

RESPUESTA INMUNE DEL DESNUTRIDO CON ESPECIAL REFERENCIA AL SARAMPION¹

Leonardo J. Mata² y W. Page Faulk³

Debería hacerse todo esfuerzo posible para llevar a cabo programas efectivos de vacunación antisarampionosa en países en desarrollo, por ser esta enfermedad potencialmente prevenible y por ser los niños, sobre todo los desnutridos, susceptibles de morir por sarampión aun cuando sean capaces de generar una respuesta de anticuerpo normal tanto a la vacuna atenuada como a la infección natural.

Introducción

En los últimos dos decenios, el avance de la inmunología ha generado un caudal de técnicas de experimentación y de información sobre la naturaleza de los fenómenos de inmunidad. Gran parte del conocimiento de la inmunidad en la desnutrición proteico-calórica (DPC) ha resultado de experimentos en animales y seres humanos bien nutridos, pero se sabe relativamente poco acerca de cómo operan los mecanismos inmunitarios en individuos desnutridos. Esta situación no deja de ser desafortunada si se toma en cuenta que más de la mitad de la población mundial sufre de diversos grados de desnutrición o de retraso en el crecimiento (1, 2). Por otro lado, la población desnutrida generalmente se encuentra expuesta a un mayor riesgo de infección que la bien nutrida, ya que los factores socioculturales y económicos que determinan la desnutrición también favorecen la infección (3).

Puesto que la desnutrición ejerce un efecto marcado sobre el organismo en general, podría esperarse que el desarrollo y función del sistema inmune también se encuentren alterados en el huésped desnutrido. A con-

tinuación se revisará de manera breve, lo que se conoce sobre el problema.

Origen y naturaleza del sistema inmune

En la actualidad se acepta que el sistema inmune está formado de por lo menos dos poblaciones de linfocitos, más una serie de factores no específicos y específicos como los fagocitos y el complemento sérico, capaces de "amplificar" la respuesta inmune (4).

Las dos poblaciones de linfocitos se diferencian a partir de precursores (células vástago), que se encuentran en la médula ósea en una etapa temprana del desarrollo embrionario (5). Una de las poblaciones celulares, representada por la bursa de Fabricius en la aves (6), se diferencia en el hombre para constituir el sistema de células formadoras de anticuerpos que comprende los tejidos linfoides periféricos, como amígdalas, placas de Peyer (7, 8), nódulos linfáticos, y otros tejidos linfoides como el apéndice (9). Se ha sugerido que el equivalente de la bursa en el hombre puede ser la médula ósea (10), pero esta pregunta no se ha resuelto todavía. Las células formadoras de anticuerpos se conocen como linfocitos-B (11). Estos tienden a ser sésiles y liberan anticuerpos (inmunoglobulinas) después de entrar en contacto con antígenos.

La otra población de linfocitos, a la que se conoce como sistema del timo o linfocitos T (11), se diferencia en el timo y constituye la

¹ Trabajo presentado en el Simposio Centroamericano sobre el Sarampión y su Vacuna, celebrado en la ciudad de Guatemala del 23 al 25 de febrero de 1972.

² Jefe, División de Biología Ambiental, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), Guatemala.

³ Unidad de Inmunología, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

mayor parte de los linfocitos pequeños que pueblan la sangre, linfa, timo, bazo, y nódulos linfáticos (12). Cuando las células T entran en contacto con antígenos, inician la respuesta inmune celular como la hipersensibilidad tardía (13, 14). Estas también liberan varios factores como los que causan la leucotaxis y la activación de macrófagos, y se dividen y multiplican en un clono de linfocitos después de la estimulación antigénica (15).

Respuesta inmune en formas severas de desnutrición

Producción de anticuerpos. Se ha demostrado repetidamente que las deficiencias nutricionales severas disminuyen la respuesta de anticuerpos en animales de experimentación. El cuadro 1 presenta un resumen de la literatura pertinente en este campo. Estos resultados no deben extrapolarse en su totalidad al ser humano puesto que la magnitud de las deficiencias nutricionales inducidas en animales de experimentación por lo general no se observa en el humano. Además, no sería ético ni justificable causar o mantener deficiencias intencionales en el hombre con el propósito de investigar posibles cambios en la respuesta inmune. Estas son las razones por las cuales las investigaciones sobre los efectos de la desnutrición sobre el sistema inmune en el humano han sido difíciles.

La primera observación sobre la produc-

CUADRO 2—Respuesta inmune en sujetos^a con desnutrición proteico-calórica severa.

Antígeno	Respuesta	Referencia
Vacuna tifóidica	Deprimida	Budiansky y Da Silva, 1957 (73)
Vacuna tifóidica para A y B	Deprimida	Reddy y Srikanthia, 1964 (76)
Toxoide diftérico	Disminuida	Olarte <i>et al.</i> , 1956 (75)
Fiebre amarilla 17-D	Deprimida	Brown y Katz, 1966 (75)
Virus del mosaico del tabaco	Deprimida	Gell, 1948 (74)

^a Todos los sujetos eran niños, excepto los inoculados con virus del mosaico del tabaco, que eran adultos. Para una revisión de este problema, véase Awdeh, *et al.*, 1972 (33).

ción de anticuerpos en el desnutrido fue en un paciente cuyos niveles de albúmina y proteínas séricas eran de 2 y 3.1 g/100 ml, respectivamente; el sujeto no produjo anticuerpos contra la vacuna antitífóidica (16). Desde entonces se han publicado varios trabajos que indican una depresión relativa o absoluta en la respuesta de anticuerpos en presencia de DPC severa (cuadro 2).

