

Niveles de IgG, IgA, IgM y C3 en niños indígenas de Guatemala durante los primeros 6 meses de edad¹

AARÓN LECHTIG,* JUAN JOSÉ OVALLE** Y LEONARDO J. MATA***
Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), Guatemala, C. A.

LECHTIG, A., OVALLE, J. J., & MATA, L. J. Niveles de IgG, IgA, IgM y C3 en niños indígenas de Guatemala durante los primeros 6 meses de edad. *Rev. lat-amer Microbiol.* 14: 65-71. 1972.

RESUMEN: Se presentan los resultados de un estudio realizado en 67 niños de 0 a 6 meses de edad con el objeto de determinar la evolución de los niveles séricos de las inmunoglobulinas (Ig) M, A y G así como del tercer componente (C3) del sistema del complemento hemolítico. Los niños pertenecen a una población indígena del altiplano de Guatemala con deficientes condiciones de higiene ambiental y al momento del examen estaban clínicamente sanos. Se estudiaron además las madres de los 24 recién nacidos de la muestra y los valores hallados fueron tomados como representativos de los de los adultos. La determinación de las Ig y de C3 fue realizada por inmunodifusión radial, siguiendo una técnica previamente estandarizada y utilizando inmunoplasmas comerciales.

Los niños estudiados en el presente trabajo alcan-

zaron niveles similares a los de sus madres a las edades de 2, 4 y 6 meses para C3, IgM e IgG, respectivamente. A los 6 meses de edad, el valor promedio de IgA fue de 20% del de las madres. Los promedios aritméticos de las concentraciones de dichas proteínas en las madres fueron de: 2.2, 3.5, 14.7 y 2.0 mg/ml para IgM, IgA, IgG, y C3, respectivamente. La evolución de los niveles séricos de estas proteínas en los niños guatemaltecos fue similar a la comunicada para otras poblaciones preindustrializadas y sugiere que en estos niños y durante los primeros meses de edad, la velocidad de síntesis de los factores relacionados con la respuesta inmune es mucho mayor que la que ocurre en niños de la misma edad, pertenecientes a poblaciones con elevado desarrollo tecnológico. Este fenómeno, que ha sido observado en diferentes sociedades tecnológicamente subdesarrolladas, sugiere que el desarrollo de los niveles séricos de Ig y C3 está condicionado fundamentalmente a la intensidad de la estimulación antigénica, la cual a su vez deriva del ambiente biológico que caracteriza a la población.

INTRODUCCION

La mayor parte de los estudios en relación al desarrollo de los niveles séricos de inmunoglobulinas (Ig) y del tercer componente (C3) del sistema del complemento hemolítico se han realizado en poblaciones industrializadas y existe escasa información sobre este aspecto en sociedades tecnológicamente subdesarrolladas. Es razonable suponer que en estas últimas poblaciones, la evolución de los niveles séricos de las proteínas mencionadas presenta características peculiares si se tiene en consideración que el estímulo antigénico es el fac-

¹ Esta investigación fue financiada parcialmente por el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano (Contrato No. PH43-65-640), Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, por el Comando de Investigación y Desarrollo de la Armada de los Estados Unidos de América (Subvención DADA 17-71-G-9338) y por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedad Infecciosa (Subvención AI-05405-10).

* Oficial Médico Científico, División de Desarrollo Humano, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, INCAP, Guatemala, C. A.

** Director, Hospital de San Juan Sacatepéquez, Guatemala, C. A.

*** Jefe, División de Microbiología, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, INCAP, Guatemala, C. A.

Publicación INCAP E-588.

tor más importante en la regulación del desarrollo inmunológico,^{6,11,20} y que en estos grupos humanos, la prevalencia de infección es muy elevada.¹⁸ De existir diferencias relacionadas con el ecosistema de la población, éstas deberían mostrarse con mayor claridad a lo largo de los primeros meses de vida ya que es durante esta etapa cuando el niño tiene su primer contacto con muchos de los agentes infecciosos del medio ambiente.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la evolución de los niveles de IgG, IgA, IgM y C3 durante los primeros 6 meses de edad, en niños provenientes de una población indígena del altiplano de Guatemala. Esta información contribuirá a proporcionar bases racionales para la mejor comprensión y el control de la enfermedad infecciosa. Además, permitirá definir algunos modelos "normales" de desarrollo inmunológico que puedan usarse como punto de referencia para el análisis de casos específicos.

