

Inmunoglobulinas séricas en la desnutrición proteínico-calórica de niños preescolares¹

AARON LECHTIG², GUILLERMO ARROYAVE³, FERNANDO VITERI⁴
Y LEONARDO J. MATA⁵

Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)

Guatemala, C. A.

RESUMEN

Las clases G, A y M de las inmunoglobulinas séricas fueron determinadas en 17 niños con DPC severa tipo Kwashiorkor, de 3 a 4 años de edad, y en igual número de niños aparentemente sanos, provenientes de un medio con similares características ecológicas. Las concentraciones de IgA fueron más altas en el grupo con DPC ($p < 0.01$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en IgG ni en IgM. Las cifras de inmunoglobulinas analizadas por clase o en conjunto mostraron un índice de correlación muy bajo ($r < 0.01$), con las fracciones de las proteínas séricas obtenidas por electroforesis y con las medidas antropométricas.

Se discute la probable explicación de estos hechos, en particular la mayor frecuencia de infecciones digestivas y respiratorias, en niños con desnutrición severa. Se concluye que estos niños, a pesar de la severidad del déficit nutricional, conservan su capacidad de mantener niveles normales o elevados de proteína sérica con estructura de anticuerpo. Los datos presentados sugieren, además, características peculiares en el desarrollo de los niveles séricos de Ig en niños provenientes de áreas con alta prevalencia de infección.

1 La presente investigación se llevó a cabo con fondos provenientes de la Organización Panamericana de la Salud y de las subvenciones AI-05405 de los Institutos Nacionales de Salud (EE.UU.) y 4203-510 de la Organización Mundial de la Salud.

2 Becario de la Organización Panamericana de la Salud en el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, y actualmente miembro de la División de Desarrollo Humano del INCAP.

3, 4 y 5 Jefes de las Divisiones de Química Fisiológica, Biomédica y Microbiología del INCAP, respectivamente.

Publicación INCAP E-460

Recibido 5 1-1970

INTRODUCCION

Durante las últimas dos décadas se ha acumulado gran cantidad de información proveniente de estudios epidemiológicos en humanos y de estudios en animales de experimentación, acerca de la interacción existente entre nutrición e infección. Con frecuencia, particularmente en estudios en humanos, la evidencia de tal interacción es indirecta o las conclusiones son dudosas, en parte debido a la complejidad del ecosistema, que hace muy difícil estudiar aisladamente el efecto de una sola variable (1). Así, el deficiente saneamiento ambiental, amplia prevalencia de infección y desfavorables patrones culturales en el mismo medio de donde proviene el niño desnutrido, dificultan establecer relaciones de tipo causal, a partir de correlaciones estadísticamente significativas entre nutrición e infección (2). Con las reservas mencionadas, el análisis en conjunto de la información disponible sugiere que la desnutrición proteínico-calórica (DPC) incrementa la susceptibilidad a la infección, particularmente la producida por bacterias, rickettsias y parásitos intestinales (3).

Los trabajos realizados acerca de los parámetros más conocidos de la resistencia contra la infección, tales como títulos de anticuerpos, fagocitosis e hipersensibilidad retardada, así como otros que están siendo explorados actualmente, tales como integridad tisular, flora intestinal y mecanismos celulares de defensa, sugieren que, en general, la DPC es capaz de afectar en grado variable cada uno de estos mecanismos inmunitarios (3).

En particular, experimentos cuidadosamente diseñados y conducidos, analizando los títulos de anticuerpos séricos, en respuesta a un estímulo antigénico o durante el desarrollo de una enfermedad infecciosa, sugieren que en los niños con DPC severa la síntesis de anticuerpos está cuantitativamente disminuida (4-6) y cualitativamente alterada (7). Estos hechos, sin embargo, parecen hallarse en contradicción con la concentración frecuentemente normal o elevada de gammaglobulinas séricas determinadas por electroforesis o por precipitación salina (8, 9).