Por otra parte, los resultados de varios estudios no han revelado diferencias en la respuesta de anticuerpos en niños desnutridos comparados con eutróficos. Sin embargo, estas observaciones se obtuvieron en sujetos con desnutrición moderada (17) o durante la recuperación nutricional (18, 19), y por lo tanto no sirven para concluir que la desnutrición severa no deprime la inmunidad humoral. Tal parece que, al iniciarse la recuperación nutricional, la capacidad de síntesis de anticuerpos se restablece rápidamente.

En cuanto a los niveles de inmunoglobulinas (Ig) séricas en niños con DPC severa, diversos autores han publicado valores contradictorios (20-24). Parte de la disimilitud de resultados estriba de la selección de los "testigos". Varios investigadores han comparado los niveles de Ig en desnutridos con los de niños de la misma edad pero de diferente ecosistema y por ende no sometidos al mismo estímulo infeccioso. Por otro lado, cuando se seleccionan los testigos de la misma población de donde provienen los

CUADRO 1—Alteraciones en la respuesta inmune en animales desnutridos^a.

Animal	Deficiencia nutricional	Deficiencia inmunitaria
Rata	Piridoxina, ácido panto-ténico, ácido pteroilglutámico	Anticuerpos
Rata	Riboflavina, tiamina, vitamina A, vitamina B ₁₂ , ácido fólico, biotina	Anticuerpos
Cobayo	Vitamina A	Sensibilidad cutánea
Rata	Proteína, niacina, triptófano	Anticuerpos
Perro, oveja	Proteína	Anticuerpos

^a Para una revisión sobre el tema consúltese Scrimshaw, *et al.*, 1968 (71).

CUADRO 3—Niveles de inmunoglobulinas séricas en niños con desnutrición proteico-calórica (DPC) severa, y en niños testigo no desnutridos^a.

	DPC	Testigo	p ² (prueba de t)
IgG	21.6 ± 0.8 ^b	22.8 ± 1.4	
IgA	2.6 ± 0.3	1.5 ± 0.2	<0.01
IgM	2.1 ± 0.3	1.6 ± 0.3	
IgE	1.2 ± 0.3	1.0 ± 0.3	

^a La equiparación se hizo por edad, grupo étnico, nivel socioeconómico y nivel sanitario de su ecosistema (Lechtig *et al.*, 1970; 1971) (25, 26).

^b Promedios ± error estándar en mg/ml para IgG, IgA e IgM; y en µg/ml para IgE.

niños con DPC, no se encuentran diferencias en los niveles de Ig entre desnutridos y testigos, exceptuando la inmunoglobulina A (IgA) (cuadro 3). Estos hallazgos son difíciles de reconciliar con la inhabilidad, ya descrita, de niños con DPC severa de responder a algunos estímulos antigénicos.

En conclusión, los niños con DPC severa presentan niveles de Ig que, aunque más elevados que los que se observan en sociedades industrializadas, no son diferentes de los de niños no desnutridos del mismo ecosistema. Por lo tanto, los niveles de inmunoglobulinas parecen estar influenciados más por la magnitud de la infección que prevalece en la comunidad que por la desnutrición (25, 26).

Inmunidad celular. La inmunidad celular también se encuentra alterada en niños con DPC severa, a juzgar por la falta de manifestación del fenómeno de hipersensibilidad tardía. Niños severamente desnutridos y negativos a la tuberculina se vuelven positivos rápidamente semanas después de iniciada la recuperación nutricional (27). Por otra parte, la administración de BCG a niños desnutridos generalmente no resulta en una reacción positiva a la tuberculina (28). Aunque no existen muchos datos sobre pruebas cutáneas con otros antígenos, se acepta que la desnutrición severa induce un estado de anergia.

Hay muy poca información sobre linfocitos en sujetos desnutridos. En este sentido, varios laboratorios han informado sobre una

depresión de la respuesta a la fitohemaglutinina (FHA) que se considera mide la función de la célula T (29-31).

Existe evidencia de que ciertos componentes del sistema inmune se encuentran alterados en tamaño o morfología. Por ejemplo, en la DPC severa existe atrofia del timo (32); ciertas estructuras linfoides presentan alteraciones (33); existe inhabilidad de generar fiebre o una respuesta leucocitaria en la infección (34, 35). Se han encontrado perturbaciones bioquímicas en los leucocitos evidenciables en una capacidad respiratoria disminuida y en una menor capacidad glicolítica (36). También las células fagocíticas de sujetos con DPC muestran una menor capacidad para matar ciertas bacterias (37).

Respuesta inmune en formas no severas de desnutrición

Producción de anticuerpos. Se sabe que la población que sufre de formas leves o moderadas de desnutrición, o que solo manifiesta retraso en el desarrollo físico, es inmunológicamente competente frente a la mayoría de las infecciones. Las encuestas realizadas por la OIR (Office of International Research, antes ICNND), el INCAP y los Gobiernos centroamericanos han revelado una alta prevalencia de formas leves o moderadas de desnutrición en Centro América, como ocurre en otras naciones en desarrollo (38). Puede decirse que solo del 30 al 40% de la población estudiada se cataloga como bien nutrida. El resto podría agruparse en cuatro categorías: a) con retraso en el crecimiento físico pero sin antecedentes de desnutrición severa; b) con "efectos perdurables" de la desnutrición (con antecedentes de desnutrición severa) y consecuente retraso marcado del crecimiento; c) con desnutrición moderada (sin evidencia de edema u otros signos clínicos de desnutrición grave), y d) con desnutrición proteico-calórica severa (kwa-shiorkor, marasmo, o formas mixtas) (39). La prevalencia de las formas severas puede oscilar entre 1 y 7% en países preindustrializados (1, 2, 38).

