Leyton (38), sustentaron cierta asociación entre la ingesta dietética inadecuada y un aumento en la incidencia de tuberculosis, y corroboran en gran medida la importancia de la nutrición en la patogénesis de dicha enfermedad. Se ha tratado de definir los efectos de factores dietéticos específicos como las vitaminas A y C, los ácidos grasos y las proteínas, sobre la resistencia a la tuberculosis en diversas especies de animales, pero ha sido la influencia de las distintas concentraciones de la proteína en la dieta sobre el curso de la enfermedad en ratones, conejillos de Indias y hamsters, la que ha suscitado mayor atención. Así, se ha notificado sinergismo (39-42), antagonismo (40, 43) y ausencia total de interacción (44-46). Hedgecock (47), por su parte, ha subrayado la importancia de los ácidos grasos en la determinación del efecto de la proteína dietética.

También ha sido tema de mucho interés la relación entre el estado nutricional y otras infecciones de origen bacteriano. No sólo se cuenta con estudios de naturaleza no específica en humanos, como los de Riddle y colaboradores (48), y en animales de experimentación, como los de Hitchings y Falco (49) y los de Watson y otros (50), sino también se ha investigado la influencia de ciertas deficiencias específicas sobre el curso de la infección bacteriana. La susceptibilidad aumentada de ratones a los neumococos (51, 52), a la *Salmonella* (53, 54), a *Staphylococcus* y *Mycobacterium* (55-58), ha sido asociada con las deficiencias nutricionales, ya sea de riboflavina, tiamina, piridoxina o proteína. Hess (59) en el curso de sus trabajos encontró mayor frecuencia de difteria en niños que padecían de deficiencia clínica de vitamina C.

En algunos estudios realizados en este rubro no se constató interacción entre las infecciones bacterianas y la ingesta reducida de ciertas vitaminas (51, 60). Es posible que el origen de los resultados contradictorios obtenidos en lo referente a ciertos organismos, radique en el hecho de que las condiciones experimentales usadas fueron diferentes, sobre todo en lo que respecta a la ruta de infección. Por ejemplo, en el caso del *Pneumococcus* tipo I, Wooley y Sebrell (52) encontraron que las deficiencias de riboflavina y tiamina en ratones, incrementaban la susceptibilidad de estos animales a la infección intranasal, pero en otros experimentos en que los organismos fueron administrados por vía intraqueal, tales deficiencias, según observaron Robinson y Siegel, no tuvieron efecto alguno (51).

Se ha comprobado a menudo que una disminución en la ingesta de alimentos aumenta la susceptibilidad a la infección, hallazgo éste que se asocia a dietas diseñadas especialmente con deficiencias en vitaminas específicas (53, 54, 61). Como sucede con los parásitos del paludismo, el exceso de nutrientes también puede alterar la susceptibilidad a las infecciones bacterianas (52).

D. Infecciones por Rickettsias

Se ha visto, a través de los siglos, que la elevada mortalidad producida por el tifus se asocia a la escasez de alimentos, pero son pocas las investigaciones epidemiológicas con-

troladas con que se cuenta para sustentar esta asociación. En experimentos llevados a cabo en conejillos de Indias y/o en ratas, se ha encontrado que la privación de todas las vitaminas (62), de vitamina C (63), de riboflavina (64), de ácido pantoténico, de tiamina y de todas las vitaminas del complejo B, así como de proteína (65), actúa sinérgicamente con el tifus murino.

La administración de cantidades subóptimas de vitamina A (64), piridoxina, colina, ácido nicotínico o ácido para-aminobenzoico, no tuvo, sin embargo, ningún efecto (65). La inanición produjo cambios en el tipo de reacción de conejillos de Indias, después de infectados éstos con rickettsias de tifus por inoculación intraperitoneal (66). Los ratones y huevos embrionados a los que se administró ácido para-aminobenzoico presentaron tasas sumamente reducidas de mortalidad por inoculación con rickettsias productoras de tifus (67).

E. Infecciones por Virus

Las limitaciones en la ingesta de alimentos, o las deficiencias en los factores esenciales del crecimiento (varias vitaminas y aminoácidos) generalmente retardan el progreso de, o alteran por completo el carácter de los diversos tipos de infecciones virales. En los humanos se ha observado muy ocasionalmente interacción entre el estado nutricional y las infecciones por virus. Se ha podido comprobar que la difusión generalizada del virus de herpes simplex, con desenlace fatal (68), y el agravamiento de la hepatitis infecciosa (69) estaban asociadas con una nutrición inadecuada. En el campo de la experimentación animal se dispone de numerosos estudios en algunos de los cuales se pudo establecer que el resultado de la interacción dependía del período de deficiencia alimentaria (70-73) y de la edad de los animales (73, 74).

Se ha observado menor susceptibilidad de las aves al virus del sarcoma de Rous (75); de los conejillos de Indias al virus de la fiebre aftosa (76), y de conejos al virus de la vaccinia (77, 78) cuando dichos animales padecen de desnutrición.

Las consecuencias de la deficiencia proteica sobre el curso de las infecciones por virus ofrece variaciones. Así, en ratones alimentados con dietas de bajo contenido en proteinas se ha observado incremento (79, 80), disminución (73) y leves

(81) o ningún cambio (82) en cuanto a su susceptibilidad a diversas infecciones por virus. La deficiencia de triptofano puede causar en los ratones cambios notables en el cuadro clínico de las infecciones producidas por el virus GD VII de Theiler (82).

Estudios efectuados por Weaver en ratas, relativos a la interacción entre la deficiencia de vitamina A y la poliomielitis (83), y por Gyorgy y colaboradores (84) también en ratas, sobre la relación entre la deficiencia de vitamina D y la coriza, sugieren sinergismo. Sin embargo, debe anotarse que hasta el momento las investigaciones más extensas encaminadas a determinar el efecto de las deficiencias vitamínicas sobre las infecciones virales, se han llevado a cabo con vitaminas del complejo B. Se ha podido establecer asociación entre la deficiencia de tiamina y una mayor resistencia de los ratones a infecciones por el virus GD VII de Theiler (85) y por los virus de la poliomielitis de Lansing (85, 86), así como entre dicha deficiencia y una mayor resistencia de los pollos a los virus de la encefalomielitis aviar (74). La deficiencia de esta vitamina modificó el cuadro clínico de las infecciones producidas por el virus de la encefalitis equina occidental en ratones (87), si bien en los monos no afectó el curso de la infección por los virus de la poliomielitis de Lansing (88). Se ha investigado, asimismo, la influencia de deficiencias de riboflavina (89), ácido pantotéico (90), piridoxina (70, 72, 91), inositol y biotina (91) sobre las infecciones producidas por los virus de la poliomielitis de Lansing y por el virus GD VII de Theiler, con resultados que, a menudo, no revelaron ningún efecto. Ocasionalmente hubo acción antagónica entre la infección y la deficiencia, pero sólo se constató sinergismo en uno que otro caso. En otros experimentos con pollos, las dietas bajas en ácido fólico se tradujeron en una mayor resistencia de las aves al virus del sarcoma de Rous, según apreciaron Little y colaboradores (92).

Otros estudios relacionados con la interacción entre vitaminas del complejo B y las infecciones por virus, llevados a cabo por Sabin en 1941 (93), tuvieron por meta determinar el efecto que las deficiencias dietéticas de estas substancias ejercen sobre el desarrollo de la "resistencia a la maduración". Tales estudios revelaron que la falta de tiamina y riboflavina

en la dieta materna, durante el período de la lactancia, evita que en ratones en proceso de crecimiento se desarrollen los cambios estructurales y tisulares que sirven de barrera a la penetración e invasión del sistema nervioso por parte de diversos virus neurotrópicos cuando éstos se inoculan periféricamente. Las deficiencias de tiamina, riboflavina, vitamina E o factores múltiples como la proteína, los carbohidratos y las grasas, en las dietas de ratones de dos semanas de edad, produjeron efectos muy semejantes. Se observó, asimismo, que una vez establecidas estas barreras en los animales que habían alcanzado un desarrollo completo, la dieta no tuvo ningún efecto.

Se ha comprobado que las deficiencias dietéticas de minerales estimulan la susceptibilidad a ciertas infecciones virales (94) y aumentan la resistencia hacia otras (95). En cambio, hubo instancias en que no se observó alteración alguna en cuanto al grado de susceptibilidad (95, 96).

F. Las Infecciones y las Anemias

Otro de los efectos que los microorganismos ejercen sobre el huésped y el cual puede que esté relacionado con la nutrición, es el desarrollo de anemias. Las infecciones bacterianas (97, 98), por helmintos (9) y por plasmodios (99) pueden producir anemia. De acuerdo con Béhar y colaboradores (100), en el síndrome pluricarencial de la infancia sin complicaciones, la anemia es generalmente de carácter leve, normocítica o macrocítica y con cierto grado de macronormoblastosis, pero al surgir infecciones colaterales, dicha anemia puede convertirse en severa. No siempre se logra una respuesta favorable de este tipo de anemias a la administración de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico, nutrientes éstos que son generalmente los requeridos para la restauración de un cuadro sanguíneo normal. Según Woodruff (98) en estos casos es necesario instituir tratamientos para combatir la infección en sí y también para mejorar el estado proteico.

Las infecciones bacterianas inducidas experimentalmente en perros (101) y en conejos de Indias (102), así como las infecciones naturales en monos (103) han sido asociadas con el desarrollo de anemias. Se ha encontrado también que a los abcesos estériles producidos con trementina sigue una hemopoyesis retardada (101-104).

G. Infecciones no Aparentes o Latentes

De acuerdo con Zucker y Zucker (105), Meyer (106) y Pinkerton y Swank (107), las deficiencias nutricionales pueden acelerar o inducir infecciones no aparentes o latentes. En contraste, Haas y colaboradores han encontrado también que los estados carenciales fomentan el desarrollo de infecciones en los animales, sin que éstos presenten signos manifiestos de enfermedad (108). De manera similar, se pueden provocar infecciones por virus latentes en cultivos tisulares mantenidos en medios incompletos (108, 109) e inducir la producción de virus infecciosos por el agregado de un medio de nutriente más completo (110-113).

H. Influencia de las Infecciones sobre el Estado Nutricional

Las infecciones, como lo comprobaron Campbell por un lado (114) y Scrimshaw *et al.*, por el otro (115), pueden ejercer cierta influencia sobre el estado nutricional. Por ejemplo, las infecciones bacterianas y parasitarias del tracto intestinal (116-118), las infecciones causadas por protozoarios (119) y algunas otras por virus (120), se cuentan entre los tipos de "stress" infeccioso que intervienen en la precipitación del SPI en pacientes con deficiencia proteica latente.

De manera semejante, las infecciones pueden ser un factor contribuyente de importancia en el desarrollo de las deficiencias clínicas de vitaminas en sujetos desnutridos. Moore y Sharman (121) pudieron establecer que después de una infección severa, los niveles séricos de vitamina A descendían, y ya en 1892 Spicer (121a) observó que un episodio infeccioso precipitaba la xeroftalmia y la queratomalacia. Hess (122) dio cuenta del desarrollo de púrpura hemorrágica en un caso de escorbuto "latente" al cual se sobrecargó una infección. Otras investigaciones realizadas por Smith y Woodruff (123) revelan que en más del 50% de los casos de disentería que surgieron entre un grupo de prisioneros de guerra también se desarrolló beriberi.

II. MECANISMOS DE INTERACCION

Muchas son las variables y los posibles mecanismos que se han juzgado responsables de los diversos tipos de interac-

ción entre las infecciones y la nutrición que se dieron a conocer en el capítulo precedente. Los siguientes constituyen los más importantes.

A. Constitución Genética

No obstante que el factor genético no excluye la intervención e importancia de otros factores, sí ocupa, sin embargo, un lugar preponderante en la determinación primordial de si la nutrición puede ejercer o no un efecto mensurable sobre el curso de las infecciones. En vía experimental se ha demostrado que en el campo de las enfermedades infecciosas, la nutrición del huésped opera dentro de un marco genético, el cual puede definirse como el área en que los organismos huéspedes genéticamente heterogéneos se enfrentan con poblaciones de microorganismos también heterogéneos desde el punto de vista genético (124-126).

B. Requerimientos de Crecimiento del Parásito

La mayoría de los agentes infecciosos deben satisfacer, para su supervivencia y reproducción, ciertos requerimientos metabólicos específicos. Es, pues, lógico suponer que todo aquello que interfiera con estos requerimientos altere el curso de su desarrollo. Dicho proceso, sin embargo, no es tan sencillo como parecería a simple vista y debe tenerse en cuenta que los sucesos metabólicos que influyen en la invasión microbiana y su consiguiente multiplicación en los tejidos del huésped, constituyen un complejo conjunto de interacciones, a menudo sutiles, entre el parásito y una gran variedad de células corporales. La diferencia entre la provisión de nutrientes disponibles en el organismo huésped y requeridos para su metabolismo, por una parte, y las necesidades nutricionales del patógeno invasor y su progenie, por la otra, pueden ser un factor determinante en la secuencia de eventos que orienten el curso de la infección y el desarrollo de la enfermedad.