La determinación de inmunoglobulinas (Ig), es decir, el conjunto de las proteínas séricas con estructura de anticuerpo

(independientemente de su especificidad, afinidad o tipo), podría ofrecer mejores bases para comprender esta aparente contradicción. En este sentido, Kumate encontró en niños con DPC elevación de los niveles de IgA e IgM, los que descendieron ligeramente durante la recuperación nutricional. Los niveles de IgG no fueron diferentes en los grupos estudiados. Puede estimarse del análisis de sus datos que las diferencias fueron estadísticamente significativas solamente para IgA (6). El trabajo presenta, sin embargo, poca información acerca de las características ecológicas de los grupos estudiados, tan importantes para evaluar la significación real de los resultados. El objeto de la presente comunicación es estudiar las concentraciones séricas de IgG, IgA e IgM en un grupo de niños pre-escolares con DPC severa, comparado con un grupo control de niños aparentemente sanos con similares características ecológicas.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 17 niños, de 3 á 4 años de edad, con DPC severa tipo Kwashiorkor, ingresados en los hospitales de la ciudad de Guatemala o cercanos a ella, en quienes se determinaron las concentraciones de Ig no más de 72 horas después del ingreso. A juzgar por la anamnesis, el examen físico y los exámenes auxiliares corrientes de sangre y orina, estos niños no presentaban patología renal, endocrina o infecciosa severa. El grupo testigo estuvo constituido por 17 niños de la misma edad, aparentemente sanos, que al examen clínico no presentaban DPC severa y cuyo porcentaje del patrón de peso para talla era superior a 94% (10), quienes fueron escogidos teniendo especial cuidado de que provinieran de un ecosistema similar al del primer grupo. Las características de ambos grupos y su evaluación nutricional se presentan en los Cuadros Nos. 1 y 2.

CUADRO N° 1

COMPOSICION DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

		DPC n=17	CONTROL n=17
1.	EDAD EN MESES (media \pm error estándar)	42.1 \pm 1.1	42.7 \pm 1.0
2.	Masculino	9	17
	Femenino	8	0
3.	Indígena	3	2
	Mestizo	14	15
4.	LOCALIDAD DE RESIDENCIA	Costa ¹	7
		Rural	
		Altiplano ²	3
	Urbana (capital) ²	7	7
5.	ESTRATO SOCIOECONOMICO ³	Inferior	17
		Medio o superior	0
6.	CONDICIONES SANITARIAS ³	Muy deficientes	17
		Adecuadas	0

¹ A nivel del mar.

² Entre 1,500 y 2,000 metros sobre el nivel del mar.

³ El nivel socioeconómico fue evaluado en base a las características del ambiente físico, social, económico y cultural. En forma similar se evaluaron las condiciones sanitarias.

CUADRO N° 2

EVALUACION NUTRICIONAL DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS¹

	DPC n=17	CONTROL n=17
Peso/edad (% del patrón)	62.2 ± 3.6	87.2 ± 2.4
Peso/talla (% del patrón)	83.6 ± 2.7	102.8 ± 2.2
Talla/edad (% del patrón)	83.0 ± 1.4	90.7 ± 1.3
Proteínas séricas totales (g/100 ml)	4.15 ± 0.19	7.25 ± 0.16
Albumina sérica (g/100 ml)	1.59 ± 0.04	3.87 ± 0.17
Relación A/G	0.65 ± 0.07	1.20 ± 0.10

¹ Los valores corresponden al promedio aritmético ± el error estándar. Para los cálculos de peso y talla se utilizaron como patrón los índices antropométricos Iowa-INCAP. En todos los casos, la diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.01$). El índice creatinina/talla en los niños del grupo testigo fue 0.78 ± 0.03 (promedio ± error estándar).

Las proteínas séricas totales se determinaron por refractometría (11) y sus fracciones mediante electroforesis de microzona en acetato de celulosa (12). El índice creatinina talla se determinó utilizando recolecciones de orina de 3 horas en ayunas (13). Se llevó a cabo la determinación en el grupo testigo para definir con mayor precisión su estado nutricional. No se determinó en el grupo con DPC, ya que los datos clínicos, antropométricos y bioquímicos eran suficientes para diagnosticar un déficit nutricional muy severo.