El hecho de que niños con desnutrición

proteicocalórica leve o moderada, o con retraso en el crecimiento físico, responden adecuadamente al estímulo de agentes infecciosos se desprende de las observaciones siguientes. Por una parte, los títulos de anticuerpos y niveles de inmunoglobulinas en tales poblaciones son comparables e incluso más altos que los que se observan en poblaciones industrializadas donde la desnutrición es rara. Por otra, estudios sobre el terreno y programas de vacunación en poblaciones desnutridas han revelado una respuesta de anticuerpos satisfactoria a los antígenos empleados, por ejemplo, al virus del sarampión atenuado.

Puede concluirse que no existe ninguna evidencia que indique que la desnutrición proteicocalórica moderada o leve o el retraso en el crecimiento sin que exista desnutrición severa altere la respuesta inmune humoral del huésped.

Inmunidad celular. La respuesta inmune celular en niños con formas no severas de desnutrición se ha estudiado muy poco. Niños cuya única evidencia de desnutrición es un marcado retraso pondero-estatural, presentan un estado de anergia a la tuberculina, y una falta de positividad de la prueba cutánea después de la vacunación con BCG. La alteración de la hipersensibilidad tardía se corrige después al administrar suplementos proteicos (40, 41).

Se ha sugerido que la transformación blastogénica del linfocito en niños con "enanismo nutricional" está o ligeramente deprimida cuando se utiliza estreptolisina O, o aumenta cuando se emplea antígeno de influenza A (42). En vista de la novedad y complejidad de este campo y de la falta de técnicas simples y reproducibles para su investigación en desnutridos, las alteraciones descritas deben ser confirmadas. Debe indicarse que se han desarrollado micrométodos para uso en el campo, y para medir las respuestas a la FHA (43), reacciones de cultivos mixtos de leucocitos (CML) y la liberación de Cr⁵¹ por linfocitos citotóxicos (44).

Respuesta inmune en el sarampión

Una serie de observaciones realizadas en los últimos dos decenios han venido a dilucidar buena parte del fenómeno inmunitario en el sarampión (45). Existen pruebas de que el mecanismo inmunitario primordial en esta enfermedad es de tipo celular (46), siendo la enfermedad en sí (sobre todo el exantema) una manifestación severa de hipersensibilidad tardía; la producción de anticuerpos es un efecto secundario (9). Estas hipótesis se han fundamentado en las observaciones siguientes: a) el sarampión sigue un curso normal estableciéndose inmunidad efectiva en niños con agammaglobulinemia congénita (4) que, como es sabido, no producen anticuerpos (47, 48); b) niños con leucemia aguda bajo cortisona muestran una depresión de las células T y desarrollan neumonía mortal a células gigantes sin exantema; en tales casos se ha aislado el virus del sarampión por autopsia (49), y c) recientemente se ha comprobado que el virus del sarampión está causalmente relacionado con la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) por demostración de partículas víricas en los tejidos (50); de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo (51), y por aislamiento del virus del sarampión del tejido nervioso (52-54). No se sabe con certeza la patogenia de la PEES, pero se ha postulado que es el resultado del fallo de las células T de atacar a las células que acarrean el virus (9).

Los anticuerpos al sarampión tienen capacidad de neutralizar al virus y controlar la viremia, aunque no representan el mecanismo principal de inmunidad en la enfermedad. El suero hiperinmune o la gammaglobulina previenen o modifican el curso de la enfermedad. Los anticuerpos aparecen pocos días después de la replicación vírica y del inicio de la enfermedad, o días después de la vacunación, y tienen gran valor diagnóstico y epidemiológico, habiendo permitido la evaluación de efectividad de las vacunas.

Respuesta de poblaciones desnutridas al sarampión

No se dispone de datos experimentales sobre posibles deficiencias inmunológicas del desnutrido frente a un ataque de sarampión. Las encuestas serológicas demuestran una seroconversión natural al virus en poblaciones que tienen un alto índice de formas moderadas y leves de DPC (55, 56). El alto riesgo de muerte que se observa en el niño severamente desnutrido (57, 58) sugiere que la inmunidad celular se encuentra deprimida y que afecta el curso del proceso vírico y de las complicaciones bacterianas.

A fin de explorar la respuesta de anticuerpos al virus en niños con desnutrición subclínica, el INCAP realizó, en 1965, un ensayo en tres grupos de niños equiparados por edad: dos provenían de poblaciones predominantemente indígenas (San Lucas y Santiago Sacatepéquez) de bajo nivel socioeconómico y alta prevalencia de infección y retraso pondero-estatural. El otro consistió en niños de descendencia europea de la ciudad de Guatemala pertenecientes al estrato socioeconómico alto del país; la higiene y nutrición de ese grupo era buena. Todos los niños recibieron 1 ml de vacuna de la cepa Edmonston inactivada, y cuatro semanas después, 0.5 ml de vacuna de la cepa Edmonston atenuada. Este ensayo fue llevado a cabo en 1964 antes de que se tuviera conocimiento de las reacciones adversas que a veces siguen al uso del virus inactivado. Sin embargo, todos los niños también fueron inoculados con la vacuna de virus atenuado dentro de cuatro semanas de la inoculación del virus inactivado. Este esquema se empleó para disminuir las reacciones al virus atenuado de Edmonston que pudiera haber puesto en peligro el trabajo de campo. La cepa Edmonston disponible en ese entonces ocasionaba una alta tasa de reacciones severas.