El hecho de que los virus dependen del metabolismo de las células del huésped ha sido corroborado por amplios estudios sobre las alteraciones en el metabolismo celular producidas por la depauperación de nutrientes, entre los cuales cabe citar los de Daniels y colaboradores (127), Darnell y Eagle (128)

así como los de Chang (129). Es, pues, probable que las reacciones antagónicas que a menudo se observan entre las deficiencias nutricionales y las infecciones por virus puedan explicarse en base a esa dependencia.

El animal huésped puede compensar la alteración de las rutas metabólicas mediante la disponibilidad de enzimas y nutrientes alternativos. Por ejemplo, en el caso de la nutrición humana, el organismo no requiere cistina ni tirosina si recibe metionina y fenilalanina en cantidades adecuadas. Bader y Morgan (110) han comprobado que los aminoácidos cistina y tirosina son necesarios para que el virus de la psitacosis crezca en cultivos de tejido. Observaciones de esta índole, entre ellas las de Cushing y Morgan (130) y las de Horsfall (131), han desempeñado un papel importante en la búsqueda de inhibidores del crecimiento viral para la terapia de infecciones con virus específicos. Sin embargo, ninguna de las substancias que hasta la fecha se ha sometido a ensayo han resultado ser del todo satisfactorias, y hasta se ha encontrado que algunas de ellas, en vez de suprimir la infección, la favorecen (132).

La respiración tisular activa estimula la reproducción de virus y las rickettsias se multiplican mejor cuando la actividad metabólica del tejido huésped se encuentra reducida (133, 134). Burnet y Freeman (135) señalan que el aumento en el potencial de óxido-reducción de dichos tejidos da acceso a la abundante provisión de oxígeno que las rickettsias en proceso de proliferación entre los requerimientos de virus y rickettsias nutricionales son generalmente antagónicas a las infecciones por virus, mientras que en el caso de las infecciones por rickettsias, el sinergismo ocurre más a menudo. Ciertos factores, entre ellos la deficiencia de riboflavina, como lo señalan Pinkerton y Bessey (64) y Fitzpatrick (65), propician el desarrollo de las rickettsias en el organismo animal, probablemente entorpeciendo el metabolismo celular. A la inversa, Greiff y Pinkerton (136) establecieron que el ácido para-aminobenzoico inhibe la multiplicación de las rickettsias al incrementar la actividad respiratoria de las células del huésped.

Son raros los ejemplos de interferencia producida por el metabolismo alterado del huésped en el metabolismo bacte-

riano; igualmente escasas son las reacciones antagónicas entre las deficiencias nutricionales y las infecciones bacterianas. Sin embargo, algunos estudios experimentales en ratones en los que se usaron mutantes avirulentos, con requerimientos de purina, de *Klebsiella pneumoniae* (137), *Pasteurella pestis* (138), *Salmonella typhosa* (139) y *Pseudomonas pseudomallei* (140) han demostrado que si puede haber cierta relación entre la virulencia del mutante y la disponibilidad de purina en el huésped.

De manera similar a las infecciones bacterianas, las infecciones por helmintos son generalmente sinérgicas con las deficiencias dietéticas y suministran unos cuantos ejemplos (16-18) en los que el resultado de su interacción con las deficiencias nutricionales de que adolece la dieta del huésped, se atribuye a las necesidades metabólicas del parásito. Se ha encontrado uno que otro caso en el que las dietas deficientes actúan sobre las infecciones por helmintos en dos sentidos opuestos. En ratones alimentados con una dieta a base de levadura torula, deficiente en factor III, vitamina E y cistina, De Witt (141, 142) observó cierto retardo en el desarrollo y en las actividades fisiológicas del *Schistosoma mansoni*, así como desdescenso en la resistencia natural del animal huésped.

Los protozoarios, con un alto grado de dependencia parásitica, especialmente los plasmódios, parecen reaccionar de la misma manera que los virus. Existen muchos casos en que, aparentemente, las deficiencias nutricionales reducen su grado de crecimiento y favorecen a la vez la resistencia del huésped. Estudios hechos tanto *in vivo*, por Brackett *et al.* (24), como *in vitro*, por Trager (143-145), con diversas especies de *Plasmodium*, indican que es posible que cada etapa evolutiva del parásito tenga requerimientos nutricionales específicos que pueden influir en el sentido en que se incline el equilibrio entre el huésped y el parásito, según las alteraciones a que se someta la dieta del huésped. En la nutrición de los plasmódios, Glenn y Manwell (146), Geiman y otros (147) y Trager (148) encontraron que aparentemente el ácido para-amino-benzoico ocupa un lugar de particular importancia, y en relación con este asunto cabe citar que la eliminación de diversas especies de *Plasmodium* en ratas y monos alimentados a base de una dieta láctea (28, 29) fue atribuida a la falta de ácido para-amino-benzoico en dicha dieta (28).

Allison y Clyde (149) comprobaron que en contraste con niños cuyos niveles de enzimas eran normales, un grupo de niños africanos que padecían de deficiencia de dehidrogenasa de la glucosa-6-fosfato en los eritrocitos, presentaban tasas y recuentos de paludismo por *Plasmodium falciparum* significativamente más bajos. Los plasmódios requieren glutación (150, 151) y dehidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (152), que cataliza el primer paso que controla el desvío ("shunt") del monofosfato de hexosa en el metabolismo intermedio de los glóbulos rojos (153). Es probable que en las células deficientes en enzimas la presencia de cantidades sub-normales de estas dos substancias tenga como resultado la inhibición del desarrollo pleno del *P. falciparum*.

C. Alteraciones en la Flora Intestinal

En todo estudio encaminado a dilucidar asociaciones entre el huésped y microorganismos debe tenerse presente la ecología de estos últimos en su *habitat* natural, ya que los microorganismos que integran la microflora del lumen intestinal se han adaptado a cierta relación simbiótica con el huésped. Se ha logrado un equilibrio adecuado entre el complicado mosaico que constituyen las interacciones bacterianas (competencia, antagonismo, mutualismo y comensalismo) por un lado, y su asociación con el animal huésped, por el otro. Por lo tanto, el menor desequilibrio puede traducirse en consecuencias provechosas o perjudiciales, no sólo para el huésped, sino también para los parásitos simbióticos y potencialmente patógenos.

La naturaleza de la flora bacteriana intestinal puede ser determinada por la dieta al crear ésta condiciones intraintestinales que estimulan o impiden el establecimiento y desarrollo de determinados microorganismos (154-156). En el desarrollo del SPI en niños con deficiencias proteicas subyacentes (157) se ha podido establecer la participación, como factores precipitantes de ese síndrome, de trastornos cuantitativos o cualitativos en las bacterias intestinales que sintetizan (158, 159) o metabolizan (160), no sólo las vitaminas, sino también los aminoácidos.

Los hallazgos de ciertas investigaciones señalan que las interrelaciones microbianas pueden desempeñar un papel de

importancia en la determinación de la patogenicidad microbiana y en el desarrollo de enfermedades producidas por parásitos intestinales (161-163). En conejillos de Indias alimentados con cierta dieta sintética suplementada se ha constatado que los cambios en la microflora normal del intestino, que resultan en la asociación favorable entre amebas y bacterias (162), son un factor responsable del desarrollo de un tipo severo y fulminante de infección por *Endamoeba histolytica* (156). En animales alimentados con una dieta comercial no se observó esta relación entre los microorganismos, y la infección resultante fue de menor severidad (162).

D. Trastornos en el Metabolismo del Huésped

La precipitación de deficiencias nutricionales por las infecciones bien puede resultar del alza del nivel metabólico del huésped, con el consiguiente aumento de sus requerimientos de nutrientes esenciales, los cuales exceden las reservas orgánicas disponibles. También pueden surgir a causa de la depleción del depósito de nutrientes del huésped por parte del organismo invasor.

De acuerdo con Hunter (8) y con Scrimshaw y colaboradores (164), las infecciones a menudo van acompañadas de pérdida de peso o detención del crecimiento del huésped, que constituyen índices probables de un rezago en la actividad metabólica. Woodward y Miralgia (165) han comprobado también cierta reducción en la actividad de aquellas enzimas que participan en el metabolismo energético de ratas infectadas con *Pasteurella tularensis*.

Entre los primeros investigadores que demostraron que las infecciones pueden ejercer un efecto desfavorable sobre el balance de nitrógeno se cuenta MacCallum (166). En el curso de la mayoría de enfermedades y traumas agudos la proteína puede ser destruida y excretada en proporciones excesivas principalmente en forma de urea y de nitrógeno. A juicio de Peters y Van Slyke (167), este fenómeno, conocido como "desnutrición tóxica de la proteína", no depende, aparentemente, de la presencia de fiebre o de la destrucción de los tejidos enfermos. Se ha notificado aumento en la excreción de nitrógeno urinario y cierta dificultad en mantener el equilibrio de nitrógeno en pacientes de fiebre tifoidea (168), eri-

sipela (169), neumonía e infecciones por estreptococos (170), paratifioidea y pielonefritis (171), paludismo (172), meningitis (173), infecciones producidas por la cepa 17-D de la fiebre amarilla (174), y varicela (175). En las diarreas infecciosas, la absorción y retención reducidas de nitrógeno pueden actuar conjuntamente, y al igual de lo que sucede con cada uno de estos mecanismos actuando por si solos, pueden tener graves repercusiones en niños con deficiencias proteicas latentes (176).

La restricción dietética en el caso de niños con infecciones intestinales y de otra índole (164) y la administración a éstos de fuertes purgantes para la eliminación de parásitos ("lombrices"), que a menudo y erróneamente se les considera como los factores responsables de la diarrea de que adolecen (177), también pueden tener como resultado la deficiencia de proteínas. En las enfermedades crónicas, cuando la respuesta catabólica, o sea la "destrucción tóxica" de la proteína no suele ocurrir (173, 178, 179), es posible que se produzcan pérdidas de nitrógeno con la consiguiente hipoproteinemia, ya sea como consecuencia de la misma enfermedad (cirrosis del hígado, por ejemplo), de una menor ingesta proteica (que acompaña a la anorexia), o de una mayor pérdida de proteína a través de mecanismos diversos como la expectoración en las infecciones pulmonares crónicas (180).

Otro de los mecanismos a través de los cuales estas infecciones precipitan los estados de deficiencia subclínica puede ser, a juicio de Venkatachalam y Patwardhan (181), la apropiación del nitrógeno de los alimentos del huésped por los helmintos intestinales. Stewart (182), por su parte, considera probable que las enzimas antiproteolíticas sintetizadas por los helmintos ocasionen daños adicionales al proteger a los parásitos de ser disueltos por los jugos digestivos del huésped, y retardar, según Bueding (183), la digestión intestinal de la proteína dietética por parte del huésped. Como observaron Rappoport y colaboradores (184), las diarreas y la irritación mecánica del intestino que producen los patógenos intestinales también pueden perjudicar la función intestinal reduciendo el tiempo necesario para la absorción de nutrientes; además, Smith (9) encontró que pueden también eliminar o alterar en parte aquella flora intestinal cuya biosíntesis de vitaminas es provechosa para el huésped.

Se ha informado que los episodios infecciosos afectan adversamente el metabolismo de la vitamina A (185-187) y de la vitamina C (188-192). Durante tales episodios puede suceder que la utilización de estas vitaminas sea ineficaz o bien se incremente, y que la absorción de las mismas se reduzca. Es, pues, fácil concebir la precipitación de una avitaminosis franca en los estados de deficiencia vitamínica subclínica, sobre todo si el curso de la enfermedad se prolonga.

Las infecciones pueden conducir a la anemia por diversas rutas. Es probable que la apropiación del parásito de grandes cantidades de vitamina B₁₂ en el intestino del huésped haya contribuido al desarrollo de la anemia hipocrónica y macrocítica que Von Bonsdorff (193) encontrase asociada a infecciones por *Diphyllobothrium latum*. Como lo señalan Platt y Wadsworth, (194) la anemia por anquilostomiasis equivale a la pérdida crónica de sangre, y varios investigadores han podido comprobar que en los casos de anemia asociada a una variedad de infecciones los niveles de hierro en el plasma se encuentran disminuidos (195, 196). No obstante, las anemias de este tipo no responden a la terapia ferrosa, fenómeno que Cartwright y colaboradores (195) explican sugiriendo que ello se debe a cierta anormalidad en el metabolismo intermedio, que desvía el hierro a los tejidos haciéndolo así inaccesible para la formación de hemoglobina. Sin embargo, en opinión de Greenberg y colaboradores (196), el factor responsable en estos casos es cierta incapacidad de la médula ósea de utilizar el hierro para la síntesis de la hemoglobina, más bien que la falta de acceso al hierro. Platt y Wadsworth (194) subrayaron la importancia que la disponibilidad de la proteína tiene para la síntesis de la hemoglobina. Cuando hay una infección, las reservas proteicas se reducen por "destrucción tóxica", pérdida del apetito, apropiación de las proteínas en el intestino por los parásitos, o pérdida de las mismas por hemorragia, como sucede en el caso de la anquilostomiasis. Como se dijo ya, cualesquiera deficiencias nutricionales latentes concomitantes pueden agravar estas situaciones. Aún más, las infecciones pueden perturbar en alguna forma los factores fisiológicos que rigen la eritropoyesis, ocasionando déficits en la hormona de origen pituitario que estimula el proceso eritropoyético (197, 198).