Se determinó la concentración sérica de IgG, IgA e IgM por inmunodifusión radial (14), utilizando placas Hyland de agar-anticuerpo (Inmunoplates, Hyland Lab., Los Angeles, California). En cada placa se incluyó un estándar de referencia y para cada serie de determinaciones se construyó una curva de calibración con 6 á 10 determinaciones simultáneas de tres estándares de concentración diferente. La recta que une los tres puntos es la expresión gráfica de la regresión empírica entre el diámetro del anillo de precipitación y el logaritmo de la concentración de la Ig respectiva. La muestra se

aplicó con una pipeta automática de vacío, calibrada para medir 7.3 ± 0.5 microlitros por vez (promedio ± 1 desviación estándar de la pipeta). El diámetro del anillo fue medido con visor de pequeño aumento (Comparator-Finescale, Los Angeles, California). Bajo estas condiciones, el coeficiente de variación del método, para concentraciones similares a las halladas, fue de 16.8% para IgG; 9.6% para IgM; y 4.9% para IgA. Estas cifras son el promedio de 60 ó más determinaciones realizadas en 6 ocasiones diferentes y son, en general, semejantes a las comunicadas por otros autores (14-17).

RESULTADOS Y COMENTARIO

Los resultados de las determinaciones de Ig en ambos grupos, y el análisis estadístico de las diferencias, se presentan en el Cuadro N° 3. Debido a la diferente composición por sexo en ambos grupos, la influencia de esta variable en los resultados del grupo con DPC se analiza en el Cuadro N° 4. Como puede observarse en el Cuadro N° 3, los niños con DPC severa presentaron concentraciones séricas de IgA significativamente más altas que los del grupo testigo ($p < 0.01$).

Los valores de IgM fueron también más altos en el grupo con DPC, pero las diferencias no son estadísticamente significativas ($p > 0.05$), y probablemente se deben a la diferente composición por sexo de los grupos, como se observa al comparar el grupo control (Cuadro N° 3) con el subgrupo masculino con DPC (Cuadro N° 4). Es de interés la diferencia por sexo observada en IgM en los niños con DPC ($p < 0.05$), ya que los informes en la literatura indican que tales diferencias empiezan a aparecer a partir de los 8 ó 9 años de edad (18).

Las cifras de IgG, IgA e IgM son notablemente altas en ambos grupos, en comparación con las de los niños de igual edad provenientes de áreas con adecuado saneamiento ambiental (16, 18, 19). Por otro lado, el índice de correlación entre los niveles de cada clase de Ig y la edad, expresada en meses, fue muy bajo ($r < 0.01$). Esta cifra es similar a la descrita por otros autores para IgM, pero difiere notablemente en cuanto a IgA e IgG, cuyos niveles continúan aumentando hasta los 8 á 10 años de edad (16, 18). Estos hechos probablemente reflejan el alto riesgo de infección que caracteriza al sistema ecológico de donde provienen los niños de este estudio

CUADRO N° 3

CONCENTRACION SERICA DE INMUNOGLOBULINAS Y
FRACCIONES ELECTROFORETICAS DE LAS GLOBULINAS
EN NIÑOS CON DESNUTRICION SEVERA ¹

	DPC	CONTROL	p ²
IgG	21.60 ± 0.80	22.8 ± 1.40	
IgA	2.63 ± 0.31	1.48 ± 0.15	<0.01
IgM	2.07 ± 0.28	1.57 ± 0.31	
Alfa ₁ globulina	2.30 ± 0.50	2.50 ± 0.30	
Alfa ₂ globulina	7.10 ± 0.30	9.30 ± 0.80	<0.01
Beta globulina	5.10 ± 0.03	7.40 ± 0.14	<0.01
Gama globulina	11.20 ± 0.90	14.30 ± 0.80	
Globulinas totales	25.70 ± 1.40	33.90 ± 1.60	<0.01

¹ Las cifras corresponden al promedio + error estándar, expresado en mg/ml de suero.

² Cuando no se indica, P>0.05.