Se obtuvo sangre antes de la primera inyección y tres semanas después de la inoculación del virus atenuado, para investigar anticuerpos séricos por la técnica de hemaglutina-

CUADRO 4—Respuesta de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (IHA) en niños que recibieron la cepa Edmonston inactivada y atenuada con 30 días de intervalo.

Población	Comuni- dad 1	Comuni- dad 2	Ciudad capital
Número de niños estudiados	23	16	28
Número de niños con serología negativa (<1:6)	12	10	18
Número de niños negativos, con seroconversión ^a	12	10	18
Título IHA mínimo	1:24	1:24	1:24
Título IHA máximo	1:192	1:384	1:384
Promedio geométrico	1:72	1:78	1:79

^a En sueros posvacunación obtenidos de cuatro a seis semanas después de inoculados con la cepa atenuada del virus del sarampión (véase el texto).

ción-inhibición (59). Todos los niños seronegativos (<1:16) al inicio de la vacunación respondieron efectivamente con una seroconversión a títulos de 1:24 o mayores. No se encontraron diferencias en la distribución de las respuestas entre los dos grupos, ni en la amplitud de variación de los títulos, ni en el promedio geométrico de los mismos (cuadro 4). Tampoco se observó ninguna correlación entre el título de anticuerpos y el peso, relación peso/talla e índice creatinina/talla (Viteri y Mata, datos inéditos). Esta investigación demuestra que existe una respuesta de anticuerpos satisfactoria en poblaciones con un alto índice de desnutrición, como se ha observado también en Nigeria, Micronesia, Hong Kong, Irán, Brasil y Chile (60-65). Se han obtenido resultados similares en poblaciones centro-americanas vacunadas con antígenos múltiples (66, 67). Finalmente, se han realizado extensos programas de vacunación en poblaciones con una alta prevalencia de DPC (68, 69), que indican que incluso niños con kwashiorkor responden serológicamente a la vacunación con el virus atenuado (70). Esto, sin embargo, puede no ser cierto en el caso de otras vacunas.

Conclusiones

Estudios en animales de experimentación con deficiencias nutricionales marcadas han revelado un deterioro en la respuesta inmune (71). Ha sido difícil establecer la relación entre la desnutrición y la respuesta inmune debido a las dificultades inherentes a la investigación del problema en poblaciones humanas. La literatura sugiere que el retraso del crecimiento y las formas moderadas y leves de desnutrición no siempre afectan significativamente la síntesis de inmunoglobulinas ni de anticuerpos hacia varios antígenos, incluyendo los virus atenuados del sarampión. Esta evidencia respalda el éxito de programas de vacunación en poblaciones con una alta prevalencia de desnutrición. Existen datos que sugieren que la inmunidad celular se encuentra deprimida en niños con desnutrición moderada o con retraso del crecimiento consecuente a la desnutrición.

Se ha demostrado una disminución significativa en la respuesta inmune en formas severas de desnutrición proteico-calórica. Los niños severamente desnutridos manifiestan anergia a la mayoría de los antígenos que se caracterizan porque inducen reacciones de hipersensibilidad tardía (por ejemplo, tuberculina), y muy probablemente sufren de alteraciones en otros parámetros de la inmunidad celular tales como la fagocitosis mediada por linfocitos, y la eliminación de bacterias. Sin embargo, el porcentaje de niños con desnutrición severa es relativamente bajo en la mayoría de los países y, dependiendo de las facilidades disponibles y circunstancias prevalecientes, estos pueden hospitalizarse para su tratamiento. Así, las campañas de vacunación en países preindustrializados probablemente pueden realizarse con la seguridad relativa de que se obtenga una respuesta inmune adecuada en la mayoría de los sujetos.

En el sarampión natural en niños con desnutrición leve o moderada, los anticuerpos por lo general aparecen de una a tres semanas después del inicio de la erupción. El exantema que se cree es una manifestación de

la inmunidad celular a veces no se presenta con la misma fuerza en niños con desnutrición severa (29, 30). Se ha logrado inducir una respuesta de anticuerpos y una inmunidad efectiva en niños moderadamente desnutridos mediante la inoculación con el virus de la vacuna atenuada (cuadro 4). La respuesta normal de células B a la vacuna de sarampión en estos niños sugiere que esta inmunidad no es tan importante como la inmunidad a células T porque los niños desnutridos tienden a morir por sarampión aun cuando son capaces de generar una respuesta de anticuerpos normal, tanto a la vacuna atenuada como a la infección natural.

Considerando que el sarampión es una enfermedad potencialmente prevenible, y que los niños infectados son en particular susceptibles a: a) desnutrición, b) alta mortalidad o secuelas físicas y mentales, y c) costos considerables por servicios médicos, ausentismo y desgaste nutricional, debería hacerse todo esfuerzo por establecer programas de vacunación efectivos en contra de esta enfermedad en países en desarrollo.