E. Respuesta de los Anticuerpos

Muchos investigadores han interpretado la interferencia con la formación de anticuerpos de tipo inmunológico clásico, como el factor responsable de los efectos nocivos que la deficiencia nutricional ejerce en la resistencia a las infecciones.

La carencia de vitaminas, en ratas, puede afectar ostensiblemente la respuesta de anticuerpos a los antígenos, tanto de origen bacteriano (toxoide diftérico) como humano (eritrocitos) (199, 200), y a los antígenos de los virus (201) y de las rickettsias (202-204). No menos importantes son los hallazgos de Long (205) y Axelrod (206) en el sentido de que, por lo menos en conejillos de Indias y en ratas, un estado de nutrición adecuada es requisito indispensable durante el primer contacto con un antígeno dado, así como en los contactos subsiguientes, para que se produzca una respuesta normal primaria y secundaria. Varios investigadores, entre ellos Schneider y colaboradores (207), Axelrod (206), Parkes (208) y Axelrod *et al.* (209), han observado en el curso de sus experimentos con animales, que las deficiencias vitamínicas causan la suspensión de reacciones de hipersensibilidad en dichos animales. Por otro lado, Zucker y otros (210) no lograron confirmar ninguna asociación entre la resistencia de ratas deficientes en piridoxina a las infecciones por *Corynebacterium kutscheri*, por una parte, y la producción de aglutininas específicas, por la otra.

Es posible que los procesos fisiológicos responsables de los trastornos en la síntesis de anticuerpos que ocasionan las deficiencias vitamínicas, involucren perturbaciones del metabolismo de los antígenos y alteraciones en las células que sintetizan los anticuerpos; puede ser también que la ausencia de vitaminas interfiera con las reacciones anabólicas y catabólicas que tienen por resultado el mantenimiento de cierto equilibrio (211) entre el ritmo de la síntesis y la liberación de anticuerpos de los sitios productores de éstos, por un lado, y la tasa de destrucción de los anticuerpos circulante, por el otro (199). A través de ciertos estudios en cuyo desarrollo se utilizaron técnicas con trazadores radiactivos, algunos investigadores entre los cuales cabe citar a Gros y colaboradores (212) y a Green y Anker (213), han demostrado que la globulina del suero no es precursora de anticuerpos, sino más

bien que los anticuerpos se sintetizan *de novo* a partir de los aminoácidos. Por lo tanto la acción del antígeno no sería, como antes se pensaba, la de servir como patrón para la conversión de la globulina gamma ya formada, en anticuerpos, sino como un estímulo para la desviación del proceso o procesos de síntesis normal de la globulina gamma hacia la formación de globulinas con reacción específica de anticuerpos. Son las etapas conducentes a esta desviación las que pueden verse afectadas por las deficiencias nutricionales. Se ha podido comprobar, en la mayoría de los últimos experimentos con animales, que la inanición que acompaña a las deficiencias vitamínicas no es, al parecer, el factor responsable del descenso en la tasa de formación de anticuerpos.

Las proteínas desempeñan también un papel de importancia en la producción de anticuerpos, ya sea como abastecedores de los aminoácidos precursores requeridos por los anticuerpos, o bien como metabolitos que directa o indirectamente influyen en la formación de los mismos. La producción de aglutininas, en conejos, en contra de los bacilos de la fiebre tifoidea preservados en formalina (214); el desarrollo de anticuerpos a los eritrocitos de ovejas (215) y a los neumococos, en ratas (216), y los títulos de neutralización, en ratones, después de haber sido inmunizados con el virus de la encefalomielitis equina occidental (217), se han encontrado todos disminuidos en los estados de deficiencia proteica inducida por plasmaférésis o por restricción dietética. Wissler (216) ha destacado la importancia de las reservas de proteína en la producción de anticuerpos.

A pesar de hallazgos positivos en animales de laboratorio, los datos de que se dispone en cuanto a la relación entre la desnutrición y la formación de anticuerpos en los seres humanos se limitan a pocos estudios, cuyos resultados son contradictorios e inconclusos. Las observaciones de Wohl *et al.* (180) en pacientes con niveles séricos de albúmina de menos de 4 g%, de Olarte y otros (218) en niños con desnutrición primaria crónica, y de Hodges y colaboradores (219) en hombres adultos con deficiencia de piridoxina inducida experimentalmente, sugieren cierta reducción en la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la fiebre tifoidea, y a los toxoides de la difteria y del tétanos, respectivamente. Otros in-

vestigadores, en cambio, no han encontrado ninguna relación entre la desnutrición severa (220) o estado proteico, y la producción de anticuerpos en humanos (221-225). Bien puede ser que los resultados en humanos se deban al hecho de que a los pacientes sometidos a investigación a menudo se les administra durante el período experimental, dietas terapéuticas ricas en proteína. Bajo estas circunstancias, es posible que la rápida repleción de las reservas proteicas ejerza un efecto favorable en la capacidad de sintetizar anticuerpos de los sujetos inicialmente desnutridos. Hay que tener presente también que el grado de deficiencia proteica inducido en los animales es generalmente mucho más drástico del que ocurre en el hombre como consecuencia del hambre o de la enfermedad. Es poco probable, además, que se observe deficiencia proteica pura en poblaciones cuya ingesta de calorías y vitaminas es adecuada (4). Por último, la formación de anticuerpos constituye sólo una fase de la respuesta del huésped a las infecciones, como se evidencia en la resistencia a las infecciones por virus en personas que padecen de agamma-globulinemia congénita (226).

F. Actividad Fagocítica

La formación de anticuerpos está íntimamente relacionada con la actividad fagocítica, que es una característica de varias células del sistema reticuloendotelial. Anticuerpos específicos estimulan la fagocitosis de microorganismos, y hay acuerdo general en el sentido de que las células del sistema reticuloendotelial, juntamente con otras células mesenquimatosas del sistema linfoide (plasmocitos y linfocitos), están involucradas en la síntesis de los anticuerpos (227, 228). Axelrod (206) plantea la hipótesis de que la atrofia de los tejidos linfoideos que ocurre en animales deficientes en piridoxina, semejante a la observada por Mushett y col. (229), es el factor responsable de que en las ratas deficientes en piridoxina no se manifiesten respuestas primaria ni secundaria a la inoculación del toxoide diftérico. Por lo tanto, el descenso de la actividad tisular linfoide reticuloendotelial, causada por deficiencias nutricionales, según lo demostraron Juhlin (230) y Steffee (231), conduciría al debilitamiento de uno de los principales sistemas de defensa en contra de los microorganismos invasores, en el cuerpo del animal.

Las deficiencias dietéticas combinadas (232) y la carencia de tiamina, piridoxina, ácido pantoténico, colina, vitaminas A y D (233), así como de ácido ascórbico (234) en animales de experimentación, por lo general reducen la actividad fagocítica de los leucocitos. Guggenheim y Buechler (235) citan, por otro lado, uno que otro caso en que después de ciertas deficiencias vitamínicas se presente un aumento en la actividad fagocítica.

La deficiencia protéica severa en ratas puede reducir la fagocitosis de las células exudativas peritoneales, si bien las deficiencias moderadas no producen ningún efecto (236). Guggenheim y Buechler (236) observaron que tanto la cantidad como la calidad de la proteína suministrada influía sobre la actividad fagocítica y los mecanismos afines de defensa. Estos autores pudieron constatar que el valor anti-infeccioso de ciertas proteínas guardaba relación más o menos directa con la capacidad promotora de crecimiento de las mismas. Este hallazgo, sin embargo, no concuerda con las conclusiones de otros investigadores (35, 237).

Los estudios concernientes al efecto de la desnutrición sobre la actividad fagocítica de los neutrófilos en el hombre han rendido resultados esencialmente negativos (238-240), y los informes ocasionales de hallazgos positivos a este respecto carecen de pruebas substanciales (241).

El funcionamiento eficaz de la fagocitosis en el mecanismo de defensa orgánica exige tanto la adecuación funcional como el abastecimiento continuo de fagocitos. Varios investigadores han estudiado la regeneración de leucocitos y la respuesta leucocitaria al estímulo como indicación de la capacidad de un organismo dado de suministrar cantidades adecuadas de las células que intervienen en el proceso de la fagocitosis (y en la formación de anticuerpos).

Según parece, la atrofia de los tejidos mesenquimatosos, con la consiguiente depauperación de elementos mieloides y linfoides acompaña a la desnutrición proteica (100, 231, 242), y el efecto de la depleción de un aminoácido específico (la lisina) es aparentemente semejante (243). Sin ninguna duda, estas observaciones tienen cierta relación con los hallazgos de que a continuación se da cuenta. En 1945, Berry y colaboradores (232) demostraron que la deficiencia dietética combinada,

en ratas, producía leucopenia asociada con una disminución de todos los tipos de leucocitos. Se ha comprobado también que en ratas la deficiencia proteica da como resultado tanto leucopenia (244) como granulocitopenia severa (244, 245). No son, pues, sorprendentes los informes de que en animales de experimentación (216, 231, 242), así como en humanos (246) con deficiencia proteica, que han estado en contacto con diversos agentes incitantes, se presente una menor leucocitosis.

El ácido fólico, cabe señalar, es también necesario para una producción eficaz de leucocitos (244, 247).

G. Resistencia a las Toxinas Bacterianas

Estudios que datan de hace ya algunos años, como los de Arkwright y Zilva (248), Werkman y colaboradores (249), Blackberg (250), Mackie *et al.* (251), Torrance (252) y King y Menten (253), revelan que en los animales de experimentación las deficiencias vitamínicas pueden aumentar la susceptibilidad de éstos a las toxinas bacterianas, fenómeno que no pudo atribuirse a ningún mecanismo específico de defensa del huésped. Más recientemente, Dubos y Schaedler (56) observaron que los ratones alimentados con raciones deficientes en proteína o inadecuadas en cuanto a otros factores, podían eliminar de la sangre, hígado, bazo, riñones y pulmones, bacterias inoculadas experimentalmente, de manera tan efectiva como los animales bien nutridos, pero presentaban un menor período de supervivencia. Se llegó así a la conclusión de que la desnutrición inhibía, por medios desconocidos, la capacidad del huésped de resistir los efectos tóxicos de los gérmenes patógenos.

H. Substancias Protectoras No Específicas

A partir de los finales del siglo XIX, muchas substancias antimicrobianas no específicas, que no han sido identificadas como anticuerpos específicos, han sido descritas en los fluidos corporales, en las células y en los tejidos animales (254). Se desconoce el significado real de estas substancias en la inmunidad de animales normales para con diversos microorganismos, y son pocos los informes de que se dispone en cuanto a la función que éstas desempeñan en la susceptibilidad a las

infecciones que comúnmente se observan durante los períodos de deficiencia nutricional.

En contraste con animales bien nutridos, se ha notificado que los fluidos corporales de ratas raquícticas (255, 256), de gallos deficientes en proteína (231) y de ratas con deficiencias de tiamina, riboflavina, vitamina A (235) o de proteína (236), tienen un menor poder bactericida de naturaleza indefinida, en contra de diversas cepas de bacterias.

El complemento participa en muchos mecanismos de inmunidad en los que intervienen la actividad opsónica, hemolítica y bacteriolítica (257). También se requiere en la actividad bactericida del sistema properdina (258), y está involucrado en la defensa microbiana *in vivo* (259). Aun cuando la relación entre el complemento y la vitamina C ha sido objeto de bastantes énfasis, los resultados obtenidos tanto en humanos (260-262), como en animales de experimentación (199), han sido muy controvertidos. Se han observado niveles reducidos del complemento en ratas deficientes en piridoxina, riboflavina (200) y niacina (263), pero es posible que tales valores hayan sido el resultado de un estado concomitante de inanición. Poca atención se ha dedicado a los niveles de properdina en la deficiencia nutricional.

La importancia de la enzima lisozima en la resistencia no específica a las infecciones, *in vivo*, no ha sido del todo definida, aunque los estudios encaminados a determinar su caracterización *in vitro* son bastante numerosos (51, 264). Andersen (265) y Sullivan y Manville (266) han sugerido la existencia de cierta relación entre la vitamina A y la secreción de lisozimas en el mucus. Dawson y Blagg (267) han asociado una menor concentración de lisozima en la saliva de personas desnutridas con una mayor susceptibilidad al cólera.

Como sucede con los fluidos corporales, algunos investigadores, entre ellos Hirsch (268), han logrado aislar ciertas substancias tisulares y celulares potencialmente tóxicas a los microorganismos. Solamente una de ellas, el ácido láctico, ha sido estudiada con algún detenimiento en relación con las deficiencias nutricionales (269). En el caso de ciertos trastornos metabólicos, como los que se observan en la diabetes, según Martin y colaboradores (270), puede ocurrir un descenso en la acumulación local de ácido láctico en el sitio de infec-

ción. La observación de Dubos (269) de que los compuestos cetónicos y los ácidos policarboxílicos pueden neutralizar la actividad antibacteriana del ácido láctico *in vitro*, bien puede tener cierta relación con el aumento de susceptibilidad a las infecciones que se asocia con la quetosis.