MATERIAL Y METODOS

Población Estudiada

Estuvo constituida por 67 niños indígenas de 0 a 6 meses de edad, provenientes de la pobla-

ción de San Juan Sacatepéquez en el altiplano de Guatemala. Los niños se encontraban clínicamente sanos al momento del examen y fueron distribuidos en cuatro grupos etarios: recién nacidos, de 1 a 2 meses, de 3 a 4 meses y de 5 a 6 meses, constituidos por 24, 18, 15 y 10 niños, respectivamente. Se estudiaron además las madres de los 24 recién nacidos. En los niños, la muestra de sangre fue obtenida de la vena yugular externa, en tanto que en las madres fue extraída de las venas de la flexura del codo. En los recién nacidos dicha muestra fue obtenida del cordón umbilical al momento de nacer.

Determinación de Inmunoglobulinas y C3

Dicho análisis fue realizado mediante la técnica de inmunodifusión radial,⁷ utilizando placas Hyland de agar-antisuero* (Immunoplates, Hyland, Lab., Los Angeles, California). La variabilidad del método expresada como coeficiente de variación fue menor del 10% para

* IgA - 7017 H00ICI y 7012H009AI; IgG - 700IH0033AI y 7002H008DI; IgM - 7022H009BI y 7016H00ICI, y C3 - 7051H003AI y 7252E008DI.

IgA, IgM y C3 y menor del 15% para IgG.¹⁵

RESULTADOS

En las Figuras 1 y 2 se indican los valores individuales, el promedio aritmético (\pm desviación estándar), el promedio geométrico, la mediana y la amplitud de variación de las cifras correspondientes a la concentración de las proteínas estudiadas. Debido a que no se mostraron diferencias significativas según el sexo de los niños, se acumularon los valores de ambos sexos para cada grupo de edad. En la Figura 3 se representan gráficamente las líneas de regresión calculadas entre las concentraciones séricas de cada proteína y la edad cronológica.

IgM

Los niveles iniciales en el cordón umbilical fueron muy bajos (menores de 0.30 mg/ml) (Figura 1), luego ascendieron rápidamente durante los primeros cuatro meses de vida, siendo la pendiente de ascenso mucho mayor entre 0 y 2 meses de edad. A partir de los 4 meses de