Resumen

Se sabe relativamente poco acerca de cómo operar los mecanismos inmunizadores en individuos desnutridos, aunque estos por lo general se encuentran expuestos a un mayor riesgo de infección que los bien nutridos. Varios estudios llevan a la conclusión de que los niveles de inmunoglobulinas parecen estar influenciados más por la magnitud de la infección que prevalece en la comunidad que por la desnutrición, aunque se acepta en otros estudios que la desnutrición severa induce un estado de anergia.

En los últimos dos decenios se ha dilucidado buena parte del fenómeno inmunitario en el sarampión; y aunque se dispone de datos experimentales sobre posibles deficiencias inmunológicas del desnutrido frente a un ataque de sarampión, el alto riesgo de muerte que se observa en el niño severamente desnutrido sugiere que la inmunidad celular se encuentra deprimida y afecta el

curso del proceso vírico y de las complicaciones bacterianas. Ha sido difícil establecer la relación entre la desnutrición y la respuesta inmune, debido a las dificultades inherentes a la investigación en poblaciones humanas; sin embargo, en algunos estudios se ha logrado inducir una respuesta de anticuerpos y una inmunidad efectiva en niños moderadamente desnutridos mediante una vacuna antisarampionosa atenuada. Pero la respuesta normal de las células B a esta vacuna sugiere que esta inmunidad no es tan importante como la inmunidad a las células T, porque los niños desnutridos tienden a morir por sarampión aun cuando son capaces de

generar una respuesta de anticuerpos normal, tanto a la vacuna atenuada como a la infección natural. Considerando, por lo tanto, que el sarampión es potencialmente prevenible, y que los niños son en particular susceptibles, se debiera hacer todo esfuerzo posible por establecer programas efectivos de vacunación contra esta enfermedad en países en desarrollo. □

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado, en parte, por la Organización Panamericana de la Salud, la Organización Mundial de la Salud, y la Dirección General de Servicios de Salud de Guatemala.

REFERENCIAS

- (1) Béhar, M. Prevalence of malnutrition among preschool children of developing countries. En *Malnutrition, Learning and Behavior* N. S. Scrimshaw y J. E. Gordon (eds.). Cambridge, Massachusetts, MIT Press, 1968, pág. 30.
- (2) Bengoa, J. M. Recent trends in public health nutrition. Protein-calorie malnutrition. En *Proceedings of the Eight International Congress on Nutrition*. (Praga, Checoslovaquia, 28 de agosto a 5 de septiembre de 1969).
- (3) Mata, L. J., J. J. Urrutia y A. Lechtig. Infection and nutrition of children of a low socioeconomic rural community. *Am J Clin Nutr* 24: 249-259, 1971.
- (4) Good, R. A., J. Finstad y R. A. Gratti. Bulwarks of the bodily defense. En S. Mudd (ed.). *Infectious Agents and Host Reactions*. Londres, W. B. Saunders Co., 1970, págs. 76-114.
- (5) Owen, J. J. T. The origins and development of lymphocyte populations. En R. Porter y J. Knogth (eds.). *Ontogeny of Acquired Immunity* (A Ciba Symposium). Amsterdam, Elsevier, 1972, pág. 35.
- (6) Cooper, M. D., D. A. Raymond, M. A. South y R. A. Good. The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken. *J Exp Med* 123:75-102, 1966.
- (7) Henry, C., W. P. Faulk, L. Kohn, J. M. Yoffey y H. N. Fudenberg. Peyer's patches: Immunology studies. *J Exp Med* 131:1200-1210, 1970.
- (8) Faulk, W. P., J. N. McCornick, J. Goodman, J. M. Yoffey y H. Fudenberg. Peyer's patches: Morphologic studies. *Cell Immunol* 1:500, 1971.
- (9) Burnet, F. M. Measles as an index of immunological function. *Lancet* 2:610-613, 1968.
- (10) Abdou, N. I. y N. L. Abdou. Bone marrow: The bursa equivalent in man? *Science* 175:446-448, 1972.
- (11) Organización Mundial de la Salud. Inmunidad celular y resistencia a las infecciones. *Ser In Téc* 519, 1973.
- (12) Good, R. A. Disorders of the immune system. En Sinauer Associates, Inc. (eds.). *Immunobiology*. Stamford, Connecticut, 1971, pág. 3.
- (13) Turk, J. L. *Delayed Hypersensitivity*. Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1967.
- (14) Organización Mundial de la Salud. *Respuestas inmunológicas de base celular*. *Ser Inf Téc* 423, 1969.
- (15) Organización Mundial de la Salud. *Factores reguladores de la reacción inmunógena*. *Ser. Inf Téc* 448, 1970.
- (16) Krebs, E. G. Depression of gamma globulin in hypoproteinemia due to malnutrition. *J Lab Clin Med* 31:85-89, 1946.
- (17) Balch, H. H. Relation of nutritional deficiency in man to antibody production. *J Immunol* 64:397-410, 1950.
- (18) Pretorius, P. J. y L. S. De Villiers. Antibody response in children with protein malnutrition. *Am J Clin Nutr* 10: 379-383, 1962.
- (19) Fernández, N. A. Serum antibody response of malnourished as compared with well nourished children. *Bol Asoc Med PR* 52:222, 1960.
- (20) Keet, M. P. y H. Thom. Serum immunoglobulins in kwashiorkor. *Arch Dis Child* 44:600-603, 1969.
- (21) Najjar, S. S., M. Stephan y R. Y. Asfour. Serum levels of immunoglobulins in marasmic infants. *Arch Dis Child* 44:120-123, 1969.
- (22) McFarlane, H., S. Reddy, A. Cooke, O. Longe, M. O. Onabamiro y J. E. Houba. Immunoglobulins, transferrin, ceruloplasmin and heterophile antibodies in kwashiorkor. *Trop Geograph Med* 22:61-64, 1970.
- (23) Aref, G. H., A. I. Hassan, M. K. Badr el Din e I. I. Araby. Immunoglobulins in kwashiorkor. *J Trop Med Hyg* 73:186-191, 1970.
- (24) Alvarado, J. y D. G. Lutheringer. Serum im-