I. Trastornos en el Funcionamiento de las Glándulas Endocrinas

No se dispone, hasta el presente, de ninguna descripción del todo satisfactoria del mecanismo de acción de las hormonas sobre los procesos de defensa del huésped. No obstante, es un hecho establecido que la menor resistencia a las infecciones en particular, y a los "stresses" en general, es asocia a una deficiencia adrenocortical severa, en particular como se observa en las personas con enfermedad de Addison o en los animales adrenalectomizados (271). La administración de cortisol tanto a humanos como a animales de experimentación, puede ser benéfica en algunos casos, y perjudicial en otros, con respecto a su respuesta a las infecciones (272, 273). La elevada frecuencia, durante la pubertad, de acné asociado a infecciones estafilocócicas, sugiere que los factores hormonales al conducir a una hiperactividad de las glándulas sebáceas, pueden ser los factores responsables de esta condición (274). El rasgo característico de la diabetes lo constituyen las alteraciones en la actividad endocrina, y es un hecho de observación común la mayor severidad que las infecciones cobran en casos de esta enfermedad (275).

Puesto que una nutrición adecuada es esencial para el mantenimiento y la integridad de los órganos del cuerpo en general, es razonable suponer que la función y la estructura de las glándulas endocrinas también dependen de los factores nutricionales (276). No se ha logrado definir claramente la relación entre nutrientes específicos y la actividad adrenocortical, pero se ha podido demostrar que la desnutrición crónica produce atrofia de las glándulas suprarrenales con el consiguiente hipoadrenalismo (277), y que la inanición aguda produce hipertrofia de la corteza suprarrenal (278). A juicio de Selye (279) el ayuno es un tipo de "stress" de acción lenta que estimula la actividad adrenocortical como parte del "síndrome de adaptación general". Las dietas que tienen bajas

concentraciones de carbohidratos y alto contenido proteico son capaces de estimular el eje pituitario-adrenal. Por otro lado, ciertas deficiencias vitamínicas pueden producir cambios en la corteza de las glándulas suprarrenales, asociados con o seguidos de cambios similares en la producción hormonal (280, 281).

No se ha definido con exactitud, hasta la fecha, la posible relación entre la función tiroidea y la resistencia a las infecciones, aunque aparentemente hay cierta tendencia de asociación entre el hipotiroidismo y una menor resistencia a las infecciones, y de que el hipertiroidismo actúe inconsistentemente en un sentido opuesto (272). La falta de yodo produce el ensanchamiento visible de la glándula tiroides, mientras que la deficiencia proteica es el factor responsable de la atrofia y, posiblemente, de una actividad reducida de la misma (276).

J. Mantenimiento y Desarrollo de los Tejidos del Huésped

Horwitt (282) sentó la hipótesis de que algunas de las lesiones características de las deficiencias nutricionales en personas adultas, son consecuencia del rezago en la renovación o reparación tisular normales, esto es, el retardo de crecimiento local. Esta teoría puede que explique en cierta forma el incremento en la susceptibilidad a las infecciones que a menudo acompañan a los estados carenciales. Por definición, los nutrientes esenciales son aquellos que se necesitan para el mantenimiento de la integridad de células vivientes, pero que no pueden ser sintetizados por el animal. Por consiguiente, es razonable anticipar que la eliminación de dichos compuestos de la dieta conducirá a trastornos en los tejidos dependientes.

La metaplasia y la queratinización de muchas superficies epiteliales han sido descritas en animales de experimentación así como en humanos con deficiencia de vitamina A (283). A juicio de Mellanby y Green (284), los trastornos por los que atraviesa esta barrera inicial a las infecciones, generalmente favorece la penetración de los agentes infecciosos y su acceso a la sangre y a los tejidos. La deficiencia de vitamina A ha sido vinculada con una mayor permeabilidad del epitelio intestinal de los conejillos de Indias a la *Salmonella typhimurium* (285) y de ratas de plantaciones de algodón al virus de

la poliomielitis (83). Por el contrario, dicho fenómeno no se observó en ratas deficientes en vitamina A, infectadas con *Salmonella enteritidis*, o que fueron inyectadas con la toxina botulínica (286-288). Grant (286) y Lynch (287) dieron cuenta de que en sus estudios ellos observaron el aumento de permeabilidad de las paredes del tracto intestinal a los parásitos intestinales, fenómeno que puede ocurrir como resultado de otros factores dietéticos.

Los cambios en estructura que a continuación se detallan pueden también facilitar la penetración y proliferación de los agentes infecciosos en los tejidos del huésped. Estos son: lesiones macroscópicas de las superficies epiteliales, tales como estomatitis angular, queilitis, dermatitis y enteritis, en los casos de deficiencia severa de vitaminas del complejo B; alteraciones de las encías, en el escorbuto; dermatosis pelagroide y atrofia de la mucosa intestinal, en el síndrome pluricarenial de la infancia severo (174); la incapacidad de los tejidos conjuntivos o conectivos, en casos de deficiencias de vitamina C, de producir y mantener substancias intercelulares como el colágeno, la oseína, la dentina y los cartílagos, y toda substancia adhesiva, de naturaleza no epitelial, incluso la del endotelio vascular (283). Además de facilitar la penetración de estas barreras por microorganismos, es comprensible que la acumulación de células queratinizadas y de desechos celulares resultantes de la deficiencia vitamínica, proporcione un medio de cultivo más favorable para el crecimiento de las bacterias.

La respuesta tisular histológica a la presencia de los agentes infecciosos y a sus productos es, en ciertas formas, análoga a los procesos estructurales de crecimiento o de mantenimiento tisular. La reacción a modo de barreras, que implica el depósito de proteínas ácidas mucopolisacáridas y fibrosas (fibrina y colágeno), impone grandes demandas sintéticas a los organismos infectados, y es posible que ello pueda estar condicionado por el estado nutricional del huésped. Aun cuando todavía no están claramente definidas las diversas etapas de este proceso, fundados en estudios sobre la interrelación entre la nutrición y el desarrollo y la cicatrización de heridas producidas artificialmente en la piel de animales de experimentación, se sabe que la síntesis de los mucopolisacáridos y del colágeno requiere una ingesta adecuada de ciertos amionáci-

dos, en particular de aquéllos que contienen azufre, metionina y cistina (289-292). El ácido ascórbico desempeña también un papel importante en este proceso (293-298), y en los animales deficientes en vitamina C, la deposición del colágeno necesario para la cicatrización de heridas se atrasa considerablemente de acuerdo a la incapacidad de éstos de establecer y mantener una matriz intercelular normal (283).

Si las relaciones entre la nutrición y la cicatrización de heridas a que se ha hecho alusión, observadas en el caso especial de heridas producidas experimentalmente, son aplicables a la restitución y reparación normales de los tejidos en cualquier parte del cuerpo, es posible que la reacción productora en el sitio de ciertos procesos infecciosos, es decir la reacción de barrera tisular, pueda verse afectada de manera semejante por el estado nutricional del huésped. En la tuberculosis, por ejemplo, las deficiencias nutricionales pueden convertirse en uno de los factores determinantes del tipo exudativo de la enfermedad mediante su interferencia con la producción de tejido fibrótico.

III. CONCLUSIONES

En la reseña que antecede se han dado a conocer algunas de las múltiples investigaciones dedicadas al estudio de la asociación entre la nutrición y las infecciones. Lógicamente, la generalidad de los primeros ensayos clínicos y epidemiológicos realizados tenían por meta el aporte de pruebas en apoyo de tal asociación, y la determinación de los tipos de interacción resultantes de dicha relación. Así, en el diseño de los primeros experimentos con animales se trató de eliminar otros componentes de la relación huésped-parásito que pueden desempeñar cierta función en ese proceso, y que permitiese definir con mayor precisión el papel de la nutrición en la susceptibilidad a las infecciones y sobre el curso de la enfermedad. A pesar de que los estudios llevados a cabo de acuerdo con tales normas han rendido a veces resultados contradictorios e inconclusos, hoy día hay consenso general en que el estado nutricional puede influir sobre la susceptibilidad del huésped a las infecciones, y en que éstas puedan afectar también el estado nutricional del huésped. En ciertas zonas del mundo esta interacción plantea un arduo problema de salud pública. Por ejemplo,

en muchas regiones tropicales en vías de desarrollo, las excesivas tasas de mortalidad que allí se observan han sido atribuidas, en su mayoría, a los efectos combinados de la desnutrición y las infecciones en un individuo dado, pero la verdad del caso es que no es sólo la mortalidad la que aumenta, sino también la morbilidad. Es por ello que las investigaciones que en el futuro se emprendan en lo referente a este asunto, deberían encaminarse hacia el aporte de datos más concretos en cuanto a la magnitud del problema, despejando así el camino para el desarrollo de estudios que persigan, como finalidad, la búsqueda de medios que ayuden a mejorar esta situación.

En general, el mecanismo o mecanismos biológicos que se señalan como los responsables de la interacción entre la nutrición y las infecciones involucran modificaciones de: a) la reproducción y actividad del agente infeccioso *in vivo*; b) la susceptibilidad del huésped al efecto tóxico de los microorganismos invasores; c) los mecanismos específicos y no específicos del huésped, y d) las características metabólicas del huésped. Sin embargo, ninguna de estas modificaciones por sí sola ha podido explicar del todo la patogénesis de esa interacción, y no sería remoto que la combinación de las múltiples adaptaciones fisiológicas que acompañan a la desnutrición y a las infecciones, en el huésped, fuesen el factor responsable.

En virtud de lo expuesto, es evidente que la confirmación, en humanos, de los resultados de estudios en animales de experimentación, sería de suma utilidad en el esclarecimiento de este complicado problema.

BIBLIOGRAFIA

1. Clark, P. F. McClung, L. S., Pinkerton, H., Price, W. H., Schneider, H. A. and Trager, W. Influence of nutrition in experimental infection. *Bacteriol. Rev.*, 13: 99-134, 1949.
2. Dubos, R. J. and Schaedler, R. W. Nutrition and infection. *J. Pediat.*, 55: 1-14, 1959.
3. Howie, J. W. Nutrition and susceptibility to infection. *Brit. J. Nutrition*, 2: 331-337, 1948-49.
4. Keys, A., Brozek, J., Henschel, A., Mickelsen, O. and Taylor, H. L. *The biology of human starvation*, vol. II. Minneapolis, University of Minnesota Press, 1950. p. 1.002-1.039.
5. Scrimshaw, N. S., Taylor, C. E. and Gordon, J. E. Interactions of nutrition and infection. *Amer. J. Med. Sci.*, 237: 367-403, 1959.
6. Kühnau, J. Fluid balance during infection with reference to protein and mineral metabolism enzyme systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 220-229, 1955.
7. Geiman, Q. M. Nutritional effects of parasitic infections and disease. *Vitamins & Hormones*, 16: 1-33, 1958.
8. Hunter, G. C. Nutrition and host-helminth relationships. *Nutrition Abstr. & Rev.*, 23: 705-714, 1953.
9. Smith, D. A. Parasitic infections and nutrition. *Vitamins & Hormones*, 13: 239-259, 1955.
10. Ross, I. C. and Gordon, H. M. Nutritional factors affecting resistance to haemonchosis. *Australian Vet. J.*, 9: 100-107, 1933.
11. Lucker, J. T. and Neumayer, E. M. An experiment on the relationship of diet to hookworm disease in lambs. *Amer. J. Vet. Res.*, 8: 400-412, 1947.
12. Ackert, J. E. Natural resistance to helminthic infections. *J. Parasitol.*, 28: 1-24, 1942.
13. Foster, A. O. and Cort, W. W. The effect of diet on hookworm infestation in dogs. *Science*, 73: 681-683, 1931.
14. Foster, A. O. and Corr, W. W. Further studies on the effect of a generally deficient diet upon the resistance of dogs to hookworm infestation. *Amer. J. Hyg.*, 21: 302-318, 1935.
15. Watt, J. Y. C. The influence of vitamin B₁ (thiamine) and B₂ (riboflavin) upon the resistance of rats to infection with *Nippostrongylus muris*. *Amer. J. Hyg.*, 39: 145-151, 1944.
16. Chandler, A. C. Studies on nutrition of tapeworms. *Amer. J. Hyg.*, 37: 121-130, 1943.
17. Chandler, A. C., Read, C. P. and Nicholas, H. O. Observations on certain phases of nutrition and host-parasite relations of *Hymenolepis diminuta* in white rats. *J. Parasitol.*, 36: 523-535, 1950.
18. Gaafar, S. M. and Ackert, J. E. Studies on mineral deficient diets as factors in resistance of fowls to parasitism. *Exp. Parasitol.*, 2: 185-208, 1953.