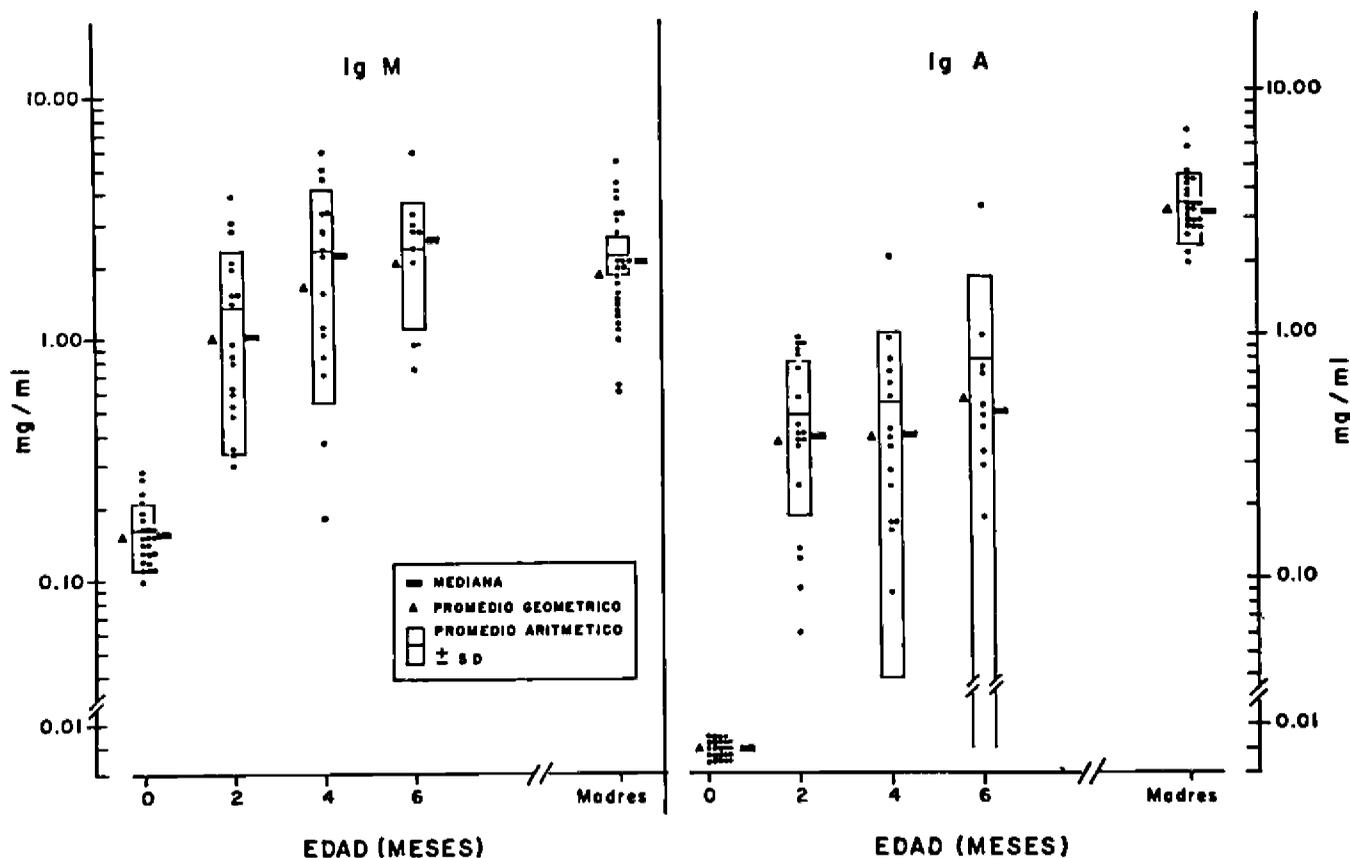


Fig. 1. Niveles séricos de IgM e IgA en niños indígenas de 0 a 6 meses de edad.