- munoglobulins in edematous protein-calorie malnourished children. *Clin Pediatr* 10:174-179, 1971.
- (25) Lechtig, A., G. Arroyave, F. Viteri, y L. J. Mata. Inmunoglobulinas séricas en la desnutrición proteico-calórica de niños preescolares. *Arch Latinoamer Nutr* 20:321-332, 1970.
- (26) Lechtig, A., K. Ishizaka, G. Arroyave, R. Maselli y L. J. Mata. Inmunoglobulinas (IgE) en la desnutrición proteico-calórica severa. *Arch Latinoamer Nutr* 21:197-199, 1971.
- (27) Lloyd, A. V. C. Tuberculin test in children with malnutrition. *Br Med J* 3:529-531, 1968.
- (28) Jayalakshmi, V. T. y C. Gopalan Nutrition and tuberculosis. I. An epidemiology study. *Indian J Med Res* 46:87-92, 1958.
- (29) Smythe, P. M., M. Schonland, G. C. Brereton-Stiles, H. M. Cooradia, H. J. Grace, W. E. K. Leoning, A. Mafoyane, M. A. Parent y G. H. Vos. Thymolympathic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 2:939-944, 1971.
- (30) Smythe, P. M., M. Schonland, G. C. Brereton-Stiles, H. M. Cooradia, W. Leoning, A. Mafoyane, M. A. Parent y J. Grace Thymolympathic deficiency in protein-calorie malnutrition. En *Proceedings of the XIII International Congress of Pediatrics* Vol II (66) 1971, pág. 321.
- (31) Sellmeyer, E., E. Bhattary, A. S. Truswell, O. L. Meyers y J. D. L. Hansen Lymphocyte transformation in malnourished children. *Arch Dis Child* 47:429-435, 1972.
- (32) Watts, T. Thymus weights in malnourished children. *J Trop Ped* 151:155-158, 1969.
- (33) Awdeh, Z. L., J. Bengoa, E. M. Demaeayer, H. Dixon, G. Edsall, W. P. Faulk, H. C. Goodman, B. E. C. Hopwood, D. G. Jose, W. D. E. Keller, J. Kumate, L. J. Mata, I. A. McGregor, P. A. Mieschen, L. S. Rowe, C. E. Taylor y G. Torrigiani. A survey of nutritional-immunological interactions. *Bull WHO* 46:537-546, 1972.
- (34) Trowell, H. C., J. N. P. Davies y R. F. A. Dean. En Arnold (ed.). Kwashiorkor. Londres, 1954.
- (35) Béhar, M., G. Arroyave, C. Tejada, F. Viteri y N. S. Scrimshaw. Desnutrición severa en la infancia. *Rev Col Med (Guatemala)* 7:221-234, 1956.
- (36) Selvaraj, R. J. y K. S. Bhat. En Annual Report of the National Institute of Nutrition. Hyderabad, India, 1969, pág. 67.
- (37) Selvaraj, R. J. y K. S. Bhat. Metabolic and bactericidal activities of leukocytes in protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 25:166-174, 1972.
- (38) INCAP-ICNND. Nutritional evaluation of the population of Central America and Panama, 1965-1967. Regional Summary U.S. Dept. Health, Education, and Welfare. Publicación No. (HSM) 72-8120, 1972, pág. 165.
- (39) FAO/OMS. Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Nutrición. Octavo informe. *Ser Inf Téc* 477, 1971.
- (40) Harland, P. S. E. G. Tuberculin reactions in malnourished children. *Lancet* 2:719-721, 1965.
- (41) Harland, P. S. E. G. y R. E. Brown. Tuberculin sensitivity following BCG vaccination in undernourished children. *East Afr Med J* 24:233-238, 1965.
- (42) Jose, D. G., J. S. Welch y R. L. Doherty. Humoral and celular immune response to streptococci, influenza and other antigens in Australian aboriginal school children. *Aust Pediat J* 6:192-202, 1970.
- (43) Park, B. H. y R. A. Good. A new micromethod for evaluating lymphocyte responses to phytohemagglutinin: Quantitative assay of the function of thymus-dependent cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 69:371-373, 1972.
- (44) Ménard, S., M. Pierotti y M. J. Colhaghi. A 51 Cr microtest for cellular immunity. *Transplantation (Baltimore)* 14:155, 1972.
- (45) Dent, P. B. y W. E. Rawls. Human congenital rubella: The relationship of immunologic observation to viral persistence. *Ann NY Acad Sci* 181:209-222, 1971.
- (46) Smithwich, E. M. y S. Berkovich. The effect of measles virus on the *in vitro* lymphocyte response to tuberculin. En R. T. Smith y R. A. Good (eds.). *Cellular Recognition*. Nueva York, Appleton-Century-Crafts, 1969, págs. 131-137.
- (47) Good, R. A. y S. J. Zak. Disturbances in gamma globulin synthesis as "experiments of Nature". *Pediatrics* 18:109-149, 1956.
- (48) Fudenberg, H., R. A. Good, H. C. Goodman, W. Hitzig, H. G. Kunkel, I. M. Roitt, F. S. Rosen, D. S. Rowe, M. Seligman y J. R. Soothill. Primary immunodeficiencies. Report of a World Health Organization Committee. *Pediatrics* 47:927-946, 1971.
- (49) Enders, J. F., K. McCarthy, A. Mifus y W. J. Cheatham. Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant-cell pneumonia without rash. *New Engl J Med* 261:875-881, 1959.
- (50) Bouteille, M., C. Fontaine, C. Vedrenne y J. Delarve. Sur un cas d'encéphalite subaigue à inclusions. Etude anatomo-clinique et intrastucturale. *Rev Neurol* 113:454-458, 1965.
- (51) Connolly, J. H., I. V. Allen, L. J. Horwitz y J. H. P. Millar. Measles-virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1:542-544, 1967.
- (52) Horta-Barbosa, L., D. A. Fuccillo, J. L. Sever y W. Zeman. Subacute sclerosing panencephalitis: Isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature* 221:974, 1969.
- (53) Payne, F. E., J. V. Baublis y H. H. Itabashi. Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *New Engl J Med* 281:585-589, 1969.
- (54) Barbanti-Brodano, G., S. Oyanagi, M. Katz y H. Koprowski. Presence of two different viral agents in brain cells of patients with subacute