CUADRO N° 4

DISTRIBUCION POR SEXO DE LOS NIVELES DE
INMUNOGLOBULINAS Y DE LAS FRACCIONES ELECTROFORETICAS
DE LAS PROTEINAS SERICAS EN LOS NIÑOS CON
DESNUTRICION SEVERA ¹

mg/ml	SEXO	
	Masculino n=9	Femenino n=8
IgG	18.94 ± 2.50	24.68 ± 4.80
IgA	2.60 ± 0.61	2.66 ± 0.61
IgM	1.49 ± 0.27	2.73 ± 0.40 ²
Proteínas Totales	38.30 ± 1.10	45.20 ± 3.40
Albúmina	14.00 ± 1.00	18.00 ± 2.50
Alfa ₁ globulina	2.20 ± 0.23	2.40 ± 0.26
Alfa ₂ globulina	6.90 ± 0.30	7.40 ± 0.40
Beta globulina	5.00 ± 0.40	5.20 ± 0.40
Gama globulina	10.30 ± 0.90	12.30 ± 1.60

¹ Las cifras corresponden al promedio + error estándar, expresados en mg/ml de suero.

² La diferencia en IgM fue significativa (P<0.05). En los otros casos no lo fue (P>0.05).

y sugieren que, tal como en otras variables biológicas, el desarrollo de los niveles de Ig sería notablemente diferente en los niños de regiones técnicamente subdesarrolladas, en comparación con los de áreas mejor desarrolladas.

El índice de correlación de los niveles de Ig entre sí, con las fracciones electroforéticas de las proteínas séricas, con las medidas antropométricas o con el índice creatinina/talla, en los niños del grupo testigo, mostró valores muy bajos ($r < 0.01$).

A juzgar por el por ciento del patrón de peso para edad, los niños del grupo testigo podrían ser considerados como desnutridos de primer grado (10). El ligero déficit observado se explica, sin embargo, por la menor talla de estos niños, tal como se desprende del por ciento del patrón de talla para edad. El ICT en el grupo testigo fue de 0.78 ± 0.03 (promedio \pm error estándar), lo que indicaría una ligera disminución de la masa muscular (13). Por otro lado, el por ciento del patrón de peso para talla y la albúmina sérica se encuentran dentro de los límites normales (8-10).

Del análisis de los Cuadros Nos. 1 y 2 se deduce entonces que la diferencia más notable entre ambos grupos fue el severo déficit nutricional del grupo con DPC, existiendo gran similitud desde otros puntos de vista, con excepción del sexo, el que no influyó significativamente en los resultados, como se observa en los Cuadros Nos. 2 y 4.

Al discutir estos datos es útil precisar las limitaciones del método empleado. La inmunodifusión radial aquí utilizada es una técnica útil, siempre que las Ig del suero "problema" sean cualitativamente similares a las de los estándares usados como referencia para construir la curva de calibración. Así, si existieran diferencias en el grado de polimerización (que afectarían la velocidad de difusión), o en la distribución espacial de los determinantes de clase de las cadenas H (que influyen en la cinética de la reacción antígeno-anticuerpo), el método estaría obteniendo cifras diferentes a las reales (14). Por lo tanto, la comparación entre las concentraciones de Ig en ambos grupos es válida, en el supuesto que sean cualitativamente similares, lo que no ha sido comprobado hasta la fecha. Más aún, las diferencias en IgA obtenidas por esta técnica podrían ser explicadas simplemente por un mayor grado de despolimerización en el grupo con DPC.

Es probable que en los dos grupos estudiados, los niveles séricos de IgG e IgM hayan alcanzado el límite permisible por los mecanismos de regulación (20). Dicho límite no habría sido alcanzado aún por IgA, por lo que sus niveles en el suero serían aún capaces de reflejar diferencias en la densidad del estímulo antigénico. Esta hipótesis supone que podrían observarse diferencias significativas en los niveles séricos de las otras clases de Ig si se estudiaran grupos de menor edad, en especial menores de un año.

Nuestros resultados son similares a los de Kumate, aunque los niveles de Ig en los grupos de este estudio son notoriamente mayores que los reportados por él (6). Esto podría deberse a diferencias en la severidad del déficit nutricional, en la reproducibilidad del método y, especialmente, en la composición y procedencia de los grupos de estudio.