19. Alexander, F. D. and Meleney, H. E. A study of diets in two rural communities in Tennessee in which amebiasis was prevalent. *Amer. J. Hyg.*, 22: 704-730, 1935.
20. Elsdon-Dew, R. Endemic fulminating amebic dysentery. *Amer. J. Trop. Med.*, 29: 337-340, 1949.
21. McCarrison, R. The pathogenesis of deficiency disease. VII. The effects of autoclaved rice dietaries on the gastro-intestinal tract of monkeys. *Indian J. Med. Res.*, 7: 283-307, 1919.
22. Sadun, E. H., Bradin, J. L. and Faust, E. C. The effect of ascorbic acid deficiency on the resistance of guinea pigs to infection with *Endamoeba histolytica* of human origin. *Amer. J. Trop. Med.*, 31: 426-437, 1951.
23. Ramakrishnan, S. P. Studies on *Plasmodium berghei*, Vincke and Lips, 1948. XVII. Effect of different quantities of the same diet on the course of blood-induced infection in rats. *Indian J. Malariaol.*, 8: 89-96, 1954.
24. Bracket, S., Waletsky, E. and Baker, M. The relation between pantothenic acid and *Plasmodium gallinaceum* infections in the chicken and the antimalarial activity of analogues of pantothenic acid. *J. Parasitol.*, 32: 453-462, 1946.
25. Seeler, A. E. and Ott, W. H. Effect of riboflavin deficiency on the course of *Plasmodium lophurae* infection in chicks. *J. Infect. Dis.*, 75: 175-178, 1944.
26. Ramakrishnan, S. P. Studies on *Plasmodium berghei*, Vincke and Lips, 1948. XIX. The course of blood-induced infection in pyridoxine or vitamin B₆ deficient rats. *Indian J. Malariaol.*, 8: 107-113, 1954.
27. Ramakrishnan, S. P. Malaria and nutrition with special reference to *Plasmodium berghei* infections in rats. *Indian J. Malariaol.*, 8: 327-332, 1954.
28. Hawking, F. Milk, p-aminobenzoate, and malaria of rats and monkeys. *Brit. Med. J.*, 1: 425-429, 1954.
29. Maegraith, B. G., Deegan, T. and Jones, E. Suppression of malaria (*P. berghei*) by milk. *Brit. Med. J.*, 2: 1.382-1.384, 1952.
30. McKee, R. W. and Geiman, Q. M. Studies on malarial parasites. V. Effects of ascorbic acid on malaria (*Plasmodium knowlesi*) in monkeys. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 63: 313-315, 1946.
31. Roos, A., Hegsted, D. M. and Stare, F. J. Nutritional studies with the duck. IV. The effect of vitamin deficiencies on the course of *P. lophurae* infection in the duck and the chick. *J. Nutrition*, 32: 473-484, 1946.
32. Seeler, A. E. and Ott, W. H. Effect of deficiencies in vitamins and in proteins on avian malaria. *J. Nat. Malaria Soc.*, 5: 123-126, 1946.
33. Trager, W. The influence of biotin upon susceptibility to malaria. *J. Exp. Med.*, 77: 557-582, 1943.
34. Becker, E. R., Taylor, J. and Fuhrmeister, C. The effect of pantothenate deficiency on *Trypanosoma lewisi* infection in the rat. *Iowa State Coll. J. Sci.*, 21: 237-243, 1946-47.
35. Caldwell, F. E. and György, P. Effect of biotin deficiency on duration of infection with *Trypanosoma lewisi* in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 53: 11-119, 1943.

36. Reiner, L. and Paton, J. B. Apparent increased resistance of vitamin B-deficient rats to an acute infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 30: 345-348, 1932-33.
37. Faber, K. Tuberculosis and nutrition. *Acta Tuberc. Scand.*, 12: 287-335, 1938.
38. Leyton, G. B. Effects of slow starvation. *Lancet*, 2: 73-79, 1946.
39. Koerner, T. A., Getz, H. R. and Long, E. R. Experimental studies on nutrition in tuberculosis. The role of protein in resistance to tuberculosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 71: 154-158, 1949.
40. Ratcliffe, H. L. Influence of protein intake on tuberculosis in guinea pigs and rats. *Fed. Proc.*, 13: 441-442, 1954.
41. Ratcliffe, H. L. and Merrick, J. V. Tuberculosis induced by droplet nuclei infection. Its development pattern in hamsters in relation to levels of dietary protein. *Amer. J. Pathol.*, 33: 107-129, 1957.
42. Sengupta, S. R. and Howie, J. W. Diet and resistance to experimental tuberculosis in mice. *Brit. J. Nutrition*, 2: 313-320, 1948-49.
43. Ratcliffe, H. L. Protein intake and pulmonary tuberculosis in rats and hamsters. *Fed. Proc.*, 10: 368-369, 1951.
44. Lange, L. B. and Simmonds, N. Experimental tuberculosis in rats on varied diets. Protein and salt factors. *Amer. Rev. Tuberc.*, 7: 49-59, 1923.
45. Metcoff, J., Darling, D., Wilson, D., Lapi, A. and Stare, F. J. Nutritional status and infection response. II. Electrophoretic, circulating plasma protein, hematologic, hematopoietic, and phatologic responses to *Mycobacterium tuberculosis* (H37RV) infection in the protein deficient rat. *J. Lab. Clin. Med.*, 34: 335-357, 1949.
46. Sriramachari, S. and Gopalan, C. Nutrition and tuberculosis. Part III. Effect of some nutritional factors on resistance to tuberculosis. *Indian J. Med. Res.*, 46: 105-112, 1958.
47. Hedgecock, L. W. Effect of dietary fatty acids and protein intake on experimental tuberculosis. *J. Bacteriol.*, 70: 415-419, 1955.
48. Riddle, J. W., Spies, T. D. and Hudson, N. P. A note on the interrelationship of deficiency diseases and resistace to infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 45: 361-364, 1940.
49. Hitchings, G. H. and Falco, E. A. Effects of whole-wheat and white bread diets on susceptibility of mice to pneumococcal infection. *Science*, 104: 568-569, 1946.
50. Watson, M., Wilson, J. and Topley, W. W. C. The effect of diet on epidemics of mouse typhoid. *J. Hyg.*, 38: 424-431, 1938.
51. Robinson, H. J. and Siegel, H. The influence of B vitamins on the resistance of rats to induced pneumococcal lobar pneumonia. *J. Infect. Dis.*, 75: 127-133, 1944.
52. Wooley, J. G. and Sebrell, W. H. Nutritional deficiency and infection. 1. Influence of riboflavin or thiamin deficiency on fatal experimental pneumococcal infection in white mice. *Public Hlth Rep.*, 57: 149-161, 1942.
53. Guggenheim, K. and Buechler, E. Thiamin deficiency and susceptibility of rats and mice to infection with *Salmonella typhi-murium*. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 61: 413-416, 1946.
54. Kliger, I. J., Guggenheim, K. and Buechler, E. Relation of riboflavin deficiency to spontaneous epidemics of *Salmonella* in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 57: 132-133, 1944.
55. Dubos, R. J. and Schaedler, R. W. Effect of dietary proteins and amino acids on the susceptibility of mice to bacterial infections. *J. Exp. Med.*, 108: 69-81, 1958.
56. Dubos, R. J. and Schaedler, R. W. Effect of nutrition on the resistance of mice to endotoxin and on the bactericidal power of their tissues. *J. Exp. Med.*, 110: 935-950, 1959.
57. Schaedler, R. W. and Dubos, R. J. Reversible changes in the susceptibility of mice to bacterial infections. II. Changes brought about by nutritional disturbances. *J. Exp. Med.*, 104: 67-84, 1956.
58. Schaedler, R. W. and Dubos, R. J. Effect of dietary proteins and amino acids on the susceptibility of mice to bacterial infections. *J. Exp. Med.*, 110: 921-934, 1959.
59. Hess, A. F. *Scurvy-Past and Present*. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1920.
60. Day, H. G. and McClung, L. S. Influence of pantothenic acid deficiency on resistance of mice and rats to experimental pneumococcal infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 59: 37-39, 1945.
61. Kligler, I. J., Guggenheim, K. and Hening, E. Susceptibility of vitamin A-deficient and starved rats and mice to peroral infection with *Salmonella typhi-murium*. *J. Hyg.*, 44: 61-66, 1945.
62. Zinsser, H., Castañeda, M. R. and Seastone, C. V. Studies on typhus fever. VI Reduction of resistance by diet deficiency. *J. Exp. Med.*, 53: 333-338, 1931.
63. Macchiavello, A., Cifuentes, O. y Ovalle, H. Influencia de la avitaminosis C en la evolución del tifo europeo experimental del cobayo. *Rev. Chilena Hig. y Med. Prevent.*, 3: 111-120, 1940.
64. Pinkerton, A. H. and Bessey, O. A. The loss of resistance to murine typhus infection resulting from riboflavin deficiency in rats. *Science*, 89: 368-370, 1939.
65. Fitzpatrick, F. K. Susceptibility to typhus of rats on deficient diets. *Amer. J. Public Hlth*, 38: 676-681, 1948.
66. Pinkerton, H. The influence of nutrition in resistance to experimental rickettsial infections. *Bacteriol. Rev.*, 13: 112-117, 1949.
67. Greiff, D., Pinkerton, H. and Moragues, V. Effect of enzyme inhibitors and activators on the multiplication of typhus rickettsiae. 1. Penicillin, para-amino-benzoic acid, sodium fluoride and vitamins of the B group. *J. Exp. Med.*, 80: 561-574, 1944.
68. Hansen, J. D. L. Herpes simplex stomatitis in children: Its clinical picture and complications as seen in Cape Town. *South African Med. J.*, 35: 131-133, 1961.
69. Hahn, R. G. and Bugher, J. C. Observations during an outbreak of infections hepatitis in British West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 48: 77-86, 1954.
70. Leftwich, W. B. and Mirick, G. S. The effect of diet on the susceptibility of the mouse to pneumonia virus of mice (PVM). 1. Influence of pyridoxine in the period after the inoculation of virus. *J. Exp. Med.*, 89: 155-173, 1949.