- sclerosing panencephalitis (SSPE). *Proc Soc Exp Biol* 134:230-236, 1970.
- (55) Black, F. L. Measles antibody prevalence in diverse populations. *Am J Dis Child* 103:242-249, 1962.
- (56) Golubjatnikov, R., W. R. Elsea y L. Leppla. Measles and rubella hemagglutinating antibody patterns in Mexican and Paraguayan children. *Am J Trop Med Hyg* 20:958-963 1971.
- (57) Gordon, J. E., A. A. J. Jansen y W. Ascoli. Measles in rural Guatemala. *J Pediat* 66:779-786, 1965.
- (58) Morley, D., M. Woodland y W. J. Martin. Measles in Nigerian children. A study of the disease in West Africa and its manifestation in England and other countries during different epochs. *J Hyg* 61:115-134, 1963.
- (59) Rosen, L. Hemagglutination and hemagglutination-inhibition with measles virus. *Virology* 13:139-141, 1961.
- (60) Hendrickse, R. G., D. Monterfiore, P. M. Sherman y H. M. Van der Wall. Studies on measles vaccination in Nigerian children. *Br Med J* 1:470-474, 1964.
- (61) Brown, P., M. Basnight y D. C. Gajduse. Response to live attenuated measles vaccine in susceptible island populations in Micronesia. *Am J Epid* 82:115-122, 1965.
- (62) WHO Hong Kong Measles Vaccine Committee. Comparative trial of live attenuated measles vaccine in Hong Kong by intramuscular and intradermal injection. *Bull WHO* 36:375-384, 1967.
- (63) Naficy, K., S. Saidi, R. Nategh, A. Mostatab y E. Akbarshahy. Comparative study of live attenuated and further attenuated measles vaccines in rural areas of Iran. *Arch Ges Virusforsch* 22:1-2, 1967.
- (64) Veronesi, R., H. A. Penna, H. Issler, N. de Paive Braga, P. R. de Carvalho, H. Oria y V. Monetti. Sarampo e vacinação contra o sarampo no Brasil. *O Hospital* 72:1203-1233, 1967.
- (65) Ristori, C., J. M. Borgoño, R. Greiber y O. Avendaño. Mass measles immunization in South America. En *Proceedings of the First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases in Man*. Publicación Científica de la OPS 147, 1967, págs. 318-324.
- (66) Villarejos, V. M., J. Arguedas, E. B. Buynak, R. E. Wiebel, J. Stokes y M. Hilleman. Combined live measles-rubella virus vaccine. *J Ped* 79:599-604, 1971.
- (67) Villarejos, V. M., A. Rodríguez-Aragonés, N. Gúnera, J. A. Arguedas, E. B. Buynak y M. R. Hilleman. Field evaluation of combined more attenuated live measles (Moraten)-small-pox vaccine in Honduras and Costa Rica. *Am J. Epid* 93:384-391, 1971.
- (68) Smith, E. A. y S. O. Foster. The effect of the smallpox eradication measles control programme on measles admissions to the Lagos Infectious Diseases Hospital, Yaba, Nigeria. *West Afr Med J* 19:51-56, 1970.
- (69) Foster S. O. y J. M. Pifer. Mass measles control in West and Central Africa. *Afr J Med Sci* 2:151-158, 1971.
- (70) Ifekwunigwe, A. E. C. Mass immunization programme against measles, smallpox and tuberculosis in a war situation. En *Symposia of the Swedish Nutrition Foundation IX*. 1971, págs. 150-152.
- (71) Scrimshaw, N. S., C. E. Taylor y J. E. Gordon. *Nutrición e infecciones: su acción recíproca*. Serie de Monografías de la OMS 57, 1970.
- (72) Brown, R. E. y M. Katz. Failure of antibody production to yellow fever vaccine in children with kwashiorkor. *Trop Geograph Med* 18:125-128, 1966.
- (73) Budiansky, E. y N. N. Da Silva. Formação de anticorpos na distrofia pluricarenal hidropigénica. *O Hospital* 52:69-84, 1957.
- (74) Gell, P. G. H. Discussion on nutrition and resistance to infection. *Proc Roy Soc Med* 41:323, 1948.
- (75) Olarte, J., J. Cravioto y B. Campos. Inmunidad en el niño desnutrido. *Bol Med Hospital Infantil* 13:467-472, 1956.
- (76) Reddy, V. S. G. Srikantia. Antibody response in kwashiorkor. *Ind J Med Res* 52:1154-1158, 1964.