Es interesante observar que todos los métodos usados hasta la fecha para determinar la concentración sérica de proteína con estructura de anticuerpo, sea por los diferentes tipos de precipitación salina (8), de fraccionamiento electroforético (9) por inmunodifusión radial, como en este caso, han mostrado que los niveles séricos son normales o incluso mayores en los niños con DPC severa. Estos datos son difíciles de explicar a la luz de experimentos cuyos resultados sugieren que los títulos de anticuerpos producidos en respuesta a antígenos bacterianos o virales son menores en los niños desnutridos que en los niños normales (4-6).

Algunas posibilidades podrían explicar esta aparente contradicción. Así, si los anticuerpos producidos por el niño desnutrido fueran de diferente afinidad o tipo, iguales concentraciones de inmunoglobulinas podrían presentar diferente actividad de anticuerpos. Evidencia parcial en este sentido ha sido presentada por Kumate (7). Por otro lado, las células inmunocompetentes de los niños con DPC podrían estar produciendo proteínas con estructura de anticuerpo, pero sin actividad de complementaridad molecular específica para el inóculo antigénico, lo que podríamos llamar anticuerpos "inespecíficos" o anticuerpos de especificidad desconocida.

La posibilidad más probable, sin embargo, es que estas diferencias son el resultado de una mayor frecuencia e intensidad de infección, a juzgar por la creciente evidencia epide-

miológica y microbiológica en humanos (2, 3, 21), particularmente a nivel digestivo y respiratorio, donde la producción de IgA es predominante (22). La estimulación antigénica constante, múltiple e intensa que traería aparejada esta situación podría disminuir la producción de anticuerpos frente a cada antígeno particular, tal vez por mecanismos de competencia antigénica (23). Teóricamente, es factible que cada uno de los factores mencionados juegue un papel en el resultado final, pero en particular la última posibilidad podría explicar la coexistencia de todos los fenómenos observados: mayor frecuencia y severidad de infección, incremento de los niveles de Ig y los datos sugestivos de bajos títulos de anticuerpos.

En este razonamiento se sugieren dos posibilidades: que las infecciones respiratorias y digestivas frecuentes son un factor importante en la precipitación de la DPC severa, y/o que los niños gravemente desnutridos presentan mayor susceptibilidad a la infección. Es probable que ambos fenómenos se desarrollen en niños cuyo ecosistema está caracterizado por elevada prevalencia de infección (21). En todo caso, nuestros resultados indican que la capacidad de mantener niveles séricos normales o altos de inmunoglobulinas está conservada en niños con DPC severa, y es probable que la mayor susceptibilidad a la infección, sugerida por los resultados de numerosos experimentos en humanos y en animales (3), esté relacionada fundamentalmente con alteraciones en los mecanismos celulares de defensa.

Debido a la importancia del factor ecológico, enfoques de tipo multidisciplinario podrían ser muy útiles en el estudio de las enfermedades nutricionales, particularmente en el estudio de la interacción existente entre nutrición e infección.

SUMMARY

Serum immunoglobulins in preschool children with protein-caloric malnutrition

The serum levels of G, A and M immunoglobulins were estimated in seventeen children with Kwashiorkor, age three to four years, and compared with those of an equal number of apparently healthy children sampled from the same ecologic system. The IgA concentrations were higher in the Kwashiorkor group. There were no statistically significant differences in IgM or IgG. The correlation coefficient among Ig classes was very low ($r < 0.01$), as well as with serum protein fractions determined by electrophoresis, and with anthropometric measurements.