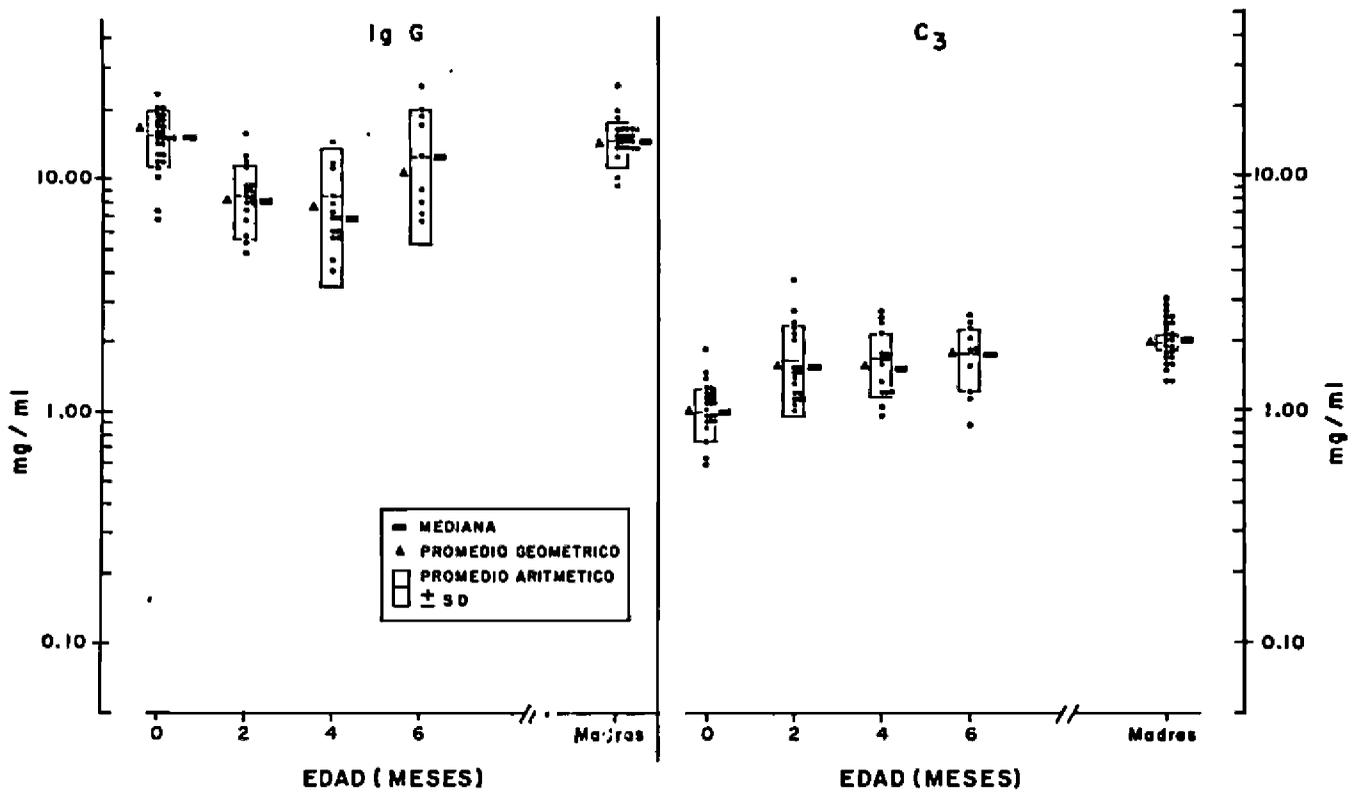


Fig. 2. Niveles séricos de IgG y C3 en niños indígenas de 0 a 6 meses de edad.

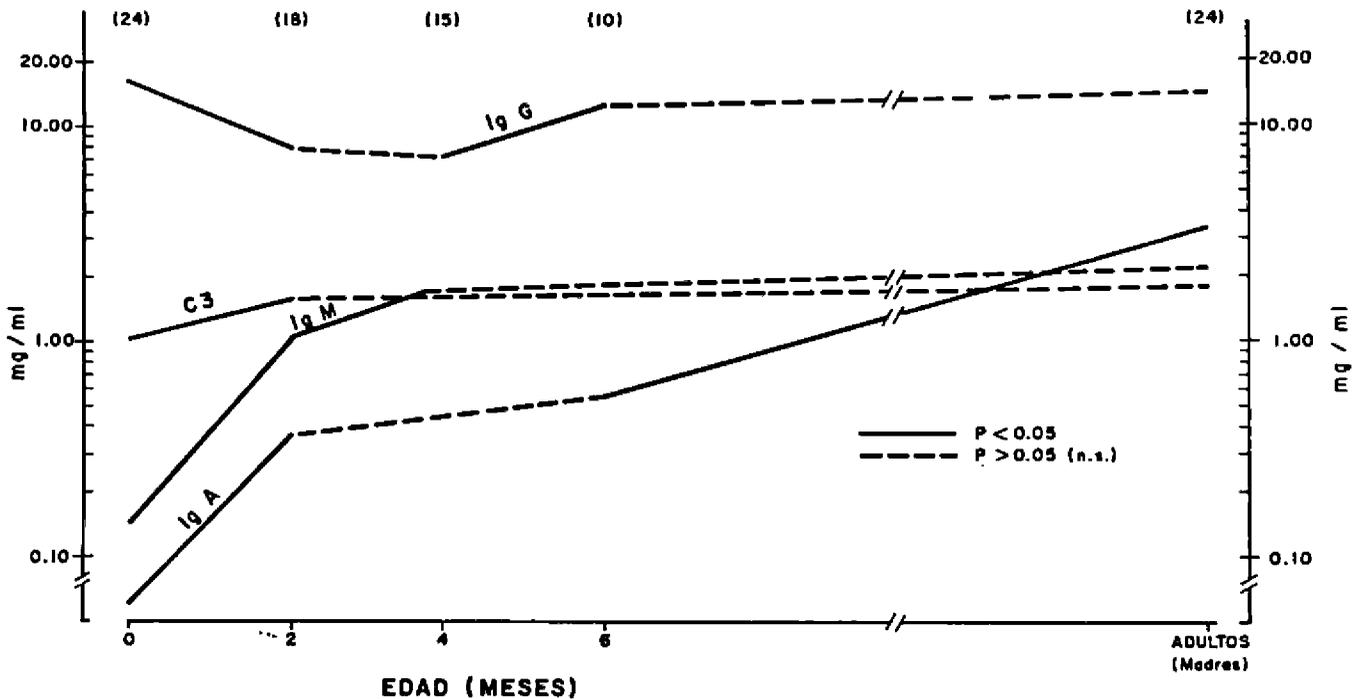


Fig. 3. Evolución de las concentraciones séricas de IgG, IgA, IgM y C3 durante los primeros 6 meses de vida.

Las cifras entre paréntesis representan el número de casos.