71. Lichstein, H. C., McCall, K. B., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. The influence of "folic acid" deficiency in *Macaca mulatta* on susceptibility to experimental poliomyelitis. *J. Bacteriol.*, 52: 105-110, 1946.
72. Mirick, G. S. and Leftwich, W. B. The effect of diet on the susceptibility of the mouse to pneumonia virus of mice (P.V.M.). 2. Influence of pyridoxine administered in the period before as well as after the inoculation of virus. *J. Exp. Med.*, 89: 175-184, 1949.
73. Sprunt, D. H. Effect of malnutrition on the infection of mice with influenza virus. *Fed. Proc.*, 8: 369, 1949.
74. Cooperman, J. M., Lichstein, H. C., Clark, P. F. and Elvehjem, C. A. The influence of thiamine on the susceptibility of chicks to avian encephalomyelitis. *J. Bacteriol.*, 52: 467-470, 1946.
75. Rous, P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J. Exp. Med.*, 13: 394-411, 1911.
76. Olitsky, P. K., Traum, J. and Schoening, H. W. Report of foot-and-mouth disease commission of the United States Department of Agriculture. *Tech Bull.*, 76: 93, 1928.
77. Rivers, T. M. Viruses and virus diseases. *Stanford University Series, Med. Sci.*, 4: 1-133. Stanford, Stanford University Press, 1939.
78. Sprunt, D. H. The effect of undernourishment on the susceptibility of the rabbit to infection with vaccinia. *J. Exp. Med.*, 75: 297-304, 1942.
79. MacCallum, F. O. and Miles, J. A. R. A transmissible disease in rats inoculated with material from cases of infective hepatitis. *Lancet*, 1: 3-5, 1946.
80. Ruebner, B. and Brammall, J. L. Effect of dietary protein on the severity of experimental mouse hepatitis. *Nature*, 183: 609-610, 1959.
81. Jones, J. H., Foster, C., Henle, W. and Alexander, D. Dietary deficiencies and poliomyelitis virus. *Arch. Biochem.*, 11: 481-487, 1946.
82. Kearney, E. B., Pond, W. L., Plass, B. A., Maddy, K. H., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. The influence of varied protein intake and of tryptophane deficiency on Theiler's encephalomyelitis of mice. *J. Bacteriol.*, 55: 89-111, 1948.
83. Weaver, H. M. Resistance of cotton rats to the virus of poliomyelitis. *J. Pediat.*, 28: 14-23, 1946.
84. György, P., Jenke, M. and Popuieiu, G. Untersuchungen über die experimentelle Rachitis II. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 112: 35-43, 1926.
85. Rasmussen, A. F., Waisman, H. A., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Influence of the level of thiamine intake on the susceptibility of mice to poliomyelitis virus. *J. Infect. Dis.*, 74: 41-47, 1944.
86. Foster, C., Jones, J. H., Henle, W. and Dorfman, F. The comparative effects of vitamin B₁ deficiency and restriction of food intake on the response of mice to the Lansing strain of poliomyelitis virus, as determined by the paired feeding technique. *J. Exp. Med.*, 80: 257-264, 1944.
87. Kearney, E. B., Pond, W. L., Plass, B. A., Maddy, K. H., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Effect of thiamine deficiency on western equine encephalomyelitis in mice. *J. Infect. Dis.*, 82: 177-186, 1948.
88. Clark, P. F., Waisman, H. A., Lichstein, H. C. and Jones, E. S. Influence of thiamine deficiency in *Macaca mulatta* on susceptibility to experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 58: 42-45, 1945.
89. Rasmussen, A. F., Waisman, H. A. and Lichstein, H. C. Influence of riboflavin on susceptibility of mice to experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 57: 92-95, 1944.
90. Lichstein, H. C., Waisman, H. A., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Influence of pantothenic acid deficiency on resistance of mice to experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 56: 3-5, 1944.
91. Lichstein, H. C., Waisman, H. A., McCall, K. B., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Influence of pyridoxine, inositol and biotin on susceptibility of Swiss mice to experimental poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 60: 279-284, 1945.
92. Little, P. A., Sampath, A., Paganelli, V., Locke, F. and Subbarow, Y. The effect of folic acid and its antagonists on Rous chicken sarcoma. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 10: 91-98, 1948.
93. Sabin, A. B. Constitutional barriers to involvement of the nervous system by certain viruses with special reference to the role of nutrition. *J. Pediat.*, 19: 596-607, 1941.
94. Foster, C., Jones, J. H., Henle, W. and Brenner, S. A. Nutrition and poliomyelitis. The effects of deficiencies of phosphorus, calcium and vitamin D on the response of mice to the Lansing strain of poliomyelitis virus. *J. Infect. Dis.*, 85: 173-179, 1949.
95. Lichstein, H. C., McCall, K. B., Kearney, E. B., Elvehjem, C. A. and Clark, P. F. Effect of minerals on susceptibility of Swiss mice to Theiler's virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 62: 279-284, 1946.
96. Jones, J. H., Foster, C., Henle, W. and Alexander, D. Effects of low potassium and low lysine diets on poliomyelitis in mice. *Fed. Proc.*, 6: 411, 1947.
97. Luhby, A. L. Megaloblastic anemia in infancy. III. Clinical considerations and analysis. *J. Pediat.*, 54: 617-632, 1959.
98. Woodruff, A. W. Nutritional anaemia. With special reference to tropical regions. In *Advances in Human Nutrition*, J. F. Brock (ed.). London, J. A. Churchill Ltd., 1961. p. 415-433.
99. Trowell, H. C. and Jelliffe, D. B. *Diseases of children in the subtropics and Tropics*. London, Edward Arnold Ltd., 1958, p. 482-494.
100. Béhar, M., Arroyave, G., Tejada, C., Viteri, F. y Scrimshaw, N. S. Desnutrición severa en la infancia. *Rev. Col. Med. Guatemala*, 7: 221-278, 1956.
101. Cartwright, G. E., Lauritsen, M. A., Humphreys, S., Jones, P. J., Merrill, I. M. and Wintrobe, M. M. The anemia of infection. II. The experimental production of hypoferremia and anemia in dogs. *J. Clin. Invest.*, 25: 81-86, 1946.
102. Wintrobe, M. M., Greenberg, G. R., Humphreys, S. R., Ashenbrucker, H., Worth, W. and Kramer, R. The anemia of infection. III. The uptake of radio-active iron in iron-deficient and pyridoxine-deficient pigs before and after acute inflammation. *J. Clin. Invest.*, 26: 103-113, 1947.

103. May, C. D., Stewart, C. T., Hamilton, A. and Salmon, R. J. Infection as cause of folic acid deficiency and megaloblastic anemia. *Amer. J. Dis. Child.*, 84: 718-728, 1952.
104. Greenberg, G. R., Ashenbruck, H., Lauritsen, M., Worth, W., Humphreys, S. R. and Wintrobe, M. M. The anemia of infection. V. Fate of injected radio-active iron in the presence of inflammation. *J. Clin. Invest.*, 26: 121-125, 1947.
105. Zucker, T. F. and Zucker, L. M. Pantothenic acid deficiency and loss of natural resistance to a bacterial infection in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 85: 517-521, 1954.
106. Meyer, K. F. Ecology of psittacosis and ornithosis. *Medicine*, 21: 175-206, 1942.
107. Pinkerton, H. and Swank, R. L. Recovery of virus morphologically identical with psittacosis from thiamin-deficient pigeons. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 45: 704-706, 1940.
- 107a. Haas, V. H., Briggs, G. M. and Stewart, S. E. Inapparent lymphocytic choriomeningitis infection in folic acid-deficient mice. *Science*, 126: 405-406, 1957.
108. Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue culture. I. Studies on latent infection of chick embryo tissues with psittacosis virus. *J. Exp. Med.*, 103: 37-47, 1956.
109. Morgan, H. R. and Bader, J. P. Latent viral infection of cells in tissue culture. IV. Latent infection of L celles with psittacosis virus. *J. Exp. Med.*, 106: 39-44, 1957.
110. Bader, J. P. and Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue culture. VI. Role of amino acids, glutamine and glucose in psittacosis virus propagation in L cells. *J. Exp. Med.*, 108: 617-630, 1958.
111. Bader, J. P. and Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue culture. VII. Role of water-soluble vitamins in psittacosis virus propagation in L cells. *J. Exp. Med.*, 113: 271-281, 1961.
112. Heggie, A. D. and Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue cuture. III. Role of certain amino acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 92: 506-509, 1956.
113. Johnson, H. M. and Morgan, H. R. Latent viral infection of cells in tissue culture. II. Relationship of cell nutrition to initiation of growth of psittacosis virus. *J. Exp. Med.*, 103: 765-775, 1956.
114. Campbell, J. A. H. The morbid anatomy of infantile malnutrition in Cape Town. *Arch. Dis. Child.*, 31: 310-314, 1956.
115. Scrimshaw, N. S., Béhar, M., Viteri, F., Arroyave, G. and Tejada, C. Epidemiology and prevention of severe protein malnutrition (kwashiorkor) in Central America. *Amer. J. Pub. Hlth*, 47: 53-62, 1957.
116. Autret, M. y Béhar, M. Síndrome poliacusal infantil (kwashiorkor) y su prevención en la América Central. Washington, D. C. Oficina Sanitaria Panamericana, marzo, 1955. Publicaciones Científicas No. 17.
117. Brock, J. F. and Autret, M. Kwashiorkor in Africa. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1952. FAO Nutrition Studies N° 8.
118. Rao, K. S., Swaminathan, M. C., Swarup, S. and Patwardhan, V. N. Protein malnutrition in South India. *Bull World Hlth Organ.* 20: 603-639, 1959.
119. Loughlin, E. H. and Mullin, W. G. Certain aspects of deficiency diseases of the tropics and treatment of some related infections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 276-300, 1955.
120. Netrasiri, A. and Netrasiri, C. Kwashiorkor in Bangkok (an analytical study of 54 cases). *J. Trop. Pediat.*, 1: 148-155, 1955.
121. Moore, T. and Sharman, I. M. Vitamin A levels in health and disease. *Brit. J. Nutrition*, 5: 119-129, 1951.
122. Hess, A. F. Infantile scurvy. V. A study of its pathogenesis. *Amer. J. Dis. Child.*, 14: 337-353, 1917.
123. Smith, D. A. and Woodruff, M. F. A. Deficiency diseases in Japanese prision camps. Great Britain Privy Council, Medical Research Council, Special Report Series No. 274, 1951, p. 63.
- 121a. Spicer, H. Keratomalacia in young children. *Lancet*, 2: 1387-1388, 1892.
124. Schneider, H. A. Nutrition of the host and natural resistance to infection. II. The dietary effect as conditioned by the heterogeneity of the test pathogen population. *J. Exp. Med.*, 84: 305-322, 1946.
125. Schneider, H. A. Nutrition of the host and natural resistance to infection. III. The conditions necessary for the maximal effect of diet. *J. Exp. Med.*, 87: 103-118, 1948.
126. Schneider, H. A. and Webster, L. T. Nutrition of the host and natural resistance to infection. I. The effect of diet on the response of several genotypes of *Mus musculus* to *Salmonella enteritidis*, infection. *J. Exp. Med.*, 81: 359-384, 1945.
127. Daniels, J. B., Eaton, M. D. and Perry, M. E. Effect of glucose on the growth of influenza virus in deembryonated eggs and tissue cultures. *J. Immunol.*, 69: 321-329, 1952.
128. Darnell, J. E. and Eagle, H. Nutritional requirements for poliovirus synthesis in HeLa cells. *Fed. Proc.*, 17: 508, 1958.
129. Chang, R. S. Participation of bicarbonate in RNA and protein synthesis as indicated by virus propagation in human cells. *J. Exp. Med.*, 109: 229-238, 1959.
130. Cushing, R. T. and Morgan, H. R. Effect of some metabolic analogs on growth of mumps and influenza viruses in tissue culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 79: 497-500, 1952.
131. Horsfall, F. L. Inhibition of multiplication. In *The Viruses*, vol. 3, F. M. Burnet and W. M. Stanley (eds.). New York, Academic Press, 1959. p. 195-224.
132. Bodian, D. Poliomyelitis in an uninoculated rhesus monkey and in orally inoculated monkeys receiving desoxypyridoxine. *Amer. J. Hyg.*, 48: 87-93, 1948.
133. Burnet, F. M. Tissue culture of the Rickettsia of Q fever. *Australian J. Exp. Biol. & Med. Sci.*, 116: 219-224, 1938.
134. Zinsser, H. and Schoenbach, E. B. Studies on physiological conditions prevailing in tissue cultures. *J. Exp. Med.*, 66: 207-227, 1937.
135. Burnet, F. M. and Freeman, M. Studies of the X strain (Dyer) of

- Rickettsia burneti. 1. Chorioallantoic membrane infection. *J. Immunol.*, 40: 405-419, 1941.
136. Greiff, D. and Pinkerton, H. Effect of enzyme inhibitors and activators on the multiplication of typhus rickettsiae. III. Correlation of effects of PABA and KCN with oxygen consumption in embryonated eggs. *J. Exp. Med.*, 87: 175-197, 1948.
137. Garber, E. D., Hackett, A. J. and Franklin, R. The virulence of biochemical mutants of *Klebsiella pneumoniae*. *Proc. Ntl. Acad. Sci.*, 38: 693-697, 1952.
138. Burrows, T. W. and Bacon, G. A. The basis of virulence in *Pasteurella pestis*: attempts to induce mutation from virulence to avirulence. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 35: 129-133, 1954.
139. Formal, S. B., Baron, L. S. and Spilman, W. Studies on the virulence of a naturally occurring mutant of *Salmonella typhosa*. *J. Bacteriol.*, 68: 117-121, 1954.
140. Levine, H. B. and Maurer, R. L. Immunization with an induced avirulent auxotrophic mutant of *Pseudomonas pseudomallei*. *J. Immunol.*, 81: 433-438, 1958.
141. De Witt, W. B. Experimental schistosomiasis mansoni in mice maintained on nutritionally-deficient diets. I. Effects of a *Torula* yeast ration deficient in Factor 3, vitamin E and cystine. *J. Parasitol.*, 43: 119-128, 1957.
142. De Witt, W. B. Experimental schistosomiasis mansoni in mice maintained on nutritionally-deficient diets. II. Survival and development of *Schistosoma mansoni* in mice maintained on a *Torula* yeast diet deficient in Factor 3, vitamin E and cystine. *J. Parasitol.*, 43: 129-135, 1957.
143. Trager, W. Further studies on the survival and development *in vitro* of a malarial parasite. *J. Exp. Med.*, 77: 411-420, 1943.
144. Trager, W. Studies on the extracellular cultivation of an intracellular parasite (avian malaria). II. The effects of malate and coenzyme A concentrates. *J. Exp. Med.*, 96: 465-476, 1952.
145. Trager, W. Coenzyme A and the malaria parasite *Plasmodium lophurae*. *J. Protozool.*, 1: 231-237, 1954.
146. Glenn, S. and Manwell, R. D. Further studies on the cultivation of the avian malaria parasites. II. The effects of heterologous sera and added metabolites on growth and reproduction *in vitro*. *Exp. Parasitol.*, 5: 22-23, 1956.
147. Geiman, Q. M., Anfinsen, C. B., McKee, R. W., Ormsbee, R. A. and Ball, E. G. Studies on malaria parasites. VII Methods and techniques for cultivation. *J. Exp. Med.*, 84: 583-606, 1946.
148. Trager, W. Folinic acid and non-dializable materials in the nutrition of malaria parasites. *J. Exp. Med.*, 108: 753-772, 1958.
149. Allison, A. C. and Clyde, D. F. Malaria in African children with deficient erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Brit. Med. J.*, 1: 1346-1349, 1961.
150. Fulton, J. D. and Grant, P. T. The sulphur requirements of the erythrocytic form of *Plasmodium knowlesi*. *Biochem. J.*, 63: 274-282, 1956.
151. McGhee, R. B. and Trager, W. The cultivation of *Plasmodium lophurae* *in vitro* in chicken erythrocyte suspensions and the effects of some constituents of the culture medium upon its growth and multiplication. *J. Parasitol.*, 36: 123-127, 1950.
152. Geiman, Q. M. The cultivation of malaria parasites. In *Parasitic Infections in Man*, H. Most (ed.). New York, Columbia, University Press, 1951. p. 130-149.
153. Carson, P. E., Flanagan, C. R., Ickes, C. E. and Alving, A. S. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, 124: 484-485, 1956.
154. Hegner, R. W. The relations between carnivorous diet and mammalian infections with intestinal protozoa. *Amer. J. Hyg.*, 4: 393-400, 1924.
155. Norris, R. F., Flanders, T., Tomarelli, R. M. and György, P. The isolation and cultivation of *Lactobacillus bifidus*: A comparison of branched and unbranched strains. *J. Bacteriol.*, 60: 681-696, 1950.
156. Roine, P. and Elvehjem, C. A. Significance of the intestinal flora in nutrition of the guinea pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 73: 308-310, 1950.
157. Smythe, P. M. Changes in intestinal bacterial flora and role of infection in kwashiorkor. *Lancet*, 2: 724-727, 1958.
158. Greaves, J. D. Studies on the vitamin K requirement of the rat. *Amer. J. Physiol.*, 125: 429-436, 1939.
159. Najjar, V. A. and Holt, L. E. The biosynthesis of thiamine in man and its implications in human nutrition. *J. Amer. Med. Assoc.*, 123: 683-684, 1943.
160. Frazer, A. C. A new mechanism of vitamin deprivation. With special reference to the sprue syndrome. *Brit. Med. J.*, 2: 731-733, 1949.
161. Formal, S. B., Dammin, G., Sprinz, H., Kundell, D., Schneider, H., Horowitz, R. E. and Forbes, M. Experimental shigella infections. V. Studies in germ-free guinea pigs. *J. Bacteriol.*, 82: 284-287, 1961.
162. Phillips, B. P., Wolfe, P. A., Rees, C. W., Gordon, H. A., Wright, W. H. and Reyniers, J. A. Studies on the ameba-bacteria relationship in amebiasis. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 4: 675-692, 1955.
163. Watkins, H. M. S. Some attributes of virulence in *Shigella*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88: 1167-1186, 1960.
164. Scrimshaw, N. S., Béhar, M., Arroyave, G., Tejada, C. and Viteri, F. Kwashiorkor in children and its response to protein therapy. *J. Amer. Med. Assoc.*, 164: 555-561, 1957.
165. Woodward, J. M. and Miralgia, G. J. Influence of *Pasteurella tularensis* on enzymes involved in energy metabolism in tissues of rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 106: 333-335, 1961.
166. MacCallum, W. G. Fever. *The Harvey Lectures, Third Series*. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1910. p. 27-68.
167. Peters, J. P. and Van Slyke, D. D. *Quantitative Clinical Chemistry. Interpretations*, vol. 1, 2nd ed. Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1946. p. 677-678.
168. Coleman, W. and DuBois, E. F. Clinical calorimetry. VII. Calorimetric observations on the metabolism of typhoid patients with and without food. *Arch. Int. Med.*, 15: 887-938, 1915.