Immune response in undernourished individuals, with special reference to measles (Summary)

Relatively little is known about the modus operandi of the immunizing mechanisms in undernourished individuals, although they are usually exposed to a greater risk of infection than well-nourished ones. A number of studies lead to the conclusion that the immunoglobulin levels appear to be influenced more by the extent of infection prevailing in the community than by mal-

nutrition, although other studies admit that severe malnutrition induces a state of anergia.

In the last two decades much has been elucidated with respect to the immunizing phenomenon in measles. Although experimental data are available on possible immunological deficiencies in the undernourished individual when attacked by measles, the high risk of death observed in se-

verely undernourished children suggests that the cellular immunity is depressed and that this affects the course of the viral process and leads to bacterial complications. It has been difficult to establish a relationship between malnutrition and the immune response because of the difficulties inherent in research on human population groups. Some studies, however, have succeeded in inducing an antibody response and developing effective immunity in moderately undernourished children by means of an attenuated measles vaccine. Still,

the normal response of B cells to the vaccine suggests that this immunity is not as important as immunity to T cells, since undernourished children tend to die from measles even when they are capable of generating a normal antibody response both to the attenuated vaccine and to natural infection. Therefore, considering that measles is potentially preventable and that children are particularly susceptible to it, every possible effort should be made to establish effective measles vaccination programs in the developing countries.

Reação imunológica do desnutrido, especialmente referente ao sarampo (Resumo)

Pouco se sabe sobre a forma pela qual operam os mecanismos de imunização nos indivíduos desnutridos, apesar de que estes geralmente se acham expostos a um risco de infecção maior dos que os indivíduos bem nutridos. Diversos estudos concluem que os níveis de imunoglobulinas estão, aparentemente, condicionados mais pela magnitude da infecção que prevalece na comunidade do que pela desnutrição. No entanto, em outras investigações aceita-se que a desnutrição severa induz um estado de anergia.

Nos últimos decênios foi elucidada uma boa parte do fenômeno imunitário no sarampo. Apesar de não se dispor de dados experimentais sobre as possíveis deficiências imunológicas do desnutrido face a um ataque de sarampo, o alto risco de morte que se observa na criança severamente desnutrida, sugere que a imunidade celular se encontra deprimida e afeta o curso do processo vírico e das complicações bacterianas. Continua

difícil determinar a relação entre a desnutrição e a reação imunológica, em vista das dificuldades inerentes à investigação em populações humanas. No entanto, em alguns estudos conseguiu-se induzir uma resposta de anticorpos e uma imunidade eficaz em crianças moderadamente desnutridas através de uma vacina atenuada contra sarampo. Porém, a resposta normal das células B a essa vacina indica que essa imunidade não é tão importante quanto a imunidade às células T, pois as crianças têm a tendência de falecer, vítimas do sarampo, ainda quando são capazes de gerar uma resposta de anticorpos normal, tanto à vacina atenuada como à infecção natural. Portanto, considerando-se que o sarampo é uma doença prevenível, em potencial, e que as crianças são particularmente suscetíveis, deve-se empregar todos os esforços possíveis no sentido de estabelecer programas eficazes de vacinação contra essa doença nos países em vias de desenvolvimento.

Réaction immune du dénutrit dans le cas particulier de la rougeole (Résumé)

On sait relativement peu sur la manière dont opèrent les mécanismes immunisateurs des individus dénutris encore que ceux-ci soient généralement plus exposés aux infections que les bien nutris. Diverses études en sont arrivées à la conclusion que les niveaux d'immunoglobulines paraissent être influencés davantage par l'ampleur de l'infection qui prédomine dans la communauté que par la dénutrition, bien que d'autres avancent que la dénutrition sévère provoque un état d'anergie.

Au cours des deux dernières décennies, on a en grande partie expliqué le phénomène immunitaire de la rougeole. Bien que l'on dispose de données expérimentales sur les déficiences immunologiques possibles du dénutrit lors d'une attaque de rougeole, le risque de mortalité élevé constaté chez l'enfant gravement dénutrit semble indiquer que l'immunité cellulaire est faible et qu'elle affecte le cours du processus vireux et des complications bactériennes. En raison des difficultés inhérentes aux

recherches effectuées sur des populations humaines, il n'a pas été facile d'établir le rapport qui existe entre la dénutrition et la réaction immune. Cependant, certaines études ont réussi à engendrer une réaction d'anticorps et une immunité effective chez des enfants modérément dénutris au moyen d'un vaccin atténué contre la rougeole. Néanmoins, la réaction normale des cellules B à ce vaccin semble indiquer que cette immunité n'est pas aussi importante que celle des cellules T car les enfants dénutris tendent à mourir de la rougeole même lorsqu'ils sont capables d'engendrer une réaction d'anticorps normale tant au vaccin atténué qu'à l'infection naturelle. Etant donné donc que la rougeole peut être prévenue et que les enfants y sont particulièrement vulnérables, il conviendrait de n'épargner aucun effort pour établir des programmes effectifs de vaccination contre cette maladie dans les pays en voie de développement.