La línea de regresión expresa asociación significativa entre la edad y la concentración sérica de la proteína en estudio.

La línea de regresión no expresa asociación significativa entre los factores mencionados.

vida, la línea de regresión ya no fue significativamente diferente de la horizontal (Figura 3).

IgA

Los niveles observados al momento de nacer fueron en su totalidad menores de 0.10 mg/ml. Durante los primeros dos meses de vida, la concentración promedio incrementó bruscamente y luego, entre 2 y 6 meses de edad, el valor de la pendiente fue menor. Los niveles alcanzados a los 6 meses fueron sólo 20% de los encontrados en adultos, por lo que la línea de regresión desde los 6 meses hasta la edad adulta expresa una asociación significativa entre la concentración de IgA y la edad (Figura 3).

IgG

La concentración promedio en el cordón umbilical fue similar a la de las madres (Figura 2). Durante los dos primeros meses de vida, las cifras disminuyeron rápidamente y luego, entre los 2 y 4 meses, la pendiente se estabilizó. En este período la línea de regresión no fue estadísticamente significativa. Los niveles más bajos se observaron entre los 2 y 4 meses de

edad y a partir de este momento, la concentración empezó a aumentar hasta que a los 6 meses las diferencias con los valores de las madres no fueron significativas (Figura 3).

C3

Los valores iniciales fueron aproximadamente la mitad de los de las madres (Figura 2) y aumentaron rápidamente durante los dos primeros meses de vida, momento en el cual el promedio fue 80% del de las madres. A partir de esta edad la línea de regresión entre niveles de C3 y la edad no fue significativa (Figura 3).

COMENTARIO

Los datos obtenidos pueden discutirse tanto en términos de la evolución en función de la edad como de los valores absolutos. Para el efecto, y a fin de facilitar esta discusión, se presenta en el Cuadro 1 un análisis de las principales publicaciones sobre desarrollo inmunológico. Los estudios provenientes de países tecnológicamente desarrollados se han realizado principalmente en poblaciones norteamericanas

CUADRO 1

Evolución de los niveles de IgM, IgA, IgG y C3 en diferentes poblaciones

	Edad a la que se alcanzaron los valores de adultos ¹				Concentración en adultos ² (mg/ml)			
	IgM	IgA	IgG	C3	IgM	IgA	IgG	C3
LoGripo, 1967 E. U. A. (16)	1-3	5	5	—	0.7	0.8	10.0	—
Johansson, 1967 Suecia (9)	1-5	5	5	—	0.9	1.6	13.2	—
Allansmith, 1968 E. U. A. (3)	1-2	11-12	7-8	—	0.9	1.7	10.4	—
Fireman, 1969 E. U. A. (8)	—	—	—	3-6 meses	—	—	—	1.4
Rowe. <i>et. al.</i> , 1968 ³ Gambia (21)	6 meses	2-10	3-5	—	3.1	4.3	24.0	—
McFarlane, 1970 Nigeria (19)	4 meses	5-12	1-5	—	1.8	2.3	26.4	—
Presente estudio Guatemala, 1971	4 meses	>6 meses	6 meses	2 meses	2.2	3.5	14.7	2.0

¹ La menor edad (o rango de edad), expresada en años, a la cual las diferencias con los valores de adultos obtenidos por el mismo autor, no son significativas.

² Estima en todos los casos por el promedio aritmético.

³ Los datos que se presentan corresponden a estimaciones basadas en los porcentajes del estándar de referencia.

y suecas, en tanto que entre las sociedades preindustrializadas, los estudios realizados en Gambia²¹ y en Nigeria,¹⁹ presentan datos que pueden ser discutidos en la forma arriba mencionada.

Los niveles de IgM en el cordón umbilical fueron elevados si se comparan con los observados en recién nacidos latinoamericanos de alto nivel socioeconómico¹⁴ o en los de poblaciones norteamericanas.¹ Esta observación se basa tanto en la elevada proporción de cifras altas de IgM (17%) como en el hecho de que el promedio es aproximadamente 50% mayor que el comunicado en los trabajos citados. La significación de estos hallazgos en términos de estimulación antigénica durante la vida fetal, ha sido ya discutida,^{1,14} por lo que no será analizada en este trabajo. En el Cuadro 1 puede observarse, en relación a IgM, que los niños de países industrializados alcanzan niveles semejantes a los de los adultos en edades comprendidas entre 1 y 5 años. En el estudio realizado en niños gambienses, dichas cifras se alcanzaron a los 6 meses de edad en tanto que en los nigerianos y en el presente trabajo realizado en guatemaltecos, tales niveles fueron obtenidos a los 4 meses. Los promedios de concentración oscilaron entre 0.7 y 0.9 mg/ml para países industrializados, siendo de 3.1, 1.8 y 2.2 mg/ml para Gambia, Nigeria y Guatemala, respectivamente.