169. Coleman, W., Barr, D. P. and DuBois, E. F. Clinical calorimetry. XXX. Metabolism in erysipelas. *Arch. Int. Med.*, 29: 567-582, 1922.
170. DuBois, E. F. *Basal Metabolism in Health and Disease*. London, Lea and Bebiger, 1927, p. 375.
171. Kocher, R. A. Über die Grösse des Eiweisszerfalls bei Fieber und bei Arbeitsleistung. Untersuchungen mittels des Stickstoffminimums. *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 115: 82-123, 1914.
172. Barr, D. P. and DuBois, E. F. Clinical calorimetry. XXVIII. The metabolism in malarial fever. *Arch. Int. Med.*, 21: 627-658, 1918.
173. Grosman, C. M., Sappington, T. S., Burrows, B. A., Lavietes, P. H. and Peters, J. P. Nitrogen metabolism in acute infections. *J. Clin. Invest.*, 24: 523-531, 1945.
175. Wilson, D. W., Bressani, R. and Scrimshaw, N. S. Infection and nutritional status. I. The effect of chicken pox on nitrogen metabolism in children. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 9: 154-158, 1961.
174. Gandra, Y. R. and Scrimshaw, N. S. Infection and nutritional status. II. Effect of mild virus infection induced by 17-D yellow fever vaccine on nitrogen metabolism in children. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 9: 159-163, 1961.
176. Robinson, U., Béhar, M., Viteri, F., Arroyave, G. and Scrimshaw, N. S. Protein and fat balance studies in children recovering from kwashiorkor. *J. Trop. Pediat.*, 2: 217-223, 1957.
177. Jelliffe, D. B. Infant nutrition in the subtropics and tropics. Geneva, World Health Organization Monograph Series Nº 29, 1955.
178. Co Tui, Kuo, N. H. and Schmidt, L. The protein status in pulmonary tuberculosis. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 2: 252-264, 1954.
179. Pollack, H. and Halpern, S. L. The relation of protein metabolism to disease. *Advances in Prot. Chem.*, 6: 383-453, 1951.
180. Wohl, M. G., Reinhold, J. G. and Rose, S. B. Antibody response in patients with hypoproteinemia. With special reference to the effect of supplementation with protein or protein hydrolysate. *Arch. Intern. Med.*, 83: 402-415, 1949.
181. Venkatachalam, P. S. and Patwardhan, V. N. The role of *Ascaris lumbricoides* in the nutrition of the host. Effect of ascariasis on digestion of protein. *Trans. Roy. Soc. Med. & Hyg.*, 47: 169-175, 1953.
182. Stewart, J. University of Cambridge Institute of Animal Pathology, Report of Director, 3: 58-76, 1933. (cf Hunter, G. C. *Nutrition Abstr. & Rev.*, 23: 705-714, 1953.)
183. Bueding, E. Metabolism of parasitic helminths. *Physiol. Rev.*, 29: 195-218, 1949.
184. Rapoport, S., Dodd, K., Clark, M. and Syllm, I. Postacidotic state of infantile diarrhea: Symptoms and chemical data. Postacidotic hypocalcemia and associated decreases in levels of potassium, phosphatase in plasma. *Amer. J. Dis. Child.*, 73: 391-441, 1947.
185. Jacobs, A. L., Leitner, Z. A., Moore, T. and Sharman, I. M. Vitamin A in rheumatic fever. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 2: 155-161, 1954.
186. Kagan, B. M. Observations on infection and certain vitamins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 214-219, 1955.
187. Katsampes, C. P., McCoord, A. B. and Phillips, W. A. Vitamin A absorption test in cases of giardiasis. *Amer. J. Dis. Child.*, 67: 189-193, 1944.
188. Abbasy, M. A., Harris, L. J. and Ellman, P. Vitamin C and infection. Excretion of vitamin C in pulmonary tuberculosis and in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2: 182-183, 1937.
189. Abbasy, M. A., Harris, L. J. and Gray Hill, N. Vitamin C and infection. *Lancet*, 2: 177-180, 1937.
190. Harris, L. J., Passmore, R. and Pagel, W. Vitamin C and infection. Influence of infection on the vitamin C content of the tissue of animals. *Lancet*, 2: 183-186, 1937.
191. Krishna, K. V. Calcutta: Annual Report of the All-India Institute of Hygiene and Public Health, 1939. Abstr. in *Trop. Dis. Bull.*, 37: 744-745, 1940.
192. Vaishwanar, P. S., Hobson, W. and Anwikar, A. K. Effect of influenza epidemic on whole blood ascorbic acid levels in Indian school children. *Indian J. Med. Sci.*, 13: 615-617, 1959.
193. Von Bonsdorff, B. *Diphyllobothrium latum* as a cause of pernicious anemia. *Exp. Parasitol.*, 5: 207-230, 1956.
194. Platt, B. S. and Wadsworth, G. R. Diet and anaemia; Zymotic and other factors. *Proc. Nutrition Soc.*, 15: 103-110, 1956.
195. Cartwright, G. E., Lauritsen, M. A., Jones, P. J., Merrill, I. M. and Wintrobe, M. M. The anemia of infection. I. Hypoferrremia, hypercupremia, and alterations in porphyrin metabolism in patients. *J. Clin. Invest.*, 25: 65-80, 1946.
196. Greenberg, G. R., Ashenbrucker, H., Lauritsen, M. and Wintrobe, M. M. The anemia of infection. IV. The lack of relationship between the diversion of iron from the plasma and the origin of the anemia. *J. Clin. Invest.*, 26: 114-120, 1947.
197. Aschkenasy, A. On the pathogenesis of anemias and leukopenias induced by dietary protein deficiency. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 5: 14-25, 1957.
198. Contopolus, A. N., Van Dyke, D. C., Simpson, M. E., Garcia, J. F., Huff, R. L., Williams, B. S. and Evans, H. M. Increase in circulating red cell volume after oral administration of pituitary anterior lobe. *Blood*, 8: 131-139, 1953.
199. Axelrod, A. E. and Pruzansky, J. The role of vitamins in antibody production. *Vitamin & Hormones*, 13: 1-27, 1955.
200. Axelrod, A. E. and Pruzansky, J. The role of the vitamins in antibody production. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 202-213, 1955.
201. Axelrod, A. E. and Hopper, S. Effect of pantothenic acid, pyridoxine and thiamine deficiencies upon antibody formation to influenza virus PR8 in rats. *J. Nutrition*, 72: 325-330, 1960.
202. Wertman, K., Crisley, F. D. and Sarandria, J. L. Complement-fixing murine typhus antibodies in vitamin deficiency states. III. Riboflavin and folic acid deficiencies. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 80: 404-406, 1952.
203. Wertman, K. and Sarandria, J. L. Complement-fixing murine typhus antibodies in vitamin deficiency states. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 76: 388-390, 1951.
204. Wertman, K. and Sarandria, J. L. Complement-fixing murine typhus

- antibodies in vitamin deficiency states. II. Pyridoxine and nicotinic acid deficiencies. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 78: 332-335, 1951.
205. Long, D. A. Ascorbic acid and the production of antibody in the guinea pig. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 31: 183-188, 1950.
206. Axelrod, A. E. The role of nutritional factors in the antibody responses of the anamnestic response. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 6: 119-125, 1958.
207. Schneider, H. A., Lee, J. M. and Olitsky, P. K. Effect of nutrition on the production of acute disseminated encephalomyelitis in mice. *J. Exp. Med.*, 105: 319-334, 1957.
208. Parkes, A. S. Dietary factors in the homograft reaction. *Nature*, 184: 699-701, 1959.
209. Axelrod, A. E., Hopper, S. and Long, D. A. Effects of pyridoxine deficiency upon circulating antibody formation and skin hypersensitivity reactions to diphtheria toxoid in guinea pigs. *J. Nutrition*, 74: 58-64, 1961.
210. Zucker, T. F., Zucker, L. M. and Sronde, J. Antibody formation and natural resistance in nutritional deficiencies. *J. Nutrition*, 59: 299-308, 1956.
211. Kabat, E. A. and Mayer, M. M. *Experimental immunochemistry*. 3rd ed., Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1958. p. 45.
212. Gros, P., Couraget, J. and Macheboeuf, M. Recherches sur l'existence de précurseurs protéiques dans la formation des anticorps. Travail effectué avec de la valine marqués par le carbone 14. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 34: 1070-1073, 1952.
213. Green, H. and Anker, H. S. On the synthesis of antibody protein. *Biochim. et Biophys. Acta*, 13: 365-373, 1954.
214. Cannon, P. R., Chase, W. E. and Wissler, R. W. The relationship of the protein reserves to antibody production. I. The effects of a low-protein diet and of plasmapheresis upon the formation of agglutinins. *J. Immunol.*, 47: 133-147, 1943.
215. Wissler, R. W., Woolridge, R. L., Steffee, C. H. and Cannon, P. R. The relationship of the protein-reserves to antibody-production. II. The influence of protein repletion upon the production of antibody in hypoproteinemic adult white rats. *J. Immunol.*, 52: 267-279, 1946.
216. Wissler, R. W. The effects of protein-depletion and subsequent immunization upon the response of animals to pneumococcal infection. II. Experiments with male albino rats. *J. Infect. Dis.*, 80: 264-277, 1947.
217. Ruchman, I. The effect of nutritional deficiencies on the development of neutralizing antibodies and associated changes in cerebral resistance against the virus of western equine encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 53: 51-74, 1946.
218. Olarte, J., Cravioto, J. and Campos, B. Inmunidad en el niño desnutrido. I. Producción de antitoxina diftérica. *Bol. Hospital Infantil México*, 13: 467-472, 1956.
219. Hodges, R. E., Bean, W. B., Ohlson, M. A. and Bleiler, R. E. Factors affecting human antibody response. III. Immunologic responses of men deficient in pantothenic acid. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 11: 85-93, 1962.