The probable explanation of these facts could be an increased frequency of respiratory and digestive infections in children suffering from malnutrition. It is concluded that these children, in spite of the severity of the nutritional deficiency, are still capable of maintaining normal or high levels of serum Ig. The data presented also suggest peculiarities in the evolution of Ig serum concentrations in children coming from regions where infection is widely prevalent.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Béhar, M., N. S. Scrimshaw, M. A. Guzmán & J. E. Gordon.—Nutrition and infection field study in Guatemalan villages, 1959-1964. VIII. An epidemiological appraisal of its wisdom and errors. *Arch. Environ. Health*, 17: 814-827, 1968.
- (2) Scrimshaw, N. S., M. A. Guzmán, M. Flores & J. E. Gordon.—Nutrition and infection field study in Guatemalan villages, 1959-1964. V. Disease incidence among preschool children under natural village conditions, with improved diet and with medical and public health services. *Arch. Environ. Health*, 16: 223-234, 1968
- (3) Scrimshaw, N. S., C. E. Taylor & J. E. Gordon.—Interactions of Nutrition and Infection. Geneva, World Health Organization, 1968, 329 p. Who Monograph Series N° 57.
- (4) Brown, R. E. & M. Katz.—Failure of antibody production to yellow fever vaccine in children with kwashiorkor. *Trop. Geogr. Med.*, 18: 125-128, 1966.
- (5) Budiansky, E. & N. N. da Silva.—Formação de anticorpos na distrofia pluricarenal hidropigenica. *O Hospital*, 52: 251-264, 1957.
- (6) Kumate, J.—Observaciones inmunológicas en niños con desnutrición avanzada. Vol. I. XII Congreso Internacional de Pediatría. México, 1968, p. 412-417.
- (7) Kumate, J., L. Benavides, J. Hikimura & L. Herrera Romo.—Respuesta inmunológica en fiebre tifoidea. *Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.)*, 19: 17-27, 1962.
- (8) Ramos Galván, R. & B. A. Alba-García.—Proteínas séricas y sus fracciones en el desnutrido de tercer grado. Estudio de 1.700 casos. *Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.)*, 21: 263-281, 1964.
- (9) Viteri, F., M. Béhar, G. Arroyave & N. S. Scrimshaw.—Clinical aspects of protein malnutrition. En: *Mammal Protein Metabolism*. Ed. by H. N. Munro and J. B. Allison. Vol. II. New York, Academic Press, 1964, p. 523-561.
- (10) Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá. Curvas de crecimiento de niños preescolares (para uso en Centro América y Panamá), septiembre 1956. Publicación INCAP V-9.
- (11) Instructions for use and care of the TS meter and the TC refractometer. AO Instrument Company, Buffalo, New York, 14215, U.S.A.
- (12) Microzone Electrophoresis Cell. Preliminary instructions Manual. Beckman RM-IM-2, August, 1963.
- (13) Viteri, F. & J. Alvarado.—The creatinine height index, its use in the estimation of the degree of protein depletion and repletion in protein-calorie malnourished children. *Pediatrics*. En prensa.

- (14) Fahey, J. L. & E. M. McKelvey.—Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. *J. Immunol.*, 94: diffusion plate method. *J. Pediat.*, 74: 378-382, 1969.
- (15) McCracken, G. H., T. C. Chen, J. B. Hady & N. Tzan.—Serum immunoglobulin levels in newborn infants. I. Evaluation of a radial diffusion plate method. *J. Pediat.*, 74: 378-382, 1969.
- (16) Stiehm, E. R. & H. H. Fudenberg.—Serum levels of immunoglobulins in health and disease: A survey. *Pediatrics*, 37: 715-727, 1966.
- (17) Allansmith, M., B. McClellan & M. Butterworth.—The influence of *munol.*, 102: 1504-1510, 1969.
- (18) Allansmith, M., B. McClellan, M. Butterworth & J. R. Maloney.—The development of immunoglobulin levels in man. *J. Pediat.*, 72: 276-290, 1968.
- (19) Lechtig, A., G. Arroyave, F. Viteri & L. J. Mata.—Influencia de la ingesta de proteínas sobre la concentración de inmunoglobulinas séricas en niños preescolares. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 20: 321-332, 1970.
- (20) Dubisky, S.—Regulation of the synthesis of allotypically defined immunoglobulin. En: *Regulation of the antibody response*. Ed by B. Cinader, Springfield, Ill. Ch. C. Thomas publisher, 1968, p. 182-203.
- (21) Mata, L. J.—Infección intestinal en niños de áreas rurales centro-americanas y sus posibles implicaciones nutricionales. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 19: 153-172, 1969.
- (22) Bellanti, J. A.—Role of local gamma A immunoglobulins in immunity. *Am. J. Dis. Child.*, 115: 239-246 1969.
- (23) Brody, N. & G. W. Siskind.—Studies on antigenic competition. *J. Exp. Med.*, 130: 821-832, 1969.