En una investigación previa en la cual se compararon 9 niños con 8 niñas de 3 a 4 años de edad, se encontró que la concentración de IgM fue consistentemente mayor en las mujeres que en los hombres,¹² y otros investigadores han comunicado un fenómeno similar en niños mayores de 7 años.^{3,5,4} El hecho de que tales diferencias no fueron encontradas a las edades estudiadas en el presente trabajo, sugiere que están relacionadas con el aumento de la secreción de las hormonas sexuales femeninas y no con un factor regulador localizado en los cromosomas sexuales.

En cuanto a los valores de IgA, los datos son más difíciles de comparar pues no en todos los estudios se han investigado niños con la edad a la cual se alcanzan los niveles de adultos. La información de poblaciones norteamericanas y suecas sugiere que dichos valores se alcanzan a partir de los 11 años o más. En Gambia se observaron valores similares a los de los adultos entre los 2 y 10 años de edad y en Nigeria entre los 5 y 12 años. A juzgar por los datos del estudio aquí presentado, y por los obtenidos en un trabajo anterior en 17 niños sanos de 3 a 4 años de edad en los cuales

el promedio aritmético fue de 1.48 mg/ml¹² tales cifras se alcanzarían a edades mayores de 4 años en niños del área rural de Guatemala. La concentración de IgA en adultos jóvenes de los países industrializados osciló entre 0.8 y 1.7 mg/ml en tanto que en las poblaciones preindustrializadas dicho promedio fluctuó entre 2.3 y 4.3 mg/ml. El promedio observado en el presente estudio fue de 3.5 mg/ml.

Observaciones similares se desprenden cuando se analizan los valores de IgG. En sociedades industrializadas se encuentran cifras semejantes a los de los adultos a partir de los 7 años de edad. En Gambia, dichas cifras se alcanzaron entre los 3 y 5 años de edad y en Nigeria entre 1 y 5 años. En el presente trabajo, a partir de los 6 meses ya no se encontró asociación significativa con la edad. La concentración promedio de IgG para adultos norteamericanos y suecos oscila entre 10.0 y 13.2 mg/ml. Los valores para gambienses y nigerianos fueron de 24.0 y 26.4 mg/ml, respectivamente, en tanto que el promedio observado en las madres guatemaltecas fue de 14.7 mg/ml (Cuadro 1).

STETOK y colaboradores,⁸ mostraron en un grupo de niños norteamericanos que éstos alcanzaban valores de C3 similares a los de los adultos entre los 3 y 6 meses de edad. En el presente estudio, a partir de los 2 meses, la asociación entre los valores de C3 y la edad, dejó de ser significativa. Asimismo, la concentración promedio en las madres indígenas guatemaltecas fue 40% mayor que la comunicada para el grupo de madres norteamericanas estudiadas por Fireman.

Para los valores de IgA, IgM y C3, la pendiente del incremento durante los dos primeros meses de edad fue mayor que la de cualquier otro período posterior, lo cual indica que esta etapa de la vida es la de mayor estimulación antigénica. Dicha observación se confirma por los estudios microbiológicos realizados en poblaciones indígenas similares.¹⁷ En los niños del presente estudio, la disminución fisiológica de la concentración de IgG fue relativamente menor que la comunicada por otros grupos de investigadores en los Estados Unidos de América¹⁶ y similar a la de los niños de Gambia, observándose además, una rápida recuperación de niveles semejantes a los de los adultos entre los 4 y 6 meses de edad.