220. Balch, H. H. Relation of nutritional deficiency in man to antibody production. *J. Immunol.*, 64: 397-410, 1950.
221. Dancis, J., Osborn, J. J. and Julia, J. F. Studies of the immunology on the newborn infant. V. Effect of dietary protein on antibody production. *Pediatrics*, 12: 395-399, 1953.
222. Fernández, N. A. Serum antibody responses of malnourished children as compared with well nourished children. *Bol. Asoc. Med. Puerto Rico*, 52: 222-231, 1960.
223. Kahn, E., Stein, H. and Zoutendyk, A. Isohemagglutinins and immunity in malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 5: 70-71, 1957.
224. Larson, D. L. and Tomlinson, L. J. Quantitative antibody studies in man. II. The relation of the level of serum proteins to antibody production. *J. Lab. & Clin. Med.*, 39: 129-134, 1952.
225. Pretorius, P. J. and De Villiers, L. S. Antibody response in children with protein malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 10: 379-383, 1962.
226. Good, R. A., Bridges, R. A. and Condie, R. M. Host-parasite relationship in patients with dysproteinemias. *Bacteriol. Rev.*, 24: 115-132, 1960.
227. Speirs, R. S. A theory of antibody formation involving eosinophils and reticuloendothelial cells. *Nature*, 181: 681-682, 1958.
228. Stavitsky, A. B. Mechanism of the secondary antibody response to proteins. *Fed Proc.*, 16: 652-660, 1957.
229. Mushett, C. W., Stebbins, R. B. and Barton, M. N. Studies on the pathologic effects produced by two analogs of pyridoxine. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 9: 291-296, 1947.
230. Juhlin, L. The effect of starvation on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system. *Acta Physiol. Scand.*, 43: 262-274, 1958.
231. Steffee, C. H. The relationship of protein depletion to natural resistance. *J. Infect. Dis.*, 86: 12-26, 1950.
232. Berry, L. J., Davis, J. and Spies, T. D. The relationship between diet and the mechanisms for defense against bacterial infections in rats. *J. Lab. & Clin. Med.*, 30: 684-694, 1945.
233. Cottingham, E. and Mills, C. A. Influence of environmental temperature and vitamin deficiency upon phagocytic functions. *J. Immunol.*, 47: 493-502, 1943.
234. Nungester, W. J. and Ames, A. The relationship between ascorbic acid and phagocytic activity. *J. Infect. Dis.*, 83: 50-54, 1948.
235. Guggenheim, K. and Buechler, E. Nutrition and resistance to infection. Bactericidal properties and phagocytic activity of peritoneal fluid of rats in various states of nutritional deficiency. *J. Immunol.*, 54: 349-356, 1946.
236. Guggenheim, K. and Buechler, E. Nutrition and resistance to infection. *J. Immunol.*, 58: 133-139, 1948.
237. Howie, J. W. and Porter, G. Breeding, growth and resistance to infection of mice fed on six natural diets. *Brit. J. Nutrition*, 4: 175-185, 1950.
238. Balch, H. H. and Spencer, M. T. Phagocytosis by human leucocytes. II. Relation of nutritional deficiency in man to phagocytosis. *J. Clin. Invest.*, 33: 1321-1328, 1954.

239. Feller, A. E., Roberts, L. B., Ralli, E. P. and Francis, T. Studies on the influence of vitamin A and vitamin C on certain immunological reactions in man. *J. Clin. Invest.*, 21: 121-137, 1942.
240. Tejada, C., Argueta, V., Sánchez, M. and Albertazzi, C. Phagocytic and alkaline phosphatase activity of leukocytes in children recovering from kwashiorkor. *J. Pediat.*, 64: 753-761, 1964.
241. Cottingham, E. and Mills, C. A. Timing of phagocytic changes in malnutrition. *J. Lab. & Clin. Med.*, 30: 498-502, 1945.
242. Asirvadham, M. The bone marrow and its leukocytic response in protein deficiency. *J. Infect. Dis.*, 83: 87-100, 1948.
243. Braham, J. E., Tejada, C., Guzman, M. A. and Bressani, R. Chemical and histological changes in the femurs of chicks fed lysine-deficient diets. *J. Nutrition*, 74: 363-375, 1961.
244. Guggenheim, K. and Buechler, E. The effect of quantitative and qualitative protein deficiency on blood regeneration. I. White blood cells. *Blood*, 4: 958-963, 1949.
245. Kornberg, A., Daft, F. S. and Sebrell, W. H. Granulocytopenia and anemia in rats fed diets of low casein content. *Science*, 103: 646-648, 1946.
246. Trowell, H. C., Davies, J. N. P. and Dean, R. F. A. *Kwashiorkor*. London, Edward Arnold Ltd., 1954.
247. Doan, C. A. Folic acid (synthetic *L. casei* factor), and essential panhematopoietic stimulus. Experimental and clinical studies. *Amer. J. Med. Sci.*, 212: 257-274, 1946.
248. Arkwright, J. A. and Zilva, S. S. Some observations of the effect of diet on the inflammatory reaction. *J. Pathol. Bacteriol.*, 27: 346-347, 1924.
249. Werkman, C. H., Baldwin, F. M. and Nelson, V. E. Immunological significance of vitamins. V. Resistance of the avitaminic albino rat to diphtheria toxin; production of antitoxin and blood pressure effects. *J. Infect. Dis.*, 35: 549-556, 1924.
250. Blackberg, S. N. Effect on the immunity mechanism of various avitaminosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 25: 770-771, 1927-28.
251. Mackie, T. J., Frasier, A. H. H., Finkelstein, M. H. and Anderson, E. J. M. The influence of nutrition on susceptibility to a bacterial toxin. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 13: 328-333, 1932.
252. Torrance, C. C. The relation between vitamin A metabolism and susceptibility to diphtheria toxin. *Amer. J. Hyg.*, 18: 375-392, 1933.
253. King, C. G. and Menten, M. L. The influence of vitamin C level upon resistance to diphtheria toxin. I. Changes in body weight and duration of life. *J. Nutrition*, 10: 129-140, 1935.
254. Skarnes, R. C. and Watson, D. W. Antimicrobial factors of normal tissues and fluids. *Bacteriol. Rev.*, 21: 273-294, 1957.
255. Findlay, G. M. and Maclean, I. Bactericidal action of the blood in certain dietary deficiencies. *Biochem. J.*, 19: 63-70, 1925.
256. Smith, G. H. and Wason, I. M. Serological factors of natural resistance in animals on a deficient diet. *J. Immunol.*, 8: 195-200, 1963.
257. Wilson, G. S. and Miles, A. A. *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 4th ed., vol. I, Chapters 4 and 7, Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1957.
258. Wardlaw, V. The bactericidal activity of the properdin system. *J. Exp. Med.*, 103: 553-575, 1956.
259. Rowley, D. Antibacterial systems of serum in relation to nonspecific immunity to infection. *Bacteriol. Rev.*, 24: 106-114, 1960.
260. Chu, F. T. and Chow, B. F. Correlation between vitamin C content and complement titer of human blood plasma. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 38: 679-682, 1938.
261. Ecker, E. E., Pillemer, L., Griffitts, J. J. and Schwartz, W. P. Complement and ascorbic acid in human scurvy. *J. Amer. Med. Assoc.*, 112: 1449-1452, 1939.
262. Spink, W. W., Michelsen, O. and Agnew, S. The relation of ascorbic acid to human complement. *J. Clin. Invest.*, 20: 434, 1941.
263. Wertman, K., Smith, L. W. and O'Leary, W. M. The effects of vitamin deficiencies on some physiological factors of importance in resistance to infection. I. Niacin-tryptophane deficiency. *J. Immunol.*, 72: 196-202, 1954.
264. Salton, M. R. J. The properties of lysozyme and its action on microorganisms. *Bacteriol. Rev.*, 21: 82-99, 1957.
265. Andersen, O. Über die Verhältnisse des Lysosyms bei Xerophthalmie. *Acta Paediat.*, 14: 81-91, 1932.
266. Sullivan, N. P. and Manville, I. A. Relationship of the diet to the self-regulatory defense mechanism. II. Lysozyme in vitamin A and in uronic acid deficiencies. *Amer. J. Public Health*, 27: 1108-1115, 1937.
267. Dawson, C. E. and Blagg, W. Further studies on the effect of human saliva on the cholera vibrio in vitro. *J. Dent. Res.*, 29: 240-254, 1950.
268. Hirsch, J. G. Antimicrobial factors in tissues and phagocytic cells. *Bacteriol. Rev.*, 24: 133-140, 1960.
269. Dubos, R. J. *Biochemical determinants of microbial disease*. Harvard University Monograph in Medicine and Public Health Nº 13. Cambridge, Harvard University Press, 1954.
270. Martin, S. P., McKinney, G. R., Green R. and Becker, C. The influence of glucose, fructose and insulin on the metabolism of leukocytes of healthy and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, 32: 1171-1174, 1953.
271. Kinsell, L. W. Nutritional and metabolic aspects of infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 240-251, 1955.
272. Kass, E. H. Hormones and host resistance to infection. *Bacteriol. Rev.*, 24: 177-185, 1960.
273. Robinson, H. J. Adrenal cortical hormones and infection. *Pediatrics*, 17: 770-780, 1956.
274. Smith, E. B., Beamer, P. R., Vellios, G. and Schulz, D. M. *Principles of Human Pathology*. New York, Oxford University Press, 1959. p. 250.
275. Pollack, H. Altered prognosis in the diabetic with infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 311-313, 1955.
276. Lurie, A. O. and Jackson, W. P. U. The effects of altered nutrition on the function of endocrine glands. In *Recent Advances in Human*

- Nutrition, J. F. Brock (ed.). London, J. A. Churchill Ltd., 1961, p. 333-350.
277. Zubirán, S. and Gómez-Mont, F. Endocrine disturbances in chronic human malnutrition. *Vitamins & Hormones*, 11: 97-132, 1953.
278. Mulinos, M. G. and Pomerantz, L. Hormonal influences on the weight of the adrenal in inanition. *Amer. J. Physiol.*, 132: 368-374, 1941.
279. Selye, H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.*, 6: 117-230, 1946.
280. Eisenstein, A. B. Effects of dietary factors on production of adrenal steroid hormones. *Amer. J. Clin. Nutrition*, 5: 369-376, 1957.
281. Morgan, A. F. The effect of vitamin deficiencies on adrenocortical function. *Vitamins & Hormones*, 9: 161-212, 1951.
282. Horwitt, M. K. Implications of observations made during experimental deficiencies in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63: 165-174, 1955.
283. Wolbach, S. B. The pathologic changes resulting from vitamin deficiency. *J. Amer. Med. Assoc.*, 108: 7-13, 1937.
284. Mellanby, E. and Green, H. N. Vitamin A as an anti-infective agent. *Brit. Med. J.*, 1: 984-987, 1929.
285. Seidmon, E. and Arnold, L. Influence of vitamin A deficiency upon intestinal permeability for bacteria. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 29: 393-394, 1931-32.
286. Grant, A. H. Effect of calcium, vitamin C, vitamin D ratio in diet on the permeability of intestinal wall to bacteria. *J. Infect. Dis.*, 39: 500-508, 1926.
287. Lynch, J. E. Histological observations on the influence of a special diet used in experimental amebiasis in guinea pigs. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 6: 813-819, 1957.
288. Stryker, W. A. and Janota, M. Vitamin A deficiency and intestinal permeability to bacteria and toxin. *J. Infect. Dis.*, 69: 243-247, 1941.
289. Nordlie, R. C. and Fromm, H. J. Distribution of sulfur in regenerating wound tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 97: 246-249, 1958.
290. Perez-Tamayo, R. and Ihnen, M. The effect of methionine in experimental wound healing. A morphologic study. *Amer. J. Pathol.*, 29: 233-249, 1953.
291. Williamson, M. B. and Fromm, H. J. Effect of cystine and methionine on healing of experimental wounds. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 80: 623-626, 1952.
292. Williamson, M. B., McCarthy, T. H. and Fromm, H. J. Relation of protein nutrition to the healing of experimental wounds. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 77: 302-305, 1951.
293. Abt, A. F., Von Schuching, S. and Roe, J. H. Connective tissue studies. III. Ascorbic acid, collagen and hexosamine distribution and histology of connective tissue in scars produced in guinea pigs on various vitamin C dietary levels following wounding by abdominal incision. *J. Nutrition*, 70: 427-437, 1960.
294. Bavetta, L. A., O'Day, P. and Bekhor, I. Effect of dietary protein and ascorbic acid levels on biosynthesis of collagen. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 106: 741-743, 1961.
295. Dunphy, J. E., Udupa, K. N. and Edwards, L. C. Wound healing: A new perspective with particular reference to ascorbic acid deficiency. *Ann. Surg.*, 144: 304-317, 1956.
296. Gould, B. S. Direct action of ascorbic acid in collagen biosynthesis. *Fed. Proc.*, 17: 232, 1958.
297. Robertson, W. B. and Hinds, H. Polysaccharide formation in repair tissue during ascorbic acid deficiency. *J. Biol. Chem.*, 221: 791-796, 1956.
298. Slack, H. G. B. Connective tissue growth stimulated by carrageenin. 3. The nature and amount of polysaccharide produced in normal and scorbutic guinea pigs and the metabolism of a chondroitin sulphuric acid fraction. *Biochem. J.*, 69: 125-134, 1958.