De los análisis precedentes, se infiere que, en relación a IgM, IgG y C3, los niños aquí estudiados alcanzaron valores similares a los de los adultos a menor edad que los de poblaciones industrializadas y es probable que un fe-

nómeno parecido ocurra en lo referente a IgA. Estos resultados no dependen de diferencias en las técnicas de análisis o en la calidad de los reactivos ya que la comparación se hizo dentro de cada grupo, utilizando como estándares, los promedios de los adultos estimados por el mismo grupo de investigadores, analizados en la misma época y bajo las mismas condiciones de laboratorio. No puede llegarse a una conclusión similar en relación a los promedios de los valores absolutos ya que éstos fueron probablemente influenciados por diferencias en la calidad de los antisueros y estándares de referencia utilizados por cada grupo de investigadores. Bastan cambios en la distribución espacial de los determinantes antigénicos o en el grado de polimerización de la molécula cuya concentración se mide para que, con las técnicas de inmunodifusión utilizadas en los trabajos citados, se obtengan valores muy diferentes.⁷ A este respecto es de interés anotar que las elevadas cifras de IgM obtenidas en la muestra estudiada en Africa por ROWE, *et al.*,²¹ no pudieron ser confirmadas por estudios de ultracentrifugación.

A pesar de estas observaciones, llama la atención la regularidad con que se comunican cifras elevadas para estas proteínas séricas en las poblaciones con deficientes condiciones de saneamiento ambiental. Así, utilizando las mismas técnicas y reactivos, los valores de IgG,

IgA e IgM fueron casi el doble en poblaciones gambienses, de los observados en los británicos.²¹ Hallazgos similares han sido comunicados en estudios realizados simultáneamente comparando nigerianos y británicos,²² etíopes y suecos,¹⁰ hermanos mellizos que viven bajo diferentes condiciones ambientales,² y poblaciones latinoamericanas pertenecientes a diferentes niveles socioeconómicos.^{11,13,14} Los elevados valores de inmunoglobulinas y de C3 encontrados en el presente estudio reflejarían, por lo tanto, las deficientes condiciones de higiene ambiental en las poblaciones estudiadas.

La evolución de los niveles de IgG, IgA e IgM en los niños guatemaltecos fue en general muy similar a la observada por otros autores en niños gambienses y nigerianos. Aunque las poblaciones estudiadas en estas regiones presentan características étnicas y socioculturales diferentes a los de Guatemala, comparten con ésta el común denominador de todos los países tecnológicamente subdesarrollados: deficientes condiciones de higiene ambiental y alto riesgo de infección. Puede concluirse, en consecuencia, que el principal factor determinante de la peculiar evolución de los niveles séricos de estas 4 proteínas, observada en los niños de nuestro estudio, es la densidad de estimulación antigénica derivada de la alta prevalencia de infección que caracteriza a la población indígena del altiplano de Guatemala.

LECHTIG, A., OVALLE, J. J. & MATA, L. J. Levels of IgG, IgM and C3 in Guatemalan Indian children during their first 6 months of life. *Rev. lat-amer. Microbiol.*, 14: 65-71, 1972.

ABSTRACT: Results of a study carried out in 67 healthy infants 0 to 6 months of age are presented. The evolution of serum immunoglobulin levels (Ig) M, A and G, as well as of the third component (C3) of the hemolytic complement system was investigated. Infants belonged to an Indian village from the Guatemalan highlands with poor sanitary conditions. Mothers of the 24 newborns of the sample were also studied, and findings were considered representative of the adult population. Ig and C3 serum levels were determined by radial immunodiffusion utilizing commercial immunoplates.

Infants reached adult levels at the 2, 4 and 6 months of age for C3, IgM and IgG, respectively. At 6 months the IgA mean value was 20% of that of the mothers. Mean values in mothers were: 2.2, 3.5, 14.7 and 2.0 mg/ml for IgM, IgA, IgG and C3, respectively.

In the Guatemalan infants studied, serum levels of these proteins evolved similarly than in other pre-industrial populations. The present results show that the rate of synthesis of humoral immune factors during the first 6 months of life in preindustrial societies is greater than in infants of the same age of more developed populations. This phenomenon, observed in other technologically underdeveloped nations, suggests that serum Ig and C3 levels are fundamentally conditioned to the intensity of antigenic stimulation which, in turn, are related to the biologic environment.

REFERENCIAS

1. ALFORD, C. A.; FORT, J. W.; BLANKENSHIP, W. J.; CASSADY, G. & BENTON, J. W. Subclinical central nervous system disease of neonates: A prospective study of infants born with increased levels of IgM. *J. Pediat.*, 75: 1287-1291, 1969.
2. ALLANSMITH, M.; McCLELLAN, B. & BUTTERWORTH, M. The influence of heredity and environment on human immunoglobulin levels. *J. Immunol.*, 102: 1504-1510, 1969.
3. ALLANSMITH, M., McCLELLAN, B. H., BUTTERWORTH, M. & MALONEY, J. R. The development of immunoglobulins in man. *J. Pediat.*, 72: 276-290, 1968.
4. BERG, T. & JOHANSSON, S. G. O. Immunoglobulin

- levels during childhood, with special regard to IgE. *Acta Paed. Scandinav.*, 58: 513-524, 1969.
5. BUTTERWORTH, M., McCLELLAN, B. & ALLANSMITH, M. Influence of sex on immunoglobulin levels. *Nature*, 214: 1224-1225, 1967.
 6. DUBISKY, S.: Regulation of the synthesis of allo- typically defined immunoglobulin. In: Cinader, B. (ed.): *Regulation of the Antibody Response*. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1968. Chapter IX p. 182-203.
 7. FAHEY, J. L. & MCKELVEY, E. M. Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. *J. Immunol.*, 94: 84-90, 1965.
 8. FIREMAN, P., ZUCHOWSKI, D. A. & TAYLOR, P. M. Development of human complement system. *J. Immunol.*, 103: 25-31, 1969.
 9. JOHANSSON, S. G. O. & BERG, T. Immunoglobulin levels in healthy children. *Acta Paed. Scandinav.*, 56: 572-579, 1967.
 10. JOHANSSON, S. G. O., MELLBIN, T. & VAHLQUIST, B. Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). *Lancet*, 1: 1118-1121, 1968.
 11. LECHTIG, A., ARROYAVE, G., VITERI, F. & MATA, L. J. Influencia de la ingesta de proteínas sobre la concentración de inmunoglobulinas séricas en niños preescolares. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 20: 333-343, 1970.
 12. LECHTIG, A., ARROYAVE, G., VITERI, F. & MATA, L. J. Inmunoglobulinas séricas en la desnutrición proteínico-calórica de niños preescolares. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 20: 321-332, 1970.
 13. LECHTIG, A. & MATA, L. J. Levels of C3 in newborns and mothers from different ecosystems. *Rev. lat-amer. Microbiol.*, 14: 73-76, 1972.
 14. LECHTIG, A. & MATA, L. J. Levels of IgG, IgA and IgM in cord blood of Latin American newborns from different ecosystems. *Rev. lat-amer. Microbiol.*, 13: 173-179, 1971.
 15. LECHTIG, A., MATA, L. J. & ARROYAVE, G. Evaluación de la técnica de inmunodifusión radial para la determinación de inmunoglobulinas y una fracción del complemento hemolítico en el suero. *Rev. lat-amer. Microbiol.*, 12: 131-136, 1970.
 16. LOGRIPPO, G. A., MANSON, G. & SHARPLESS, N. Immunoglobulin levels in serum of normal infants and preschool children as determined by immunochemical analysis. *Henry Ford Hosp. Med. J.*, 15: 247-258, 1967.
 17. MATA, L. J., URRUTIA, J. J. & GARCIA, B. Effect of infection and diet on child growth: Experience in a Guatemalan village. In: Wolstenholme, G.E.W. and O'Connor M. (eds.): *Nutrition and Infection*: London, J. and A. Churchill Ltd., 1967, p. 112-144. (Ciba Foundation, Study Group No. 31).
 18. MATA, L. J., URRUTIA, J. J. & LECHTIG, A. Infection and nutrition of children of a low socio-economic rural community. *Am. J. Clin. Nutr.*, 24: 249-259, 1971.
 19. McFARLANE, H., WILLIAMS, A. I. O., ADESHINA, H. A. & AKENE, J. Development of immunoglobulins and malarial antibodies in Nigerians. *Trop Geogr. Med.*, 22: 198-200, 1970.
 20. ROTHSBERG, R. M. Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first weeks of life of premature infants. *J. Pediat.*, 75: 391-399, 1969.
 21. ROWE, D. S., MCGREGOR, I. A., SMITH, S. J., HALL, P. & WILLIAMS, K. Plasma immunoglobulin concentrations in a West African (Gambian) community and in a group of healthy British adults. *Clin. Exp. Immunol.*, 3: 63-79, 1968.
 22. TURNER, M. W. & VOLLER, A. Studies on immunoglobulins of Nigerians, Part I. The immunoglobulin levels of a Nigerian Population. *J. Trop. Med. Hyg.*, 69: 99-103, 1966.